

**Ministère de L'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique** **République du Mali
Un Peuple – Un But – Une Foi**

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



U.S.T.T-B



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014-2015

THESE N°.....

TITRE

**LES EFFETS INDESIRABLES LIES A LA PRISE
DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES ENFANTS
INFECTES PAR LE VIH AU CESAC DE BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le 20/10/2015

devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Par Fatoumata Tognès MAGASSOUBA

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr. Sounkalo DAO

Membres : Dr. Mamadou TRAORE

Dr. Yacouba Aba COULIBALY

Co. Directeur : Dr Aboubacar ALASSANE OUMAR

Directeur: Pr. Boubacar TOGO



AU NOM DE DIEU, LE TOUT MISÉRICORDIEUX, LE TRÈS
MISÉRICORDIEUX

Louange à DIEU, révélateur des livres saints et du noble coran, seigneur des cieux et de la terre qui m'a donné la force, le courage mais aussi et surtout la santé pour mener à terme ce travail.

Et que la paix de DIEU, son salut ainsi que sa grâce et ses bénédictions soient sur notre Maître et Prophète Muhammad (PBDL), sur sa famille, sur ses compagnons et sur tous ceux qui le suivent sincèrement jusqu'au jour de la résurrection.

Au Prophète Muhammad :(paix et salut de Dieu sur lui)

Paix et bénédictions sur le Prophète serviteur de Dieu le Miséricordieux.

Je dédie ce travail à ma mère feu NAFISSATOU DIARRA

Tu as beaucoup souffert pour moi par amour, et aujourd'hui est un grand jour même si tu n'es plus parmi nous physiquement, tu restes présente à jamais au fond de mon cœur au moment de me voir réussir ma carrière universitaire. Si j'étais maître du temps, j'aurais prolongé tes jours parmi nous; mais devant la volonté et la puissance du bon Dieu, je ne suis rien. Ton souci a toujours été de me voir réussir dans les études que tu as tant aimées. Saches que je ne t'oublierais jamais, maman, pour tout ce que tu as pu faire pour moi. Mais, comme les Bambaras le disent « les bonnes sauces ne durent pas dans la casserole ». Mais rien n'est perdu, car l'arbre que tu as entretenu, jusqu'à tes derniers jours, a grandi. Les mots me manquent pour qualifier toute l'affection que je garde pour toi, toi qui m'as mis au monde, qui me caressais avec des mots doux et qui m'a guidé les pas jusqu'à tes derniers jours. Maman je t'aime bien. Que ce travail réponde à toutes tes aspirations car il est aussi le tien.

Dors en paix, très chère mère! Que la terre te soit légère et qu'Allah le tout puissant t'accueille dans son paradis ! Amen !

Remerciements

A mon père Moriba MAGASSOUBA

Tu as préféré nous inscrire tous à l'école sans exception ; que nous ayons ce privilège d'être instruits. Tu as été mon premier encadreur tu as toujours été là pour moi. Père grâce au tout puissant à ton dévouement et à ta détermination me voilà au terme de ce travail. Puisse dieu me donner la force la chance et le temps de te témoigner toute ma reconnaissance.

Tu as inculqué à nous la cohésion le travail le partage la justice et l'équité. Ce travail est surtout le tien. Aussi, pour toujours, je me rappellerais tes sages conseils. Que le Tout puissant me guide les pas pour que tu puisses continuer à être fier de moi.

A mon Cher Mari Dr. M TOURE

Je n'oublierai jamais ton accompagnement jusqu'au terme de ce travail. C'est grâce à ton abnégation, à ta persévérance et ton imagination féconde que je suis parvenue au terme de ce travail qui représente un rêve enfin réalisé. Je te remercie infiniment pour toute ta contribution à la réalisation de cet œuvre si magnifique qui contribuera certainement à l'atteinte de nos objectifs communs. Je te souhaite bon retour au pays après de si longs mois d'absence.

Qu'Allah, nous guide les pas. Amen !

A ma tante Salimatou TRAORE et à mes frères Moussa, Cheick et Mohamed ainsi qu'à ma sœur AWA

Vous êtes pour moi la raison, pour laquelle je me suis toujours accrochée dans la vie et persévérée dans tout ce que j'entreprends.

Sans votre amour et votre soutien qui ne m'ont jamais fait défaut je n'aurais sûrement pas pu arriver à bout de ce travail ainsi qu'aux épreuves de la vie merci pour tout puisse Dieu me priver de tout ce dont je n'oserai vous offrir. Particulièrement toi **Mohamed** qui m'a accompagné tout le long du processus d'élaboration de ce document. Je pense à tout instant à ta rigueur et à ton honnêteté dans ce travail ; vraiment les mots me manquent ici pour t'exprimer ma gratitude.

Recevez ici chers Tante, frères et sœur mes sincères remerciements.

A ma grand-mère Hawa TRAORE, mes tantes Aya DIARRA, Djènèba DIARRA, Bana DIARRA, Fanta DIARRA, et Ina DIARRA,

Je vous remercie tous et toutes pour votre accompagnement appréciables qui m'a permis d'atteindre ce résultat qui est le votre. Je serais toujours disponible pour vous servir et cela grâce aux bénédictions dont j'aurais toujours besoin.

A mon oncle Dr. Drissa KONE

Grace à toi mon cher oncle, que j'ai pu choisir ce métier qui ennoblit l'homme. Je te dois mes premiers pas dans le métier. Que Dieu te garde longtemps à mes côtés. Mes remerciements les plus mérités.

A Dr Fatogoma Issa KONE

Tous mes sincères remerciements pour ce travail qui est aussi le vôtre.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines

Je vous suis reconnaissante pour votre soutien sur tous les plans, vous incarnez l'image d'une famille à envier, que Dieu préserve le lien de sang qui nous lie.

A mes amis

Ces moments passés avec vous sont gravés à jamais dans ma mémoire. Certes le chemin est encore long mais avec l'aide de Dieu nous parviendrons tous à bout.

Au personnel de l'Unité pédiatrique du CESAC :

Dr M.TRAORE, Mme L. SISSOKO, K.COULIBALY, M.TOGO et tous les autres

Avec vous je me suis toujours senti en famille. Je vous remercie du fond du cœur pour vos soutient et encouragement. Les mots ne suffisent pas pour vous exprimer ma gratitude.

Je remercie l'ensemble du personnel du CESAC pour leur appui et disponibilité durant mon séjour.

À tous les malades atteints de VIH/SIDA

Je vous invite au courage et à l'endurance car ce combat en vaut vraiment la peine. Dans cette vie jalonnée de difficultés l'homme dont la plus noble aspiration est le bonheur, doit par conséquent se dire, qu'il n'y a pas que de succès, de réussites et de joie, mais il y a également des échecs, des peines et des souffrances qu'on doit s'efforcer d'affronter et de surmonter. C'est ce qui fait la grandeur et la force d'un homme.

Enfin de nombreuses personnes qui n'ont pas pu être citées ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, je leur dis merci de tout mon cœur.



A notre Maître et PRESIDENT, Professeur Soukalo DAO :

- ✓ **Professeur titulaire des Maladies Infectieuses et Tropicales**
- ✓ **Chef de Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G**
- ✓ **Chef du Département d'Enseignement et de Recherche (DER) de Médecine et des Spécialités Médicales à la FMOS**
- ✓ **Président de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)**
- ✓ **Directeur Adjoint du programme SEREFO**
- ✓ **Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).**

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse, malgré vos multiples occupations. Nous avons été marqués par votre humilité et votre disponibilité.

Vos suggestions ont énormément contribué à l'amélioration de ce travail.

Permettez-nous, cher Maître, de vous exprimer ici nos vifs remerciements et notre profond respect. Votre discernement et votre facilité à transmettre la connaissance ne sont plus à prouver. Malgré votre grande modestie, vos qualités humaines et professionnelles ne peuvent passer inaperçues.

Recevez ici cher Maître l'expression de notre profonde reconnaissance

Dr Yacouba Aba COULIBALY

- ✓ **Médecin pédiatre au CHU du Gabriel Touré**
- ✓ **Pédiatre responsable de la prise en charge des enfants infectés par le VIH au centre d'excellence pédiatrique du CHU du Gabriel Touré**

Cher Maître,

Accepter de juger ce travail, nous gratifie car vous l'avez fait malgré vos multiples préoccupations. Homme de principe, votre rigueur scientifique est connue de tous. Votre souci du travail bien fait nous a amené à croire à nos propres capacités. Nous voulons en ce jour, vous témoigner l'expression de notre profonde gratitude.

Dr Mamadou TRAORE

- ✓ **Médecin responsable de la Prise en charge pédiatrique au CESAC.**
- ✓ **Prise en charge pédiatriques des enfants infectés par le VIH au CHU Gabriel Touré.**

Cher Maître,

Mes sincères remerciements à vous qui m'avez fait très bonne impression dès les premiers contacts. Votre gentillesse et humanisme, nous ont beaucoup aidés dans la réalisation de ce travail. Par ailleurs, l'esprit d'écoute, la patience, le respect et la compétence sont des vertus que nous avons admirées chez vous, et qui nous serviront tout le long de notre carrière professionnelle.

Permettez-moi de vous adresser nos remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Votre disponibilité et votre rigueur scientifique nous ont été d'une aide capitale. Vos remarques ont été appréciées à leur juste valeur et ont contribué à améliorer la qualité de ce travail. Ce travail est aussi le votre.

Trouvez ici cher Maître l'expression de notre profond respect.

A notre maitre et Directeur de thèse : Professeur Boubacar TOGO :

- ✓ **Maître de conférences à la FMOS,**
- ✓ **Pédiatre et hémato-oncologiste,**
- ✓ **Chef de l'Unité d'oncologie pédiatrique.**

Cher Maître,

Votre abord agréable et votre disponibilité sont sans équivoque.

Votre discernement et votre facilité à transmettre la connaissance ne sont plus à prouver. Malgré votre grande modestie, vos qualités humaines et professionnelles ne peuvent passer inaperçues.

Recevez ici cher Maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

Puisse Dieu vous assister encore longtemps au service et au secours de vos semblables.

Maitre et Co-directeur : Dr Aboubacar Alassane Oumar

- ✓ **Assistant en pharmacologie clinique à la FMPOS.**
- ✓ **Chercheur senior au Programme SEREFO**
- ✓ **Membre de l'international Society of Pharmacovigilance (ISOP)**
- ✓ **Candidat Ph D en Pharmacologie clinique à l'université Paul Sabatier Toulouse III.**

Cher Maître,

Permettez-nous de vous adresser nos remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de codiriger ce travail. Nous avons été séduits par la qualité de vos conseils et votre disponibilité durant ce travail. Rigueur, assiduité et dynamisme au travail sont des valeurs que vous incarnez au quotidien, et qui font de vous un modèle.

C'est l'occasion pour nous de vous signifier notre gratitude pour tout ce que vous avez fait dans le cadre de ce travail. Les mots nous manquent pour mesurer à juste valeur tout ce que vous avez fait. Votre compétence et votre disponibilité n'ont jamais fait défaut pendant tout le processus ayant abouti au résultat auquel nous avons abouti. Ce travail

Trouvez ici cher Maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre gratitude.



ABREVIATIONS

ABC : Abacavir
ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
ARV : Antirétroviraux
AZT: Zidovudine
CD4: lymphocyte T CD4
CDC: Center of Disease Control and Prevention
CMP : Leuco encéphalopathie multifocale progressive
CMV : Cytomégalovirus.
CPK: créatines phosphokinases.
CV : Charge Virale
D4T: Stavudine
DDI: Didanosine
EFV : Efavirenz
EI : Effet Indésirable
ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay
FMOS: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
HTA : Hypertension artérielle
HTLV : Human T-Lymphocyte Virus
IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux
INRT : Inhibiteur nucléotidique de la réserve transcriptase
INNRT : Inhibiteur non nucléotidique de la réserve transcriptase.
INRSP : Institut National de Recherche en Santé Publique
IO: Infection opportuniste.
IP : Inhibiteur de protéase
LPV/r : Lopinavir boosté par le ritonavir
LAV: Lymphadenopathy Associated
LTR: Long Terminal Repeat sequence
NFV: Nelfinavir
NVP: Névirapine
OMS : Organisation Mondial de la Santé.
PCR : Polymerase chain reaction (Réaction en chaine par polymérase)
PEC: Prise en charge
PV/VIH : Personne Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine
PTME : Prevention de la transmission mère-enfant

SIDA : Syndrome Immunodéficience Acquise

SQV : Saquinavir

SIV : Simian Immunodeficiency Virus

TARV : Traitement Antirétroviraux

3TC: Lamivudine

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

JO: à l'inclusion

J15: suivi au 15^{ème} jour

M1: suivi à un mois

M3: suivi à trois mois

M6: suivi à six mois



SOMMAIRE

I.INTRODUCTION.....	2
II.OBJECTIFS.....	5
III.GENERALITES.....	7
IV.METHODOLOGIE.....	54
V.RESULTATS.....	62
VI.COMMENTAIRES ET DISCUSSION :.....	75
VII.CONCLUSION.....	81
VIII.RECOMMANDATIONS :.....	82
IX.REFERENCES ET BIBLIOGRAPHIE.....	84
ANNEXES.....	92



*LISTE DES
TABLEAUX ET
FIGURES*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Légende de la figure 1 avec commentaires.....	
Tableau II : Classification OMS du déficit immunologique lié au VIH	
Tableau III : Liste des ARV retenus au Mali	
Tableau IV : Critères immunologique d'initiation du traitement antirétroviral.	
Tableau V Substitution en cas de toxicité ou de contre indication.....	
Tableau VI : Critères immunologique d'initiation du traitement antirétroviral.	
Tableau VII : Substitution en cas de toxicité ou de contre indication.....	
Tableau VIII : Classification des effets indésirables.....	
Tableau IX : Imputabilité intrinsèque.....	
Tableau X : Répartition des enfants selon l'âge.....	
Tableau XI : Répartition des enfants selon le poids à l'inclusion.....	
Tableau XII : Répartition des enfants selon le taux des CD4 au moment des effets indésirables.....	
Tableau XIII : Répartition des enfants selon la charge virale plasmatique au moment des effets indésirables.....	
Tableau XIV : Répartition des enfants selon le schéma thérapeutique.....	
Tableau XV: Répartition des enfants selon le nombre de prise par jour.....	
Tableau XVI : Répartition des enfants selon le traitement prophylactique d'infections opportunistes.....	
Tableau XVII : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type le niveau de l'observance.....	
Tableau XVIII : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type l'allergie.....	
Tableau XIX: Répartition des enfants selon les effets indésirables de type réactions cutanées.....	
Tableau XX : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type nausées.	
Tableau XXI : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type vomissements.....	
...	
Tableau XXII : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type dysphagie.....	
Tableau XXIII : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type diarrhée.....	
Tableau XXIV : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type Cérébelleux.....	

Tableau XXV : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type humeur

Tableau XXVI : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type Myalgies.....

Tableau XXVII : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type fièvre.

Tableau XXVIII : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type l'hémoglobine.....

Tableau XXIX : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type transaminases.....

Tableau XXX : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type créatininémie.....

Tableau XXXI : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type hypoglycémie.....

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des enfants selon le sexe.....

Figure 2 : Le cycle du VIH.....

Figure 3 : Chronogrammes de mise en œuvre des activités : Diagramme de Gantt



INTRODUCTION

I. INTRODUCTION :

Depuis sa première description jusqu'au jour d'aujourd'hui la pandémie du sida demeure un problème de santé publique [1]. Selon les estimations, 26 millions de personnes vivant avec le VIH dans les pays à revenu faible ou moyen remplissent les critères de nouvelles directives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour recevoir un traitement antirétroviral (TAR) alors qu'elles n'étaient que 16,7 millions, selon les recommandations de 2010. L'application des nouvelles lignes directrices de l'OMS pourrait permettre d'éviter jusqu'à trois millions de décès liés au sida et 3,5 millions de nouvelles infections par le VIH entre 2013 et 2025 [2].

Le nombre d'enfants infectés au VIH en 2007 estimé par l'ONUSIDA indiquent que globalement près de 2,1 millions [1,9 millions - 2,4 millions] d'enfants âgés de moins de 15 ans sont séropositifs, dont 90% vivent en Afrique sub-saharienne [3].

Au Mali les résultats de l'EDS IV 2006 rapportent que la prévalence de l'infection à VIH était de l'ordre de 1,3 % [4]. La découverte des anti rétroviraux a changé le pronostic de l'infection à VIH qui a passé d'une maladie rapidement fatale à une maladie chronique .Elle a permis la réduction du coup les taux de mortalité et de morbidité liés à cette infection. L'initiative malienne d'accès aux ARV (L'IMAARV) grâce aux ressources de Etat Malien a permis par la gratuité des ARV en 2004 ,l'accès aux traitement à un grand nombre de personnes vivant avec le VIH (PV VIH) et l'amélioration de leur qualité de vie [3]. Les multi thérapies antirétrovirales (ARV) ont considérablement amélioré le pronostic de l'infection à VIH. Parallèlement à l'augmentation de la durée de vie des malades, et à la diminution de la morbidité et de la mortalité liées à cette maladie, des effets indésirables plus ou moins graves apparaissent.

Ces effets indésirables hypothèquent lourdement la qualité de vie des malades et compromettent leur santé. Les ARV permettent d'obtenir une charge virale basse et de maintenir le système immunitaire en élevant le nombre de lymphocytes TCD4+. Ils permettent de réduire la fréquence des complications, améliorer l'état de santé, prolonger la survie des patients [5].

Les connaissances concernant la toxicité associée aux antirétroviraux se sont beaucoup améliorées avec l'accumulation de l'expérience des combinaisons thérapeutiques dispensées aux patients à long terme [6].

Malgré ces succès, les patients sont exposés aux toxicités des molécules antirétrovirales. Les troubles digestifs sont les plus fréquents et les plus précoces. Les atteintes neurologiques peuvent persister et devenir invalidantes. L'hémato-toxicité est dose et durée dépendante [7].

La fréquence globale de ces effets indésirables des ARV dans les essais était estimée à 20 à 80 % selon les associations [7].

En 2005 une étude réalisée chez 300 enfants sous ARV dans le CHU Gabriel Touré a permis de révéler que 35,3% des enfants ont présenté des effets secondaires [8].

En 2010, 30,6% des enfants sous ARV ont présenté des effets secondaires dans une étude réalisée à Ségou à propos de 36 cas [9]. Oumar et al. ont décrits les effets indésirables des antirétroviraux chez les enfants VIH suivis à Sikasso. Ils ont trouvé que 13 enfants avaient des effets indésirables dont un des grades III [10]. Cette étude présente des lacunes par rapport au nombre de cas effets indésirables.

Dans le souci d'améliorer la prise en charge des enfants, nous avons donc jugé nécessaire de réaliser ce travail.



OBJECTIFS

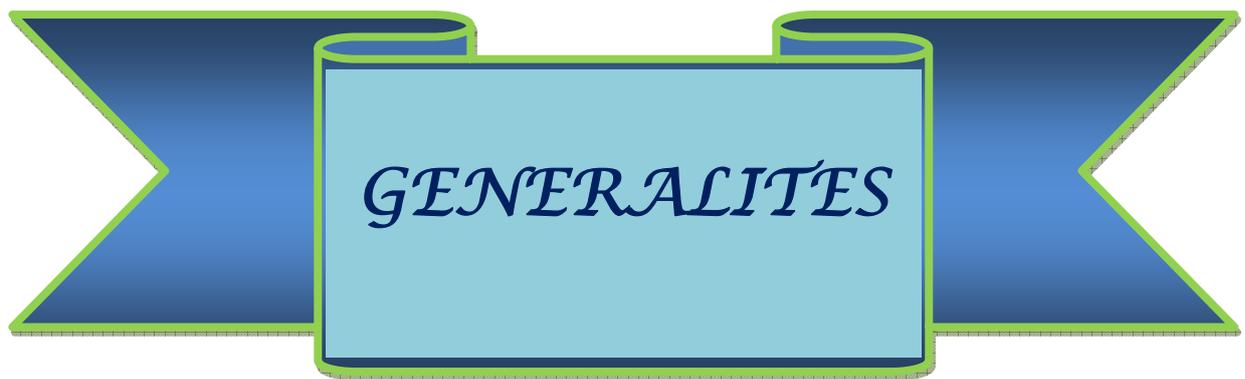
I. OBJECTIFS

2.1. Objectif général :

Evaluer les effets indésirables liés à la prise des antirétroviraux chez les enfants infectés par le VIH au CEASC.

2.2. 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.



GENERALITES

II. GENERALITES

1.1. Historique du VIH [13]

1.1.1. Dans le monde

1.1.1.1. Dates-clés de la découverte et de la prise en charge du VIH

- Fin XIX^e/début XX^e siècle : date probable du passage du SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*) du singe à l'homme, chez lequel il se transforme en VIH.
- 1981 : première description du sida aux USA.
- 1983 : découverte du virus responsable du sida par une équipe de l'Institut Pasteur à Paris (Pr F. Barré-Sinoussi, Pr L. Montagnier).
- 1984 : début de la polémique avec le Pr R. Gallo (USA) sur la « paternité » de la découverte du VIH.
- 1985 : début de la commercialisation des tests VIH.
- 1986 :
 - identification d'un second type de VIH : le VIH-2 ;
 - mise à disposition du 1^{er} traitement ARV : la zidovudine ou AZT.
- 1996 : mise à disposition des ARV de la classe des inhibiteurs de la protéase, qui vont révolutionner le pronostic et la prise en charge de l'infection à VIH dans le cadre des trithérapies (HAART).
- 2000 :
 - début de la mise à disposition des trithérapies dans les pays du Sud suite au congrès international de Durban ;
 - abandon du procès engagé par 39 laboratoires pharmaceutiques contre le gouvernement sud-africain qui avait commencé à fabriquer des génériques

- lancement du programme mondial Access signé par 5 laboratoires pharmaceutiques et 5 organisations mondiales pour mettre à la disposition des pays du Sud des ARV à des prix réduits de 80 à 95 %, permettant d'envisager des coûts annuels de traitement entre 100 et 200 € (contre 1 000 € mensuels dans les pays industrialisés).
- 2008 : attribution du prix Nobel de médecine aux Pr F. Barré-Sinoussi et L. Montagnier pour leurs travaux portant sur la découverte du VIH.

1.1.1.2. Un virus venu du singe

- La théorie la mieux documentée sur l'origine du VIH est celle de la mutation d'un virus d'origine simienne, le SIV, après sa transmission à l'homme (possiblement par consommation de viande de singe contaminée ou morsure par l'animal).
- Cette théorie est étayée par des travaux récents montrant l'existence d'un lien génétique entre le VIH-1 groupe M et le rétrovirus simien SIVcpz hébergé par le chimpanzé, ainsi qu'entre le VIH-1 groupe O et le rétrovirus SIVgor hébergé par le gorille (voir Module 2 pour la classification en groupes du VIH-1).

1.1.1.3. Une épidémie née en Afrique centrale au début du XXe siècle

- Différentes études, notamment sur des tubes de sang ayant été conservés, ont montré avec certitude que le VIH infectait déjà les populations locales dans les années 1950 et qu'il existait même probablement dès le début du XXe siècle.
- La diffusion du virus à travers le monde à partir de petits foyers d'infection locaux a été favorisée par la mondialisation des échanges humains (déplacements en voiture, train, avion) et de marchandises (transport routier).

1.1.2. Au Mali [12]

La prise en charge ARV a débuté en 1998 au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil (CESAC) avec le système de parrainage des patients du sud par ceux du nord.

L'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV) a débuté en novembre 2001 à partir de 3 sites prescripteurs situés à Bamako (l'hôpital du Point G, l'hôpital Gabriel Touré et le CESAC) et d'un laboratoire de référence, l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP).

De 2001 à 2007, plusieurs évènements ont marqué la lutte contre le Sida au Mali :

- De 2001 à 2004, la mise à disposition de fonds nationaux, permettant le financement massif de médicaments antirétroviraux.
- En Avril 2004, la déclaration de politique nationale, faisant du Sida une priorité nationale.
- En 2004, l'élaboration du plan sectoriel du VIH et du Sida du Ministère de la Santé et de l'hygiène publique permettant la décentralisation des soins aux régions et aux cercles;
- En Juillet 2004, la lettre circulaire N° 1118/MS/S-G instaurant la gratuité des soins et des ARV.
- En Mars 2005, le décret N°05 147 P-RM instaurant la gratuité des soins, des ARV, des médicaments IO et du suivi biologique permettant l'accès de la prise en charge aux plus démunis.
- En Janvier 2006, l'élaboration de la Politique et des Protocoles de prise en charge antirétrovirale des PVVIH, fixant les normes de traitement.
- En Avril 2008, première révision du document de politique et des protocoles de prise en charge des PV VIH.

- En Novembre 2013, seconde révision du document de politique et des protocoles de prise en charge des PV VIH.
- Au 31 décembre 2012, 85 sites de traitement et 347 sites PTME étaient fonctionnels sur toute l'étendue du territoire malien.

1.2. Virus de l'immunodéficience humaine [8]

1.2.1. Classification des rétrovirus

Le VIH appartient à la famille des rétrovirus. Cette famille recouvre toute particule virale possédant une transcriptase inverse [24]. Elle est divisée en trois sous-groupes selon les critères de pathogénie et les paramètres génétiques : Ce sont les oncovirus, les lentivirus et les spumavirus.

Le VIH fait partie du sous-groupe des lentivirus. Ces virus provoquent des maladies à évolution lente [24].

1.2.2. Structure des VIH

Les rétrovirus VIH1 et VIH2 sont produits par bourgeonnement à la surface des cellules infectées. Le virus possède une enveloppe, une nucléocapside dense, excentrée, quelquefois en forme de trapèze ou de barreau.

1.2.3. Génome viral : Organisation génétique :

Le génome des rétrovirus est constitué d'au moins trois régions appelées *gag*, *pol* et *env*. La région *gag* code pour les antigènes de la nucléocapside, la région *pol* code pour les enzymes nécessaires à la réplication, la région *env* code pour les protéines de surface du virion [25]. Une même séquence de taille variable (LTR) est présente à chaque extrémité de l'ADN proviral.

En plus des trois gènes classiques, il existe deux régions entre *pol* et *env*, puis à la suite de *env*, qui contiennent au moins six gènes viraux supplémentaires dénommés *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* et *nef*. Ils sont impliqués dans les phénomènes de régulation de l'expression des protéines virales et par là même, de la multiplication du virus.

1.2.4. Génome viral : Variabilité génétique des VIH [8]

L'organisation génétique des VIH1, VIH2, et du SIV est similaire [25]. Mais le gène *vpu* est absent dans le VIH2 et le SIV. Tandis que le gène *vpx* est présent dans le VIH2 et le SIV et n'existe pas dans le VIH1. Les variations génétiques entre les deux types de virus humains sont prédominantes dans la région.

Le VIH1 est classé en 3 groupes distincts : **M, N, O** [25] [27].

- **M** : (majoritaire) regroupe au moins 9 sous-types désignés de A à J. Le sous-type C est majoritaire au niveau mondial et le sous-type B est prédominant en France.
- **O** : (outlier) est rare, mais présent au Cameroun et au Gabon [24].
- **N** : a été identifié au Cameroun. Des phénomènes de recombinaison génétique chez des sujets co-infectés par des sous-types VIH1 distincts sont également à l'origine de nouveaux virus recombinants.

Le VIH2 est classé en sous-types génétiques distincts. L'infection VIH2 résulterait d'une introduction chez l'homme d'un SIV de mangabé dans le passé [25].

Les rétrovirus ont une diversité génétique et cela constitue un des obstacles à l'élaboration d'un vaccin efficace [24].

1.2.5. Cycle de réplication du VIH [15] [25].

La première étape de ce cycle correspond à l'absorption et à la pénétration du virus dans la cellule. La seconde étape comporte plusieurs phases : la synthèse de l'ADN pro viral résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse et l'intégration de l'ADN pro viral au génome de la cellule hôte. Les étapes suivantes conduisent à l'expression des nouvelles particules virales.

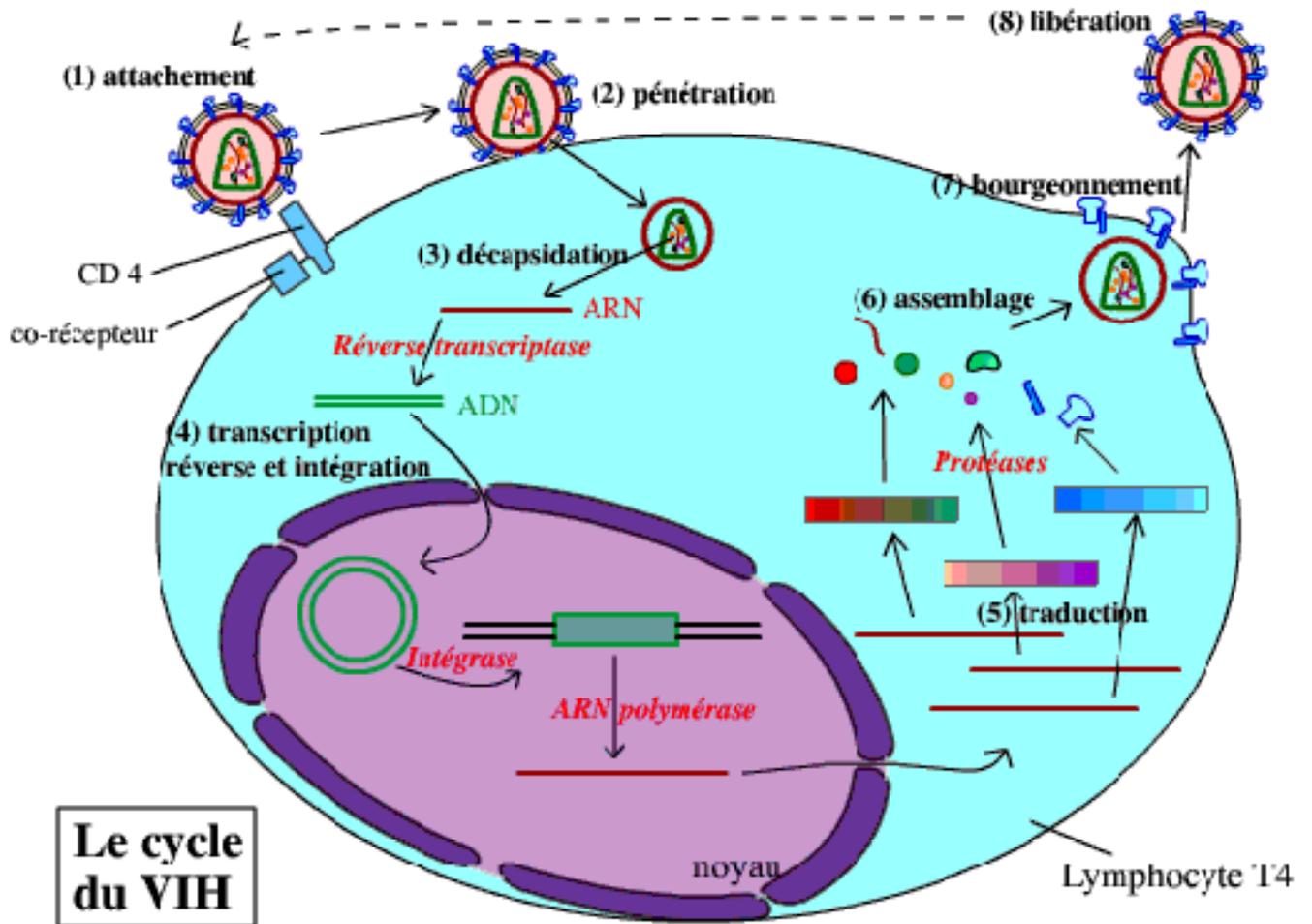


Figure I: Le cycle du VIH

Tableau I : Légende de la figure 1 avec commentaires

<p>(1) Attachement Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un corécepteur).</p>	<p>(5) traduction Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus</p>
<p>(2) pénétration Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.</p>	<p>(6) assemblage Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associés pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte</p>
<p>(3) décapsidation Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.</p>	<p>(7) bourgeonnement Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).</p>
<p>(4) réverse transcription et intégration Grâce à la réverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.</p>	<p>(8) libération Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4</p>

1.2.6. Cellules cibles du VIH

Ce sont des cellules qui expriment à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs (CXCR4 et CCR5). Il s'agit des lymphocytes T CD4 + helper, les

monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de langherans, et les cellules microgliales du cerveau.

Dans d'autres cellules, les virus sont simplement emprisonnés sans se répliquer. C'est le cas des cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions.

1.3. Histoire naturelle de l'infection à VIH

L'histoire naturelle de l'infection à VIH correspond à l'évolution spontanée de la maladie, c'est-à-dire à l'ordre habituel et prévisible dans lequel apparaissent ses différentes manifestations (cliniques, biologiques et immunologiques) en l'absence de traitement.

1.3.1. Infection à VIH : une évolution spontanée en 3 phases

1.3.1.1. Phase de primo-infection

- Elle fait suite au premier contact avec le virus et dure de 2 à 6 semaines.
- La réplication virale est intense : chaque jour, 1 à 10 milliards de nouveaux virus sont produits et autant de lymphocytes CD4 sont détruits.
- Du fait de l'intensité de la réplication virale, l'infectiosité est maximale, avec un risque de transmission du VIH très élevé.
- Au début :
 - il existe une réduction du nombre de lymphocytes CD4, car les lymphocytes détruits ne sont pas encore remplacés par de nouveaux produits par les organes lymphoïdes ;
 - les anticorps anti-VIH dans le sang ne sont pas encore détectables ; c'est la fenêtre sérologique, pendant laquelle les personnes infectées par le VIH peuvent transmettre le virus tout en ayant une sérologie négative.

- Après les 3 premières semaines, des anticorps anti-VIH apparaissent et la sérologie VIH devient positive.

1.3.1.2. Phase chronique de latence clinique, avec séropositivité

- Elle est de durée variable, de 2 ans jusqu'à plus de 15 ans.
- Grâce au système immunitaire, la réplication virale est plus faible que pendant la primo-infection, mais elle est continue (pas de latence avec inactivité virologique).
- L'infection est asymptomatique, sans manifestation clinique.
- La sérologie VIH est positive car les anticorps anti-VIH sont présents à ce stade en quantité suffisante pour être détectés.

1.3.1.3. Phase symptomatique, avec apparition d'IO

- Elle dure de quelques mois à plusieurs années ;
- La réplication virale est moins freinée par le système immunitaire et, par conséquent, réaugmente ;
- Le nombre de lymphocytes CD4 diminue de façon importante car leur production par les organes lymphoïdes ne compense plus la destruction liée à la réplication virale ;
- Le déficit immunitaire s'accroît, ce qui entraîne l'apparition d'IO définissant le stade SIDA de l'infection à VIH.

1.3.2. Charge virale et taux de lymphocytes CD4 :

Les 2 marqueurs biologiques de l'évolution infectieuse :

- L'histoire naturelle de l'infection à VIH peut être comparée à l'avancée d'un train roulant vers un ravin :
 - le ravin symbolise le déficit immunitaire profond associé au stade terminal de l'infection ;
 - la vitesse à laquelle le train avance vers le ravin correspond à la

charge virale;

- la distance qui sépare le train du ravin correspond au taux de CD4 ;
 - plus la charge virale est élevée, plus le train avance rapidement vers le ravin ;
 - plus le taux de lymphocytes CD4 est bas, plus la distance jusqu'au ravin est courte et plus le train arrivera vite au ravin.
- Charge virale et taux de lymphocytes CD4 sont les 2 paramètres biologiques témoignant de l'évolution de l'infection à VIH :
 - plus la charge virale est élevée et le taux de lymphocytes CD4 abaissé, plus l'infection évolue rapidement ;
 - par conséquent, mieux vaut faire le diagnostic d'infection à VIH au début de l'évolution, lorsque l'immunité est encore peu diminuée (loin du ravin), car c'est à ce stade qu'il reste largement du temps pour décider d'un traitement qui permettra de freiner la progression de la maladie (de façon à ce que le train s'arrête le plus loin possible du ravin).

1.4. Modes de transmission du VIH chez l'enfant [12]

1.4.1. Transmission mère-enfant ou verticale

C'est la première voie de contamination chez l'enfant. En l'absence de prévention le taux de transmission représente 20-25% pour le VIH1 et 1-4% pour le VIH2. Sans traitement, les facteurs de risques ont été identifiés :

- In utéro, le virus peut passer la barrière placentaire dès la 15^{ème} semaine de vie fœtale. L'absence de mortalité néonatale et la normalité des paramètres immunologiques à la naissance pour les nouveaux nés infectés peuvent suggérer un passage plus tardif du virus. Le risque de transmission est accru lorsque le taux de CD4 est

bas et la charge virale élevée chez la mère. Cela dépend du niveau de charge virale >10.000 copies /ml et du déficit immunitaire avec $CD4 < 200$.

- Pendant l'accouchement, le mode d'accouchement ne modifie pas le risque de transmission malgré la détection du virus dans les glaires cervicales. Les principaux facteurs de risque obstétricaux sont : la rupture prolongée de la poche des eaux, l'accouchement prématuré, la chorio-amnionite.
- Au cours de l'allaitement, le risque de transmission materno-foetale varie entre 10-15% en fonction de l'état immunitaire virologique maternel et de la durée de l'allaitement.

Dans l'enquête périnatale française, le taux de transmission mère-enfant varie entre 1-2% sous traitement. Cela est dû à une prise en charge tardive un accouchement prématuré, un défaut d'observance, un test initial négatif ou une contamination durant la grossesse.

Des cas de transmission materno-foetale sous traitement ARV en France sont observés. Les taux sont les suivants :

- 6% avec une monothérapie à base AZT, 1,6% avec une bithérapie (AZT+3TC),
- 1% en cas de trithérapie associant un inhibiteur de protéase.

1.4.2. Transmission par transfusion sanguine

La contamination chez les hémophiles et les transfusés est due à l'utilisation des facteurs de coagulation, et des produits extraits du sang ou du sang total. Le dépistage obligatoire des anticorps anti-VIH pour tout don de sang a considérablement diminué le risque de contamination par transfusion. Il persiste toutefois un risque lorsque le donneur est encore séronégatif, si la contamination est récente (6 semaines). Lors de la transfusion des produits labiles tels que les

composants cellulaires, il ya un risque de contamination, car il est impossible de traiter ces produits. Ce mode de transmission représente 3 à 6% des cas pédiatriques.

1.4.3. Transmission par voie sexuelle

C'est une voie de contamination peu courante chez l'enfant. De rares cas dus à des abus sexuels ont été décrits. Cependant chez les adolescents infectés la transmission a été retrouvée dans un tiers des cas. Dans nos pays où le premier rapport sexuel est de plus en plus précoce, l'augmentation de la transmission sexuelle est à craindre.

1.4.4. Autres

Circoncision, excision, percée d'oreilles, matériels médicaux souillés.

1.5. Classification OMS révisée pour les enfants et les nourrissons [12]

Enfants de moins de 15 ans ayant une infection VIH confirmée :

- ✓ Chez les enfants > ou = 18 mois : confirmée par sérologie VIH
- ✓ Chez les enfants < 18 mois : confirmée par tests virologiques ou Ag P24

Stade 1

- ✓ Asymptomatique
- ✓ Lymphadénopathie généralisée

Stade 2

- ✓ Hépatosplénomégalie
- ✓ Prurigo ;
- ✓ Dermatite séborrhéique ;
- ✓ Infection extensive à papillomavirus humain ;
- ✓ Infection extensive à molluscum contagiosum ;
- ✓ Infections fongiques des ongles ;
- ✓ Ulcérations orales récidivantes ;
- ✓ Erythème gingival linéaire ;

- ✓ Perlèche ;
- ✓ Hypertrophie parotidienne ;
- ✓ Zona ;
- ✓ Infections chroniques ou récidivantes des voies aériennes (otite moyenne, otorrhée, sinusite)

Stade 3

- ✓ Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examens simples :
 - Malnutrition modérée inexpliquée répondant mal à la prise en charge standard ;
 - Diarrhée persistante inexpliquée de 14 jours ou plus ;
 - Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou constante) de plus d'un mois ;
 - Candidose orale (en dehors de la période néonatale) ;
 - Leucoplasie chevelue de la langue ;
 - Gingivite/périodontite aiguë ulcéro nécrosante ;
 - Tuberculose pulmonaire ;
 - Pneumonie bactérienne sévère récidivante ;
- ✓ Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé ;
 - Affection pulmonaire chronique associée au VIH incluant une atteinte des petites voies aériennes à type de bronchectasie ;
 - Pneumonie interstitielle lymphoïde ;
 - Anémie inexpliquée (<8 g/dl) et/ou neutropénie (<1000/mm³) et/ou thrombocytopénie (<50 000 /mm³) pendant plus d'un mois) ;

Stade 4

- ✓ Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examens simples :

- Syndrome cachectique ou malnutrition sévère inexpliqués ne répondant pas correctement à un traitement adapté ;
- Pneumonie à Pneumocystis ;
- Infections bactériennes récurrentes présumées sévères (ex. empyème, pyomyosite, infection osseuse ou articulaire, méningite, à l'exclusion des pneumonies) ;
- Herpès chronique (orolabial ou cutané d'une durée de plus de un mois) ;
- Tuberculose extra pulmonaire ;
- Sarcome de Kaposi ;
- Candidose de l'œsophage ;
- Toxoplasmose cérébrale (en dehors de la période néonatale) ;
- Encéphalopathie à VIH ;
- ✓ Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé :
 - Infection à cytomégalovirus (rétinite ou d'un organe autre que le foie, la rate ou les ganglions ; début à un mois ou plus) ;
 - Cryptococcose extra pulmonaire y compris méningite ;
 - Mycose disséminée (ex: histoplasmosse, coccidioidomycose, pénicilliose, etc.) ;
 - Cryptosporidiose et Isosporose ;
 - Infection disséminée à mycobactéries atypiques ;
 - Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons ;
 - Infection herpétique viscérale ;
 - Fistule rectale acquise associée au VIH ;
 - Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellule B) ;
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive ;
 - Cardiomyopathie ou néphropathie associé.

Tableau II : Classification OMS du déficit immunologique lié au VIH [12]

Déficit immunitaire associé au VIH	Age de l'enfant			
	≤ 11 mois	12 – 35 mois	36 – 59 mois	≥ 5ans
Non significatif	> 35%	> 30%	> 25%	> 500 mm ³
Modéré	30 - 35%	25 - 30%	20 - 25%	350 – 499 mm ³
Avancé	25 – 30%	20 - 25%	15 - 20%	200 - 349 mm ³
Sévère	< 25%	< 20%	< 15%	< 200 mm ³ ou <15%

1.6. Diagnostic du VIH et du sida chez l'enfant [12]

1.6.1. Diagnostic du VIH

- Chez les enfants âgés de plus de 18 mois

Le diagnostic est établi sur la base de 2 tests sérologiques positifs selon les mêmes modalités que chez les adultes.

- Chez les enfants de moins de 18 mois

Chez les enfants de moins de 18 mois, les tests sérologiques ne permettent pas d'affirmer l'infection à VIH mais déterminent l'exposition au VIH. La démarche diagnostique dépendra alors de la disponibilité des tests virologiques.

- Tests virologiques disponibles

Le diagnostic d'infection est établi sur la base de 2 tests positifs réalisés sur 2 échantillons différents, à partir de 4 à 6 semaines d'âge.

Chez les enfants sous allaitement maternel, les tests devront être réalisés 6 semaines après l'arrêt de l'allaitement.

Les tests recommandés sont le test ADN du VIH sur échantillon de sang total ou sur gouttes de sang desséché (DBS) ou le test ARN du VIH dans le plasma ou sur gouttes de sang desséché.

Chez le nourrisson dont le premier test virologique donne un résultat positif, il est vivement recommandé de commencer sans tarder un TAR et de prélever parallèlement un second échantillon pour confirmer le résultat positif du premier test virologique. Il ne faut pas retarder le TAR ; un début immédiat du TAR permet de sauver la vie des nourrissons infectés par le VIH.

L'absence d'infection est établie sur la base de deux tests PCR négatifs sur deux prélèvements.

En cas de discordance entre les deux tests, un troisième test PCR est indiqué sur un autre prélèvement.

Chez les enfants sous alimentation de remplacement le diagnostic de confirmation d'une séronégativité se fait un mois après la première PCR.

IL est fortement recommandé que les nourrissons dont l'exposition au VIH est inconnue ou douteuse, vus dans un centre de santé aux environs de la naissance ou à la 1ère consultation post natale (habituellement à 4 – 6 semaines) ou autre visite de santé de l'enfant, aient une détermination de leur statut d'exposition au VIH.

Les nourrissons exposés doivent faire un test sérologique aux environs de 9 mois (ou au moment de la dernière visite pour la vaccination). Ceux dont le résultat est positif à 9 mois doivent bénéficier d'un test virologique pour identifier les nourrissons infectés qui ont besoin d'un traitement ARV.

Les nourrissons malades présentant des signes ou symptômes suggestifs d'une infection à VIH doivent faire une sérologie ; si elle est positive, faire un test

virologique. Il est aussi recommandé de tester les enfants ayant une malnutrition ou une tuberculose.

Chez les nourrissons ou enfants allaités, il est fortement recommandé de ne pas arrêter cet allaitement pour la qualité d'un test diagnostique VIH.

- **Tests virologiques non disponibles**

Lorsque les tests virologiques ne sont pas accessibles, le diagnostic présomptif d'infection à VIH sévère doit être évoqué chez un nourrisson ayant deux tests sérologiques VIH positifs associés à :

- ✓ un des signes du stade IV OMS (Pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, cryptococcose, cachexie ou malnutrition sévère, maladie de kaposi, tuberculose extra pulmonaire) ou
- ✓ au moins deux des signes suivants: muguet, pneumonie sévère, septicémie.

Le décès maternel récent lié au VIH, une infection opportuniste sévère liée au VIH chez la mère, un taux de lymphocytes T CD4 < 20 % chez le nourrisson sont aussi en faveur du diagnostic présomptif du VIH.

Il est nécessaire de confirmer le diagnostic clinique présomptif d'infection à VIH le plus tôt possible (test virologique). A défaut, Ce diagnostic présomptif devra être confirmé par des tests sérologiques, à partir de 18 mois d'âge.

1.7. Traitement antirétroviral [8]

1.7.1. Buts

- Réduire la charge virale au maximum et de façon durable
- Restaurer l'immunité
- Diminuer l'émergence des résistances.

1.7.2. Mécanisme d'action :[12]

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

Ils agissent au stade précoce de la réplication virale.

Ils bloquent la transformation de l'ARN viral en ADN par inhibition de la transcriptase inverse.

Il existe deux classes d'inhibiteurs de la transcriptase inverse :

- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

✓ **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :**

Ils sont dérivés des nucléosides naturels et sont actifs sur le VIH1 et le VIH2.

Ils sont considérés comme des prodrogues, car ils sont triphosphorylés par les enzymes cellulaires en métabolites actifs analogues aux nucléotides naturels afin, d'être incorporés à la transcriptase inverse dans l'ADN proviral en formation.

Sous cette forme triphosphorylée, ils inhibent la transcriptase inverse par inhibition de l'élongation de l'ADN en se substituant aux nucléotides normaux.

Leur demi-vie est courte.

✓ **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :**

Ils sont de structure et de chimie différente des analogues nucléosidiques. Ils sont actifs sur le VIH1 et sont inactifs sur le VIH2. Ils ne sont pas des prodrogues et ne sont pas triphosphorylés comme les INTI. Ils inhibent la transcriptase inverse du VIH-1 par liaison directe en perturbant le site catalytique de l'enzyme. Leur demi-vie est longue. Ils sont presque exclusivement métabolisés par le foie.

1.7.2.1. Les inhibiteurs de protéase

Ils agissent au stade tardif de la réplication virale. Ils sont actifs sur le VIH1 et le VIH2 et sont directement actifs sans passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire.

Ils agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action de la protéase. L'accès de la

molécule au site actif de la protéase nécessite que des précurseurs polypeptidiques aient été préalablement synthétisés par les cellules ayant intégré l'ADN proviral.

L'inhibition de cette étape clé de la réplication virale conduit à la production de virions défectifs qui sont incapables d'infecter de nouvelles cellules.

1.7.3. Les molécules antirétrovirales chez l'enfant [12]

1.7.3.1. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

Zidovudine (AZT) : Retrovir

Présentation: gélules: 100 et 250 mg; comprimé: 300 mg; solution buvable : 100mg/10ml goût fraise

Posologie:-Nouveau-né : 4 mg/kg x 2/J toutes les 8 heures à débiter 6 à 12 heures après la naissance et à poursuivre pendant la semaine (6 semaines si la mère n'a pas reçu d'ARV pendant le travail).

Enfant de plus de 3 mois: 5 mg/kg en 3 prises par jour ou 7,5mg/kg à 10mg/kg en 2 prises par jour. -Max : 13 ans : 180 mg /m 2 x 2 /j 300mg=30ml x 2/J

Métabolisme et Elimination: l'AZT est métabolisée au niveau du foie et éliminée par le rein.

Demie vie plasmatique: 1,1 heure

Effets secondaires: Hématologiques (anémie, leuconéutropénie), myalgies, céphalées, insomnie, nausées, vomissements, hépatomégalie, stéatose hépatique, hyperpigmentation de la peau et surtout des ongles (en rayures), acidose lactique.

Contre-indications: Taux d'hémoglobine inférieur à 7,5 g/dl, et polynucléaires neutrophiles inférieurs à 750/mm³.

Didanosine (DDI): Videx

Présentation: Comprimés de 25, 150, 200 mg (croquer ou diluer dans l'eau)
Gélule gastro résistante : 125, 200, 250, 400 mg, Goût mandarine à jeun, Poudre pour solution buvable 2 a 4 g/flacon 1 ml=10 mg

Posologie: .Enfant= 5mg/kg/2prises/jour.

10mg/kg/1prise /jour, 120 mg/m² x 2 /j ou 240mg/m² x 1/j

Dose max : 13 ans ou >60 kg : 200mg x 2 /j ou 400mg x 1 /j

Métabolisme et Elimination: la ddi est métabolisée au niveau hépatique et éliminée par le rein

Demie vie plasmatique: 1,6 heure

Effets secondaires: pancréatite, neuropathies périphériques, altération de la fonction hépatique, hépatomégalie, stéatose hépatique, troubles digestifs (ballonnement et crampes abdominales, diarrhée modérée), acidose lactique, hyperuricémie, xérostomie.

Contre-indications: Hypersensibilité, association DDI-D4T est toxique

Conservation : Réfrigérateur Repas : à jeun

Lamivudine (3 TC): Epivir

Présentation: solution buvable: 10 mg=1ml Goût fraise banane

Posologie: compriùmé 150 mg

- Enfant >30j = 2mg/kg 2fois/Jour
- Enfant < 30j = 4mg/kg 2fois/Jour

Métabolisme et Elimination: le 3 TC est métabolisé au niveau du foie et éliminé par le rein, l'absorption digestive est de 80-86 %.

Demi-vie plasmatique : 3-6 heures

Effets secondaires: asthénie, nausée, et une élévation des transaminases, peu fréquents et peu sévères, mais pancréatite et neuropathie périphériques ;

réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt, hyperlactatémie artérielle, acidose lactique avec défaillance multiviscérale pouvant aboutir au décès

Contre-indications: hypersensibilité, éviter l'association 3TC et DDC.

Abacavir (ABC): Ziagen

Présentation: solution buvable 20 mg/ml Goût fraise banane

Posologie: Enfant : 8mg/kg en 2 prises /jour, < 16 ans ou < 37,5kg

Dose max : 300 mg x 2 /j

Métabolisme et Elimination : il est métabolisé au niveau du foie et éliminé par le rein

Demi-vie plasmatique: 1-2 heures

Effets secondaires: risque d'intolérance cutanée avec rash, lésions muqueuses et d'intolérance systémique avec fièvre, céphalées, diarrhée, myalgie cytolysé hépatique, pancytopénie

Contre-indications: hypersensibilité, insuffisance hépatique, insuffisance rénale.

Tenofovir(TDF) : Viread

Présentation : Le fumarate de ténofovir disoproxil est une prodrogue et un ester hydrosoluble rapidement transformé, in vivo, en ténofovir. Comprimés pelliculés en forme de triangle, de couleur blanche, de 8,5 mm de diamètre, portant, sur une face, « GILEAD » et sur l'autre face, « 150 ».

Posologie : 8mg/kg, 1 comprimé par jour.

Métabolisme et Elimination : Les études in vitro ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450. Par ailleurs, à des concentrations bien plus élevées (environ 300 fois) que celles observées in vivo, le ténofovir n'a pas entraîné in vitro d'inhibition du métabolisme des médicaments métabolisés par chacune des principales isoformes du CYP450 humain, impliquées dans la biotransformation des médicaments (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 et CYP1A1/2). Le

ténofovir est principalement éliminé par voie rénale, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 à 80% de la dose excrétée se retrouvant sous forme inchangée dans l'urine après administration intraveineuse. La clairance totale a été estimée à environ 230 ml/h/kg (environ 300 ml/min). La clairance rénale a été estimée à environ 160 ml/h/kg (environ 210 ml/min), ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cette mesure montre que la sécrétion tubulaire active représente une part importante de l'élimination du ténofovir.

Demi-vie plasmatique : Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.

Effets secondaires : De rares cas d'effets indésirables de type atteinte rénale, insuffisance rénale et tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), des troubles gastro-intestinaux légers à modérés, des cas d'acidose lactique, d'hépatomégalie sévère avec stéatose et de lipodystrophie ont été associés au fumarate de ténofovir disoproxil

Contre indication : Insuffisance rénale, enfants âgés de moins de 8 ans.

1.7.3.2. Les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

Nevirapine (NVP): viramune

Présentation: solution buvable 10mg /ml, Comprimé 200mg (sécable/écrasable)

Posologie : Nouveau-né : 1 dose orale de 2mg/kg au cours des 72 premières heures de vie

Début : ½ dose Max : 400mg=40ml/j

Enfant : < 8 ans=4mg/kg/1f /J pendant 15J ; puis 7mg/kg/2f/J ; 120mg/m² x2 /J

Enfant : >8 ans=4mg/kg/1f /J pendant 15J ; puis 4mg/kg/2f/J; 200mg/m² x2 /J

Métabolisme et Elimination: elle est métabolisée au niveau du foie par le cytochrome p450 et éliminée à 80 % par le rein. L'absorption digestive est supérieure à 90 %.

Demi-vie plasmatique: 20-40 heures

Effets secondaires: rashes cutanés: Steven Johnson (3 premières semaines), fièvre, nausées, vomissements, céphalées, hépatite.

Contre-indications: hypersensibilité, insuffisance hépatique ou rénale.

Efavirenz : Stocrin, Sustiva

Présentation: Sirop : 1ml=30mg Goût acceptable, Gélule de 50, 100, 200 et 600mg

Posologie: A partir de 3 ans : 6-20ml/prise 1f/J Max : 600mg=40ml/j=40kg

Métabolisme et Elimination: métabolisé au niveau du foie par le cytochrome p et éliminé à 80 % par le rein. L'absorption digestive est supérieure à 50-60 %.

Demi-vie plasmatique: 55 heures

Effets secondaires: troubles neuropsychiques (vertiges, insomnies, troubles du sommeil, céphalées troubles de la concentration), risque d'intolérance cutanée avec rash, hépatotoxicité

Contre-indications: hypersensibilité, affection hépatique sévère.

1.7.3.3. Les inhibiteurs de protéase (IP) :

La demi-vie des IP est courte (2-9 heures). L'élimination est intestinale (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains) et hépatique par les cytochromes p - 45 03A (cyp3A)

La Rifampicine est contre-indiquée avec les IP

Ritonavir (RTV): Norvir

Présentation: capsule à 100 mg, solution buvable 600 mg/7,5 ml,

Suspension orale à 100 mg/1,25ml (solution alcoolique)

Conservation 30 jours à la température < 250

Posologie: 600 mg, deux fois par jour à atteindre progressivement en 15 jours si possible au cours du repas

L'absorption: est de 80 %

Demi-vie plasmatique: 5 heures

Effets secondaires: nausées, vomissements, douleurs abdominale, anorexie, agueusie, neuropathies périphériques, érythème, lipodystrophie, augmentation des transaminases, lipide augmente, diabète.

Contre-indications: hypersensibilité, insuffisance hépatique sévère.

Lopinavir/Ritonavir(LPV/r) : Kaletra

Présentation: Gélules à 133,3 mg de Lopinavir + 33 mg de Ritonavir, Sirop 80mg + 20mg/ml

Posologie: A partir de 6 mois : 225 mg/m² (LPV) /57,5 mg/m² (r) x 2 /j

7 à 15kg : 12mg+3mg/kg x 2/j

15 à 40kg : 10mg+2,5mg/kg x 2/j

>40 kg : Dose maximum: 400mg+100mg (5ml) x 2/j, 3 gél ou 5 ml x 2/j

La biodisponibilité du Lopinavir seul est basse 25 %

Effets secondaires :

- troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales)
- hypercholestérolémie, hypertriglyceridemie, les dyslipidemies semblent plus fréquentes et plus sévères lors de l'utilisation du Lopinavir qu'avec les autres IP.

Tableau III : Liste des ARV retenus au Mali [12]

N°	Désignation	Abréviation	Dosage et Présentation
1	Abacavir	ABC	300mg comprimé, Boite / 60
2	Efavirenz	EFV	600mg comprimé, Boite / 30
3	Efavirenz*	EFV	200mg gélule, Boite / 90
4	Efavirenz*	EFV	30mg/ml Flaçon/180ml
5	Lamivudine	3TC	10mg/ml solution Flaçon/240ml
6	Lamivudine	3TC	150mg comprimé, Boite / 60
7	Lamivudine	3TC	300mg comprimé, Boite /30
8	Lamivudine + Zidovudine + Abacavir	(3TC+AZT+ABC)	(150 + 300 + 300) mg comprimé, Boite/60
9	Lopinavir + Ritonavir	(LPV+RTV)	(400mg+100mg)/5ml Flaçon/60ml
10	Lopinavir + Ritonavir	(LPV+RTV)	(80mg+20 mg)/5ml Flaçon/60ml
11	Lopinavir + Ritonavir	(LPV+RTV)	(100 +25) mg cp Boité /60
12	Lopinavir/ritonavir	LPV/r	(200+50) mg comprimé Boite/240
13	Névirapine	NVP	50mg/5ml solution Flaçon/240ml
14	Névirapine	NVP	200mg comprimé Boite/60
15	Ritonavir	RTV	100mg gélule, Boite / 84
16	Ténofovir	TDV	300 mg Comp Bte/30
17	Ténofovir+ Lamivudine + Efavirenz	(TDF+3TC+EFV)	(300 + 300+ 600) mg comprimé Boite/60
18	Zidovudine	AZT	100mg/10ml solution Flaçon/200ml
19	Zidovudine	AZT	200 mg/20ml Inj Bte/5amp
20	Zidovudine	AZT	300mg comp, Boite / 60
21	Zidovudine + Lamivudine	AZT+3TC	(300 + 150) mg, Boite / 60

1.7.3.4. Les associations d'antirétroviraux

Combivir (AZT 300 mg + 3TC 150 mg) en comprimé; >13 ans ou ≥ 35 kg

Trizivir (AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg) en comprimé

Indications du traitement antirétroviral

L'initiation précoce du traitement ARV est recommandée.

1.7.4. Nourrissons :

Initier le traitement ARV chez tous les nourrissons infectés diagnostiqués dans la 1^{ère} année de vie, quelque soit le taux de CD4 ou le stade clinique OMS.

1.7.5. Enfants :

- Initier le traitement ARV chez tous les enfants infectés âgés de moins de cinq ans, quelque soit le taux de CD4 ou le stade clinique OMS.
- Initier le traitement ARV chez tous les enfants infectés âgés de 5 ans et plus avec un nombre de CD4 ≤ 500 /mm³ (comme chez l'adulte) quelque soit le stade clinique OMS.
- Initier le traitement ARV pour tous les enfants infectés avec un stade clinique OMS 3 et 4 quelque soit le taux ou le nombre de CD4.
- Initier le traitement ARV pour tout enfant âgé de moins de 18 mois avec un diagnostic clinique présomptif d'infection à VIH et une sérologie positive (si les tests virologiques ne sont pas disponibles).

Tableau IV: Critères immunologiques d'initiation du traitement antirétroviral.

TCD4	Age	
	< 5 ans	≥ 5 ans
Nombre absolu	Traiter	< 500/mm ³

Régimes thérapeutiques

Les principes du traitement antirétroviral de l'enfant sont identiques à ceux du traitement de l'adulte avec cependant quelques particularités:

- L'éducation thérapeutique de ceux qui ont la charge de l'enfant, garante de la bonne observance, est primordiale.
- Les posologies doivent être ajustées en permanence en fonction de l'évolution pondérale des enfants.
- Certaines molécules n'ont pas de formes galéniques adaptées à l'usage pédiatrique.

Régimes thérapeutiques de première ligne ¹

✓ Enfants âgés de 3 ans à 10 ans et les adolescents de moins de 35 Kg

L'option thérapeutique préférée en première ligne est une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Le schéma préférentiel en première ligne :

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles:

- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

✓ Enfants de moins de 3 ans

Le régime préférentiel est une trithérapie comprenant : 2 INTI + 1IP

- **Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + lopinavir/ritonavir (LPV/r)**

¹ Antirétroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource limited settings, towards universal access: Recommendations for a public health approach. OMS 2013

Le régime alternatif sera 2INTI + 1INNTI :

- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

En cas de contre-indication ou de toxicité à une molécule du schéma préférentiel de première ligne, on substituera la molécule incriminée par une autre molécule.

Tableau V: Substitution en cas de toxicité ou de contre indication

ARV ligne	1 ^{ère}	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC		Réaction hypersensibilité	AZT ou TDF
AZT		Anémie sévère ou neutropénie	ABC ou TDF
		Acidose lactique	
		Intolérance gastro-intestinale sévère	
TDF		Acidose lactique, Stéatose hépatique, Démérialisation osseuse	ABC ou AZT
EFV		Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	NVP, ou IP si intolérance NVP
		Térogénicité (adolescente au 1 ^{er} trimestre de grossesse ou en âge de procréer sans contraception adéquate)	
NVP		Hépatite	EFV
		Réaction d'hypersensibilité	Ne pas donner EFV,
		Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	Préférer IP boosté A défaut 3 INTI

Eviter l'AZT en cas d'anémie sévère (<7.5 g/dl) et/ou de neutropénie sévère (<500 /mm³)

Indications du traitement antirétroviral :

L'initiation précoce du traitement ARV est recommandée.

✓ **Nourrissons :**

Initier le traitement ARV chez tous les nourrissons infectés diagnostiqués dans la 1^{ère} année de vie, quelque soit le taux de CD4 ou le stade clinique OMS.

✓ **Enfants :**

- Initier le traitement ARV chez tous les enfants infectés âgés de moins de cinq ans, quelque soit le taux de CD4 ou le stade clinique OMS.

- Initier le traitement ARV chez tous les enfants infectés âgés de 5 ans et plus avec un nombre de CD4 ≤ 500 /mm³ (comme chez l'adulte) quelque soit le stade clinique OMS.

- Initier le traitement ARV pour tous les enfants infectés avec un stade clinique OMS 3 et 4 quelque soit le taux ou le nombre de CD4.

- Initier le traitement ARV pour tout enfant âgé de moins de 18 mois avec un

diagnostic clinique présomptif d'infection à VIH et une sérologie positive (si les tests virologiques ne sont pas disponibles).

Tableau VI : Critères immunologique d'initiation du traitement antirétroviral.

TCD4	Age	
	< 5 ans	≥ 5 ans
Nombre absolu	Traiter	< 500/mm ³

Régimes thérapeutiques

Les principes du traitement antirétroviral de l'enfant sont identiques à ceux du traitement de l'adulte avec cependant quelques particularités:

- L'éducation thérapeutique de ceux qui ont la charge de l'enfant, garante de la bonne observance, est primordiale.
- Les posologies doivent être ajustées en permanence en fonction de l'évolution pondérale des enfants.
- Certaines molécules n'ont pas de formes galéniques adaptées à l'usage pédiatrique.

Régimes thérapeutiques de première ligne ²

- **Enfants âgés de 3 ans à 10 ans et les adolescents de moins de 35 Kg**

L'option thérapeutique préférée en première ligne est une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Le schéma préférentiel en première ligne :

- ✓ Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles:

- ✓ Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- ✓ Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- ✓ Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- ✓ Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- ✓ Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

- **Enfants de moins de 3 ans**

² Antirétroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource limited settings, towards universal access: Recommendations for a public health approach. OMS 2013

Le régime préférentiel est une trithérapie comprenant : 2 INTI + 1IP

- ✓ Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Le régime alternatif sera 2INTI + 1INNTI :

- ✓ Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- ✓ Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

En cas de contre-indication ou de toxicité à une molécule du schéma préférentiel de première ligne, on substituera la molécule incriminée par une autre molécule.

Tableau VII : Substitution en cas de toxicité ou de contre indication [12]

ARV 1 ^{ère} ligne	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC	Réaction hypersensibilité	AZT ou TDF
AZT	Anémie sévère ou neutropénie	ABC ou TDF
	Acidose lactique	
	Intolérance gastro-intestinale sévère	
TDF	Acidose lactique ; Stéatose hépatique ; Démminéralisation osseuse	ABC ou AZT
EFV	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	NVP, Ou IP si intolérance NVP
	Tératogénicité (adolescente au 1er trimestre de grossesse ou en âge de procréer sans contraception adéquate)	
NVP	Hépatite	EFV
	Réaction d'hypersensibilité	Ne pas donner EFV, Préférer IP boosté A défaut 3 INTI
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	

Eviter l'AZT en cas d'anémie sévère (<7.5 g/dl) et/ou de neutropénie sévère (<500 /mm³)

1.8. Recommandations d'utilisation des antirétroviraux :[12]

1.8.1. Chez l'enfant :

Traitement à initier :

- ✓ Enfant symptomatique au stade B ou C et/ou CD4<15% : Abstention thérapeutique
- ✓ Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) et

CD4>20% et charge virale<100 000 copies/ml.

La situation clinique et biologique est réévaluée environ tous les 3 à 6 mois :

Traitement à discuter :

Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) et CD4 compris entre 15 et 20% ou charge virale >100 000 copies/ml.

Dans cette situation une surveillance rapprochée peut permettre de retarder la mise sous traitement.

1.8.2. Chez le nouveau-né et nourrisson<18mois

- Option 1 : Traitement systématique
- Option 2 : Enfants à haut risque de forme précoce et sévère
- Détection néonatale (<7j) du virus
- Symptomatologie dès la naissance
- Co-infection périnatale à CMV
- Mère à un stade avancé de la maladie au moment de la grossesse
- CD4<30% à la naissance ou chute rapide dès les premiers mois
- Charge virale>100 000 copies/ml dans les premiers mois.

1.9. Définition des effets indésirables [20]

Selon l’OMS, les effets indésirables se définissent comme des "réactions nocives et non voulues, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l’homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d’une maladie, pour la modification d’une fonction physiologique ou résultant d’un mésusage du médicament ou produit " [21].

Le mésusage étant quant à lui défini comme une « utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP), à l’exclusion de l’usage abusif » [21].

1.9.1. Effets indésirables et effets toxiques

Il est important de noter que la définition donnée par l’OMS exclut tout effet toxique consécutif à l’absorption de posologies excessives autrement dit supra thérapeutiques du médicament et survenant de façon constante chez tous les sujets. La surveillance de ces effets toxiques rentre dans le cadre de la toxicovigilance [21].

1.9.2. Effets indésirables et erreurs thérapeutiques

Les erreurs thérapeutiques ont des causes multiples : Non-indication, non respect des contre-indications et des précautions d’emploi connues, posologie excessive, erreur dans le mode d’administration (voie, rythme, durée). Elles constituent probablement la source majeure de la pathologie d’origine médicamenteuse et soulèvent des problèmes particuliers de responsabilité. Selon des auteurs du Chinese Medical Journal, la définition selon l’OMS donnée ci haut établit la distinction entre effet indésirable et erreur thérapeutique [23].

Cependant, d’autres auteurs s’accordent à penser que les effets indésirables peuvent découler et sont même très souvent le fait d’erreurs thérapeutiques. Le mésusage peut selon eux, renfermer les éventuelles erreurs thérapeutiques correspondant à un mésusage de la part du prescripteur.

1.9.3. Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses se traduisent par une modification de l'action d'un médicament par un autre impliquant des mécanismes pharmacodynamiques et pharmacocinétiques [24]. Les interactions à type de synergie ou d'antagonisme sont quelquefois recherchées dans les traitements médicamenteux. Elles ne sont traitées d'effets indésirables que lorsqu'elles sont nocives pour le patient.

1.9.4. Effets indésirables et qualité du médicament

La définition donnée par l'OMS ne fait nulle part cas de la mauvaise qualité du médicament comme une source d'effets indésirables. Elle exclut également les réactions dues à une éventuelle contamination du médicament ou à un excipient présent dans la formulation du médicament [23]. Cet avis n'est cependant pas partagé par tous les auteurs.

1.9.5. Effets indésirables et iatrogénie médicamenteuse

L'iatrogénie médicamenteuse recouvre l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, des médicaments prescrits, délivrés sans prescription, ou utilisés en automédication. Son champ est donc plus large que celui des seuls effets indésirables puisqu'il comprend les risques médicamenteux induits par le contexte de la prescription et du maniement du médicament [25]. La pharmacovigilance bien que limitée aux seuls effets indésirables tels que définis par l'OMS a cependant son rôle à jouer dans l'étude de la pathologie liée au médicament puisqu'elle s'intéresse à tout événement survenu dans le traitement médicamenteux avant de pouvoir, ultérieurement, en déterminer la cause précise.

Pour conclure, la littérature francophone utilise plusieurs expressions pour qualifier ces réactions nocives et gênantes survenues lors d'un traitement médicamenteux : effets indésirables, effets adverses, effets latéraux, effets

secondaires. Cette abondance de vocabulaire contribue à créer une confusion que les Anglo-saxons réussissent une fois de plus à contourner. La littérature anglophone se contente d'une seule expression : Adverse Drug Réactions (ADRs).

1.10. Classification des effets indésirables [20]

Plusieurs critères gouvernent à la classification des effets indésirables liés aux médicaments.

1.10.1. Classification des effets indésirables selon le mécanisme de survenue [23,24]

1.10.1.1. Les effets indésirables de type A (A pour Augmented)

Encore appelés effets indésirables dépendants de la dose, ils résultent d'une majoration de l'effet pharmacodynamique attendu du médicament. Les médicaments mis en cause dans ce type d'effets indésirables sont généralement ceux pour lesquels une faible augmentation de la dose entraîne une forte augmentation de la réponse ou encore ceux qui possèdent un faible index thérapeutique. L'index thérapeutique étant défini comme le rapport entre la dose thérapeutique et la dose toxique. Les classes de médicaments les plus souvent responsables d'effets indésirables de ce type sont les anticoagulants, les hypoglycémiantes, les cytotoxiques et les immunosuppresseurs.

1.10.1.2. Les effets indésirables de type B (B pour Bizarre)

Ils sont autrement appelés effets indésirables indépendants de la dose. Ce sont des effets non expliqués par les propriétés pharmacodynamiques connues du médicament. Ils sont rares, imprévisibles et sont associés à une mortalité importante. Ils sont généralement d'origine immunologique. L'allergie médicamenteuse est ici l'effet indésirable le plus redouté car étant potentiellement fatale. Les réactions d'hypersensibilité peuvent aussi être classées dans ce groupe.

1.10.1.3. Les effets indésirables de type C (C pour Continuous)

Ce sont des effets observés lors de traitement médicamenteux à long terme. On y retrouve la pharmacodépendance, la thésaurimose, les effets rebonds.

1.10.1.4. 5.1.4. Les effets indésirables de type D (D pour delayed)

Ce sont les effets indésirables qui se produisent de façon retardée. On y classe les effets carcinogènes, mutagènes, tératogènes et les effets sur la reproduction.

1.10.1.5. Effet nocebo [26]

Les effets nocebo sont liés à la prise du médicament et non à la nature ou aux effets pharmacodynamiques de celui-ci. Ils sont de nature psychique et non biologique. Individuels et aléatoires, concernant peu ou prou tous les malades, les effets nocebo sont sans doute les effets indésirables les plus fréquents. Ils restent en règle bénins, mais perturbent souvent l'observance du traitement.

1.10.1.6. Effets indésirables d'origine inexpliquée

Dans la plupart des cas, la possibilité de survenue d'un effet indésirable donné avec un médicament et sa fréquence approchée sont connues, mais son apparition chez un malade particulier reste inattendue, imprévisible et inexpliquée. On parle alors d'idiosyncrasie.

1.10.2. Classification des effets indésirables selon leur gravité

Plusieurs modèles de classification existent dans ce domaine. L'échelle de gravité peut être constituée de trois niveaux [27] :

- Moindre : Simple inconfort exprimé diversement d'un patient à l'autre.
- Alarmant : Altération organique ou fonctionnelle réversible.
- Grave : Atteinte organique ou fonctionnelle laissant des séquelles irréversibles et permanentes (stabilisées ou au contraire évolutives), malformation congénitale ou décès.

Une méthode plus simple consiste à diviser les effets indésirables en deux groupes [21]:

- Les effets indésirables mineurs qui n'engagent pas le pronostic vital et qui ne constituent qu'une gêne passagère et minime pour le patient.
- Les effets indésirables graves ou majeurs qui sont définis comme des effets indésirables létaux ou susceptibles de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

1.10.3. Classification des effets indésirables selon leur fréquence de survenue

Les normes suivantes sont admises quant à la fréquence de survenue des effets indésirables [27]:

Tableau VIII : Classification des effets indésirables

Effet indésirable	% (Pourcentage de sujets exposés au médicament)
Très Fréquent	$\geq 10 \%$
Fréquent	$\geq 1\%$ et $< 10 \%$
Non fréquent	$\geq 0.1 \%$ et $< 1 \%$
Rare	$< 10 \square \square \square^3$
Très rare	$< 10 \square 4$
Exceptionnel	Pas côté

On distingue également en pharmacovigilance les effets indésirables attendus et les effets indésirables inattendus. L'effet indésirable inattendu est défini comme un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas avec le résumé des caractéristiques du produit [2].

1.11. La méthode officielle française d'imputabilité [20] [29]

La méthode d'imputabilité utilisée par la pharmacovigilance française sépare imputabilité « intrinsèque » et imputabilité « extrinsèque ».

- **L'imputabilité intrinsèque**

L'imputabilité intrinsèque réalisée, par les spécialistes en pharmacovigilance du CRPV, concerne le lien de causalité entre l'effet indésirable observé et les différents médicaments pris par le malade. Elle repose sur l'analyse de critères chronologiques et sémiologiques.

Le critère chronologique (critère C, coté de C0 à C3) précise l'importance du lien chronologique entre les prises médicamenteuses et l'évolution de l'effet indésirable (apparition de l'effet par rapport à l'introduction du (des) médicament (s) encore appelé « challenge », disparition de l'effet par rapport à l'arrêt du (des) médicament (s) encore appelé « déchallenge », réapparition de l'effet lors d'une réintroduction encore appelé « rechallenge »).

Les quatre possibilités sont les suivantes : C3 (chronologie vraisemblable), C2 (plausible), C1 (douteuse), C0 (incompatible).

Le critère sémiologique (critère S, coté de S1 à S3) consiste à recueillir d'éventuels examens complémentaires permettant d'étayer l'étiologie médicamenteuse, passant notamment par l'élimination des diagnostics différentiels (par exemple échographie hépatique et sérologies virales devant une perturbation du bilan hépatique). Ils sont plus précisément au nombre de quatre : signes cliniques évocateurs, facteurs favorisants éventuels, autres étiologies non médicamenteuses recherchées et examens complémentaires réalisés. Les trois résultats possibles sont : S3 (sémiologie vraisemblable), S2 (plausible), S1 (douteuse).

Le « calcul » d'imputabilité intrinsèque prend en compte chacun de ces critères :

Tableau IX: Imputabilité intrinsèque

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	11	11	12
C2	11	12	13
C3	13	13	14

Les scores d'imputabilité intrinsèque pouvant être trouvés à la suite de ce tableau sont les suivants :

I4 : Imputabilité intrinsèque très vraisemblable

I3 : Imputabilité intrinsèque vraisemblable

I2 : Imputabilité intrinsèque plausible

I1 : Imputabilité intrinsèque douteuse

I0 : Imputabilité intrinsèque paraissant exclue

- L'imputabilité extrinsèque

Elle repose sur la connaissance bibliographique d'effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Elle est établie par les CRPV à partir des ouvrages de référence en pharmacovigilance, des publications préalables ou des cas enregistrés dans les banques (nationales ou internationales) de données de pharmacovigilance. Elle est codée selon un score « B » (« bibliographique »), s'étalant de B0 (aucune mention antérieure de cet effet indésirable) à B3 (effet notoire, largement décrit).

Les critères d'imputabilité font l'objet d'une cotation et d'une pondération séparée permettant par combinaison un score d'imputabilité, c'est-à-dire une

estimation du degré de responsabilité du médicament dans la survenue de la manifestation indésirable.

1.12. La méthode de l’OMS [29]

La **méthode de graduation** selon l’OMS des effets indésirables des médicaments pour évaluer la toxicité liée aux ARV est faite selon un score :

- **Certain**: un évènement clinique ou biologique, survenant dans un délai compatible avec la prise du médicament, ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d’une substance médicamenteuse ou chimique. La régression de l’effet doit coïncider avec l’arrêt du médicament (déchallenge). L’évènement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une ré-administration si nécessaire.

- **Probable**: un évènement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d’une substance médicamenteuse ou chimique. L’évolution clinique est favorable à l’arrêt du médicament (déchallenge). L’information sur la ré-administration (rechallenge) n’est pas nécessaire pour répondre à la définition.

- **Possible**: un évènement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d’une substance médicamenteuse ou chimique. L’information se rapportant à l’arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire.

- **Improbable**: le délai d’apparition de l’évènement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable. Par ailleurs, l’implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d’une

substance médicamenteuse ou chimique est à l'origine d'une explication plausible.

- **Conditionnelle / non classée**: un événement clinique ou biologique rapporté comme étant un effet indésirable, nécessitant plus d'informations pour être imputé ou bien les données supplémentaires sont à l'étude.

- **Non évaluable /non classée**: une notification suggérant un effet indésirable qui ne peut être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires, et qui ne peuvent être ni complétées ni vérifiées.

1.13. Effets secondaires du traitement antirétroviral [12]

La prise en charge des enfants infectés par le VIH fait appel aux ARV, qui constituent actuellement le seul espoir pour les PVVIH. Malgré l'efficacité de ce traitement, les ARV s'avèrent fortement toxiques et produisent divers effets indésirables d'intensité variable.

Les expériences de médicaments ARV dispensées aux patients se sont multipliées et les effets secondaires répertoriés selon les médicaments sont les suivants :

Zidovudine :

La principale toxicité est hématologique, il s'agit de l'anémie et de la neutropénie. Elle est dose-dépendante et s'observe surtout aux stades avancés de la maladie, lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ est bas (<100 /mm³) ou lorsqu'il existe une anémie et /ou une neutropénie initiale.

Une myopathie particulière due à l'inhibition de la réplication de l'ADN mitochondrial survient chez 6 à 18 % des patients ayant reçu de l'AZT pendant plus de 6 à 12 mois. Cette myopathie est cliniquement muette. Lorsqu'elle se manifeste, il s'agit de myalgies d'effort, de faiblesse inhabituelle et/ou d'une fonte musculaire progressive qui prédomine à la racine des membres. Dans ce cas le taux de créatine-kinase s'élève mais l'exercice physique peut être aussi

responsable de cette élévation. Donc ce n'est que lorsque nous constatons une rémission complète à l'arrêt de l'AZT, après 4 à 6 semaines de traitement qu'il faut incriminer l'AZT comme étant responsable de cette myopathie.

Des nausées s'observent surtout au début du traitement.

Une hyperpigmentation de la peau et surtout des ongles en rayures est observée parfois.

Les effets tels que les céphalées et l'insomnie ont été rapportés.

Lamivudine :

L'asthénie, les nausées et une élévation des transaminases sont rares et peu sévères. Il est rare qu'ils conduisent à un arrêt du traitement.

Abacavir :

Des réactions hypersensibilité surviennent dans 3-5% des cas dans les 6 premières semaines. Leur survenue impose l'arrêt définitif de l'ABC. Les symptômes les plus fréquents sont : fièvre, éruption cutanée, signes digestifs, signes généraux à type de sensation de malaise et d'asthénie intense. Des manifestations respiratoires (dyspnée, toux, pharyngite) peuvent survenir alors que les signes de bronchospasme sont exceptionnels. Il ne faut jamais réintroduire ABC après son arrêt, car plusieurs décès sont survenus tous lors de la réintroduction du médicament au décours de manifestations d'hypersensibilité.

Nevirapine :

Les effets secondaires principaux sont la survenue d'un rash (environ 10-15%), habituellement modéré, limité, apparaissant au cours des deux premières semaines de traitement. En cas de rash, la posologie ne doit pas être augmentée, et le traitement doit même être arrêté s'il existe des signes de sévérité tels que fièvre élevée, atteinte muqueuse, atteinte cutanée extensive ; des cas de cytolysse hépatique ont également été rapportés. Dans environ la moitié des cas, le rash

peut disparaître spontanément sans qu'il soit besoin d'arrêter le traitement. Des formes graves de toxidermie, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ont été observées. Des allergies croisées peuvent survenir entre EFV et NVP.

Efavirenz :

Chez 50 à 80% des patients sont observés des troubles neuropsychologiques ou de troubles du sommeil (rêves actifs, cauchemars, hypersomnie ou troubles de l'endormissement, vertiges, sensation d'ébriété, troubles de la concentration).

Ces troubles durent en moyenne 1 à 2 semaines et régressent spontanément ; leur persistance, la survenue ou l'accentuation d'un tableau dépressif peuvent cependant conduire à l'arrêt du traitement.

Des rashes cutanés sont observés dans 20-30% des cas dans les 10 à 15 jours suivant l'initiation du traitement. Les patients présentant une éruption modérée peuvent conserver l'EFV ; mais il faut l'interrompre en cas d'éruption sévère (3 à 5% des cas) avec atteinte muqueuse, ulcération, ou en cas de persistance de l'éruption après plusieurs jours.

Ritonavir :

Les effets secondaires surviennent principalement à pleine dose, qui n'est plus utilisée actuellement :

- troubles gastro-intestinaux
- neuropathie périphérique sensitive et paresthésie péri-buccale ;
- vasodilatation, érythème, pharyngite ;
- asthénie ;
- céphalées
- élévation des transaminases (3 à 15% des cas avec l'association
- ritonavir+saquinavir suivant le dosage) ;
- hématome et hémarthrose (chez les hémophiles) ;

- hypertriglycéridémie (2 à 8% des cas)
- intolérance au glucose ;
- hypercholestérolémie (2% des cas).

Lopinavir :

Les effets secondaires sont :

- douleurs abdominales (6 à 13% des cas) ;
- diarrhée (12 à 25% des cas)
- nausées, vomissements (6 à 30% des cas)
- hypercholestérolémie ;
- hypertriglycéridémie.

Les dyslipidémies semblent plus fréquentes et plus sévères avec le lopinavir qu'avec les autres IP.

1.14. Suivi des patients adultes et adolescents [12]

1.14.1. Information et préparation du patient

Compte tenu de la chronicité du traitement ARV et de l'importance de l'observance pour son 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.

Le dépistage intrafamilial doit être systématiquement proposé afin de connaître le statut de l'ensemble de la famille. La prévention secondaire du patient doit être envisagée avec ses partenaires sexuels.

1.14.2. 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 (typage) et numération des lymphocytes TCD4

- ✓ **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
 - Recherche de BAAR en cas de suspicion TB
 - Antigène HBs
 - Ac anti-VHC ou HCV
 - Groupage Rhésus
- CV pour les malades asymptomatiques qui ont des TCD4 > 500/mm³

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 et de créatininémie chez les malades traités par le Tenofovir (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 systématique

Après le 1^{er} mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au 3^{ème} mois.

NB : chez les patients sous TDF surveillance régulière de la créatininémie et clairance tous les mois jusqu'au 3^{ème} mois puis trimestriellement. **Mois 2** : examen clinique incluant le poids, prise de la PA et l'évaluation de l'observance et de la tolérance.

Mois 3 : examen clinique incluant le poids, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Transaminases (ALAT)
- Protéinurie
- Créatininémie/ clairance
- Glycémie.
- Cholestérol et triglycérides
- Recherche de BAAR en présence ou non de signes d'appel TB

Mois 6, M12 et tous les 6 mois : examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'IMC, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance et de 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 cours du traitement ARV sera effectuée tous les six mois ou au moins une fois par an et au besoin.



METHODOLOGIE

II. METHODOLOGIE

2.1. Cadre de l'étude :

Notre étude sera faite à Bamako, capitale de la République du Mali. Le site de l'étude sera le Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil (CESAC) de Bamako. Ce centre a été retenu pour ses atouts :

C'est l'un des plus grands centres de prise en charge des personnes vivant avec le VIH au Mali. Il utilise un système de recueil d'informations de routine informatisé depuis 2005, au moyen d'un logiciel de suivi.

Créé en septembre 1996 grâce au soutien financier de la coopération française en collaboration avec le ministère de la santé ; des personnes âgées et de la solidarité de l'époque, le CESAC est une structure communautaire de prise en charge globale des personnes infectées par le VIH/Sida qui appartient à ARCAD/Sida qui en assure la gestion.

4.2.1. Situation Géographique du CESAC :

Le CESAC est situé au centre commercial de Bamako dans les locaux alloués par le Ministère de la santé. Il est situé dans la rue Archinard dans la même enceinte du service social du District, contigu au Centre d'Accueil et d'Orientation des Enfants (CAOE) et à l'Est du Ministère de l'administration territoriale et des collectivités locales.

4.2.2. Organisation de l'unité

4.2.2.1. Equipement et logistique :

Le local du CESAC est constitué de quatre bâtiments comprenant au total 20 pièces dont :

- ✓ Une salle d'accueil,
- ✓ Une salle de documentation faisant aussi fonction de salle d'attente,

- ✓ Une salle de soins et de prélèvement avec une salle d'observation du jour contiguë (4 lits),
- ✓ Quatre bureaux pour les consultations médicales et conseils (dont une pour les enfants)
- ✓ Trois bureaux pour le service social,
- ✓ Une salle de pharmacie avec une salle de dispensation et un magasin de stock contigus,
- ✓ Une salle d'analyses biologiques,
- ✓ Une salle pour les archives,
- ✓ Une salle pour les opérateurs de saisie,
- ✓ Deux sanitaires et un magasin.

4.2.2.2. **Le personnel :**

Le personnel est pluridisciplinaire et est placé sous la responsabilité du médecin directeur du centre (Coordonateur).

Il est constitué d'une équipe permanente composée de 31 personnes :

- ✓ Quatre médecins dont le Directeur, un responsable des activités techniques et deux médecins d'appui ;
- ✓ Deux pharmaciens et un auxiliaire
- ✓ Un Biologiste et un technicien de laboratoire ;
- ✓ Trois assistants sociaux (technicien de développement communautaire) ;
- ✓ Un infirmier d'Etat et deux infirmiers du premier cycle ;
- ✓ Un secrétaire ;
- ✓ Quatre conseillers psycho-sociaux ;
- ✓ Quatre opérateurs de saisie ;
- ✓ Un archiviste ;
- ✓ Un chauffeur ;
- ✓ Trois techniciens de surface ;

- ✓ Deux gardiens.

L'équipe mobile est composée de : un médecin et de deux infirmiers pour les consultations et les soins à domicile ; des animateurs PVVIH pour l'auto support.

2.2. Type d'étude :

Nous avons fait une étude descriptive rétrospective (recueil des données des malades à partir des bases de données informatisées du centre) et prospective (recueil des données auprès des malades avec l'aide des questionnaires préétablis).

2.3. Période d'étude :

Notre étude sera réalisée en 2015 sur une période de trois mois (du 1^{er} février 2015 au 30 avril 2015).

2.4. Population d'étude :

La population sera composée de tous les patients de 2 ans à 15 ans sous traitement ARV depuis au moins 6 mois au moment de l'inclusion.

2.4.1. Critères d'inclusion

Patient âge de 2 ans à 15 ans ayant aux moins 6 mois de traitement sous ARV et qui a initié son traitement au CESAC, présence d'effets indésirables après initiatives du traitement ARV.

2.4.2. Critères de non inclusion

- ✓ Tout patient n'ayant pas 6 mois de traitement ARV;
- ✓ Patient ayant initié son traitement dans une autre structure
- ✓ Tout patient perdu de vue
- ✓ Tout patient transféré.
- ✓ Tout patient n'acceptant pas de participer à l'étude

2.5. Techniques d'études et collecte des données

2.5.1. Techniques d'études

2.5.1.1. Echantillonnage:

L'échantillonnage sera exhaustif et portera sur tous les patients âgés de 0 à 15 ans suivis pendant au moins 6 mois de traitement et qui venaient au CESAC pour leur rendez-vous de traitement, et dont les parents ou les tuteurs légaux acceptent de répondre au questionnaire.

2.5.1.2. Calcul de la taille d'échantillon:

Au Mali, une étude prospective dans une unité de prise en charge des PVVIH a trouvé des effets secondaires chez 30,6% des enfants sous ARV [7].

Nous avons utilisé la formule suivante :

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

P=30,6% un risque α à 5% et une précision $i=0,06$, $Z=1,96$ (pour $\alpha=5\%$), alors la taille minimum de notre échantillon est de **227 patients**. Dans l'impossibilité d'avoir, les 227 enfants, nous avons travaillé sur **60 enfants** sous ARV au CESAC pendant la période de l'étude.

2.5.2. Collecte des données :

Le recueil de données sur les effets secondaires s'est basée principalement sur les informations recueillies auprès des parents des malades et leurs bilans biologiques qui venaient au CESAC pour leur rendez vous de dispensation des ARV. Des entretiens individuels semi structurés seraient donc conduits à l'aide d'un questionnaire (annexe).

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

Les données sociodémographiques seront vérifiées avant de commencer l'entrevue avec les parents des malades.

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

2.6. Les effets indésirables :

4.6.1. Définition :

L'effet indésirable désignait des réactions ou réponses néfastes et non souhaitées chez l'homme lors d'une prise de médicament à dose recommandée dans un but prophylactique, diagnostique ou thérapeutique [11].

4.6.2. Classification des effets secondaires selon a gravité (OMS).

Dans notre travail, l'EI correspondait à l'ensemble des symptômes signalés par le malade ou constatés par le médecin et qui étaient liés à la prise des ARV. Un signe était considéré comme EI médicamenteux s'il apparaissait chez le patient après l'initiation du traitement, qu'il n'y avait pas une autre étiologie évidente pour expliquer sa survenue et s'il était signalé dans la littérature comme étant possible avec ce médicament; Nous avons utilisé la **méthode de graduation selon l'OMS** des effets indésirables des médicaments pour évaluer la toxicité liée aux ARV et le score [11].

- **Certain**: un évènement clinique ou biologique, survenant dans un délai compatible avec la prise du médicament, ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. La régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt

du médicament (déchallenge). L'évènement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou logiquement à une ré-administration si nécessaire.

- **Probable**: un évènement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament (déchallenge). L'information sur la ré-administration (rechallenge) n'est pas nécessaire pour répondre à la définition.

- **Possible**: un évènement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire.

- **Improbable**: le délai d'apparition de l'évènement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable. Par ailleurs, l'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique est à l'origine d'une explication plausible.

- **Conditionnelle / non classée**: un évènement clinique ou biologique rapporté comme étant un effet indésirable, nécessitant plus d'informations pour être imputé ou bien les données supplémentaires sont à l'étude.

- **Non évaluable /non classée**: une notification suggérant un effet indésirable qui ne peut être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires, et qui ne peuvent être ni complétées ni vérifiées

2.7. Aspects éthiques:

L'assentiment éclairé des parents des enfants ou ceux qui en ont leur garde a été obtenu pour chaque individu (il est expliqué clairement à tous les parents ou personnes ayant la garde de l'enfant qu'aucune somme ne leur sera donnée et que leur participation était libre et volontaire.

5. Chronogrammes de mise en œuvre des activités : Diagramme de Gantt

Périodes	2014	2015									
	Décembre	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre	
Activités											
Protocole de thèse	→										
Revue de la littérature	→	→	→	→	→	→	→				
Détermination de		→	→	→	→	→					
Analyse des données							→	→			
Rédaction								→	→		
Correction									→	→	
Soutenance										→	



RESULTATS

III. RESULTATS

3.1. Résultats sociodémographiques, effets indésirables et tableaux analytique

Tableau X : Répartition des enfants selon l'âge

Tranche	Effectifs	Pourcentage
[0-35] mois	3	5.0
[36-95] mois	24	40.0
[96-100] mois	7	11.7
Plus de [100] mois	26	43.3
Total	60	100.0

La tranche d'âge de 36 à 95 mois était la plus représentée dans notre série.

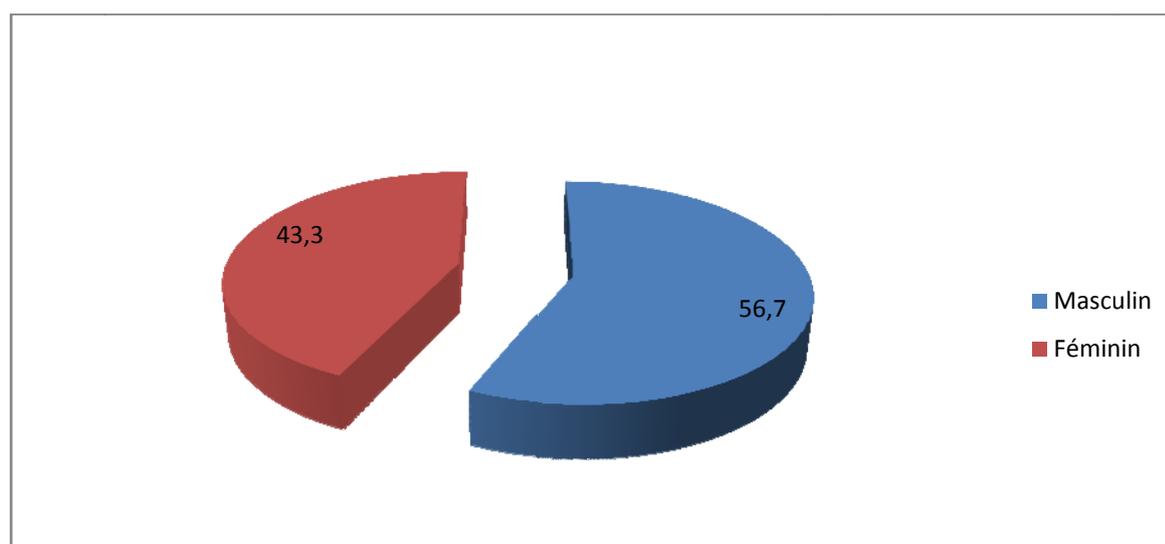


Figure 1 : Répartition des enfants selon le sexe

Les garçons étaient les plus nombreux dans notre série soit 56,7%

Tableau XI : Répartition des enfants selon le poids à l'inclusion

Poids	Effectifs	Pourcentage
[10-13,9] kg	13	21.7
[14-19,9] kg	14	23.3
[20-24,9] kg	20	33.3
[25] kg et Plus	13	21.7
Total	60	100.0

Les enfants avec un poids entre 20 et 24,9kg étaient les plus fréquents à l'inclusion soit 33,3%.

Tableau XII : Répartition des enfants selon le taux des CD4 au moment des effets indésirables

	Effectifs	Pourcentage
Moins de 350 cellules	8	13.3
350 Cellules et plus	52	86.7
Total	60	100.0

La majorité des enfants avaient un taux de CD4 supérieur à 350 Cellules /mm³ soit 86,7% au moment des effets indésirables

Tableau XIII : Répartition des enfants selon la charge virale plasmatique au moment des effets indésirables

	Effectifs	Pourcentage
Moins de 50 copies/mm ³	41	68,3
Supérieur 50 Copies/mm³	19	31,7
Total	60	100

La majorité des enfants avait un taux de charge virale plasmatique inférieure de moins de 50 copies/mm³ au moment de l'effet indésirable.

Tableau XIV : Répartition des enfants selon le schéma thérapeutique

Schéma Thérapeutique	Effectifs	Pourcentage
2INTI+1INNTI	51	85.0
2INTI+1IP	9	15.0
Total	60	100

La majorité des enfants était sous le schéma 2INTI+1INNTI soit 85% des cas.

Tableau XV: Répartition des enfants selon le nombre de prise par jour

Nombre de prise	Effectifs	Pourcentage
2 prises par jour	58	96,7
Une prise par jour	2	3,3
Total	60	100

Les enfants avec une prise en jour étaient seulement 3,3% de notre série

Tableau XVI : Répartition des enfants selon le traitement prophylactique d'infections opportunistes

Traitement prophylactique (Cotrimoxazole)	Effectifs	Pourcentage
Oui	25	41,7
Non	35	58,3
Total	60	100.0

La majorité des enfants n'était pas sous cotrimoxazole sous 58,3% dans notre série

Tableau XVII : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type le niveau de l'observance

Observance	Effectifs	Pourcentage
Bonne	49	81.7
Mauvaise	11	18.3
Total	60	100.0

La majorité des enfants était observante soit 81,7% dans notre série.

Tableau XVIII: Répartition des enfants selon les effets indésirables de type l'allergie

Allergie	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	9	15.0
Toxicité modérée	3	5.0
Aucune	48	80.0
Total	60	100.0

Seulement 15 % des enfants avaient des allergies de grade I (faible) dans notre série.

Tableau XIX: Répartition des enfants selon les effets indésirables de type réactions cutanées

Réaction cutanée	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	4	6.7
Toxicité modérée	1	1.7
Aucune	55	91.7
Total	60	100.0

Seulement 7, 4% des enfants avaient des réactions cutanées de grade I et II dans notre série

Tableau XX : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type nausées

Nausée	Effectifs	Pourcentage
Toxicité modérée	3	5
Aucune	57	95
Total	60	100

Seulement 5% des enfants avaient des nausées de grade II (modérée) dans notre série.

Tableau XXI : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type vomissements

Vomissements	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	7	11.7
Toxicité modérée	5	8.3
Aucun	48	80
Total	60	100

Seulement 20% des enfants avaient des vomissements de garde I et II dans notre série.

Tableau XXII : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type dysphagie

dysphagie	Effectifs	Pourcentage
Toxicité modérée	1	1,7
Aucun	59	98,3
Total	60	100

Seulement un enfant avait une dysphagie de grade II (modérée) dans notre série.

Tableau XXIII: Répartition des enfants selon les effets indésirables de type diarrhée

Diarrhée	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	5	8.3
Toxicité modérée	4	6.7
Toxicité sévère	1	1.7
Aucune	50	83.3
Total	60	100

Seulement un enfant avait une diarrhée de grade III (sévère) soit 1,7% parmi les 10 cas de l'étude.

Tableau XXIV: Répartition des enfants selon les effets indésirables de type Cérébelleux

Cerebelleux	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	5	8.3
Aucun	55	91.7
Total	60	100.0

Seulement 8,3% des enfants avaient des effets indésirables de type Cérébelleux de grade I (faible).

Tableau XXV : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type humeur

	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	4	6.7
Aucune	56	93.3
Total	60	100.0

Seulement 6,7% des enfants avaient des effets indésirables de type humeur de grade I (faible).

Tableau XXVI : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type Myalgies

Myalgie	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	1	1.7
Aucune	59	98.3
Total	60	100.0

Seulement 1,7% des enfants avaient des effets indésirables de type myalgies grade I (faible).

Tableau XXVII : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type fièvre

fièvre	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	2	3,3
Toxicité modérée	4	6,7
Aucune	54	90
Total	60	100.

Seulement 10% des enfants avaient des effets indésirables de type fièvre de grade I et II.

Tableau XXVIII : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type l'hémoglobine

Taux de l'hémoglobine	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	17	28,3
Toxicité modérée	10	16.7
Toxicité sévère	3	5
Aucune	30	50
Total	60	100.0

Trois des nos enfants avaient un effet indésirable de type hémoglobine grade III (sévère) soit 5%.

Tableau XIX : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type transaminases

Transaminases	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	2	3,3
Aucune	58	96,7
Total	60	100

Seulement 3,3% des enfants avaient des effets indésirables grade I selon le taux des transaminases

Tableau XXX : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type créatininémie

	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	2	3,3
Aucune	58	96,7
Total	60	100.0

Seulement 3,3% des enfants avaient des effets indésirables type créatininémie

Tableau XXXI : Répartition des enfants selon les effets indésirables de type hypoglycémie

	Effectifs	Pourcentage
Toxicité faible	6	10.0
Aucune	54	90.0
Total	60	100.0

Seulement 10% des enfants avaient des effets indésirables de type hypoglycémie.



*COMMENTAIRES
ET DISCUSSION*

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Notre étude descriptive et analytique avec un recueil prospectif des données, a été menée pour évaluer les effets indésirables chez les enfants vivants avec le VIH/SIDA sous traitements antirétroviraux au (CESAC).

4.1. Les difficultés rencontrées :

De nombreuses difficultés ont été rencontrées :

- Changement fréquents de schéma thérapeutique lié à des ruptures de stock surtout au CESAC.
- Changement de ligne thérapeutique dû au retrait de la Triomune (d4T+3TC+NVP) sur le marché.
- L'irrégularité des patients aux visites.
- L'indisponibilité temporaire de certains examens complémentaires : taux de CD4, charge virale ; surtout la biochimie et la NFS
- Information incomplète dans certains dossiers.

4.2. Profil sociodémographique :

4.2.1. Le sexe et l'âge :

L'échantillon était constitué en majorité des garçons (56,7%) avec une moyenne d'âge de (96±3,85). 40,6% des patients avaient un âge compris entre la tranche d'âge de 36 à 95 mois. Contrairement à l'étude de Lorna et al, la prédominance féminine a été notée avec un âge moyen à 5 ans [16]. Notre étude converge vers celle d'Oumar et al qui ont trouvé une prédominance du sexe masculin à Sikasso, Mali [10].

Nos résultats confirme ceux de l'étude de Baleng au service de pédiatrie à Bamako, en est une illustration de nôtre du point de vue sexe avec un âge moyen de 2,5 ans et des extrêmes de 18 mois à 5ans [10].

4.2.2. Le taux de CD4 :

Le taux de CD4 était inférieur à 350 Cellules /mm³ soit 13,3% au moment des effets indésirables chez 8 patients. Ces données témoignent une immunodépression sévère conséquence d'un diagnostic très tardif. Ce retard diagnostic est une conséquence au niveau des pays pauvres [35,36]. Jarousse et al. en France [36] rapportent qu'à l'image de ce qui se passe en Afrique, l'infection est diagnostiquée plus tardivement chez l'africain vivant en France par rapport aux patients d'origine française. Il n'est pas retrouvé par ailleurs un lien entre le niveau du taux de CD4 et l'apparition des EI. Cependant, nous avons 86,7% de nos patients qui avaient un taux de CD4 supérieur à 350 cellules/mm³ au moment des effets indésirables.

4.2.3. Le protocole thérapeutique :

La combinaison thérapeutique la plus utilisée comportait deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse plus un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse soit 85%. Lorna et al ont adopté le même schéma thérapeutique avec 71,2% [16]. De plus, les schémas à base d'INNRT ont été largement recommandés par l'OMS pour les pays africains, en plus ont fait la preuve de leur efficacité au moins égale à celle des associations à base d'IP et l'avantage des INRT repose sur la facilité de l'observance du fait du petit nombre de comprimés à avaler, d'une plus faible proportion des complications à long terme surtout d'ordre métabolique. Certes efficaces, mais ces molécules ont une barrière génétique faible, d'où une plus grande précocité de l'émergence de mutants résistants.

Les dernières recommandations américaines et françaises préconisent l'emploi d'une anti-protéase boostée par le **Ritonavir** dans le traitement de première

ligne des patients infectés par le VIH en raison d'une barrière génétique plus élevée des IP par rapport aux INNRT [34, 35,36].

4.2.4. Les effets indésirables :

Nous avons noté une différence significative des effets indésirables chez les garçons par rapport aux filles.

La fréquence des effets indésirables était significativement différente selon les médicaments utilisés. Dans la majorité des cas, les effets indésirables étaient observés en début du traitement et étaient transitoires. Le moment de survenue était très variable selon la nature des manifestations.

L'anémie a été l'effet indésirable principal retrouvée chez **50%** de nos patients avec une toxicité sévère à **5%** suivie de l'allergie et de diarrhée. Ce constat rejoint celui de Lorna et al dont 2,4% de cas d'anémie chez des patients sous traitement ZDV [16].

La fréquence des anémies dans notre étude peut s'expliquer par l'utilisation de la ZDV dans la trithérapie ARV de première intention conformément aux directives nationales au Mali.

Dans d'autres publication, c'était les troubles gastro-intestinaux qui prédominent Baleng [8]. Ils étaient observés chez **61,1%** des patients à Tunis [37]. La nature des troubles digestifs observés peut perturber l'appétit chez les patients et compromettre leur état nutritionnel et l'observance du traitement. Les troubles digestifs méritent donc une attention particulière au cours du suivi des patients. Dans notre étude les troubles digestifs étaient dominés par la diarrhée. Ce résultat est similaire de ceux obtenus par lorna et al [16].

Les prurits et les éruptions cutanées étaient les troubles dermatologiques chez nos patients, ces EI ont été observés chez les patients sous un protocole incluant la NVP. Sungkaupath et al [38] ont noté 10% des rashs cutanés aussi Moreno et al ont retrouvé **69%** dus à cette même molécule [39].

AU CHU du point G, une étude de Coulibaly et al, portant sur la tolérance clinique et biologique de la névirapine objective **17%** des cas de prurits [40]. Cet effet indésirable était très gênant pour les patients infectés par le VIH. La majorité des patients avait continué de prendre les médicaments, et n'avaient signalé les troubles qu'au cours d'une consultation de suivi anticipée ou non. Cette observation indique que les effets indésirables, quoi que fréquent et gênant, étaient supportés par les patients.

L'attitude de compliance ou d'adhérence adoptée par ces patients peut traduits le fait que lors de la consultation de mise sous traitement, une préparation suffisante était faite pour les informer de la possibilité de survenue des effets indésirables et des conséquences d'une interruption du traitement.

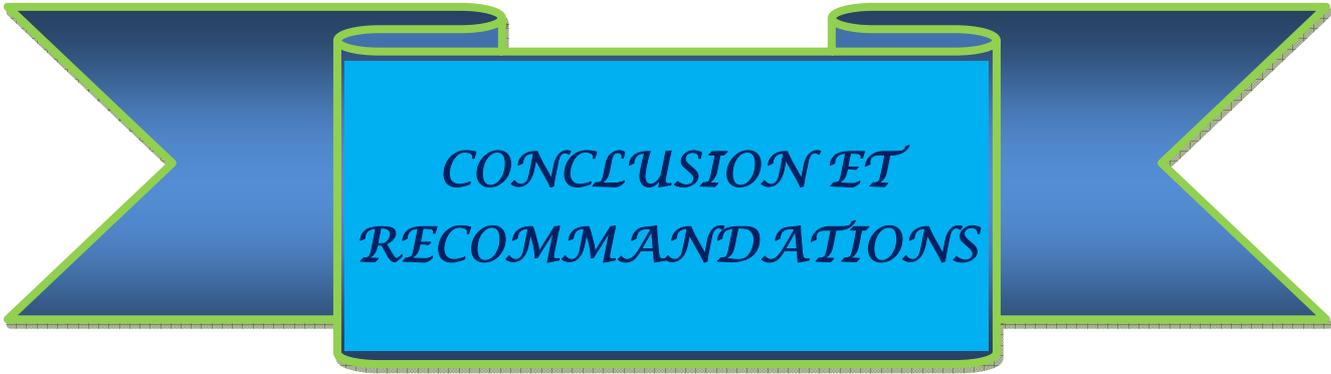
Selon des études menées en occident auprès des patients soumis aux multi thérapie ARV, un tiers environ d'entre eux sautaient des doses au cours des trois jours précédents, et les effets indésirables expliquaient **10 à 15%**, voire d'avantage, de ces interruption de traitement [41]. La prise en charge des troubles observés était fonction de la gravité des symptômes. Face à des effets mineurs tels que la nausée, l'ébriété, les vertiges, l'attention des patients était attirée sur le caractère non grave et transitoire des symptômes. En générale Le nombre de cas d'évolution favorable suite à la prise en charge offerte aux patients présentant des effets indésirables est rassurant (**99,1%** de cas). Cette explication avait suffit à calmer l'inquiétude des patients. En revanche, lorsque l'effet était grave ou persistant malgré le traitement symptomatique un changement de molécule antirétrovirale était fait.

4.2.5. Score de l'OMS [30]

Nous avons utilisé la causalité selon l'OMS des effets indésirables des médicaments pour évaluer la toxicité liée aux ARV et le grade III était de 5% des EI développés liées aux ARV.

Une étude iranienne portant sur les EI des ARV a utilisé la même méthode de la graduation de sévérité des EI des ARV a trouvé un taux variant de 71,4 à 15,6% selon les types d'effets indésirables [42]. Au Mali, une étude réalisée en 2011, a trouvé un résultat supérieur Oumar et al, 2011 [43].

Le grade de l'OMS des EI des ARV a été utilisé pour évaluation la gravité des effets indésirables au cours des études similaires à Dakar [44,45] et ils ont observé le grade 2 de l'OMS (EI modéré), était prédominant.



*CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS*

V. CONCLUSION

L'avènement des antirétroviraux a suscité un grand espoir dans la prise en charge des patients VIH positifs, espoir confirmé dans le temps.

Néanmoins, le principal écueil de ces médicaments peut être la survenue d'effet indésirable pouvant quelque fois engager le pronostic vital indépendamment de l'infection.

En effet, les atteintes hématologiques comme l'anémie sévère dans **5%**, les diarrhées sévères dans **1,7%** des cas dans notre étude peuvent avoir une évolution péjorative.

Au cours du traitement, certaines complications par atteinte mitochondriale comme la neuropathie et la lipodystrophie n'ont pas été retrouvés ce qui peut prouver un suivi régulier des patients.

En somme nous dirons que :

- ✓ Un effet indésirable était fréquemment rencontré au cours de notre travail.
- ✓ La nature des ces EI étaient en majorité l'anémie, les troubles digestifs (diarrhée vomissement), cutanés et l'allergie.
- ✓ Le grade III a été retrouvé dans **1,7%** pour les diarrhées et **5%** dans les anémies selon l'échelle de l'OMS.

VI. RECOMMANDATIONS :

Au terme de cette étude nous recommandons :

6.1. Aux autorités Sanitaires et administratives :

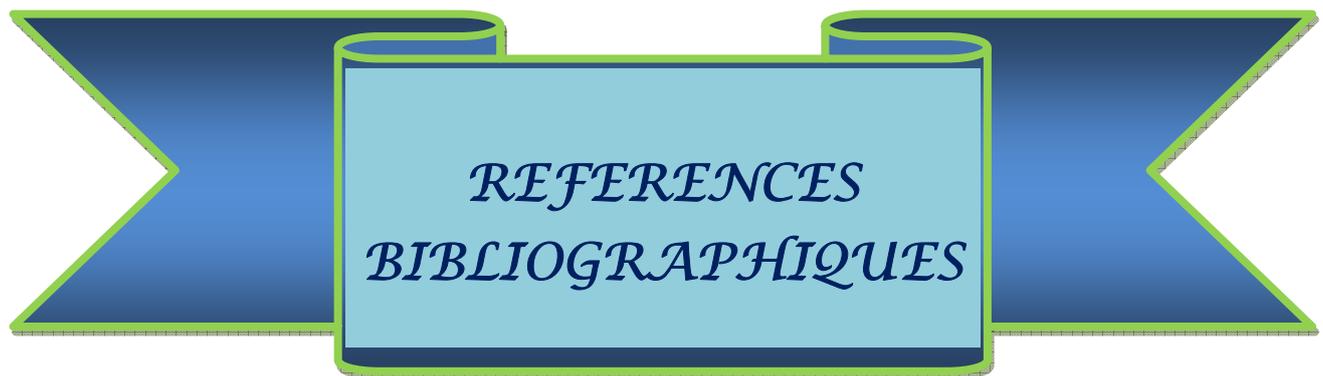
- ✓ Eviter les ruptures de stock à la PPM ;
- ✓ Faire un dosage d'ARV en fin d'amoindrir les effets indésirables
- ✓ Formation et recyclage des agents de santé dans la prise en charge;
- ✓ Un maintien et un renforcement des mesures préventives de l'infection à VIH.

6.2. Aux prescripteurs

- ✓ Une bonne évaluation clinique et biologique des patients sous ARV.
- ✓ Une initiation du traitement antirétroviral aussi tôt que possible a fin d'éviter une immunodépression sévère.
- ✓ Un choix le plus adapté possible des ARV pour les patients ;
- ✓ Une bonne éducation thérapeutique avec une information des patients sur les possibles effets secondaires du traitement antirétroviral qui doivent être signalés ;
- ✓ Une surveillance régulière clinique et biologique du traitement antirétroviral afin de dépister tôt et de prendre en charge précocement ces effets indésirables.
- ✓ Bonne tenue des dossiers médicaux des patients.

6.3. Aux patients

- ✓ Respecter les rendez vous donner par les médecins ;
- ✓ Respecter les posologies données et surtout rassurer vous des prises avant de rentrer à la maison ;
- ✓ Rigueur avec l'observance.
- ✓ Informer les patients de ne pas associer de traitement pouvant majorer les effets indésirables



*REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guyader M, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L. et Alizon M.

Historique sur le VIH ,1983. Document électronique : <http://www.pasteur.fr/actu./presse/com./dossiers/Sida/découverte.htm>. Consulté en Novembre 2014.

2. Pierre-Yves Comtois Portail VIH / sida du Québec

http://pvsq.org/2013/07/actualites_fréquence-vih-26-juillet-2014.

3. AIDS epidemic update, December 2013. Geneva, UNAIDS, 2013

(<http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2013/default.asp>, visité le 18 janvier 2015).

4. Coulibaly S : Evaluation d'un test de dépistage rapide VIH/VHB/VHC combiné et d'un test unique rapide (MIRAWELL). Thèse pharmacie Bamako 06.

5. Leclercq P, Roudiere L, Viard Jp. Complications graves des traitements antirétroviraux. [Réanimation](#) 2004 ; **13** : 238-248.

6. Lallemand F. Toxicité des ARV. Presse Med; 1999, **28** : p35.

7. Bruno S. Observance du traitement antirétroviral In : GIRARD PM, KATLAMA CH, PIALOUX G, eds. VIH, 6^e édition. Paris : Doin, 2004; 351-7.

8. Baleng Maah Bernadette

Les effets secondaires des antirétroviraux au service de pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré.

Bamako 2004 – 2005; Thèse médecine 05 M 229.

9. Toure A : Evaluation de l'observance au traitement antirétroviral chez les enfants de 0 à 15 ans infectés par le VIH à l'ONG WALE de Ségou : à propos de 36 cas.

Bamako 2009 – 2010 ; Thèse médecine 10 M 536

10. Oumar AA, Diallo K, Dembele JP, et al. Adverse Drug Reactions to Antiretroviral Therapy: Prospective Study in Children in Sikasso (Mali). **J Pediatr Pharmacol Ther** 2012;17(4):382–388.

11. Benkiran R , Soulaymani R.

Réflexion sur les effets indésirables des médicaments. www.pharmacies.ma. Consulté le 03/02/2014.

12. Traoré H A, Traoré B. Politique et protocole de prise en charge antiretrovirale du IH et du SIDA. OMS 2013_p106.

13. Bouchaud O, Ndour C T. Prise en charge globale du VIH dans les pays à ressource limitées. Guide de formation à l'usage des paramédicaux.,.

14. Levy JA. Acute HIV infection and cells susceptible to HIV infections. Ln : Levy JA. Ed HIV and the pathogens of AIDS. 2nd ed. Washington DC : ASM Press, 1998 : 75-96.

15. Rothe M, Israel M, Barré_Sanoussi F. Mécanisme de la réplication virale des VIH.

Médecine Thérapeute 1996 ; 2 :12-8.

16.Lorna A Renner ; Fatoumata Dicko ; Fla Kouéta ; Karen Malateste, et al. Anemia and Zidovudine. Containing antiretroviral therapy in aediatric antiretroviral programmes in the DEA Paediatric West African Database to evaluate AIDS. Journal of the international. AIDS Society 2013, 16 :18024.

17. Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. Lancet 1996;348:31-5.

18. Simon F, Mauclore P, Roques P et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and O. Nature Med 1998; 4:1032-7.

19. Kamgo Jeubo Maralle. Contribution à la mise en place d'un système de pharmacovijivance au CHU du Point G. Thèse de pharmacie. Thèse Med 01/02/2011. FMOS. 163p

20. Arrêté N°08 0024/ MS-SG du 30 Janvier 2008 fixant les modalités de mise en oeuvre de la pharmacovigilance. Ministère de la santé, République du Mali

21. Montastruc J, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. Joint Bone Spine. 2006 ; Numéro 6.

22. **Qing L, Zhang S, Chen H, Fang S, Yu X, Liu D et al.** Awereness and attitudes of healthcare professionals in Wuhan, China to the reporting of adverse drug reactions. Chinese Medical Journal. 2004 ; Vol.116 N°6: 856- 861.

23. **Neal M.** Pharmacologie médicale. 2e éd.

24. **Imbs JL, Welsch M.** Pharmacovigilance. Rev Prat. 2002; 52: 502-6.

25. Dangoumau J, Moore N, Molimard M, Fourier-Reglat A, Latry K, Haramburu F. Pharmacologie générale. In :Giroud JP, Mathé G, Meyniel G, dir. Pharmacologie clinique, Base de la thérapeutique. Paris : ESP ; 1978. 1220p. 198-215.

26. Moulin M, Coquerel A. Cours de Pharmacologie, Connaissances et Pratique. 2e éd. Paris : Masson ; 2002,845p :109-19.

27. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6/11/01 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JO des Communautés Européennes. 28/11/01. Titre IX. Pharmacovigilance, pp. L311/95 à 97.

28. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs : actualization of the method used in France. Thérapie. 1985; 40:111-8.

29. Coulibaly Koni Diarra .Effets Indésirables des antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH à l'hôpital régional de sikasso et au cercle de sikasso .These Med 2011-2012 FMOS 86p.

30. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, JACOBSEN DM et al. International AIDS Society-USA panel. Treatment for adult HIV infection: 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 2006; 29:827-843.

31. Rapport 2010 sous la direction du Pr Patrick Yeni Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'expert. Flammarion Médecine-Sciences 2010 (417p). [http:// www.santé.gouv.fr/htm/](http://www.santé.gouv.fr/htm/) consulté le 10/03/2012

32. Jean Marie Huraux HA. Jean Claude Nicolas et al. Traité de virologie médicale. ESTEM, Paris 2003 : 699pages.

33. Campos MA.

Circumstances of diagnosis of HIV infection in Belo Horizonte, Brazil. AIDS. 1998;12:818-9.

34. Mbow Kasse S. Circonstance du diagnostic de l'infection à VIH au Centre National Universitaire de Fann à Dakar. Thèse Med, Dakar, 2007, n062.

35. Jarrousse B, Makiesse O, Bentata M, et al. L'infection par le virus immunodéficience humaine chez les migrants d'Afrique sub-saharienne ; analyse des facteurs prédictifs de réponse au traitement antirétroviral. Rev Int. 2003; 24 (suppl 1):42-43.

36. Zouiten F, Ammari L, Goubantini A, Tiouiri H, Slim A, Maamouri A et al. Effect of triple antiretroviral therapy on Tunisian AIDS profile: study of 139 cases. Tunis Med. 2003;81(12):956-962.

37. 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 the international AIDS Conference. Barcelone, December 2001; [A Mo Pe 3221]: P64.

38. 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 the international AIDS conference, Barcelone, December 2001; [ATu B4529] P398.

39. Coulibaly SM, Oumar AA, Ag Aboubacrine S, Coulibaly S, Koumare BY, Mariko E, Traore HA, Harama M. [The clinical and biological tolerance of nevirapine among patients with AIDS under treatment at the Hospital of the Point G]. Mali Med. 2007; 22(3):1-4.

40. The Eacs. Euro Guidelines Group European Guidelines for the Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS* 2003;17:3-26.
41. Jaquet A, Djima MM, Coffie P, Kacou HD, Eholie SP, Messou E, Minga A, Guehi C, Yavo JC, Bissagnene E, Dabis F, Ekouevi DK. Pharmacovigilance for antiretroviral drugs in Africa: lessons from a study in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(12):1303-1310.
42. Oumar AA, Dao S, Malle A, Maiga A, Fongoro S, Diallo A and Yombi JC. Single Center experience with sides effects of “Triomune®” in Mali. *J Antivir Antiretrovir* 2011, S3.
43. Modayil RR, Harugeri A, Parthasarathi G, Ramesh M, Prasad R, Naik V, Giriya pura V. Adverse drug reactions to antiretroviral therapy (ART): an experience of spontaneous reporting and intensive monitoring from ART centre in India. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(3):247-255.
44. Raysso A. les effets indésirables des patients infectés par le VIH au CESAC de Bamako. Thèse de médecine Bamako 2011.



ANNEXES

Annexe I :

Questionnaire sur la tolérance des Antirétroviraux chez les enfants au CESAC Bamako 2015

Consentement éclairé des parents du patient

Age du patient / _____ /

Sexe / _____ / 1-Masculin 2-Féminin

Poids / _____ / kg

Taux CD4/ _____ / Charge Virale Plasmatique / _____ /

Stade clinique de la Maladie selon OMS / _____ /

Traitement en cours / _____ /

Dose nombre de prises par jour / _____ /

Traitement prophylactique d'infections opportunistes ?? / ___ / oui Non

Mesure de l'observance selon les rendez vous / ___ / Bonne Mauvaise

Depuis que vous êtes sous le traitement antirétroviral actuel, parmi les symptômes suivants, lesquels présentez-vous de façon habituelle et régulière ?

Classification OMS des effets secondaires cliniques

EVENEMENTS CLINIQUES	TOXICITE DE DEGRE 1 FAIBLE	TOXICITE DE DEGRE 2 MODEREE	TOXICITE DE DEGRE 3 SEVERE	TOXICITE DE DEGRE 4 MENACE VITALE
---------------------------------	---	--	---	--

Cutané

Allergie				
Toxicité cutanée				

Cardiaque

Hypertension				
Hypotension				

Respiratoire

Bronchospasme				
----------------------	--	--	--	--

Gastro-intestinal

Nausées				
Vomissements				

Dysphagie				
Diarrhée				

Neurologique/Neuromusculaire

Cérébelleux				
Humeur				
Paresthésies				
Myalgies				
Céphalées				

Divers

Fièvre				
Hémorragie				

Classification OMS des effets secondaires biologiques

EVENEMENTS BIOLOGIQUES	TOXICITE DE DEGRE 0 NORMAL	TOXICITE DE DEGRE 1 FAIBLE	TOXICITE DE DEGRE 2 MODEREE	TOXICITE DE DEGRE 3 SEVERE	TOXICITE DE DEGRE 4 MENACE VITALE

Hémoglobine g/dl					
Leucocytes					

Neutrophiles					
Plaquettes					

Transaminases ALAT					
-------------------------------------	--	--	--	--	--

Créatininémie					
----------------------	--	--	--	--	--

Hypoglycémie mmol/l					
Hyperglycémie mmol/l					

FICHE SIGNALITIQUE :

NOM : MAGASSOUBA

PRENOM : Fatoumata Tognès

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2014-2015

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : Mali

TITRE DE THESE : Les effets indésirables liés à la prise des antirétroviraux chez les enfants infectés par le VIH au CESAC de Bamako

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la FMOS de Bamako.

SECTEUR D'INTERET : Pédiatrie, Maladie Infectieuse, Santé Publique.

ADRESSE E-MAIL : fatoumatamagas89@gmail.com

RESUME

L'objectif de notre étude était d'évaluer les effets indésirables liés à la prise des ARV chez les enfants infectés par le VIH au CESAC de Bamako.

L'étude s'est déroulée au CESAC de Bamako durant la période du 1^{er} Février 2015 au 30 Avril 2015. Il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective et prospective.

Nous avons inclus les enfants âgés de 2 ans à 15 ans ayant aux moins 6 mois de traitement sous ARV et qui a initié son traitement au CESAC, présentant des effets indésirables après initiatives du traitement ARV. Nous avons travaillé sur **60 enfants** sous ARV au CESAC pendant la période de l'étude. Le recueil de données sur les effets secondaires s'est basé principalement sur les informations recueillies auprès des parents des malades et leurs bilans biologiques.

La tranche d'âge de 36 à 95 mois était la plus représentée dans notre série. Le sexe masculin était prédominant soit 56,7%. Les enfants avec un poids entre 20 et 24,9 kg étaient les plus fréquents à l'inclusion soit 33,3%. Le taux de CD4 était supérieur à 350 Cellules /mm³ soit 86,7% au moment des effets indésirables. Le taux de charge virale plasmatique inférieure de moins de 50 copies/mm³ était présent au moment de l'effet indésirable. L'étude a permis d'établir qu'un effet indésirable était fréquemment rencontré. La nature des ces EI étaient en majorité l'anémie, les troubles digestifs (diarrhée vomissement), cutanés et l'allergie. L'anémie a été l'effet indésirable principal retrouvée chez **50%** de nos patients avec une toxicité sévère à **5%** selon l'échelle de l'OMS. Les effets secondaires digestifs à type de vomissements ont été retrouvés dans 20% suivi de l'allergie de grade I (15 %) ; effets de type cérébelleux de grade I (8,3%), la fièvre de grade I et II (10%), l'hypoglycémie 10%, les réactions cutanées de grade I et II (7, 4%), type humeur de grade I (6,7%), les nausées de grade II (5%), type créatininémie (3,3%) , type myalgies grade I (1,7%) , diarrhée de grade III (1,7%), une dysphagie de grade II .

L'avènement des antirétroviraux a suscité un grand espoir dans la prise en charge des patients VIH positifs, espoir confirmé dans le temps. La nature des ces EI étaient en majorité l'anémie, les troubles digestifs (diarrhée vomissement), cutanés et l'allergie.

Mots clés : effets indésirables, HIV, enfant, Pharmacovigilance, CESAC

SIGNALITIQUE SHEET:

NAME: MAGASSOUBA

NAME: Fatoumata Tognès

ACADEMIC YEAR: 2014-2015

TOWN OF DEFENSE: Bamako

COUNTRY OF ORIGIN: Mali

THESIS TITLE: Adverse events associated with taking antiretrovirals in children infected with HIV in Bamako CESAC

DEPOT LOCATION: Library FSOM Bamako.

AREA OF INTEREST: Pediatrics, Infectious Disease, Public Health.

EMAIL ADDRESS: fatoumatamagas89@gmail.com

ABSTRACT

The aim of our study was to assess the adverse effects associated with taking ARVs in children infected with HIV CESAC Bamako.

The study took place in Bamako CESAC during the period 1 February 2015 to 30 April 2015. This was a retrospective and prospective descriptive study.

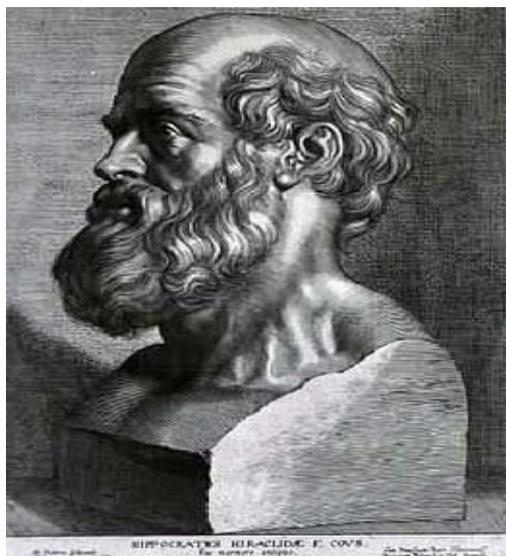
We included children aged 2 to 15 years old to 6 months of ARV treatment and who initiated treatment at CESAC, with undesirable effects after ARV treatment initiatives. We had worked on 60 children on ARVs in CESAC during the study period. Collecting data on side effects was based mainly on information collected from relatives of patients and their biological balance sheets.

The age range of 36-95 months was the most represented in our series. Male gender was predominant 56.7%. Children with weights between 20 and 24.9 kg were the most common at baseline 33.3%. CD4 count was above 350 cells / mm³ or 86.7% when side effects. The lower plasma viral load levels below 50 copies / mm³ was present at the time of the adverse reaction. The study established that a frequent side effect was encountered. The nature of these AEs were mostly anemia, digestive disorders (vomiting, diarrhea), skin and allergy. Anemia was the main side effect found in 50% of our patients with severe toxicity to 5% according to the WHO scale. Gastrointestinal side effects such as vomiting were found in 20% followed by the allergy grade I (15%); cerebellar-like effects of grade I (8.3%), the grade fever I and II (10%), hypoglycemia 10%, skin reactions grade I and II (7, 4%), type of mood grade I (6.7%), grade II nausea (5%), Type creatinine (3.3%), grade I kind myalgia (1.7%), grade III diarrhea (1.7%), a grade II dysphagia.

The advent of antiretroviral drugs has aroused great hope in the care of HIV patients, hope confirmed in time. The nature of these AEs were mostly anemia, digestive disorders (vomiting, diarrhea), skin and allergy.

Keywords: side effects, HIV, child, Pharmacovigilance CESAC

SERMENT D'HIPPOCRATE



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 reçu de leurs pères.

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!

