

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI  
*Un Peuple- Un But- Une Foi*

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO



**FACULTE DE PHARMACIE**



Année Universitaire : 2018-2019

N °.....

## THESE

# ETUDE DES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES SOUS TRAITEMENT PENDANT 15 ANS ET PLUS

Présentée et soutenue publiquement le 28/12/ 2019 devant le jury  
de la Faculté de Pharmacie.

**Par M. NOMOGO Cheick Sadibou**

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Pharmacie

**(DIPLOME D'ETAT)**

### MEMBRES DU JURY

**Président : Pr Elimane MARIKO**

**Membre : Dr Gaoussou HAIDARA**

**Membre : Dr Issa COULIBALY**

**Codirecteur: Dr Oumar DOGONI**

**Directeur : Pr Saibou MAIGA**



**DEDICACES ET  
REMERCIEMENTS**

**DEDICACES :**

Au nom d'**Allah** le Tout puissant, le Tout et Très Miséricordieux !

« Gloire à Toi ! Nous n'avons de savoir que ce que Tu nous as appris, c'est Toi l'omniscient, Le Sage » Sourate 2, Verset 32 (Saint Coran).

**Je rends grâce à ALLAH** Gloire à toi ! Toi qui m'a permis de vivre ce moment précieux de m'a vie. Je t'en rends grâce. Que nos pas soient guidés dans ta miséricorde et dans ta lumière.

**Au Prophète Mohamed**, que la paix et la bénédiction soient sur lui et sur toute sa famille ; sur ses compagnons le salut.

**A mes feux grand père Tidiane DIAW et Mamoutou NOMOGO**

Infatigables travailleurs au service de la famille. Vous aviez été un exemple pour tous vos enfants, petits enfants auxquels vous aviez enseigné les principes de bonne conduite. Ce travail est aussi le fruit de vos efforts continus. J'aurai aimé partager cet instant de bonheur de ma vie avec vous, mais Allah en a décidé autrement. Que la terre vous soit légère et que le tout puissant vous accorde son paradis sans condition « Amen ».

**A ma mère adorée Fatoumata DIAW**

Nul mot pour dire ce que je ressens. Tu as été toujours attentionnée, prévenante et soucieuse de notre avenir. Je te dédie ce merci maman pour tout l'amour et pour tout le sacrifice consentis pour notre éducation.

Toi maman, qui a toujours été là pour moi, en plus d'être une merveilleuse mère, tu es ma complice et conseillère à la fois. Je ne saurais te remercier pour ton aide, grâce à toi aujourd'hui j'ai réussi mes études. Tu as toujours été là pour m'encourager. Femme simple, femme de résignation, les mots me manquent pour te qualifier. Grâce à tes immenses sacrifices, tes sages conseils, tes bénédictions, j'ai réalisé ce travail. Ton amour, ton affection, ton soutien matériel, financier et moral n'ont jamais fait défaut : sincère reconnaissance. Qu'Allah t'accorde une longue vie et une excellente santé. Nous avons bénéficié auprès de toi de toute la tendresse affectueuse qu'une mère doit à ses enfants. Puisse ce travail être pour toi non seulement une fierté mais aussi le témoignage de notre profond attachement

**A mes autres mères :**

**-ALIMA TOURE, ADAMA DIAWARA ET FATOUMATA KONTA** ce travail est le votre vous m'aviez toujours conseillé dans le sens du travail bien fait, je vous en remercie énormément.

**A mon PAPA Mamadou NOMOGO**

Les sacrifices que tu as consentis à mon égard m'ont permis de mener à bien ces études. Tu as su m'inculquer le sens du devoir, de la responsabilité, de l'honneur et de l'humilité. Je ne pourrai jamais te rendre ce que tu as fait pour moi, mais j'espère seulement que tu trouveras dans ce modeste travail un réel motif de satisfaction.

**A mes grandes maman Kadiatou N'DIAYE, Oumou SYLLA, Djitaba TRAORE**

Vous avez été des femmes respectueuses, généreuses, courageuses et battantes, vous avez joué un rôle de mère, nous avons bénéficié auprès de vous de toute la tendresse affectueuse soyez en rassurées. Vous êtes des grandes mères exemplaires, ce travail est le fruit de vos prières et sacrifices de tous les jours.

**REMERCIEMENTS :**

**A mes tantes** SETOU DIAW, SARAN NOMOKO, MAIMOUNA DIAW, KADIATOU DIAW, TENEN DIAW, BINTA DIAW, FANTA DIAW, OUMOU DIAW, MARIAM DIAW, BATOMA NOMOKO, NAH NOMOGO, SANA DIAW Vous avez été pour moi des tantes exemplaires, ce travail est le fruit de votre attention et de vos encouragements. Je vous en suis très reconnaissant. Que Dieu vous accorde une longue vie et une santé de fer.

**A mes oncles et tontons** IBRAHIM NOMOKO, ABDOULAYE DIAW, DIAKARIYA NOMOGO, BRAHIMA BAGOYOKO, MAHAMADOU DIAW, HABIB DIAW, OUMAR NOMOGO, LADJI NOMOGO, FASIRIMA NOMOGO, MOUSSA DIAW, IBRAHIM DIAW, ABDOUL WAHAB NOMOGO, ABDOUL LATIF NOMOGO, vous aviez été pour moi un père, vos efforts pour les nombreux sacrifices que vous aviez consenti pour moi, vos conseils ont permis à l'aboutissement de mes études. Ce travail est le votre. Qu'Allah vous garde encore longtemps auprès de nous.

**Au Restaurant TOUNKARANKE**

Mes tantes vous m'aviez toujours considéré comme étant votre propre enfant, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi ce travail est le votre. Qu'Allah vous accorde une longue vie couronnée de succès et de santé.

**A mes frères et sœurs :**

Mamoutou, Soumaila, Aboubacar Sidiki, Ali, Fatoumata yahara, Fatoumata, Waly et Assitan restons unis et solidaires comme ont toujours voulu nos pères, ce travail est le résultat de vos soutiens et de vos prières. Je vous remercie.

**A nos cousins et cousines**

Trouvez ici l'expression de notre attachement.

**À la famille Siridie Samake**

Vous êtes comme une famille pour moi vos conseils et accompagnement n'ont pas fait défaut, ce travail est le fruit de la conjugaison de nos efforts. Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude.

**A mon pharmacien titulaire Brahima DIARRA et à tout le personnel de la Pharmacie Dembella,**

Ce travail est le votre,

Dr DIARRA, je ne saurais jamais te remercier de tout ce que tu fais pour moi. A travers toi, j'ai appris à aimer la profession de pharmacien ; tu es mon idole, un exemple que j'ai voulu suivre. En plus de ta générosité, tu es un homme juste, intègre avec un cœur immense.

Cette réussite je te la dois. Tu m'as toujours considéré comme ton propre frère et tu as toujours voulu le meilleur pour moi, j'en suis fière. Qu'Allah te donne prospérité, longue vie et beaucoup de santé et de succès.

**Dr Oumar DOGONI, Dr Gaoussou HAIDARA et Dr Tiemoko DIARRA**

Merci à vous de m'avoir accepté, vos critiques m'ont beaucoup apporté et ont amélioré ma personne et aussi mon travail. Merci infiniment.

**A mes ami (es) :**

Dr Lamine Diarra, Dr Issa Konate, Dr Segou Diakite, Dr Abdoul Fatah Diabate, Dr Moctar Kelly, Dr Moussa N'diaye, Mahamadou Samake, Dr Kadiatou Tenin Samake, Hassanatou Samake, Moussa Diabate, Dr Abdrahamane Ba, Iyatou B Thiam, Koumba Siby, Salimata Kansaye, Sakinatou Walet, Daoule Guindo, Youssouf Doumbia, Monique Berthe, Sanata Tangara, je n'oublierai jamais les moments de souffrances et de joies que nous avons passé ensemble. Je vous remercie pour la collaboration franche. Qu'Allah renforce notre amitié et nous donne un avenir éblouissant.

**A mes aînés**

Dr Honore CAYO, Dr Lion DJIBO, Dr Tiorno DIALLO, Dr Fode SIDIBE, Dr Mamoutou KOURICHY, Dr Modibo KELLY, Dr Youssouf DIARRA, Dr Badra Aliou Farcy KONE, Dr Souhel MOULAYE, Dr Mamadi MOUGARE, Dr Ousmane CISSE, Dr Fatoumata KANTA, Dr Oumar TANGARA, je n'oublierai jamais le temps que nous avons passé ensemble. Ce travail est le fruit de vos soutiens et de vos encouragements qui n'ont jamais fait défaut. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

**A tous mes camarades de promotion**

Je garderai les bons souvenirs que nous avons eus à partager ensemble. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse pour toujours.

**A mes camarades de grin**

Je remercie tous les éléments de Kita et de Bamako pour leur soutien indéfectible.

De peur de ne pas en omettre, je me suis sciemment gardé de ne citer aucun nom. Je profite de cette occasion pour souhaiter à vous tous bon succès dans tous vos projets.

**A tout le personnel du CESAC de Bamako, ARCAD/SIDA**

Votre dévouement et votre disponibilité vous honorent. Merci pour toutes vos marques de sympathie et pour la bonne ambiance de travail qui a toujours régné parmi nous.

**A toutes les personnes vivant avec le VIH SIDA**

Ne désespérez surtout pas car votre combat est un motif d'espoir pour tout le monde aussi bien dans la lutte contre cette pandémie que dans la réalisation d'autres succès pour la Vie.

**A L'AEMK (Association des étudiants en médecine ressortissant du cercle de Kita et sympathisant)**

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi tout au long de cette vie estudiantine, c'est une famille pour moi. Qu'ALLAH nous protège tous.

**HOMMAGES AUX  
MEMBRES DU  
JURY**



**A notre Maître et Président du jury**

**Professeur Elimane MARIKO**

**. Professeur honoraire à la FMOS et FAPH,**

**. Ancien Chef du département d'enseignement et de Recherche des sciences  
du médicament à la FAPH,**

**. Pharmacien colonel-Major des forces armées et des anciens combattants  
du Mali,**

**. Ancien chargé de mission et ancien coordinateur de la cellule sectorielle  
de lutte contre le VIH/SIDA au ministère des anciens combattants et des  
forces armées,**

**. Premier pharmacien des Nations Unis en République démocratique du  
Congo,**

**. Officier de l'ordre national du Mali.**

Honorable maître permettez nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider à ce jury. Votre dévouement pour l'amélioration de la qualité du travail bien fait et vos recherches nous ont permis d'apprendre beaucoup de choses avec vous ; votre courtoisie, votre sympathie qui témoigne votre grande disponibilité à l'endroit des étudiants Veuillez accepter nos sentiments de plus grand respect et de notre profonde reconnaissance.

**A notre Maître Dr Gaoussou HAIDARA**

**Ancien pharmacien responsable de l'USAC Csref de Kati,**

**Ancien pharmacien responsable de l'USAC Csref de Koulikoro,**

**Pharmacien responsable de l'unité pharmacie-laboratoire du CESAC de Bamako.**

Cher Maître, Nous sommes plus que réjoui de vous avoir comme membre de notre jury, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'apporter vos observations à ce travail nous a touchée. Nous avons été touchées par vos qualités humaines et votre amour pour le travail bien fait. Recevez cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et notre estime.

Que le tout puissant vous accorde un moment paisible avec une longévité et une santé de fer.

**A Notre Maitre Dr Issa Coulibaly**

**Maitre-assistant en gestion FMOS/FAPH,**

**Chef de service des examens FMOS/FAPH,**

**Titulaire d'un master en management des établissements de santé,**

**Doctorant en science de gestion à l'école doctorale des sciences juridiques,  
politiques, économiques et de gestion de l'université Cheikh Anta Diop de  
Dakar,**

**Ancien président de l'ordre régional des pharmaciens de Koulikoro.**

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.  
Votre abord facile et votre rigueur scientifique sont des atouts qui nous ont  
séduits et dont nous avons bénéficié au cours de notre formation.

Recevez ici toute notre reconnaissance et notre plus grand respect.

**A notre Maître et co-directeur Dr Oumar DOGONI**

- **Fût Responsable de l'unité pharmacie-laboratoire du CESAC Bamako,**
  - **Consultant national sur le plan GAS (gestion achat des stocks),**
  - **DIU en IST et VIH dans les pays à ressources limitées de l'université de médecine et d'épidémiologie appliqué(IMEA) de la Faculté de médecine de l'université paris 7,**
  - **Président de l'Association de Recherche, Communication, d'Accompagnement à Domicile des PVVIH (ARCAD-SIDA),**
- Secrétaire général de l'Ordre régional des Pharmaciens de Koulikoro.**

Cher maître ; Les mots nous manquent pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais aussi, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de le codiriger. Nous vous remercions, cher Maître pour la patience dont vous avez eu à notre égard durant toute notre formation. Recevez ici notre gratitude et notre attachement total.

Que Dieu vous protège. Amen.

**A notre Maître et directeur de thèse**

**Professeur Saibou MAIGA**

**- Professeur titulaire en législation pharmaceutique à L'USTTB,**

**-Membre du comité national d'éthique,**

**-Membre du comité national de la pharmacovigilance,**

**-Chevalier de l'ordre du mérite de la santé**

**- pharmacien promoteur de l'officine de pharmacie du Point G.**

Honorable maître, vous nous faites un grand honneur et un réel plaisir en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples occupations. Veuillez recevoir ici, cher maître l'expression de notre profonde gratitude et de notre sincère remerciement



# ABREVIATIONS

## ABREVIATIONS/ACRONYMES

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AES: Accident d'Exposition au Sang

ALAT : Alanine Amino Transférase

ALAT : Alanine Amino-Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARCAD-SIDA : Association de Recherche, Communication, d'Accompagnement à Domicile des PVVIH

ARN: Acide Ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

AZT : Zidovudine

BAAR : Bacilles Acido-Alcool-Resistants

CD4: lymphocyte T Cluster of différenciation 4

CESAC: Centre d'Ecoute de Soins, d'Animation et de Conseil

CV: Charge Virale

D4T : Stavudine

EFV : Efavirenz

ELISA: Enzyme Linkedimmuno-SorbentAssay

FAPH : Faculté de pharmacie

FMOS : Faculté de médecine et d'odontostomatologie

IMAARV : Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux

IMC : Indice de masse corporelle

INNRT: Inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase

INRT: Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase

IP: Inhibiteur de la protéase

LPV: Lopinavir

NFS : Numération formule sanguine

NFS : Numération formule sanguine

NVP : Névirapine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : Pression artérielle

PV/VIH : Personne vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine

RTV : Ritonavir

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquis

TDF : Ténofovir

U.S.T.T-B: Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako

USAC : Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine



**Table des matières**

DEDICACES ET REMERCIEMENTS .....	ii
I. INTRODUCTION .....	1
1. Objectif Général .....	4
2. Objectifs Spécifiques.....	4
II. GENERALITES : .....	6
1. LE VIH et le SIDA : .....	6
2. LES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX (ARV) : .....	8
III Le traitement antirétroviral : [17] .....	15
1. Cadre et lieu d'étude : .....	30
2. Situation géographique:.....	30
3. Type et période d'étude : .....	31
5. Critères d'inclusion : .....	31
6. Critères de non inclusion : .....	31
7. Variables d'étude : .....	31
8. Saisie et l'analyse des données : .....	32
9. Aspect Ethique : .....	32
10. Technique et déroulement de l'étude : .....	32
11. Echantillonnage : .....	33
IV- RESULTATS : .....	35
V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION : .....	46
VI- Conclusion et Recommandations.....	50
➤ Conclusion .....	50
➤ Recommandations .....	50
Références : .....	52
Annexes .....	55
FICHE D'ENQUETE.....	55
FICHE SIGNALETIQUE .....	57
SERMENT DE GALIEN .....	58



# INTRODUCTION

## I. INTRODUCTION

Depuis sa première description à Atlanta (USA) en 1981, l'infection par le virus de l'immunodéficience Humaine (VIH) s'est rapidement propagée au point qu'elle devient une des pandémies les plus préoccupantes de ces deux dernières décennies. Les connaissances épidémiologiques, physiopathologiques et diagnostiques ont été rapidement développées à travers le monde [1].

Selon l'OMS, décembre 2017 on comptait dans le monde environ 36,9 millions de personnes vivant avec le VIH, dont 21,7 millions de personnes étaient sous traitement antirétroviral [2].

Selon le rapport annuel de l'ONUSIDA, les statistiques mondiales sur le VIH en 2017, 36,9 millions [31,1 millions - 43,9 millions] de personnes vivaient avec le VIH. 35,1 millions [29,6 millions - 41,7 millions] d'adultes. 1,8 million [1,3 million - 2,4 millions] d'enfants (< 15 ans) [3].

En Afrique selon l'OMS, 25,7 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2017, est la région la plus touchée. Elle concentre également plus des deux-tiers des nouvelles infections par ce virus survenant dans le monde [2]. Au Mali, la déclaration de politique nationale de lutte contre le VIH et le sida recommande d'assurer la gratuité des soins et des médicaments ARV à tous les PVVIH ayant besoin d'un traitement sans distinction aucune, faisant du Mali le 3ème pays africain à avoir pris cette décision après le Malawi et le Sénégal [4].

Selon l'enquête démographique (IV) le taux de prévalence du VIH est passé de 1,7 à 1,3% faisant du Mali un pays à faible taux de prévalence [5].

Selon le dernier rapport du HCNLS paru le 31/12/2017, la prévalence reste stable à 1.1% [5].

Le traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection à VIH, mais supprime la réplication virale dans l'organisme, ayant ainsi une charge virale indétectable et permet au système immunitaire de se renforcer et de reconstituer sa capacité à combattre les infections [6].

Bien que ce traitement ait bouleversé le pronostic de l'infection par le VIH, il est à l'origine d'effets secondaires considérables, parfois même graves. Les complications

neuromusculaires sont fréquentes et sont essentiellement dues aux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI). Les complications métaboliques, mitochondriales, la lipodystrophie peuvent survenir aussi au cours de ce traitement. Les atteintes cutanées peuvent être également observées [1].

Vu la plainte de certains malades ayant fait 15 ans et plus sous ARV concernant leurs effets secondaires nous ont permis de voir la nécessité de mener cette étude permettant de mettre en œuvre l'impact des effets secondaires dans la prise en charge du VIH au CESAC de Bamako,



## OBJECTIFS

## **1. Objectif Général**

Evaluer les effets secondaires des ARV chez les personnes sous traitement pendant 15 ans et plus au CESAC de Bamako.

## **2. Objectifs Spécifiques**

2-1 Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients ayant développé des effets secondaires au cours du traitement ;

2-2 Déterminer la fréquence de survenue des effets secondaires au cours du traitement ARV ;

2-3 Identifier les périodes de survenue des effets secondaires ;

2-4 Identifier les schémas thérapeutiques chez les personnes qui ont connus les effets secondaires ;

2-5 Déterminer la fréquence de changements thérapeutiques liés aux effets secondaires des ARV.



# GENERALITES

## II. GENERALITES

### 1. VIH et le SIDA

#### 1.1 Rappel

##### -Définition et Historique du VIH et du SIDA

##### a. Définition :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus qui s'attaque aux cellules du système immunitaire et les détruit ou les rend inefficaces. Aux premiers stades de l'infection, le sujet ne présente pas de symptômes. Cependant, l'évolution de l'infection entraîne un affaiblissement du système immunitaire et une vulnérabilité accrue aux infections opportunistes. Le syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA) est le dernier stade de l'infection à VIH. Il peut se déclarer au bout de 10 à 15 ans. Les antirétroviraux permettent de ralentir son évolution [6].

##### b. Historique :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été isolé en 1983 par l'équipe du Professeur Luc Montagnier, chef de service du laboratoire des rétrovirus à l'institut Pasteur de Paris. Les virus responsables du SIDA ont été identifiés pour la première fois en 1983 chez des patients homosexuels à l'occasion d'une épidémie de pneumopathies à *Pneumocystiscarinii* et de sarcomes de Kaposi en Amérique.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'homme et responsable du syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA), qui est un état affaibli du système immunitaire le rendant vulnérable à de multiples infections opportunistes [7].

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

- Les **oncovirus** (HTLV1, HTLV2) dont la propriété est d'immortaliser leurs cellules cibles, les lymphocytes T
- Les **lentivirus** (VIH1, VIH2) dont la propriété est de détruire certains lymphocytes T.
- Les **spasmovirus** sont des virus "**non pathogènes**". Ils provoquent des infections inapparentes chez la cellule hôte [9].

#### 1.2 Structure du VIH :

La structure du VIH comporte :

-Une **enveloppe virale** constituée d'une double couche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines :

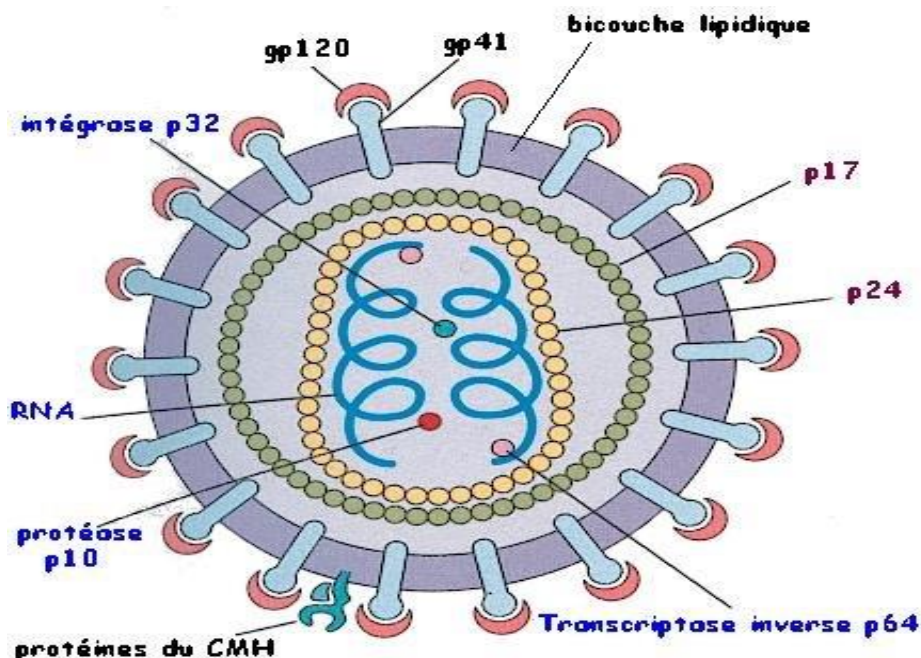
**la gp120** qui se fixe au récepteur cellulaire ;

**la gp41** liée à la gp120, est responsable de la fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire ;



-Un **génom**e constitué de deux copies d'ARN mono caténaire associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32)

La structure du virus de l'immunodéficience humaine :



**Figure I** : Schéma organisationnel du VIH [8]

### 1.3 ORGANISATION GENETIQUE :

Le génome du VIH est un ARN simple brin d'approximativement 9200 paires de bases. Les génomes du VIH1 et du VIH2 partagent entre eux globalement 42% d'homologie [10].

Comme tous les rétrovirus, le VIH possède trois gènes de structure qui vont coder pour les protéines structurales du virus [11].

Ces trois gènes sont :

- ◆ Le gène gag (regroupantigen) qui code pour les protéines internes (P25, P18, P15 pour le VIH1),
- ◆ Le gène Pol (polymérase) qui code pour la reverse transcriptase (protéase, polymérase, intégrase),
- ◆ Le gène env. (enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe.

En plus de ces trois gènes habituels, la structure génétique des VIH est particulière par le très grand nombre de gènes régulateurs. Ces gènes sont : tat, rev, nef, vif, vpr, vpu.

## 1.4 EPIDEMIOLOGIE DU VIH/SIDA

En 2017 sur le plan mondial l'ONU/SIDA estime le nombre de personnes infectées à 36,9 millions (dont 35,1 millions d'adultes et 1,8 millions d'enfants de moins de 15 ans) avec 1,8 millions de nouvelles infections [3].

Au Mali les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographie et Santé (EDSM V), ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays à épidémie généralisée du VIH à prévalence basse avec tendance à la stabilisation [12].

## 2. LES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX (ARV)

### 2.1 Définition

Les ARV sont des médicaments virostatiques destinés à freiner la multiplication du VIH en agissant à différents niveaux de son cycle [11].

### 2.2 Molécules antirétrovirales : [13] [14]

- Tableau I des ARV

DCI Spécialité	Doses habituelles chez l'adulte	Précautions d'emploi
<b>INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE</b>		
<b>Mécanisme d'action</b> : La zidovudine, lamivudine, l'abacavir inhibe l'enzyme par inhibition de l'élongation de l'ADN en se substituant aux nucléotides normaux. Ils sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 [13].		
Abacavir	300 mg x 2/j ou	Patient négatif pour HLA-B*5701.
Ziagen	600 mg x 1/j	En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.

**LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES SOUS TRAITEMENT  
PENDANT 15 ANS ET PLUS**

Emtricitabine Emtriva	200 mg x 1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB. Adaptation posologie en cas d'insuffisance rénale.
Didanosine Videx	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite. Toxicité mitochondriale, lipoatrophie. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale.
	< 60 kg : 250 mg x 1/j	
	à jeun	
Lamivudine Epivir	150 mg x 2/j ou 300mg X1/j	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB. Adaptation posologie en cas d'insuffisance rénale.
Zidovudine Rétrovir	300 mg x 2/j	Risque d'hématotoxicité, myopathie.  Toxicité mitochondriale, lipoatrophie.  Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale.

**INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE**

Ténofovir Viread	245 mg x 1/j  au cour d'un repa	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveilla rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes.
---------------------	---------------------------------------	---

Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.

## INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

**Mécanisme d'action** : Sont directement actifs sur le VIH-1 mais inactifs

sur le VIH-2 et le sous-type O de VIH-1 : la névirapine, l'éfavirenz [13].

Communes à la classe : Inactifs sur  
VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et  
d'hypersensibilité.

Efavirenz	600 mg x 1/j	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement.
Sustiva	au coucher	

Etravirine	200 mg x 2/j ou
Intelence	400 mg x 1/j

Névirapine	200 mg x 1/j pendant 14 jours	Non-recommandé si CD4 > 400/mm <sup>3</sup> chez les hommes et 250/mm <sup>3</sup> chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
Viramune	puis 200 mg x 2/j	
	ou forme LP 400 mg x 1/j	

Rilpivirine	25 mg x 1/j au	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.
-------------	----------------	--

Edurant	cours d'un repas	
<p><b>INHIBITEURS DE LA PROTEASE</b></p> <p><b>Mécanisme d'action :</b> Ils inhibent la protéase en se fixant aux cytochromes</p> <p>P450. Ils agissent au stade tardif de la réplication virale. Les IP sont directement actifs sur le VIH-2 et le VIH-1 [13].</p>		
	<p>Au cours d'un repas pour tous</p>	<p>Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGTA1).</p>
<p>Atazanavir/ ritonavir</p> <p>Reyataz®/ Norvir</p>	<p>300/100 mg x 1/j</p> <p>Ou</p> <p>400 mg x 1 (s ritonavir)</p>	<p>Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale.</p> <p>Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons</p> <p>allongement de l'espace PR.</p>
<p>Darunavir/ Ritonavir</p> <p>Prezista®</p>	<p>Patient naïf :</p> <p>800/100 x 1</p> <p>Patient prétraité</p>	<p>Risque de rash.</p>

LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES SOUS TRAITEMENT  
PENDANT 15 ANS ET PLUS

/ Norvir	600/100 x 2	
Fosamprénavir/ ritonavir	700/100 mg x 2/j	Risque de rash.
Telzir®/Norvir		
Lopinavir/ritonavir Kaletra	400/100 mg x 2/j	Douleurs abdominales. Allongement du QT.
Saquinavir/ Ritonavir Invirase® / Norvir®	1000/100 mg x 2	Allongement du QT.
Tipranavir/ ritonavir Aptivus®/ Norvir	500/200 mg x 2/j	Cytolyse hépatique; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile Interactions médicamenteuses multiples.
<b>INHIBITEUR DE FUSION</b>		

**Mécanisme d'action :** Empêche la fusion entre le virus et la membrane cellulaire [13].

Enfuvirtide

90 mg x 2/j SC

Réactions au point d'injection.

Fuzéon

Myalgies, pneumonies.

## INHIBITEUR DE CCR5

**Mécanisme d'action :** Ce sont les anti-récepteurs.

Maraviroc

150 à 600 mg x 2

Détermination préalable du tropisme

Celsentri®

de la souche virale pour le corécepteur CCR5.

Dose à adapter en fonction des

ARV et autres médicaments associés.

## INHIBITEUR D'INTEGRASE

**Mécanisme d'action :** Inhibe enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN

viral au sein de l'ADN chromosomique des cellules hôtes [13].

Raltegravir

400 mg x 2/j

Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer avec les anti-acides

Isentress®

topiques contenant du magnésium.

**LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES SOUS TRAITEMENT  
PENDANT 15 ANS ET PLUS**

		A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec des médicaments inducteurs de l'UGT1A1.
Dolutegravir  Tivicay	Patient naïf d'INI :  50 mg x 1 Patient avec virus présentant des mutations de résistance aux antiretroviraux INI : 50mg x 2/j	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer avec des médicaments anti-acides  topiques contenant du magnésium.  A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec des médicaments inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).

**PRESENTATIONS COMBINEES\*[14]**

Zidovudine lamivudine  Combivir®	1 cp x 2 /j	Association zidovudine + lamivudine.
Trizivir®	1 cp x 2 /	Association zidovudine + lamivudine + abacavir.
Kivexa®	1 cp/j	Association abacavir + lamivudine
Truvada®	1 cp/j	Association ténofovir + emtricitabine
Atripla®	1 cp/j	Association ténofovir + emtricitabine  + éfavirenz.



Eviplera®	1 cp/j au cours d'un repas	Association ténofovir + emtricitabine + rilpivirine.
Triumeq	1cp/j	Association abacavir + lamivudine + Dolutegravir
Stribild®	1 cp/j	Association elvitégravir/cobicistat/ emtricitabine/ténofovirDF. Ne pas associer aux anti-acides topiques contenant magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant CYP3A.

### III Le traitement antirétroviral [17] :

#### - Protocoles thérapeutiques

#### 1 Prise en charge thérapeutique du VIH

##### 1.1 Principes et objectifs du traitement antirétroviral

###### a. Objectifs

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

###### b. Principes

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi régulier par le personnel soignant et par les organisations communautaires ;
- Le traitement antirétroviral est une multithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/ nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) et / ou un inhibiteur d'intégrase ou d'autres classes thérapeutiques ;

- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge ;
- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale de mise sur le marché et doivent être nécessairement pré-qualifiées par l'OMS;
- Le traitement prendra en compte la prise en charge des co-morbidités ;
- Réduire la toxicité médicamenteuse ;
- Assurer le traitement prophylaxie pré-exposition ;
- Le traitement prendra en compte la bonne palatabilité des produits;
- Harmonisation des régimes entre les différents groupes d'âge et les populations différentes.

- **Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent**

**Indications du traitement :**

Le traitement antirétroviral est indiqué dès la découverte du statut VIH+. Toutefois, la priorité sera accordée aux patients :

- symptomatiques ;
- ayant un taux de CD4 inférieur ou égal à 500 cellules par millimètre cube.

➤ **Schémas thérapeutiques**

- Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne.
- Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1ère ligne.

- **Schémas de première ligne pour le VIH1**

Ils associent deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) de façon préférentielle.

Le régime préférentiel en première intention est le suivant :

<b>Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) 400</b>
---

**NB : le traitement avec l'EFV 600 sera poursuivi jusqu'à acquisition de l'EFV 400.**

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES SOUS TRAITEMENT  
PENDANT 15 ANS ET PLUS

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

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

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

**Remarques**

- Ne pas utiliser le Ténofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR).
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine ou l'Efavirenz 400 si disponible.
- La Névirapine (NVP) doit être administrée à demi-dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite.
- En cas d'arrêt de la Névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive.
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz (surveillance régulière).
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Ténofovir (TDF) en tenant compte de leur compatibilité.

### 3.1.2. SCHEMA DE PREMIERE LIGNE POUR LE VIH-2 OU CO- INFECTION VIH-1+VIH-2 OU VIH-1 DU GROUPE O :

Le choix thérapeutique exclu les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur VIH-1 de groupe O.

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

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant:

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r)
--

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

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)
Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)

### 1.3 TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE :

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté (Cf. chapitre échec thérapeutique). Chez un patient en échec thérapeutique, il est recommandé de renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

#### - Gestion de l'échec de 1ère ligne chez l'adulte :

Si la CV plasmatique est  $\geq 1000$  copies/ml, - vérifier et renforcer l'observance ; - contrôler la CV trois mois plus tard.

Si la charge virale revient inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1ère ligne.

Si la charge virale reste supérieure à 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2ème ligne.

NB : Si la CV plasmatique est comprise entre 50 et 1000 copies/ml (Blips\*, cas de charge virale faible) : - vérifier et renforcer l'observance ;

- contrôler la CV trois mois plus tard.

Si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1ère ligne.

- **Schémas proposés :**

Le schéma de 2ème ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2ème ligne.

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

2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boostée Les IP préférentiels sont : Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Atazanavir/ritonavir (ATV/r).

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

Schéma 1ere ligne	Schéma 2ere ligne	
	INTI	IP
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)	Zilovudine (ZDV ; AZT) + Lamivudine (3TC)	LPV/r ou ATV/r ou DRV/r
Zilovudine (ZDV ; AZT) + Lamivudine(3TC) + Nevirapine (NVP)	Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC)	
Zidovudine (ZDV ; AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)	Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC)	
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP)	Zidovudine (ZDV ; AZT) Lamivudine (3TC)	

## 1.5. TRAITEMENT DE TROISEME LIGNE :

### - Gestion des échecs de 2ème ligne chez l'adulte

Si la CV plasmatique est  $\geq 1000$  copies/ml,

- Vérifier et renforcer l'observance ;
- Contrôler la CV trois mois plus tard.

Si la charge virale revient inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 2ème ligne.

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

- En cas d'absence de mutations de résistance : maintenir le schéma et renforcer l'observance au traitement ;
- En cas de présence de mutations de résistance : le dossier est discuté en réunion du comité scientifique qui décide de la mise sous traitement ARV de 3ème ligne ; l'observance doit toujours être renforcée ;
- La prescription et la dispensation des ARV de 3ème ligne chez les adultes et les adolescents se feront au niveau des CHU (Gabriel Touré et Point G) et le CESAC Bamako.

NB : Si la CV plasmatique est comprise entre 50 et 1000 copies/ml (Blips : cv transitoire ne dépassant pas une à deux semaines, cas de charge virale faible) :

- Vérifier et renforcer l'observance ;
- Contrôler la CV trois mois plus tard.

Si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 2ème ligne.

Objectif du nouveau traitement : réduction de la CV d'au moins  $2\log^*$  à trois mois et indétectabilité à six mois.

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

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

- **Schéma de 3e ligne**

Les patients en échec virologique de 2e ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotypage de résistance.

DRV/r + DTG (or RAL) ± 1-2 NRTIs

DRV/r + 2 NRTIs ± NNRTI

2ème ligne	3ème ligne
Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + LPV/r ou ATV/r	DRV/r + DTG (ouRAL)±1-2
Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + LPV/r ou ATV/r	INTI ou Abacavir +Lamivudine

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) ou Tenofovir (TDF) + Lamivudine(3TC) + DRV/r. Optimiser le traitement en fonction du profil génotypique.

**1-6 Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral**

- **Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 1ère ligne**

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

Le patient poursuivra son ancien traitement et un bilan (histoire thérapeutique, clinique, CD4, charge virale) sera demandé. Son traitement sera adapté en fonction des résultats de son bilan.

- **Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 2ème ligne**

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV de 2ème ligne dans le passé mais l'ont interrompu peuvent se présenter dans les structures de santé.

Le patient poursuivra son ancien traitement et un bilan (histoire thérapeutique, clinique, CD4, charge virale) sera demandé. Son traitement sera adapté en fonction des résultats de son bilan.

- **Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV (patients venant d'autres pays)**

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

### **1-7 Suivi des patients adultes et adolescents**

- **Information et préparation du patient**

Compte tenu de la chronicité du traitement ARV et de l'importance de l'observance pour son efficacité, chaque patient recevra une éducation thérapeutique et un soutien psychologique et social au besoin avant le début du traitement. Au cours des consultations qui suivront, l'éducation thérapeutique et le soutien psychologique et social au besoin 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.

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

Examen clinique minutieux (incluant poids, taille, IMC, pression artérielle, évaluation de la tuberculose) et recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer.

- **Un bilan minimum sera demandé selon l'état clinique du patient et du plateau technique avant l'initiation au traitement :**

- Numération Formule Sanguine (NFS) ;
- Transaminases (ALAT) ;
- Glycémie ;
- Protéinurie (quantitative ou qualitative) ;
- Créatinémie et calcul de la clairance ;
- Radiographie du Thorax ;
- Recherche de BAAR en cas de suspicion TB et/ou genX ;
- Antigène HBs ;
- Ac anti-VHC ou HCV ;
- Groupage Rhésus ;
- Numération de lymphocytes TCD4.

L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.



➤ **Jour 15**

évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous Névirapine, créatinémie et recherche de la protéinurie chez les malades traités par le Tenofovir (1 fois par mois pendant 3 mois puis 1 fois par trimestre (selon le plateau technique)).

➤ **Mois 1**

Examen clinique (incluant le poids, évaluation de la tuberculose), évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant (selon le plateau technique) :

- Numération Formule Sanguine (NFS) ;
- Transaminases (ALAT) ;
- Protéinurie ;
- Créatinémie/Clairance ;
- Glycémie ;
- Recherche de BAAR systématique et/ou genX.

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

NB : chez les patients sous TDF surveillance régulière de la créatinémie et clairance tous les mois jusqu'au 3ème mois puis trimestriellement.

➤ **Mois 2 :**

Examen clinique (incluant le poids, prise de la PA, évaluation de la tuberculose) et l'évaluation de l'observance et de la tolérance.

➤ **Mois 3 :**

Examen clinique (incluant le poids, la prise de la PA, évaluation de la tuberculose), l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant (selon le plateau technique) :

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

> **Mois 6 Mois 12 et tous les 6 mois :**

Examen clinique (incluant le poids, l'évaluation de l'IMC, la prise de la PA, évaluation de la tuberculose), l'évaluation de l'observance et de la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique (par niveau voir annexe) pouvant comporter :

- Numération Formule Sanguine (NFS)
- Transaminases (ALAT) ;
- Glycémie ;
- Protéinurie (quantitative ou qualitative) ;
- Créatinémie et calcul de la clairance,
- Radiographie du Thorax ;
- Recherche de BAAR en cas de suspicion TB et/ou genX
- Ac anti-HBC ;
- Antigène HBs ;
- Ac anti-VHC ou HCV ;
- Charge virale ;
- Numération de lymphocytes TCD4.

**NB : 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.**

**1-8 Coïnfections VIH/ hépatites virales :**

- **En cas de coïnfection VIH et hépatite virale B**

Un traitement antirétroviral doit être mis en route chez tout patient co-infecté par le VIH et le VHB quel que soit le stade clinique VIH quand le taux de lymphocytes TCD4  $\leq 500/\text{mm}^3$  ou le taux de lymphocytes TCD4  $> 500/\text{mm}^3$  en présence d'une maladie hépatique sévère.

La définition opérationnelle de la maladie hépatique sévère est l'association de 2 signes cliniques (ictère ou ascite\* ou hépatomégalie) plus

- un signe biologique (albumine basse, bloc beta gamma, TP < 70%, ALAT > 2 fois la limite supérieure de la normale, CV du VHB > 2000 UI/ml, Bilirubinémie conjuguée > 30  $\mu\text{mol/l}$ ),
- et/ou échographie (HTP, dysmorphie hépatique).

On privilégiera également l'Efavirenz à la Névirapine pour le VIH-1 et un IP boosté pour le VIH-2.

Le schéma thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne recommandé est le :

- TDF+3TC +EFV, si VIH-1
- TDF+3TC+LPV/r, si VIH-2

Le schéma thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne recommandé en cas de résistance de 1<sup>ère</sup> ligne est :

- TDF+3TC + (LPV/r ou ATV/r)

Une vaccination contre le virus de l'hépatite B est recommandée aux patients si antigène HBS et anti HBC totaux sont négatifs.

- **En cas de coinfection VIH et virus de l'hépatite C**

- a. La présence d'anticorps ne signifie pas forcément une affection évolutive

L'ARN viral est Indispensable pour le diagnostic et la décision thérapeutique

- b. Le génotypage n'est pas indispensable, pour initier le traitement, mais souhaitable pour le type et la durée du traitement.

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

- **En cas de partenaire sérodiscordant (ou serodifférent)**

Un traitement antirétroviral doit être mis en route chez le partenaire séropositif quel que soit le taux de CD4 afin de réduire la transmission du VIH au partenaire non infecté. Il est recommandé une utilisation combinée des autres moyens de prévention en particulier le préservatif. Un dépistage intrafamilial doit être systématiquement proposé.

- **En cas d'Accidents d'Exposition au Sang (AES) ou à des liquides biologiques**

Chaque structure médicale doit mettre en place un dispositif médical de prise en charge de toute personne victime d'un accident d'exposition au sang ou à des liquides biologiques potentiellement contaminés. Cette prise en charge doit concerner non seulement le VIH mais également les infections par les virus des hépatites B et C.

Les accidents d'exposition sexuelle doivent bénéficier de la même prise en charge.

Le dispositif de prise en charge des AES repose sur :

- La formation initiale et continue des personnels de soins et d'appui ;
- L'application stricte des précautions universelles ;
- L'affichage des précautions immédiates de premiers soins dans les centres ;
- La mise à disposition permanente de kits de traitement prophylactique ARV ;
- Administrer immédiatement les premiers soins en cas d'accident percutané (lavage, antiseptique) ;

- Consulter en urgence un médecin formé à la prise en charge des AES qui procèdera à
  - L'évaluation du risque en fonction de la nature du liquide contaminant et de la gravité de la lésion ;
  - La recherche du statut du patient source et de l'accidenté en respectant la confidentialité et le consentement éclairé ;
  - La prescription éventuelle de la prophylaxie antirétrovirale ;
  - Le suivi du traitement ARV et l'évaluation du statut vaccinal ;
  - Enregistrer l'accident dans un registre spécifique ;
  - En cas d'accident professionnel déclarer l'accident de travail auprès du chef de service et/ou du médecin du travail.

Le traitement antirétroviral est proposé de préférence dans les 4 premières heures (au plus tard dans les 48h) pour une durée totale de 4 semaines. Il repose sur une trithérapie :

- Le schéma de 1<sup>ère</sup> intention est le Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir/Ritonavir (LVP/r).
- Le schéma alternatif proposé est : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + l'Atazanavir/Ritonavir (ATV/r).

La vaccination à l'hépatite virale B sera faite à la personne victime si l'antigène HBs et les anti-HBc sont négatifs.

La surveillance du traitement sera :

- hebdomadaire et portera sur la clinique, l'évaluation de l'observance et des effets secondaires.
- biologique avec sérologies VIH (J0, 1 mois, 3 mois après l'accident).
- biologique avec sérologies hépatites virales B, C (J0, 1 mois et 4 mois après l'accident).

**NB :** Il est important de réaliser une sérologie VIH à la personne source immédiatement.

## **2. Traitements associés aux antirétroviraux**

### **- Infections opportunistes**

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

Tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)

Tout patient ayant un taux de lymphocyte TCD4  $\leq 350$  / mm<sup>3</sup>

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

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

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

### **3. Pharmacovigilance : [15]**

#### **3.1 Définitions :**

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain.

La pharmacovigilance prend en compte l'ensemble des risques médicamenteux, que ce risque soit potentiel ou avéré, tant dans le cadre de l'utilisation conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de l'enregistrement, que dans le cadre des procédures de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou dans les cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse. De plus, la pharmacovigilance comporte la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant. La surveillance mise en œuvre par la pharmacovigilance s'exerce notamment vis-à-vis des éventuels effets indésirables graves et/ ou non identifiés avant la mise sur le marché des médicaments. La mise en évidence de tels effets indésirables peut faire rediscuter le rapport bénéfice/risque du médicament en fonction de leur fréquence et de leur gravité. La pharmacovigilance s'attache également à identifier les facteurs favorisant l'apparition des effets indésirables et propose des mesures à prendre pour informer sur le risque de survenue d'effets indésirables, prévenir ce risque et/ou en diminuer la gravité.

#### **3-2 Procédures de déclaration : [15]**

La déclaration porte sur tous les effets indésirables, qu'ils soient graves ou non, attendus ou inattendus.

**Les professionnels de santé :** Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament a l'obligation de le déclarer. Tout autre professionnel de santé qui a constaté ou a connaissance d'un effet secondaire peut en faire la déclaration.

**Déclaration par les professionnels de santé** : une déclaration de suspicion d'effet indésirable par un professionnel de santé peut se faire par courrier, télécopie ou courrier électronique, soit en complétant une fiche recto verso de déclaration disponible dans tous les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou sur le site internet de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>), soit en adressant un courrier ou un compte rendu de consultation ou d'hospitalisation rapportant l'effet indésirable au CRPV de rattachement géographique. Le CRPV peut également être contacté par téléphone, mais une confirmation écrite est souhaitable. Dans un CHU hébergeant un CRPV, le pharmacovigilant peut relever lui-même l'observation au lit du malade, en relation avec l'équipe soignante. Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes : • une source identifiable (le notificateur), • un patient identifiable, • le nom du produit suspecté et le numéro de lot (indispensable pour la traçabilité du médicament dérivé du sang), • la nature de l'effet indésirable. En pratique, pour être évalué correctement, le dossier comprendra des informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession, etc.), les médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication, etc.), l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution, etc.). Il peut comprendre des copies de compte rendu d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires. Le notificateur pourra être recontacté si un suivi est nécessaire ou pour obtenir des informations complémentaires. A tout moment, après obtention de nouvelles informations, la déclaration initiale pourra être complétée.



# METHODOLOGIE

#### **IV-Méthodologie :**

##### **1. Cadre et lieu d'étude :**

Notre étude consistait à évaluer les effets secondaires des antirétroviraux chez les personnes sous traitement pendant 15 ans et plus suivis au CESAC de Bamako. L'étude s'est déroulée au CESAC de Bamako (Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil pour les personnes vivant avec le VIH). Il a été créé en septembre 1996 afin d'apporter une réponse médicale et psychosociale adaptée aux problèmes de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH et le SIDA (PVVIH).

Le CESAC a été réalisé par l'Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile des PVVIH (ARCAD/SIDA) qui assure la gestion et l'animation.

##### **2. Situation géographique:**

Le CESAC est situé au centre commercial de Bamako dans les locaux alloués par le Ministère de la Santé sur la rue Louis Archinard, entre le Ministère de l'Administration Territoriale et des Collectivités Locales et la gare ferroviaire. Il comprend :

- Un secrétariat ;
- Un bureau du coordinateur ;
- Cinq bureaux de consultation ;
- Une salle d'attente ;
- Une salle de pharmacie ;
- Un bureau de conseil dépistage ;
- Une salle pour les opérateurs de saisie ;
- Un bureau des archivages ;
- Une infirmerie,(HDJ) ;
- Un laboratoire ;
- Un bureau de service social ;
- Un magasin ;
- Trois toilettes.

##### **Le personnel :**

Le personnel est pluridisciplinaire et est placé sous la responsabilité du médecin coordinateur du centre. Il est constitué d'une équipe permanente composée de 29 personnes.

##### **Objectifs du CESAC :**

Le CESAC a pour objectifs :

- Promouvoir une prise en charge de qualité dans le respect de l'éthique et des droits des personnes.
- Faciliter l'accès au conseil et soins:



- En offrant aux personnes et aux familles infectées et affectées par le VIH/SIDA un lieu d'accueil, de rencontre, d'orientation, d'information de soutien psychosocial ;
  - En servant de lieu de prélèvements pour le dépistage volontaire et d'hospitalisation journalière pour les PVVIH ;
- Permettre aux intervenants du domaine de disposer d'un espace de rencontre, d'échange, d'information et de formation
- Améliorer la qualité de vie et de bien être des PVVIH :
- Offrir aux PVVIH une prise en charge globale en milieu extrahospitalier (accompagnement, soins à domicile).

### **3. Type et période d'étude :**

L'étude s'est déroulée du 01 Décembre 2018 au 30 septembre 2019. Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée à partir des dossiers des patients infectés par le VIH, le logiciel de suivi des patients NADIS et le Dispens ARV au CESAC de Bamako.

### **4. Population d'étude :**

Notre étude a concerné les personnes infectées par le VIH sous traitement ARV pendant 15 ans et plus au CESAC de Bamako.

### **5. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus au cours de cette étude :

- patients suivis sous ARV pendant 15 ans et plus au CESAC de Bamako.
- patients ayant développé au moins un effet secondaire suite à la prise des ARV et notifié dans leurs dossiers médicaux ou à la pharmacie.

### **6. Critères de non inclusion :**

N'ont pas été inclus au cours de l'étude :

- patients dont les dossiers sont jugé incomplets
- patients ayant fait moins de 15 ans sous ARV
- les enfants de moins 15 ans

### **7. Variables d'étude :**

- Données sociodémographiques : âge, sexe, statut matrimonial et larésidence
- Variable virologique : Type de VIH
- Variable thérapeutique : le régime thérapeutique (schémas d'ARV utilisés)
- Les effets secondaires survenus au cours du traitement :

L'effet secondaire 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. Dans notre travail, l'effet secondaire correspondait à l'ensemble des symptômes signalés par le malade ou signes constatés par le médecin et qui étaient liés à la prise des ARV. Un signe était considéré comme effet secondaire 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.

- **Observance thérapeutique :**

L'observance thérapeutique se définit comme les capacités du consultant, tant intellectuelles, psychologiques, physiques que sociales à se mobiliser pour améliorer sa santé et son bien-être. Elle est indispensable pour obtenir une suppression de la multiplication virale, la restauration de l'immunité, l'amélioration de la qualité de vie, l'élongation de la durée de vie et la réduction du risque de sélection de souches résistantes aux ARV. Cette observance peut être influencée par beaucoup de facteurs qui sont les déterminants de l'observance.

### **8. Saisie et l'analyse des données :**

- Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Excel et SPSS 25.0
- Le document de thèse a été saisi sur Word 2016.

### **9. Aspect Ethique :**

Nous avons eu l'accord du coordinateur pour l'utilisation des dossiers des malades sur place. L'enquête a été effectuée dans l'anonymat et dans la confidentialité ; aucun nom n'a été retenu.

### **10. Technique et déroulement de l'étude :**

Chaque patient avait un dossier médical comprenant une fiche de suivi ARV dans laquelle il était indiqué les données sociodémographiques du patient, les données cliniques à l'initiation du traitement, les dates de visites de contrôle, le traitement ARV prescrit, les effets secondaires et les traitements associés aux ARV et une fiche de bilan biologique. Cette dernière comportait les données biologiques à l'initiation et au cours du traitement. À chaque consultation de contrôle, un interrogatoire et un examen physique permettaient de relever les effets secondaires des médicaments. Les examens biologiques prescrits aux patients comportaient la numération formule sanguine(NFS), la numération des lymphocytes TCD4+,

la glycémie, la créatinémie, le dosage des transaminases (ALAT et ASAT), de cholestérol, des triglycérides et de l'amylase.

Une fiche d'enquête individuelle a été préétablie pour la collecte des données.

Elle a été remplie après avoir consulté les dossiers des patients.

**11. Echantillonnage :**

L'étude a regroupé 140 patients selon le logiciel NADIS au CESAC de Bamako et 108 patients de la file active répondant à nos critères d'inclusions.



# RESULTATS

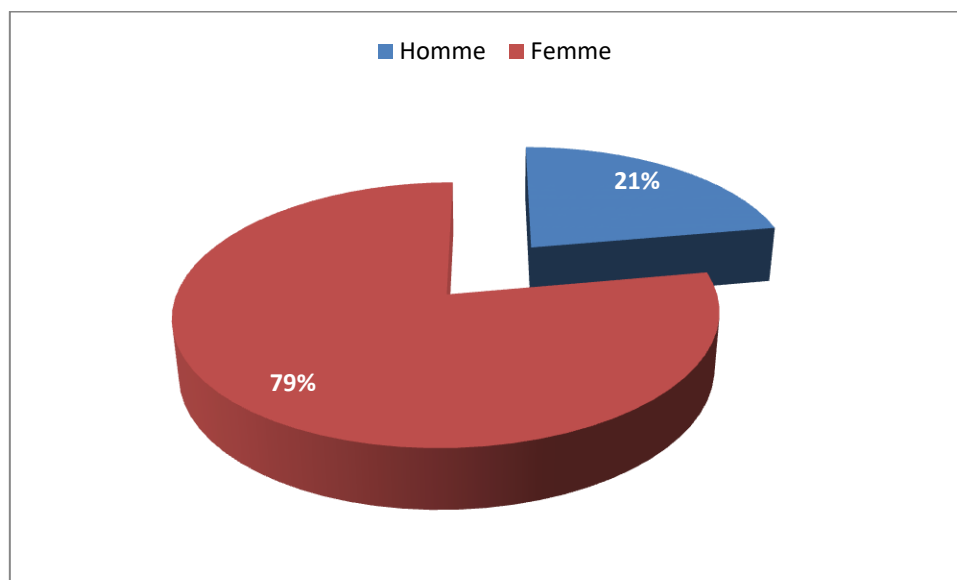
#### IV- RESULTATS

Au moment de notre étude le CESAC de Bamako avait une file active de 6500 patients sous ARV, sur les 6500 patients l'étude a concerné 140 patients sous traitement pendant 15 ans et plus dont 108 ont manifesté au moins un effet secondaire.

**Tableau IV:** Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Effectifs	Pourcentage %
20-30 ans	45	41,7
31-40 ans	32	29,6
41-50 ans	27	25
51 ans et plus	4	3,7
Total	108	100

La tranche d'âge la plus représentée était de 20-30 ans avec 41,7 % des cas.



**Figure 2 :** Répartition de la population d'étude selon le sexe

Le sexe féminin était plus fréquent avec environ 79% des cas avec un sexe ratio 0,27.

**Tableau V** : Répartition de la population d'étude selon la résidence

Résidence	Effectifs	Pourcentage %
Bamako	<b>84</b>	<b>77,8</b>
en dehors de Bamako	24	22,2
Total	108	100

Les patients résidents à Bamako étaient le plus représenté avec 77,8%

**Tableau VI** : Répartition de la population d'étude selon le type VIH

Type VIH	Effectifs	Pourcentage %
VIH 1	<b>105</b>	<b>97,2</b>
VIH 2	1	0,9
VIH 1 + VIH 2	2	1,9
Total	108	100

Les patients infectés par VIH 1 étaient le plus fréquent avec 97,2 % des cas.

**Tableau VII** : Répartition de la population d'étude selon leur statut matrimonial.

Statut matrimonial	Effectifs	Pourcentage %
Célibataires	2	1,9
Marié (es)	<b>78</b>	<b>72,1</b>
Veuf(es)	26	24,1
Divorcé (es)	2	1,9
Total	108	100

Les mariés étaient les plus fréquents avec **72,1%** des cas

**Tableau VIII** : Répartition de la population d'étude selon le taux de CD4 au moment de l'enquête.

Taux de CD4	Effectifs	Pourcentage %
< 200	0	0
200-350	1	0,9
351-500	5	4,7
>500	<b>102</b>	<b>94,4</b>
Total	108	100

Les patients ayant un taux de CD4 >500 étaient les plus fréquents avec 94,4%.

**Tableau IX:** Répartition de la population d'étude selon les schémas initiaux

SCHEMAS UTILISES A L'INCLUSION	Effectif	pourcentage%
LAMIVUDINE+EFAVIRENZ+VIDEX	2	1,8
LAMIVUDINE+EFAVIRENZ+STAVUDINE	4	3,7
LAMIVUDINE+NEVIRAPINE+STAVUDINE	22	20,4
LAMIVUDINE/ZERIT/CRIXIRAN	9	8,3
LOPINA VIR/r+ZIDOVUDINE/LAMIVUDINE	4	3,7
ZIDOVUDINE/LAMIVUDINE+VIDEX	5	4,6
ZIDOVUDINE/LAMIVUDINE+EFAVIRENZ	18	16,7
ZIDOVUDINE/LAMIVUDINE+CRIXIRAN	15	13,9
ZIDOVUDINE/LAMIVUDINE/NEVIRAPINE	<b>29</b>	<b>26,9</b>
TOTAL	108	100

Zidovudine/Lamivudine/Nevirapine était le schéma le plus représenté avec 26% des cas.

**Tableau X :** Répartition des effets secondaires selon les manifestations digestives.

Manifestations digestives	Effectif	POURCENTAGE %
NAUSEE	7	9
VOMISSEMENT	13	16,7
ANOREXIE	<b>29</b>	<b>37,2</b>
DIARRHEE	22	28,1
DOULEUR ABDOMINALE	7	9
TOTAL	78	100

Parmi les manifestations digestives, l'anorexie était la plus fréquente avec un taux 37,2% des cas.



**Tableau XI:** Répartition des effets secondaires selon les manifestations neuropsychiques.

Manifestations Neuropsychiques	Effectif	POURCENTAGE %
Vertiges	39	23,8
Courbatures	33	20,1
Asthénie	9	5,5
Insomnie	7	4,3
<b>Céphalée</b>	<b>76</b>	<b>46,3</b>
<b>TOTAL</b>	<b>164</b>	<b>100</b>

Parmi les manifestations neurologiques, les céphalées étaient les plus représentés avec 46,3% des cas.

**Tableau XII :** Répartition des effets secondaires selon les manifestations cutano-muqueuses, hématologiques et métaboliques.

Manifestations	Effectif n=36	Pourcentage %
Prurit	12	33,4
Anémie	7	19,4
Hyperglycémie	<b>17</b>	<b>47,2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

Parmi ces manifestations hyperglycémie était la plus fréquente avec 47,2 des cas.

**Tableau XIII:** Répartition de la population d'étude selon le sexe et le type du VIH.

	TYPEVIH			Total
	VHI 1	VIH 2	VIH 1 + VIH 2	
SEXE				
Homme	22	0	1	23
<b>Femme</b>	<b>83</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>85</b>
Total	105	1	2	108

Les femmes représentaient 85 patients selon le type du VIH et le VIH 1 prédominait avec un total 105 patients ceux les deux sexes.

**Tableau XIV:** Répartition des patients selon les molécules en cause des modifications du schéma thérapeutique.

Molécules en cause	Effectifs	Pourcentage %
Zidovudine	<b>5</b>	<b>41,7</b>
Lopinavir/ritonavir	4	33,3
Efavirenz	3	25
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

La zidovudine était la molécule qui a causé plus des modifications du schéma thérapeutique avec un taux 41,7% des cas.

LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES SOUS TRAITEMENT  
PENDANT 15 ANS ET PLUS

---

**Tableau XV:** Répartition des effets secondaires digestifs selon les combinaisons thérapeutiques.

Molécules	NAUSEE	VOMISSEMENT	ANOREXIE	DIARRHEE	D- ABDOMINALE
ABC/3TC+ATV/r	3	2	4	3	0
ABC/3TC+LPV/r	0	0	0	1	0
AZT/3TC/NVP	0	1	0	1	0
AZT/3TC+ATV/r	0	0	4	1	0
AZT/3TC+LPV/r	1	4	10	12	4
TDF+3TC+EFV	3	6	11	4	3
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>29</b>	<b>22</b>	<b>7</b>

Les troubles digestifs étaient fréquemment observés dans les combinaisons thérapeutiques contenant zidovudine (AZT) et lopinavir/ritonavir(LPV/r).

**Tableau XVI :** Répartition des effets secondaires neuropsychiques selon les combinaisons thérapeutiques.

Molécules	Vertige	Insomnie	Céphalée
ABC/3TC+ATV/r	2	0	5
AZT/3TC/NVP	1	0	0
AZT/3TC+ATV/r	0	0	8
AZT/3TC+LPV/r	6	1	20
TDF/3TC/EFV	30	6	40
TDF/3TC+NVP	0	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>7</b>	<b>74</b>

Les troubles neuropsychiques étaient plus constatés dans les combinaisons contenant (TDF/3TC/EFV)

**Tableau XVII:** Répartition des effets secondaires cutano-muqueux, hématologiques et métaboliques selon les combinaisons thérapeutiques

Molécules	Prurit	Anémie	hyperglycémie
ABC/3TC+ATV/r	0	1	0
ABC/3TC+LPV/r	0	1	0
AZT/3TC/NVP	0	1	1
AZT/3TC/LPV/r	6	1	10
TDF/3TC/EFV	5	3	6
TDF/3TC+NVP	1	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>17</b>

Le prurit a été l'effet secondaire le plus représenté dans ces molécules.

LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES SOUS TRAITEMENT  
PENDANT 15 ANS ET PLUS

**Tableau XVIII** : Répartition de la population d'étude selon la combinaison thérapeutique au moment de l'enquête.

Combinaison thérapeutique	Effectifs	Pourcentage %
ABC/3TC+ATV/r	9	8,4
ABC/3TC+EFV	1	0,9
ABC/3TC+LPV/r	1	0,9
AZT/3TC/NVP	1	0,9
AZT/3TC+ATV/r	9	8,3
AZT/3TC+LPV/r	31	28,8
TDF/3TC +ATV/r	1	0,9
TDF/3TC/EFV	<b>54</b>	<b>50</b>
TDF/3TC+NVP	1	0,9
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

TDF/3TC/EFV était la combinaison thérapeutique la plus fréquente avec 50% des cas.

**Tableau XIX**: Répartition selon la modification du schéma thérapeutique et les motifs du changement.

Ancien schéma	nouveau schéma	Motif du changement	Effectif	Pourcentage %
AZT/3TC/NVP	TDF/3TC/EFV	Recommandation Protocole National	<b>10</b>	<b>9,24</b>
AZT/3TC+LPV/r	AZT/3TC+ATV/r	DIARRHEE ET VOMISSEMENT	5	4,63
AZT/3TC+LPV/r	ABC/3TC+LPV/r	Anémie	5	4,63

Les changements de schéma selon le protocole national et les recommandations OMS étaient le plus représentés avec 9,24% dans notre population d'étude.



**COMMENTAIRES ET  
DISCUSSION**

## **V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :**

Notre étude s'est déroulée du 01 décembre 2018 au 30 septembre 2019 au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseils de Bamako et consistait à évaluer les effets secondaires des antirétroviraux chez les personnes sous traitement pendant 15 ans et plus. Nous avons collecté 108 patients VIH positifs ayant manifesté des effets indésirables.

### ➤ **Difficultés rencontrées**

Au cours de cette étude nous avons été confrontés par certaines difficultés.

- Manques de données précises relatives à l'apparition et à la chronologie des effets secondaires.
- Les renseignements concernant l'état du patient lors des renouvellements des ARV n'étaient pas au complet dans la fiche notification des effets secondaires.

Malgré ces difficultés nous avons obtenu les résultats suivants :

### ➤ **Caractéristiques sociodémographiques.**

#### - **Age**

Au cours de notre étude, la tranche d'âge la plus représentée était de 20-30 ans avec un taux de 41,7% et une moyenne d'âge de 35,31 ans alors que Ouoba C au Burkina [19] avait rapporté une moyenne d'âge à 37,9 ans et 70% des patients avaient un âge compris entre 30-49 et Diarra M.K [18] avait aussi une moyenne de 32,2 ans et 41,6% des patients avaient un âge compris entre 26-36 ans.

#### - **Sexe**

Les femmes étaient les plus représentées avec un taux 79% des cas avec un sexe ratio 0,27. Ce résultat est supérieur à ceux de Sylla A [17] qui était de 70%, Sidibe A [8] 62,5% et Kamissoko A [1] 67,2%.

La prédominance féminine peut s'expliquer par la vulnérabilité des femmes sur le plan biologique avec une surface de contact plus étendue et un temps plus long. De même, la vulnérabilité socio-économique les expose beaucoup plus au risque sexuel de transmission.

#### - **Statut matrimonial**

Nous avons trouvé dans notre étude 72,1% mariés. Ouoba C [19] de Burkina-Faso et Diarra Maimouna K [18] ont noté une prédominance des mariés avec des fréquences à 44,5% et 64,6%.

#### - **Lieu de résidence**

La majeure partie des patients provient de Bamako avec un taux à (77,8%). Ceci pourrait s'expliquer par la localisation du site de l'étude qui est à Bamako.



➤ **Données biologiques**

- **Type de VIH**

Le VIH 1 était le plus représenté dans notre étude avec un taux 97,2% et le VIH 1+VIH 2, VIH 2 pour respectivement 1,9% et 0,9%, ce résultat était comparable celui de Traore D [14] qui avait trouvé un taux d'infection VIH 1 à 93,3%, VIH 1+VIH 2 à 2,2% et VIH 2 à 4,5%.

➤ **Combinaison thérapeutique**

La combinaison thérapeutique la plus utilisée comportait l'association TDF/3TC/EFV dans 50%. Ce résultat est différent de ceux rapportés par Kamissoko A [1] et Sylla A [17] qui ont eu AZT+3TC+NVP dans 41,8% et 44,5%. Cette différence s'explique par la modification du protocole national de prise en charge car la nouvelle politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA adopté en 2013 indique le Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) comme le régime préférentiel en première intention.

➤ **Effets secondaires**

Nous avons colligé 108 patients sur 140 patients soit une fréquence de 77%. Ce résultat est supérieur de ceux rapportés par Kamissoko A[1] et Sylla A[17] qui ont trouvé respectivement 18,38% et 50,9%.

- **Manifestations digestives**

Les manifestations digestives étaient dominées par l'anorexie et la diarrhée avec 37,2% et 28,1% contrairement à ceux rapportés par Sidibe A [8], Kamissoko A [1] et Sylla A [17] qui avaient trouvés respectivement 22%, 35,8% et 38,80% et dominés par les vomissements.

- **Manifestations neuropsychiques**

Les manifestations neuropsychiques les plus fréquentes étaient la céphalée et vertige avec 46,3% et 23,8%, comparable à ceux trouvés par Kamissoko A [1] qui étaient dominées par les vertiges et troubles psychiques avec les fréquences 36,36%, 22,08% et Sylla A [17] dominées par des vertiges avec une fréquence 6,01%.

En 2005, une étude sur les effets secondaires du traitement ARV au CHU-YO a montré que 81,3% des vertiges étaient observés chez les patients traités par les associations ARV contenant l'EFV [20]. Plusieurs études sur l'EFV ont montré que les principaux effets indésirables sont d'ordre neuropsychiatrique [21]. L'EFV est alors responsable des sensations vertigineuses, des troubles de la concentration et du syndrome dépressif.

- **Manifestations cutané-muqueuses**

Ont été dominées par la prurit avec un taux de 33,4%. Ce taux est supérieur à ceux de Sidibé A [8] et Sylla A [17] qui étaient respectivement 25% et 14,8%. Au CHU du Point G, une étude portant sur la tolérance clinique et biologique de la névirapine avait obtenu 17% des cas de prurits [22].

- **Manifestations hématologiques**

Les manifestations hématologiques étaient dominées par l'anémie 19,4% essentiellement due à l'AZT. Ce résultat est différent de celui Kamissoko A [1] qui a eu 65,22% et supérieur 9,6% trouve par Sylla Aguibou[17].

L'anémie associée à la prise de l'AZT a été démontrée par d'autre étude africaine comme Ouobo C [19]. L'AZT est en effet connue pour être le plus myelosuppresseur parmi les molécules ARV.

- **Manifestations métaboliques**

Ces manifestations étaient marquées par hyperglycémie avec un taux 47,2%, supérieur à ceux trouvé par Sidibé A [8] et Sylla A [17] ont respectivement 2,5% et 1,3%.

- **Fréquence de changements thérapeutiques liés aux effets secondaires des ARV**

Notre étude a permis de démontrer que 9,24% des changements étaient dus aux effets secondaires des ARV et 9,24% selon les recommandations du protocole national.



# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## **VI- Conclusion et Recommandations**

### **➤ Conclusion**

L'utilisation des ARV expose certains patients à des effets secondaires à court, moyen et à long terme. Sur une étude rétrospective descriptive de 140 patients, 108 ont développés des effets secondaires soit une fréquence de 77%. Certaines molécules ont plus d'effets toxiques que d'autres. Ces effets secondaires sont variables en fonction de la classe thérapeutique, de l'état clinique et biologique du patient. Ils peuvent compromettre l'adhésion au traitement être l'origine de mutation de résistance et d'échec virologique, immunologique et thérapeutique. La tranche d'âge de 20-30 ans est la plus touchée et le sexe Féminin est le plus atteint avec un taux de 78%. La trithérapie TDF/3TC/EFV est la plus utilisée avec un taux de 50%. Les manifestations neuropsychiques et digestives sont les plus retrouvées avec des taux de 46,3% et 37,2%. Ces effets secondaires ont une conséquence sur la qualité de vie et parfois de survie des patients. L'initiation du traitement doit se faire avec muniriez en tenant compte du terrain et la surveillance doit être régulière et rigoureuse.

### **➤ Recommandations**

Au terme de notre étude nous a formulons les recommandations suivantes :

#### **Aux autorités sanitaires et administratives :**

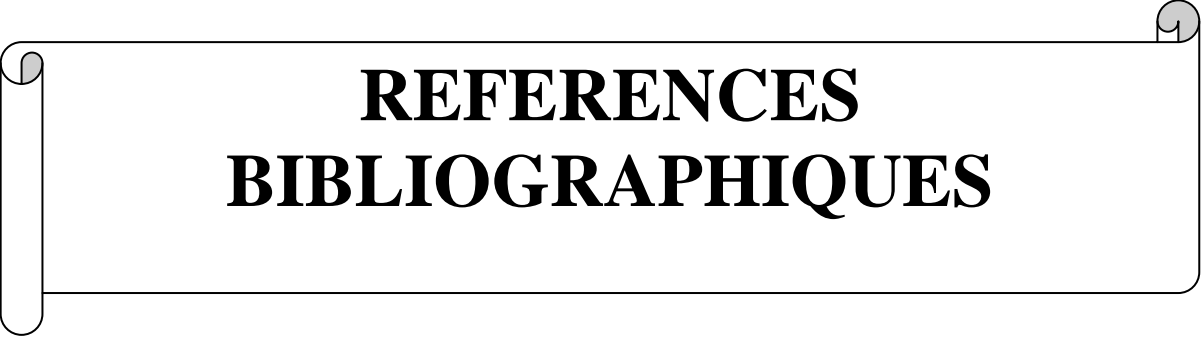
- La formation des personnels médicaux pour une meilleure prise en charge des patients de façon générale et les effets secondaires des ARV de façon particulier;
- Un maintien et un renforcement des mesures préventives de l'infection à VIH ;

#### **Au personnel médical :**

- Une bonne évaluation clinique et biologique des patients sous traitement antirétroviral ;
- Une bonne éducation thérapeutique sur les possibles d'effets indésirables du traitement antirétroviral qui doivent être signalés pour leur meilleur prise en charge ;
- Une surveillance régulière clinique et biologique du traitement antirétroviral afin de dépister tôt et de prendre en charge précocement ces effets indésirables ;
- Notifier les effets indésirables au centre de pharmacovigilance Mali.

#### **Aux patients et aux accompagnants :**

- De bien comprendre les effets des différentes molécules avant de rendre chez soi ;
- Etre courageux dans l'accompagnement des patients pour qu'en cas d'effets qu'ils puissent être signales;
- Bien assimiler les posologies prescrites par le médecin avant de rentrer chez soi ;
- Expliquer aux agents sanitaires tous les effets secondaires observés.



# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**Références :**

**1. KAMISSOKO**

Evaluation des effets indésirables des antirétroviraux dans le centre de sante de référence de la commune I du district de Bamako. Thèse de médecine ; 2011-2012

**2. OMS 19 juillet 2018.**

**3. ONU-SIDA** Fiche d'information, 2017

**4. BA D.**

Suivi de l'observance au traitement antirétroviral chez les enfants de moins de 15 ans au CESAC de Bamako. Thèse de pharmacie ; 2013-2014.

**5. Rapport HCHLS 2017.**

**6. OMS politique de confidentialité ; 2019.**

**7. KONATE F.**

Les effets secondaires des antirétroviraux chez les enfants de moins de 14 ans suivis a l'USAC de la commune IV. Thèse de médecine ; 2018-2019

**8. DIARRA S.S**

Evaluation du succès thérapeutique ARV chez les adolescents de 10 à 19 ans suivis au CESAC de Bamako. Thèse de pharmacie/2017.

**9. SIDIBE A.**

Les effets secondaires rapportés au cours du traitement par les antirétroviraux dans le service de médecine du CHU Gabriel TOURE. Thèse médecine Bamako 2009.

**10. Tableau synaptique des médicaments antirétroviraux.**

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH septembre 2018, conseil national de sida et des hépatites virales : <http://cns.sante.fr> consulté le 10 décembre 2019 à 12h54.

**11. DELFRAISY JF.**

Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion, 2002 ; 384p.

**12. EDSM-V**

Enquête Démographique et de santé (EDSM V) 2012/2013 (FR286).

**13. OUMAR AA et al.**

Adverse drug reactions to antiretroviral therapy: prospective study in children in SIKASSO (Mali).

J pediatric pharmacology 2012; 17(4): 382-388.

**14. TRAORE D.**

Coïnfection VIH et virus des hépatites B et C chez les patients suivis au service des maladies infectieuses du CHU du point-G : thèse de médecine ; Année : 2013-2014 ; P-83.

**15. Vidal 2018 : 94 EDITION.**

<http://vidalfrance.com>.

**16. Normes et Protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH et du Sida du Mali** ; version 2016 – protocole.

**17. SYLLA A.**

Evaluation des effets secondaires cliniques rapportés au cours du traitement antirétroviral dans le service de soins d'accompagnement et de conseils du centre de sante et référence de la commune V. Thèse de médecine ; 2013-2014.

**18. DIARRA M.K**

Effets indésirables des antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH à l'hôpital régional de Sikasso et cercles de Sikasso. These de médecine ; 2011-2012.

**19. OUOBO CARINE N.**

Etude de la compliance au traitement antirétroviral et des effets indésirables des antirétroviraux chez les PVVIH suivis au centre Universitaire YalgadoOuedraogo (Burkina faso). These de Pharm , Dakar, 2009 ; n°80.

**20. ALACOQUE C.**

Suivi des effets indésirables des antirétroviraux et de l'observance au traitement des patients infectés par le VIH au CHU YalgadoOuedrago de Ouagadougou (Burkina Faso). Thèse Pharm. Université Claude Bernard, Lyon(France), 2006.

**21. LOCHET P, PEYRIERE H, LOTTHE A et AL.**

Long terme des effets indésirables neuropsychiatriques associés à l'EFV. HIV Med. 2003; 4:62-6.

**22. COULIBALY SM, OUMAR AA, ABOUBACRINE S et AL.**

La tolérance clinique et biologique de la névirapine chez les patients HIV sous traitement antirétroviral à l'hôpital du point G (Bamako). MALI MEDICAL Tome XXII. N°3



# ANNEXES



**Annexes**

**FICHE D'ENQUETE**

**A/ identification du patient au temps To.**

- 1- Numéro d'identification CESAC / \_\_\_\_\_ /  
2- Date d'inclusion / \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ /  
3- Age à l'inclusion //  
4- Sexe / \_\_\_\_ / masculin=M féminin=F  
5- Poids / \_\_ / 1 : < 35kg 2 : 36-55kg 3 : 56-75kg 4 : >75kg  
6- Résidence / \_\_\_\_ / 1=a Bamako 2=en dehors de Bamako  
7- Statut social / \_\_\_\_ /  
1 : célibataire 2 : mariés (ées) 3 : veuv (es) 4 : divorce  
8- Taux de CD4 / \_\_ / 1 : <200 2 : 200-350 3 : 351-500 4 : >500 mmol/m<sup>3</sup>  
9- Type VIH / \_\_\_\_\_ / 1=VIH1 2=VIH2 3=VIH1+2  
10- Combinaison thérapeutique //  
11- Molécules utilisées à l'inclusion //  
12- Molécules utilisées au moment de l'enquête //  
13- Nombre d'année sous ARV / \_\_\_\_\_ /  
1= 20-30ans 2=31-40ans 3=41-50 4=51 et plus

**B/. Effets secondaires liés aux traitements ARV:**

**I. Effets cliniques:**

**1- Effets digestifs:**

- |                         |       |        |                       |
|-------------------------|-------|--------|-----------------------|
| -Nausées                | 1.Oui | 2. Non |                       |
| Date...../...../.....   |       |        |                       |
| -Vomissements           | 1.Oui | 2. Non |                       |
| Date...../...../.....   |       |        |                       |
| -Anorexie               | 1.Oui | 2. Non |                       |
| Date...../...../.....   |       |        |                       |
| -Diarrhée               | 1.Oui | 2. Non |                       |
| Date...../...../.....   |       |        |                       |
| -Douleur abdominale     | 1.Oui | 2. Non | Date...../...../..... |
| -Autres à préciser..... |       |        | Date..../.../.....    |

**2 Effets Neurologiques et psychiques:**

- |           |       |        |                       |
|-----------|-------|--------|-----------------------|
| -Vertiges | 1.Oui | 2. Non | Date...../...../..... |
|-----------|-------|--------|-----------------------|

LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES SOUS TRAITEMENT  
PENDANT 15 ANS ET PLUS

---

-Asthénie 1.Oui 2. Non Date...../...../.....  
-Cauchemar 1.Oui 2. Non Date..../...../....  
-Insomnie 1.Oui 2.Non Date...../.../.....  
-Hallucinations 1.Oui 2. Non Date..../...../...  
-Autres à préciser..... Date..../.../.....

**3- Effets cutano-muqueux:**

- Prurit généralisé 1. Oui 2. Non Date...../...../.....  
-Toxidermie bulleuse 1. Oui 2. Non Date...../...../.....  
-Ictère 1.Oui 2.Non Date...../...../.....  
-Lipodystrophie 1.Oui 2.Non Date...../...../.....  
-Autres à préciser.....  
Date...../...../.....

**C /Effets biologiques:**

**1. Effets hématologiques:**

-Anémie 1.Oui 2. Non Date...../...../.....  
-Neutropénie 1.Oui 2. Non Date...../...../.....  
- Thrombopénie 1.Oui 2. Non Date...../...../.....  
-Autres à préciser.....  
Date...../...../.....

**2. Effets métaboliques:**

-Hyperglycémie 1. Oui 2. Non Date...../...../....  
-Hypoglycémie 1. Oui 2. Non Date...../...../....  
-Hyper créatinémie 1. Oui 2. Non Date..../...../.....  
-Augmentation des transaminases 1.Oui 2. Non Date...../.../....  
-Hypercholestérolémie 1.Oui2. Non Date...../...../.....  
-Autres à préciser.....  
Date...../...../.....

**D /Modification thérapeutique liées aux effets secondaires:**

1. Oui 2.Non  
Date...../...../.....  
-Molécule responsable .....  
-Nouveau schéma thérapeutique //

**FICHE SIGNALÉTIQUE**

**Nom :** NOMOKO

**Prénom :** CHEICK SADIBOU

**Date et lieu de naissance :** 23 Avril 1990 à Kita

**Titre de la thèse :** Evaluation des effets secondaires des antirétroviraux chez les personnes qui ont fait 15 ans et plus sous traitement au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseils de Bamako.

**Année Universitaire :** 2018-2019

**Ville Soutenance :** Bamako

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

**Email :** nomogoc@gmail.com

**Lieu dépôt :** Bibliothèque de la FMOS et FAPH

**Secteur d'intérêt :** Santé Publique, infectiologie.

**RESUME :**

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 10 mois allant de 01 Décembre 2018 à 30 Septembre 2019 au Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de conseils de Bamako. L'objectif général était d'évaluer les effets indésirables des antirétroviraux à CESAC de Bamako.

Au terme de notre étude nous avons trouvés 108 patients VIH positif ayant présentés des effets indésirables soit 77%, l'âge compris entre 20-30ans était le plus fréquent, les femmes représentaient 78%, nous avons obtenu 97,2% des cas de VIH1, l'association médicamenteuse la plus fréquente était TDF/3TC/EFV avec 50% des cas.

Les effets secondaires rapportés étaient neuropsychiques dans 46,2% des cas marqués par la céphalée et le vertige ; digestifs qui représentaient 37,2% dominés par l'anorexie et la diarrhée dans 37,2% et 28,1 des cas ; cutané muqueuses dominés par le prurit chez 33,4% des patients ; hématologiques marqués par l'anémie à 19,4% des cas et métaboliques dominés par une élévation de la glycémie dans 47,2% des cas. La persistance des effets indésirables a motivé un changement de molécules chez 18,5% des patients.

Les effets secondaires, cliniques et biologiques sont fréquents au cours du traitement antirétroviral. Une grande vigilance et information du malade doivent être de règle avant toute prescription antirétrovirale

**Mots clés :** VIH et du SIDA, Antirétroviraux, Effets secondaires

## **SERMENT DE GALIEN**

**Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :**

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

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

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirais à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;**

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

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

**Je le jure.**