

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO- (USTTB)

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie - FMOS

Année Universitaire 2011 – 2012

N°...../

Thèse

**EFFETS INDESIRABLES DES  
ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES  
PATIENTS INFECTES PAR LE VIH A  
L'HÔPITAL REGIONAL DE SIKASSO ET  
AU CERKES DE SIKASSO.**

Présentée et soutenue publiquement le 17/07/2012 devant  
la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie  
Par : **Mme COULIBALY MAÏMOUNA KONI DIARRA**

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

Jury

**Président : Pr. Saharé FONGORO**  
**Membres : Dr. Amadou A TRAORE**  
**Dr. Younoussa SIDIBE**  
**Co-directeur : Dr. Aboubacar A OUMAR**  
**Directeur : Pr. Soukalo DAO**

## **DEDICACES**

-

Je dédie ce travail

**-A mon père :** Feu Koni Diarra le combattant, le courageux et l'honnête. C'est un jour pour moi de reconnaître tous les bienfaits que tu m'as fait. Toi qui a guidé mon éducation, tu m'as aimé, je le reconnais malgré cela tu ne manquais jamais de me rappeler le droit chemin, je suis aujourd'hui ce que tu as voulu que je sois, je t'en remercie vivement, je souhaite et je le ferais durant le reste de ma vie de ne pas te déshonorer, être toujours la fierté de la famille.

Le seul regret que j'ai c'est de ne pas t'avoir à mes côtés, pour goûter à sa juste valeur, le fruit de l'arbre que tu as planté et tant admiré. Que ce travail t'apporte à l'au-delà tout ce dont que tu souhaitais, car il est aussi le tien. Que le tout puissant t'accueille dans son paradis ! Amen !

**-A ma mère :** Feue Awa Dao tu as souffert pour moi par amour, aujourd'hui est un grand jour, de me voir réussir ma carrière scolaire. Les mots me manquent pour qualifier toute l'affection que je garde pour toi, personne ne saura te remplacer dans mon cœur, toi qui m'as mis au monde, toi qui me caressais avec des mots doux, Maman je t'aime. Que ce travail réponde à toutes tes aspirations.

Maman l'arbre que tu as entretenu, jusqu'à tes derniers jours à grandi, fleuri et même donné des fruits que tu ne gouteras pas ici bas, mais rien n'est perdu. Les bambaras le disent « les bonnes sauces ne durent pas dans la casserole ». Plus qu'aujourd'hui que je ne puisse toujours me rappeler de tes sages conseils. Que la terre te soit légère Amen, que le tout puissant t'accueille dans son paradis.

**-A mes sœurs :**

Saly, Mamou, Kady, Ly, Rokia, Alima : Vous qui ma soutenu depuis le début jusqu'aujourd'hui. Reçoit ici toute ma profonde gratitude, ce travail est le votre.

Avec vous je n'ai jamais souffert d'une carence d'affection maternelle, vous avez non seulement jouée le rôle de grandes sœurs et de maman pour moi, vous avez su achever et accomplir la tâche que maman avait laissée et ça je ne l'oublierai jamais de ma vie. Aujourd'hui c'est votre jour.

Recevez ici toute ma reconnaissance, je vous souhaite tous heureux ménages.

**-A mes Mamans:** Kadia Dembélé, Noumba Camara, Mariam Berthé, Maïmouna N'Diaye, Agna, Mariam Cissé, Chata: vous ; à côté de qui, je n'ai jamais souffert d'une carence d'affection maternelle, je vous rends le produit de vos conseils.

C'est un jour pour moi de vous attester toute ma gratitude, je souhaite être une fille exemplaire pour vous qui mérite tout votre confiance pour toujours. Merci mes Mamans pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous en serai reconnaissante.

**-A mes grand frères :** Mamadou, Adama, Lassy : vous êtes pour moi un père car ce rôle de père vous avez toujours joué, je suis fière aujourd'hui d'être votre jeune sœur, ce travail est le vôtre.

**-A mon jeune frère :** Mohamed Bassir Ba dit Docteur toi qui m'a aidé depuis le début jusqu'à la fin. Je pense à tout instant à ta rigueur et l'honnête dans ce travail ; vraiment le mot me manque ici pour apprécier à ta juste valeur.

Je serai reconnaissante à tous les actes que tu m'as fais. Reçoit ici cher frère mes sincères remerciements.

**-A mes beau frères et tuteurs :** Kô Keita, Amadou Samaké, Souleymane Keita, Abou Maïga, Seydou Bagayoko, Dramane Coulibaly, vous aviez été pour moi plus que des tuteurs et beau frères, vous avez joué, le rôle de père pour moi à chaque étape de mon cycle. Je serai, reconnaissante. Ce travail est le vôtre.

**-A mes Oncles paternels et maternels :** Bakary Dao, Mamadou Dao, Oumar Diarra, ce travail est le vôtre, car c'est vous qui m'aviez guidé, encouragé sur ce chemin, c'est mon tour de vous en remercier.

**-A tous mes beau frères :** Salif, Chaka, Dramane, Drissa, Tiékoroba. Que trouviez à travers ce travail bonne satisfaction.

**-A mes belles sœurs :** Djénèba, Assy, Bana, Awa, Kany ; ce travail est le vôtre.

**-A mes nièces et neveux :** Que ce travail vous serve d'exemple d'éducation, de courage et de réussite, il est le vôtre.

**-A mes amis et amies :** Mariko, Safi, Sada, Kodio, Philippe, Mallé, Mohamed, Ami, Bane, Flagnouma, Maï G, Amara, Ousmane, Hélène, Fatim, Diabaté.

**-A mon mari :** Fotigui Coulibaly, père de mes enfants, l'homme de ma vie. A chaque instant de ma vie et de ce travail j'ai pensé à toi, mon compagne de tous les jours, que ce travail soit pour toi une cause de jouissance, de gaieté surtout d'honneur et beaucoup d'amour, qu'il puisse nous unir d'avantage.

A travers ce travail je t'adresse toute l'affection, tout le sentiment.

**-A mon premier garçon :** Kalifa Coulibaly, fruit de mon amour, prend cette œuvre comme objet le plus précieux de ta vie qu'une mère puisse léguer à son fils, je te dédie en tant que matériel de communication dont tu sauras décoder le message pour t'en servir et servir ta famille.

En te dédiant ce travail je te transmets le témoin d'une génération que tu dois rayonner aux yeux du monde à savoir la grande famille Coulibaly. Fiston soit courageux et responsable surtout.

**-A ma fille :** Awa Coulibaly, l'homonyme de ma mère, ma petite perle, tu reste le sens de ma vie. Que ce travail te serve d'exemple d'éducation, de courage et de réussite. A travers ce travail je t'adresse tout l'affection et toute la tendresse qu'une mère peut accorder à sa fille.

**-A mes filles :** Korotoumou Coulibaly, Kadidiatou Coulibaly, Ramatoulaye Diarra que ce travail vous serve d'exemple d'éducation, de courage et de réussite ; il est le vôtre.

**-A mon beau père :** Feu Kalifa Coulibaly, l'infatigable, l'honnête, le courageux, c'est l'occasion pour moi aujourd'hui de remercier du fond de mon cœur, tu m'as aimé, que ce travail t'apporte tout don tu souhaites, il est vôtre. Merci beau père.

**-A ma belle mère :** Feu Kadia Togola, tu as souffert pour mon mari pour que tes petits fils puissent avoir un lendemain meilleur.

Que ce travail réponde à toutes tes aspirations, il est le vôtre, que le tout puissant t'accueille dans son paradis, Amen !

## **REMERCIEMENTS**

**-A Dieu tout puissant :** Maître de tout le temps, de tout les mondes et de tous les cieux, l'unique créateur, qui n'a engendré qui que ce soit et nul ne l'engendré, de m'avoir permis de voir ce jour, et de grandir. Puisse Allah le tout puissant continue de m'aider car nul ne peut se passer de son aide, à lui le Clément, le Miséricordieux.

**-A tous les membres de ma belle famille:** Fanta, Coumba, Korotoumou, Ramata, Assa, Fatoumata, chata, Drissa, Chaka Traoré: la gentillesse et la disponibilité qui vous caractérisent ne m'ont pas laissé indifférent, c'est un jour de vous rendre toute votre satisfaction dans ce travail !

**-A tous Etudiants ressortissant du cercle de San.**

**-A Mohamed Bassir Ba, Dr Goita, Dr Guida Landouré, Dr Modibo Mariko, Berthé, Mallé et Seydina Diarra :** vos contributions dans l'élaboration de ce document ont été d'une valeur, je vous en serai reconnaissante.

**-A tous les personnels du CERKESS :** votre soutien à été d'une importance capitale dans ma formation, ce travail est le vôtre, qu'il réponde à toutes vos aspirations.

**-A tous les personnels de la pharmacie de l'hôpital de Sikasso.**

**-A tous les personnels : du CSCOM de Sanoubougoull.**

**-A tous les membres de la famille Ba :** Fall, Konaté, Binta, Bébé, Pah, Abba, Tati, Maï, Kadi, Dikorès, Bea, à chaque instant de ce travail je n'arrêtais pas de penser à vous ; les mots me manquent pour qualifier toute la sympathie que j'ai envers vous, ce travail est le vôtre.

**-A tous les voisins:** Niaré et famille, Douka, Moussa, Cris, Djigui, Alou.

**-A tous les personnels :** de la pédiatrie de Sikasso.

**-A tous les personnels :** de service des urgences de Sikasso.

**-A tous les étudiants ressortissant du cercle Bla.**

**HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

**A notre Maître et président du jury**

**-Pr Saharé FONGORO**

**-Professeur de Néphrologie**

**-Maitre de conférences en Néphrologie**

**-Praticien hospitalier du CHU Point G**

**Chargé de cours à la FMOS**

**Chevalier de l'ordre de mérite de la Santé**

Cher Maître,

Nous sommes très honorés de la spontanéité avec laquelle, vous avez accepté de présider ce jury.

Dès nos premiers cours de Néphrologie. Nous avons été marqués, par vos qualités de formateur, par votre rigueur scientifique.

Nous sommes fiers de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre sincère admiration et de notre profonde reconnaissance.

**A notre maître et juge:**

**-Dr Amadou Abdoulaye Traoré**

**Médecin chef adjoint du centre de santé de référence de Sikasso**

Cher Maître,

Nous vous remercions de l'honneur que vous avez bien voulu nous faire en acceptant de diriger ce travail.

Votre humanisme, votre disponibilité permanente, vos remarquables connaissances, votre simplicité nous ont toujours impressionnés.

Veillez accepter notre entière considération.

**A notre Maître et juge**

**-Dr Younoussa Sidibé**

**-Directeur Exécutif de l'association Kéné Dougou Solidarité**

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.

**A notre Maître et Codirecteur**

**-Dr Aboubacar Alassane Oumar**

**-Assistant en pharmacologie clinique à la FMPOS**

**-- Assistant chercheur au Programme SEREFO/FMPOS**

**Membre de l'international Society of Pharmacovigilance (ISOP)**

Cher Maître,

Vous nous avez suivi et guidé pas à pas dans l'élaboration de ce travail.

Votre rigueur dans le travail, votre générosité sont de qualités que nous nous efforcerons d'approcher.

Nous sommes aujourd'hui comblés d'une immense joie de vous connaître et d'être éternel disciple.

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 Soukalo Dao**

**Professeur titulaire de Maladies infectieuses et Tropicales**

**Senior investigateur du programme NAID/NIH/FMPOS.**

**Président de la société Malienne de Pathologie infectieuse et Tropicale (SOMAPIT).**

**Membre de la Société Africaine de Pathologie infectieuse (SAPI).**

**Membre de la Société Française de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SFPIT).**

Cher Maître,

Nous ne vous remercions jamais assez d'avoir voulu nous confier ce travail et surtout de nous avoir aidés à le réaliser grâce à votre humanisme, votre connaissance scientifique et votre disponibilité permanente.

Ce travail est le résultat du suivi sans relâche dont vous avez fait montrer.

A vos côtés, nous avons appris à apprécier le maître ; l'être humain dans sa simplicité et dans sa générosité.

Cher Maître, les mots nous manquent ici pour vous traduire, notre profonde gratitude et nos sincères remerciements.

**ABREVIATION**

ABC : Abacavir

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

AZT: Zidovudine

CD4: lymphocyte T CD4

CERKESS: Centre de Référence de Kéné Dougou Solidarité de Sikasso

CMP : Leuco encéphalopathie multifocale progressive

CMV : Cytomégalovirus.

CPK: créatines phosphokinases.

CV : Charge Viral

D4T: Stavudine

DDI: Didanosine

CD4: Lymphocytes TCD4

DNSI : Direction nationale de la statistique et de l'informatique.

EBV : Epstein Barr Virus

EFV : efavirenz

EI : Effet Indésirable

ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay

Etravirine : ETV

FMPOS: Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

HTA : Hypertension artérielle

HTLV : Human T-Lymphocyte Virus

HRS : Hôpital Régional de Sikasso

IDV : Indinavir

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

INRT : Inhibiteur nucléotidique de la réserve transcriptase

INNRT : Inhibiteur non nucléotidique de la réserve transcriptase.

IO: Infection opportuniste.

IP : Inhibiteur de protéase

LPV/r : Lopinavir boosté par le ritonavir

LAV: Lymphadenopathy Associated

NFV: Nelfinavir

NVP: Névirapine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PEC: Prise en charge

PV/VIH : Personne Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine

SIDA : Syndrome Immunodéficience Acquise

SQV : Saquinavir

TARV : Traitement Antirétroviraux

3TC: Lamivudine

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

JO: à l'inclusion

J15: suivi au 15<sup>ème</sup> jour

M1: suivi à un mois

M3: suivi à trois mois

M6: suivi à six mois

**SOMMAIRE**

<b>I-</b>	<b>INTRODUCTION et OBJECTIFS</b>	3
<b>II-</b>	<b>GENERALITES</b>	4
	-Définition des ARV	4
	-Protocole thérapeutique	4
	-Classification des ARV	6
	-Les effets indésirables	17
<b>III-</b>	<b>METHODOLOGIE</b>	23
	-Cadre et lieu de l'étude	23
	-Période, type, technique et déroulement de l'étude	28
	-Population de l'étude	28
	-Score OMS des effets indésirables	29
	-Analyse des données	30
<b>IV-</b>	<b>RESULTATS</b>	32
	-Sociodémographique	32
	-Les effets indésirables	36
	-Tableau analytique	41
<b>V-</b>	<b>COMMENTAIRES et DISCUSSION</b>	43
	-Profil sociodémographique	43
	-Protocole thérapeutique	45
	-Effets indésirables	46
<b>VI-</b>	<b>CONCLUSION et RECOMMANDATIONS</b>	50
<b>VII-</b>	<b>REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES</b>	52

## **Introduction**

Le syndrome d'immunodépression acquise ou SIDA est la conséquence grave de l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1]. Isolé en 1983, à PARIS à l'Institut Pasteur à partir d'un prélèvement de ganglion lymphatique (VIH-1), ce virus réalise une pandémie depuis sa découverte jusqu'à nos jours [2].

A l'échelle mondiale, on estime à 33,3 millions de personnes vivant avec le VIH/SIDA (PVVIH/SIDA) dont 30,8 millions d'adultes et 2,5 millions d'enfants avec 2,6 millions de nouveaux cas en 2009 [3].

En Afrique sub-saharienne, on enregistre 22,5 millions des cas de VIH/SIDA et 1,8 millions de nouveaux cas en 2009 [3]. Tandis qu'en Amérique Latine, on note 1,4 millions de PVVIH/SIDA en 2009 [3], en Amérique du nord et en Europe de l'Ouest et Central, 2,32 millions des PVVIH/SIDA et 1,01 million nouveaux cas en 2009 [3].

Au MALI, la prévalence du VIH/SIDA est de 1, 3% chez les personnes âgées de 15 à 49 ans avec une estimation de 66 392 personnes en 2006 [4].

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 et 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.

Une étude à Conakry de 1031 patients avait trouvé 54,6 % des effets indésirables. Toutes les molécules d'ARV disponibles sont reconnues impliquées dans la survenue de ces effets secondaires [7]. L'hémato toxicité est dose et durée dépendante [7].

La cohorte sénégalaise après 18 mois de traitement qui a comporté 470 patients avait observé 35 % de neuropathies et 22 % d'anémies [8].

Au Mali, les études antérieures réalisées en 2005, 2008, 2009 et 2012 sur les effets secondaires des ARV se sont avérées insuffisantes à cause des échantillons limités [9, 10, 11, 46]. Ce qui nous a motivés dans le choix de ce thème: les effets indésirables des ARV chez les patients adultes infectés par le VIH.

Pour le concrétiser nous nous sommes fixés les objectifs suivants:

## **OBJECTIFS :**

### **1.1 Objectif général**

Evaluer la tolérance du traitement antirétroviral (ARV) chez les patients traités à l'Hôpital régional de Sikasso et au CERKES de Sikasso, afin d'identifier les nouveaux besoins des malades.

### **1.2 Objectifs spécifiques**

- Déterminer la fréquence des effets indésirables, leur type et leur gravité.
- Identifier les médicaments antirétroviraux auxquels ces effets sont imputables.
- Déterminer le comportement des patients face à ces effets indésirables.

## **II- Généralités**

### **2.1. Définition des ARV :**

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti infectieux actifs sur le virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virustatiques.

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

#### **2.2.1. Indications du traitement**

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient.

#### **2.2.2. Si la numération des lymphocytes TCD4 est disponible**

On se basera sur la clinique et/ou le comptage des lymphocytes TCD4

**Stade III ou IV OMS, quelque soit le taux de lymphocytes TCD4**

**Stade I ou II OMS avec un taux de lymphocytes TCD4 < 350 /mm<sup>3</sup>**

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes TCD4 entre 350 et 500/mm<sup>3</sup>, le traitement sera discuté en fonction de :

- l'évolutivité clinique
- la charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure à 100000 copies/ml) à deux contrôles
- la motivation du patient.
- taux de TCD4 < 15% des lymphocytes totaux

Pour les patients asymptomatiques avec des TCD4 entre 350 et 500/mm<sup>3</sup> et une charge virale <100.000 copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes TCD4 tous les 3 à 6 mois.

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

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

**Stade IV et III de l'OMS quelque soit le taux des lymphocytes totaux**

**Stade II OMS avec un taux des lymphocytes totaux < 1200/mm<sup>3</sup>**

Les patients asymptomatiques (stade I) ne doivent pas être traités sur la base des lymphocytes totaux.

### **2.2.4 Schémas thérapeutiques**

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma après échec thérapeutique.

### **2.2.5. Schémas de première ligne pour le VIH-1**

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

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivants :

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles

- Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP)
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne. La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire.

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma de première ligne.

## **2.3. Classification des ARV**

### **2.3.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse**

Les INTI ont constitué la première classe d'antirétroviraux mis sur le marché. Leur développement a débuté dès 1985 lorsque l'activité inhibitrice de la transcriptase inverse des dérivés didéoxynucléosidiques a été montrée in vitro. Ils agissent sur l'enzyme permettant la synthèse de l'ADN pro viral à partir de l'ARN viral précédant son intégration dans le génome de la cellule hôte. Ils sont repartis en deux sous classes : les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase.

### **2.3.2. Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la reverse transcriptase (INRT)**

- Les différentes molécules disponibles sont :

- La zidovudine (AZT)
- La didanosine (DDI)
- La stavudine (d4T)
- La lamivudine (3TC)
- L'abacavir (ABC)
- Le Tenofovir (TDF)

#### **2.3.2.1. ZIDOVUDINE : (AZT)**

C'est un analogue nucléosidique de la thymidine. L'AZT est le premier INRT, inhibe la transcriptase inverse dont l'efficacité a été prouvée en 1987.

**Présentations** : gélule à 100 mg, 250 mg, boîte de 100 gélules ;

- Comprimé à 300 mg boîte de 60 Cp ;
- Sirop : 10 mg/ml.
- Flacon pour perfusion 200 mg/20ml.

**Indications** :

- Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant ;
- Traitement préventif de la transmission materno-fœtale du VIH ;
- Accidents d'exposition au sang (AES).

**Posologie** :

- Chez l'adulte elle est habituellement de 600 mg/jour en 2 prises (300 mg matin et soir) ; avec ou sans repas.
- Femme enceinte (après 14 semaines de grossesse)  
500 mg/jour par voie orale ; au début du travail, 2 mg/kg/heure administrés par perfusion intraveineuse continue jusqu'au clampage du cordon.

**Effets indésirables** :

- **Cliniques** : ce sont les nausées, l'asthénie, l'anorexie, les céphalées,

les douleurs abdominales, la fièvre, l'insomnie, les paresthésies, les rashes cutanés et les vomissements. Les atteintes musculaires sont essentiellement les myalgies. Une myosite dont il faut surveiller la survenue par le dosage sanguin des créatines phosphokinases (CPK) qui augmentent.

La lipodystrophie est parfois observée, une anémie et une neutropénie sont observées ainsi qu'une hypertrichose ciliaire.

- **Biologiques** : la toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique.

L'anémie et la leucopénie à type de neutropénie. Elle est dose dépendante et s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux de lymphocytes CD4+ est inférieur à 100/mm<sup>3</sup> ou lorsqu'il existe les troubles médullaires préexistants. Un hémogramme de contrôle est alors recommandé au cours du traitement.

**Contre-indications :**

- Allergie à la zidovudine ;
- Troubles hématologiques sévères.

**2.3.2.2. DIDANOSINE (DDI)**

C'est un analogue nucléosidique précurseur de la didéoxyadénosine.

**Présentations :**

- Comprimés à 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg boîte de 60 comprimés ;
- Gélules à 125 mg, 200 mg, 250 mg, boîte de 30 gélules ;
- Poudre pour suspension buvable, flacon de 2 g et 4 g.

**Indications :**

Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus 6 mois.

**Posologie :**

- 250 mg quelque soit le poids chez l'adulte.

**Effets indésirables :**

- **Cliniques** : diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, mitochondropathie observée après un traitement

très varié (asthénie, perte de poids, hépatite, pancréatite, neuropathie périphérique etc.).

- **Biologiques** : altération de la fonction hépatique ; hyper uricémie ; élévation des amylases et des lipases sériques, augmentation des transaminases.

**Contre-indications :**

- Allergie à la didanosine ;
- Association avec la DDC (zalcitabine).

**2.3.2.3. STAVUDINE (d4t) :**

**Présentations :**

- Gélule à 15 mg, à 20 mg à 30 mg, à 40 mg, boîte de 60 gélules ;
- Poudre pour solution orale à 1 mg/ml, flacon de 200 ml.

**Indications :**

- Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 mois.

**Posologie recommandée**

- 30mg quelque soit le poids deux fois/jour chez l'adulte.

**Effets indésirables :**

- **Cliniques** : neuropathies périphériques dose dépendante (15 à 20%) pancréatite (2 à 3%), nausées, diarrhée, douleurs abdominales, des manifestations variées : asthénie, hépatite, pancréatite ou autres.
- **Biologiques** : augmentation des aminotransférases, neutropénie et thrombopénie.

**Contre-indications :**

- Allergie à la stavudine ou à l'un des excipients ;
- Association avec la zidovudine.

**2.3.2.4. LAMIVUDINE (3TC) :**

C'est un analogue nucléosidique de la cytidine.

**Présentations :**

- Comprimés pelliculés à 150 mg, 300 mg, boîte de 60 Cp ;
- Solution buvable à 10 mg/ml flacon de 100 ml et de 200 ml.

**Indications :**

- Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant.

**Posologie recommandée :**

- Adulte : 300 mg/jour en 2 prises de 150 mg (toutes les 12 heures) ;
- Enfant : 4 mg/kg en 2 prises toutes les 12 heures.

**Effets indésirables :** la lamivudine est en général bien tolérée.

- **Cliniques :** mitochondriopathies observées parfois après traitement prolongé de manifestations variées : hépatite, pancréatite, neuropathies ou autres.
- **Biologiques :** anémie et neutropénie (surtout si association à l'AZT).

**Contre-indications :**

Allergie connue à l'un des constituants.

**2.3.2.5. ABACAVIR: (ABC)**

C'est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

**Présentations :**

- Comprimés à 300 mg, boîte de 60 comprimés ;
- Solution buvable à 20 mg/ml, flacon de 240 ml.

**Indication :**

- Infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent.

**Posologie recommandée :**

- Adulte 600 mg/jour en 2 prises toutes les 12 heures ;
- Adolescent de plus de 12 ans : 16 mg/kg/jour en 2 prises.

**Effets indésirables :**

- **Cliniques** : réactions allergiques à type d'éruptions cutanées, fièvre, vomissements, diarrhée, céphalées, anorexie.
- **Biologique** : lymphopénie, élévation de la créatinémie.

**Contre-indications :**

- Allergie connue à l'un des constituants ;
- Insuffisance hépatique ;
- Grossesse et allaitement ;
- Insuffisance rénal.

**2.3.2.6. Association ZIDOVUDINE /LAMIVUDINE :**

**Présentation :**

- Comprimé contenant 150 mg de lamivudine et 300 mg de la zidovudine, boîte de 60 comprimés.

**Indication :**

- Infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent de plus de 10 ans.

**Posologie recommandée :**

- 1 comprimé toutes les 12 heures.

**2.3.2.7. Association LAMIVUDINE/STAVUDINE/NEVIRAPINE :**

**Présentation :**

- Comprimé contenant 30 mg de stavudine + 150 mg de lamivudine + 200 mg de névirapine, boîte de 60 comprimés.

**Indication :**

- Infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.

**Posologie recommandée :**

- 1 comprimé toutes les 12 heures.

**2.3.2.8. TENEFIVIR (TDF) : inhibiteur nucléotidique**

C'est le premier analogue nucléotidique mis sur le marché en 2002.

**Présentation :**

- Comprimé dosé à 300 mg.

**Indication :**

- Alternative en cas d'effets secondaires à la stavudine et à l'AZT.

**Posologie :** doit être adaptée selon le niveau de la clairance à la créatine rénale :

- Clairance > 50ml/min : 300 mg/jour ;
- Clairance = 26-49 ml/min : 300 mg/2 jours ;
- Clairance = 10-25 ml/min : 300 mg/ 3 jours.

**Effets indésirables :** troubles gastro-intestinaux minimes ;

Hypophosphatémie.

**2.3.3. Les inhibiteurs non nucléotidiques de la reverse transcriptase (INNRT) :** se sont des inhibiteurs très puissants et sélectifs de la transcriptase inverse du VIH ; ils sont inactifs sur le VIH2 et le VIH1 du groupe O. Les INNRT inhibent la transcriptase de façon compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme.

Les différentes molécules :

- La névirapine (NVP)
- L'efavirenz (EFV)
- Etravirine (ETV)
- La delavirdine (DLV)

**2.3.3.1. NEVIRAPINE :**

C'est un dérivé de la dipyridodiazépinone.

**Présentations :**

- Comprimés à 200 mg, boîte de 60cp ;
- Suspension buvable 50 ml/5 ml flacon de 240 ml.

**Indications :**

- Infection à VIH de l'adulte et l'adolescent de plus 16ans, de l'enfant de plus 2 mois et du nourrisson dès la naissance.

**Posologie :**

- adulte : 200 mg/j en prise unique pendant 14jours puis 200 mg le matin et 200 mg le soir ;
- enfant < 8 ans ; 4 mg/kg pendant 14jours, puis 7 mg/kg 2x par/jour ;  
> 8 ans ; 4 mg /kg pendant 14jours, puis 14 mg/kg 2x par /jour.

**Effets indésirables :**

- **Cliniques** : rash, éruptions cutanées, syndrome de Lyell, troubles digestifs.
- **Biologiques** : dysfonctionnement hépatique dans les 6 premiers mois.

**Contre-indications :**

Allergie connue à l'un des constituants ;

- Insuffisance rénale ou hépatique ;
- Associations avec le kétoconazole et la rifampicine.

**2.3.3.2. EFAVIRENZ (EFV) :**

C'est un inhibiteur spécifique non nucléotidique de la transcriptase inverse, inactif sur le VIH2 et le VIH1 du groupe O.

**Présentations :**

- Gélules à 50 mg, boîte de 30 gélules ;

- Gélules à 100 mg, boîte de 30 gélules ;
- Gélules à 200 mg, boîte de 90 gélules.

**Indication :**

- Infection à VIH1 chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et la femme enceinte.

**Posologie :**

- Adulte : 600 mg/jour en une prise le soir au coucher ;
- Enfant : 13-15kg, 200 mg/jour ;  
15-20kg, 250 mg/jour ;  
20-25KG, 300 mg/jour ;  
25-32,5kg, 350 mg/jour ;  
32, 5-40kg, 400 mg/jour ;  
>40kg, 600 mg/jour.

**Effets indésirables :**

- **Cliniques :**

Eruptions cutanées cédant généralement avec la poursuite du traitement, trouble du sommeil, troubles digestifs, troubles neuropsychiatriques.

- **Biologiques :**

Elévation des aminotransférases et du cholestérol total.

**Contre-indications :**

- L'allergie connue à l'un des constituants du médicament ;
- Saquinavir ;
- L'allaitement.

**2.3.4. Les inhibiteurs de protéases (IP)**

Ils agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase. Les IP actuellement disponibles sont des peptidomimétiques qui se lient compétitivement sur le site de la protéase. 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 et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connue.

Ils se composent :

- L'indinavir (IDV)
- Le ritonavir (RTV)
- Le saquinavir (SQV)
- Le nelfinavir (NFV)
- Lopinavir / ritonavir (LPV/RTV)

#### **2.3.4.1 INDINAVIR :(IDV)**

##### **Présentations :**

- Gélules à 200 mg boîte de 360 gélules ;
- Gélules à 400 mg boîte de 18, 90 et de 180 gélules.

##### **Indications :**

- Infection à VIH de l'adulte.

##### **Posologie :**

- gélules 3 fois/jour à jeun, si boosté avec ritonavir 1 gélule 2fois /jour avec ou sans repas.

##### **Effets indésirables :**

- **Cliniques :**

Troubles digestifs à type de nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale ;

Céphalée, asthénie, sécheresse de la peau, lithiases des voies urinaires.

- **Biologiques :**

Une augmentation des aminotransférases, du cholestérol, des triglycérides, et de la bilirubinémie non conjuguée.

**Contre-indications :**

- Grossesse et allaitement ;
- Insuffisance hépatique.

**2.3.4.2 RITONAVIR : (RTV)**

**Présentations :**

- Gélule à 100 mg ; solution buvable à 80 mg.

**Indications :**

- VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.

**Posologie :**

- Doses croissantes les 14 premiers jours ;
- 1 gélule 2 fois/jour à jeun ou au cours d'un repas léger.

Enfant : 250 mg / m<sup>2</sup> fois /jour et augmenter de 50 mg tous les 2 à 3 jours jusqu'à 700 mg/ m<sup>2</sup>/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le Ritonavir peut être << boosté >> par un autre IP. Ceci permet une diminution du nombre de prises, de comprimés et une action plus efficace.

**Effets indésirables :**

- **Cliniques :**

- Troubles digestifs à type de nausée, vomissement, diarrhées, douleur abdominale ;
- Troubles neurologiques à type de paresthésie péri-buccale, neuropathies périphériques.

- **Biologiques :**

- Augmentation des aminotransférases, des triglycérides, des gammas GT et du cholestérol, augmentation de CPK, anémie.

**Contre indications :**

- Allergie connue à l'un des constituants ;
- Insuffisance hépatique sévère.

**2.3.4.3. NELFINAVIR :((NFV)**

**Présentations :**

- Comprimé à 250 mg, boîte de 270 comprimés ;
- Poudre 50 mg/ml, flacon de 144g.

**Indications :**

- Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2ans.

**Posologie :**

Adulte : 750 mg 3 fois /jour ;

**Effets indésirables :**

- **Cliniques :**

Diarrhée, nausée, vomissement.

- **Biologiques :**

Elévation des transaminases et CPK, hyperglycémie.

**Contre-indications :**

- Allergie connue à l'un des constituants ;
- La prise concomitante avec terfinadine (antihistaminique) peut provoquer une arythmie.

**Autres IP**

- Amprénavir
- Lopinavir
- Atazanavir
- Fosamprenavir

**2.3.4.4. Les nouvelles molécules**

On distingue :

- Les inhibiteurs de fusion : enfuvirtide ;
- Les inhibiteurs de l'intégrase : S-1360 ;
- L'immunothérapie en cours d'évaluation, Les vaccins traitants, les cytokines IL12, IL2 TNF... ;
- Les anticorécepteurs (CCR5).

#### **2.4. Les effets indésirables :**

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

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

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

On peut schématiquement distinguer les effets toxiques propres des médicaments antirétroviraux (toxicité mitochondriale, troubles du métabolisme glucido-lipidique et la réaction d'hypersensibilité) et les effets indirects des associations des médicaments antirétroviraux avec d'autre type de médicament (accidents cardiovasculaires liées aux troubles métaboliques) [12].

Cette toxicité est susceptible de compromettre la qualité de vie, l'efficacité des traitements et quelque fois altérer la survie en raison de la morbidité associée. Ces risques sont à l'origine d'une réflexion nouvelle sur les stratégies thérapeutiques :

- Le délai de mise en route des traitements ;
- Le débat sur les traitements séquentiels ;
- La prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement de l'histoire << virale >> mais aussi les antécédents métaboliques et de ces facteurs de risque cardiovasculaire du patient [13-14].

On distingue :

- Les effets indésirables digestifs ;

- Les effets indésirables Cutaneo muqueux ;
- Les effets indésirables Neurologiques ;
- Les effets indésirables Hématologiques ;
- Les effets indésirables Néphro-Urologiques ;
- Les effets indésirables métaboliques ;
- Les atteintes osseuses.

#### **2.4.1. EFFETS INDESIRABLES DIGESTIFS :**

Ils sont les plus fréquents et précoces [14-15].

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

##### **Conduite à tenir :**

Éliminer d'abord d'autres causes de nausées et vomissements ;

Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement ;

Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus d'un mois.

- ❖ **Diarrhée** : le Ritonavir et la DDI sont les plus incriminés.

##### **Conduites à tenir :**

Éliminer d'abord d'autres causes de diarrhée ;

Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement ;

Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus de six selles par jour.

- ❖ **Douleurs abdominales** : peuvent être dues à une pancréatite. Les médicaments en cause sont : la DDI, le ritonavir, la d4T et la DDC. Sa mortalité reste très élevée. Certains facteurs prédisposent à la survenue de cette pancréatite (alcool, tabac, antécédents de pancréatite, obésité, certains médicaments).

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

- ❖ **Hépatite médicamenteuse** : les molécules les plus incriminées sont la névirapine, l'éfavirenz, l'Abacavir et l'indinavir.

**Conduite à tenir** : arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire.

#### **2.4.2 EFFETS INDESIRABLES CUTANEO MUQUEUX :**

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

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

- ❖ **Syndrome d'hypersensibilité** : il peut être modéré (six à huit semaines) et marqué par un rash, une éruption maculo-papuleuse, une fièvre ou une atteinte des muqueuses (conjonctive, muqueuse buccale, œdème laryngé avec dyspnée). Parfois il est grave et se traduit par le syndrome de Lyell. Les médicaments les plus incriminés sont la névirapine, l'efavirenz, l'abacavir.

**Conduite à tenir** : arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire [14-15].

#### **2.4.3 EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES :**

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

Ils sont dus le plus souvent à l'éfavirenz.

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

- ❖ **Neuropathies périphériques** : elles sont souvent fréquentes entre le 2<sup>eme</sup> et le 6<sup>eme</sup> mois du traitement et peuvent persister et devenir invalidantes. Elles sont sensitivomotrices ascendantes, symétriques. La d4T, la DDI et la DDC en sont les plus grandes pourvoyeuses.

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

#### **2.4.4 EFFETS INDESIRABLES HEMATOLOGIQUES :**

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

Ils se manifestent en général par :

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

**Conduite à tenir :** arrêter le médicament incriminé. La transfusion est recommandée dans les cas sévères [15-16].

#### **2.4.5 EFFETS INDESIRABLES NEPHRO-UROLOGIQUES :**

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

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

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

**2.4.6. EFFETS INDESIRABLES METABOLIQUES :** anomalie de la répartition des graisses.

Ils apparaissent en général après plusieurs mois de traitement.

- ❖ **Lipodystrophie :** Les médicaments responsables sont les IP, d4T,

L'AZT et la DDI. Les atteintes ne sont pas influencées par les règles hygiéno-diététiques. Elle semble rare chez la race noire. Il y a deux formes cliniques :

Lipoatrophie : atrophie du visage, des fesses et des membres.

Lipohypertrophie : abdomen, dos, sein, viscères.

**Conduite à tenir :**

Remplacer l'IP par la NVP ou l'ABC en cas d'hypertrophie ;

Remplacer d4T par ABC en cas d'hypertrophie ;

Chirurgie esthétique ;

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

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

**Conduite à tenir** : elle est identique à celle du diabète sans VIH.

❖ **Troubles lipidiques** : Ils se manifestent par une élévation du taux

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

**Conduite à tenir** :

Adopter un régime hypocalorique et associer les fibrates ;

Faire de l'exercice physique ;

Eviter le tabac et l'alcool [17].

❖ **L'acidose lactique** : Elle est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les INRT [16].

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

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

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

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

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

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

#### **Conduites à tenir :**

- Apporter du calcium ;
- Lutter contre la dénutrition ;
- Faire une activité physique raisonnable [18].

### **III- METHODOLOGIE**

**1. Cadre et lieu d'étude** : notre étude était menée au CERKESS et à l'Hôpital de Sikasso.

1.1. **Sikasso** : La région de Sikasso, 3<sup>ème</sup> région administrative du Mali située au sud, elle est composée de 7 cercles, 147 communes et 1781 villages. Elle a une superficie de 225753 km<sup>2</sup>. Elle est arrosée par 4 importants affluents qui sont : le Sankarani, le Bagoé, le baoulé et le Banifing. Elle a 2 zones climatiques qui sont : la zone soudanienne et la zone guinéenne. La végétation se compose de forêts claires, savanes boisées, savanes arborées et des galeries forestières. La faune se compose de phacochères, de biches, de porc épics etc.... Il existe 4 routes bitumées qui traversent la région. Le chef lieu de région se situe au sud de Bamako à 383 km et à 45 km de la frontière la plus proche (Burkina Faso). La population s'élève 2625919 habitants source DNSI 2009 dont 48,6% d'hommes et 51,4% de femme. Le taux d'urbanisation est de 15% et 49,4% de la population à moins de 15 ans. Les femmes en âge de procréer (15-19 ans) représentent 41,7% des femmes soit 21,4% de la population. La densité est de 19 habitants au km<sup>2</sup>. La fécondité et la natalité sont élevées avec des indices respectifs de 6,91% et 45%. L'espérance de vie est de 51 ans. Le taux d'accroissement est de 1,17%.

#### **1.2. Hôpital**

Il est composé de:

D'un bloc de réanimation et imagerie médicale ;

D'un bloc opératoire et stérilisation centrale ;

D'un bloc de gynéco-obstétrique ;  
D'un bloc d'hospitalisation de chirurgie ;  
D'un bloc d'hospitalisation médecine/pédiatrie ;  
D'un bloc d'administration ;  
D'un bloc buanderie et service de maintenance ;  
D'une cantine ;  
D'une morgue ;  
D'une aire d'incinération ;  
D'un abri accompagnateur ;  
D'un local ambulancier et garage ;  
D'un logement d'astreinte ;  
Des parkings.

Nb : Chaque service comporte des bureaux, des salles de garde, des magasins et de toilettes.

### **1.3. La Pharmacie :**

#### **1.3.1. Les missions de la pharmacie hospitalière**

- Assurer l'approvisionnement et la distribution des médicaments, des dispositifs médicaux à l'hôpital à moindre coût et de qualité;
- Contribuer à la pharmacovigilance;
- Contribuer à la formation des élèves et étudiants des écoles socioprofessionnelles ;
- Superviser l'hygiène hospitalière et la stérilisation centrale ;
- Participer à la recherche fondamentale et opérationnelle.

#### **1.3.2. Situation**

Elle est contiguë au Laboratoire.

#### **1.3.3. Au rez de chaussé**

- Le bureau du pharmacien chef de service avec toilette interne et vestiaire. Il est climatisé ;
- Une surface de vente des médicaments et des dispositifs médicaux où sont installées plusieurs étagères ;
- Une pièce servant de vestiaire ;
- Une toilette ;

- Trois guichets s'ouvrent du côté Nord et utilisés pour la vente des médicaments ;
- Un hall climatisé pour les clients ;
- Une salle d'attente.

#### **1.3.4. A l'étage**

- Le magasin de stockage des médicaments consommables et dispositifs médicaux où sont installées plusieurs étagères ;
- Le bureau du chef de service adjoint avec toilette interne et vestiaire ;
- La salle de préparation galénique ;
- Une pièce climatisée servant de stockage des ARV et IO ;
- Une salle d'attente ;

Au niveau du boxe de consultation externe une pièce réservée à la dispensation des ARV et IO

.

#### **1.4. CERKES :**

##### **1.4.1. Présentation**

Le Centre de Référence Kéné Dougou Solidarité (CERKES) a ouvert ses portes en mai 1998 dans le but d'apporter un soutien médical et psychosocial aux personnes infectées et affectées par le VIH dans la Région du Kéné Dougou plus connue sous le nom de Sikasso. C'est la première structure associative de prise en charge des personnes infectées par le VIH en milieu décentralisé.

Plan Mali fut son premier partenaire financier; il bénéficie à présent du soutien financier de nombreux partenaires entre autres : le fonds mondial à travers le Haut conseil national de lutte contre le VIH/SIDA, le Ministère de la Santé de la République du Mali, Sidaction, Solidarité Sida, Le GIP/ESTHER, la Fondation de France/fondation Marc, la coopération Suisse et Aide à l'enfance Canada

Le CERKES assure une prise en charge en son sein, aux domiciles des patients qui le souhaitent et en milieu hospitalier. Il est situé dans le quartier Wayerma I de Sikasso non loin du centre de santé de référence de

Sikasso et l'hôpital Régional avec lesquels il a de bonnes relations de collaboration.

Le centre est situé au cœur du quartier Wayerma 1 sur une superficie de 500m<sup>2</sup> sur l'avenue Mamadou Konaté.

Il se compose de :

- Une salle d'accueil et de documentation
- un secrétariat médical
- Un laboratoire pour le dépistage
- Deux salles de soins et d'observations de 3 lits chacune (dont une pour homme et une pour femme)
- deux salles de consultation médicale
- une infirmerie qui sert également de salle de consultation en cas de besoin
- trois salles de conseils dont une dispose de la ligne verte
- Une pharmacie communautaire
- Un magasin de stock des médicaments contre les IO et ARV
- Un Bureau pour le responsable des AGR
- Une salle de recherche (saisie des dossiers patients sur informatique et différentes enquêtes)
- Trois bureaux pour l'administration

Le personnel pluridisciplinaire est composé entre autres de :

- un Directeur Exécutif
- un responsable du dépistage conseil
- un responsable de la prise en charge psycho - sociale
- trois médecins
- une pharmacienne
- un aide pharmacien
- un laborantin
- deux infirmiers
- une assistante sociale (technicienne de développement communautaire)

- une secrétaire médicale
- une secrétaire administrative
- un comptable
- un gestionnaire
- trois conseillers psychosociaux
- deux animateurs
- un chauffeur
- Deux manoeuvres
- Deux gardiens

Trois médecins dont un pédiatre hospitaliers effectuent à notre profit des prestations bénévoles. Un Kinésithérapeute assure les séances de Kiné au profit des personnes portant un handicap lié au VIH ou au traitement antirétroviral.

Le centre a pour objectifs :

- de servir de lieu d'accueil, d'information et d'orientation sur les IST/SIDA
- de promouvoir le dépistage volontaire précoce
- d'assurer un soutien médical et psychosocial aux personnes infectées et affectées par le VIH/SIDA

Le centre est divisé en unités distinctes mais complémentaires qui travaillent en synergie.

**L'unité administrative et comptable** : comme son nom l'indique, elle gère les aspects administratifs et comptables.

**L'unité d'accueil, d'information et d'orientation** : Cette unité est chargée d'accueillir et d'organiser le circuit des clients au sein du centre.

**L'unité de dépistage conseil** : elle s'occupe comme son nom l'indique des conseils pré test, post test et du dépistage proprement dit. Elle assure également la promotion du dépistage volontaire précoce au près de la population générale et des groupes vulnérables.

**L'unité de prise en charge médicale :** elle assure les conseils médicaux, les consultations médicales et les soins médicaux au centre et au domicile des patients qui le souhaitent.

Elle assure également la gestion du stock de médicaments disponibles au centre et destinés au traitement des infections opportunistes et les ARV.

**L'unité de prise en charge psychosociale :** cette unité assure les séances de psychothérapies individuelles et de groupe, elle assure les différentes prestations socioéconomiques (appui nutritionnel, appui vestimentaire, appui scolaire, activités génératrices de revenus...) et organise des visites à domicile et ou hospitalières.

#### **1.4.2. Organigramme : voir annexe**

### **2. Période, type, technique et déroulement de l'étude :**

L'étude s'est déroulée du 01 Janvier au 30 Juin 2011 soit une période de 6 mois. Il s'agissait d'une étude prospective et descriptive effectuée à partir des dossiers des patients infectés par le VIH et sous traitement ARV. Chaque malade devant recevoir un traitement antirétroviral dans le service avait un dossier médical spécifique. Ce dossier comportait une partie pour l'initiation du traitement et des fiches de suivi. Après la première prescription d'antirétroviraux, les malades étaient revus à J15, M1, M3 et enfin à M6. A chaque consultation de contrôle, un interrogatoire et un examen physique minutieux permettaient de relever les évènements cliniques en précisant celles en rapport avec les effets indésirables des médicaments. Les examens systématiquement prescrits aux patients comportaient la numération formule sanguine (NFS), la numération des lymphocytes TCD4, le dosage sanguin du glucose, de créatinine, de cholestérol, des triglycérides et des transaminases. La majorité des patients ne faisaient pas ces examens qui étaient à leur charge.

### **3. Population d'étude :**

Etait composé de l'ensemble des patients de plus de 15 ans infectés par le VIH traité par les ARV au cours de la période définie et qui avaient

répondu à au moins un rendez-vous de suivi après l'initiation du traitement.

#### **4. Echantillon :**

L'étude a été faite sur des patients répondant à nos critères d'inclusions.

#### **5. Critères d'inclusion :**

- patients âgés de 15 ans et plus ;
- patients sous ARV suivis au CERKES et à l'Hôpital de Sikasso ;
- présence d'effets indésirables après initiation du traitement ARV.

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

- patients de moins de 15 ans ;
- perdus de vue.

#### **7. Définitions : [19].**

- **Les effets indésirables :**

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 [19].

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 [20].

- **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 [20].

- **Probable**: un événement 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 [20].

- **Possible**: un événement 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 [20].

- **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 [20].

- **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 [20].

- **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 [20].

## **8. Supports :**

Les dossiers des malades ont été exploités. Les données ont été récoltées sur des fiches d'enquêtes puis saisies et analysées sur le logiciel SPSS 16.0.

## **9. Analyses des données :**

### **- Informatisation des données :**

Le masque de saisie, le nettoyage et l'analyse des données ont été effectués avec le logiciel : SPSS 16.0.

## **10. Aspect éthique:**

La confidentialité était primordiale (l'anonymat était respecté et il est expliqué à tous les patients que l'étude se passerait uniquement dans les structures, mais aussi que les informations recueillies seront soutenus et présenté publiquement devant les maitres de la faculté et cela dans la plus grande confidentialité). Le consentement éclairé du malade était toujours demandé, ce consentement éclairé était verbal. L'étude a permis de connaître le taux d'adhérence au traitement et la relation entre les EI et l'adhérence des patients. C'est la première étude décentralisé qui utilise le score de l'OMS pour la classification des effets indésirables.

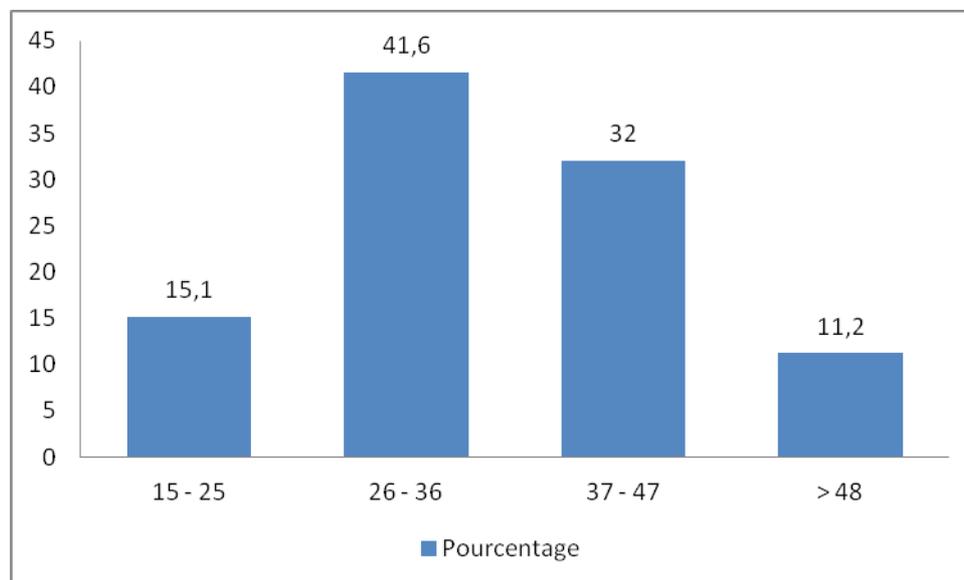
### 11. Diagramme de Gantt

Date	Aout- Septembr e 2010	Octobre- Novembr e 2010	Décembr e 2010	Janvier -juin 2011	Février -Avril 2012	Mai 201 2	Juin 201 2	201 2
Recherche Bibliographiqu e du protocole	✓							
Elaboration du protocole et correction par le co-directeur		✓						
Démarche administrative à l'hôpital et CERKES et début de l'étude			✓					
Collecte et analyse des données et rédaction				✓				
Correction du document par AAO					✓			
Correction par								

Pr Sounkalo Dao						✓		
Correction par Dr AAO, Dr Traore, Dr Younoussa, Pr Fongoro Saharé							✓	
Soutenance								

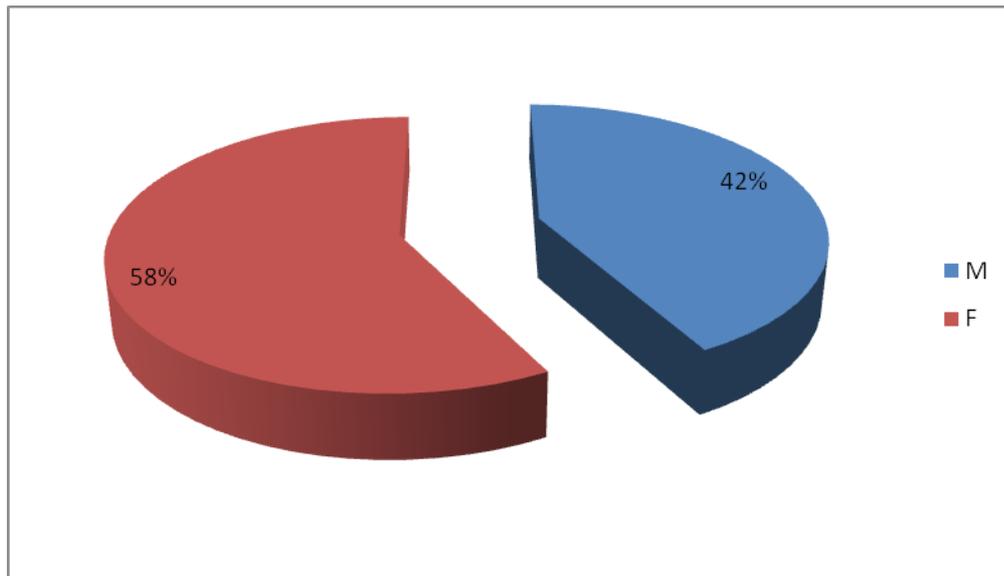
#### IV – Résultats

Notre étude a porté sur 200 patients infectés par le VIH à Hôpital de Sikasso et au CERKES de Sikasso.



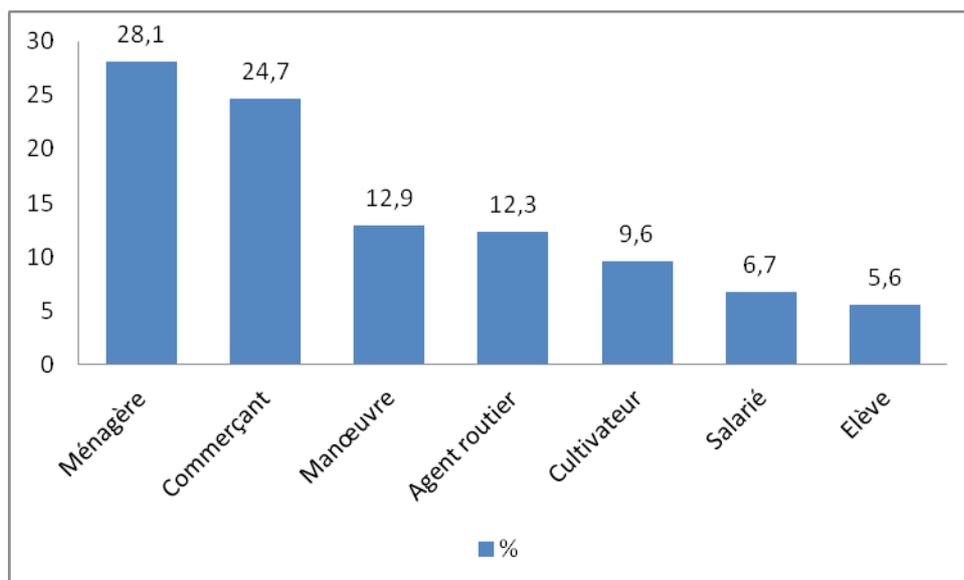
**Figure 1** : Répartition des patients en fonction de l'âge

La tranche d'âge la plus concernée se situait entre 26-36 soit 41,6% avec une moyenne de 35,2 ans avec des extrêmes entre 16 ans et 76 ans



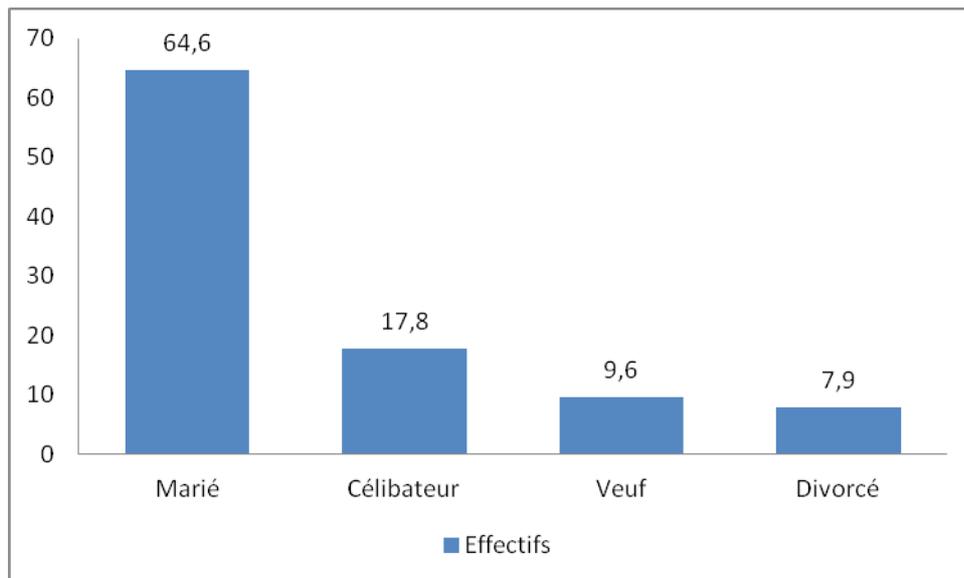
**Figure 2** : Répartition des patients en fonction du sexe

Plus de la majorité des patients était de sexe féminin soit 58%.



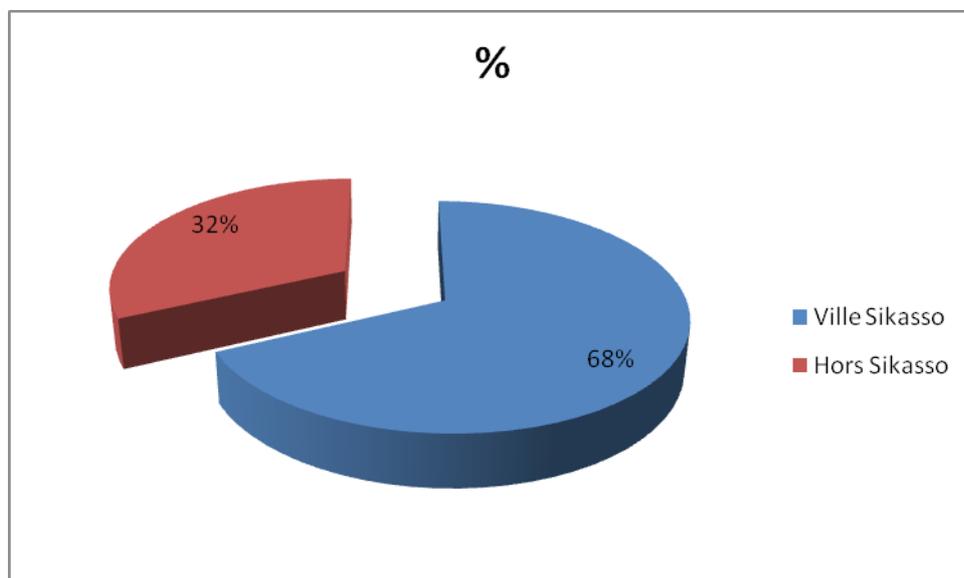
**Figure 3** : Répartition des patients en fonction de la profession.

Les ménagères étaient majoritaires, soit 28,1%.



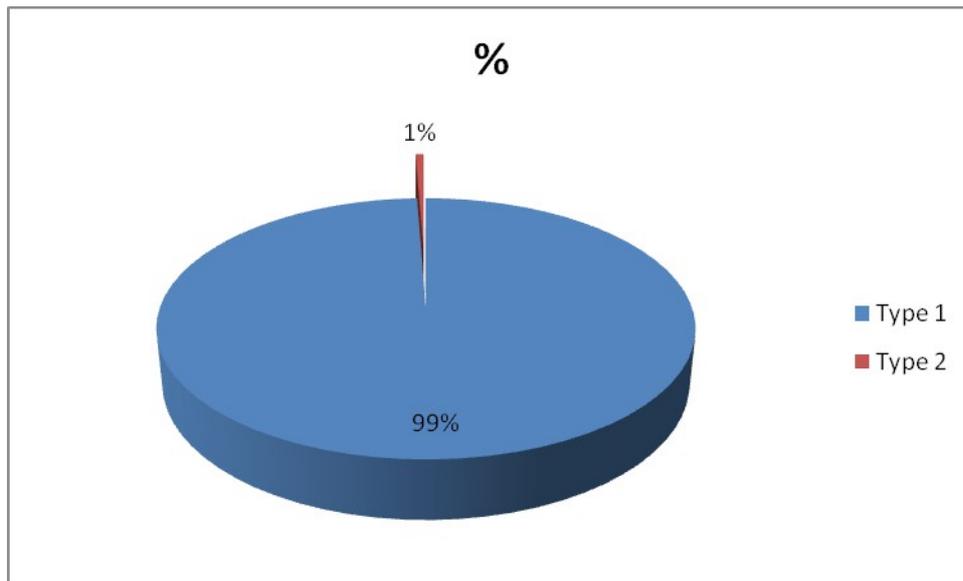
**Figure 4 :** Répartition des patients en fonction de la situation matrimoniale.

Les mariés prédominaient, soit 64,6%.



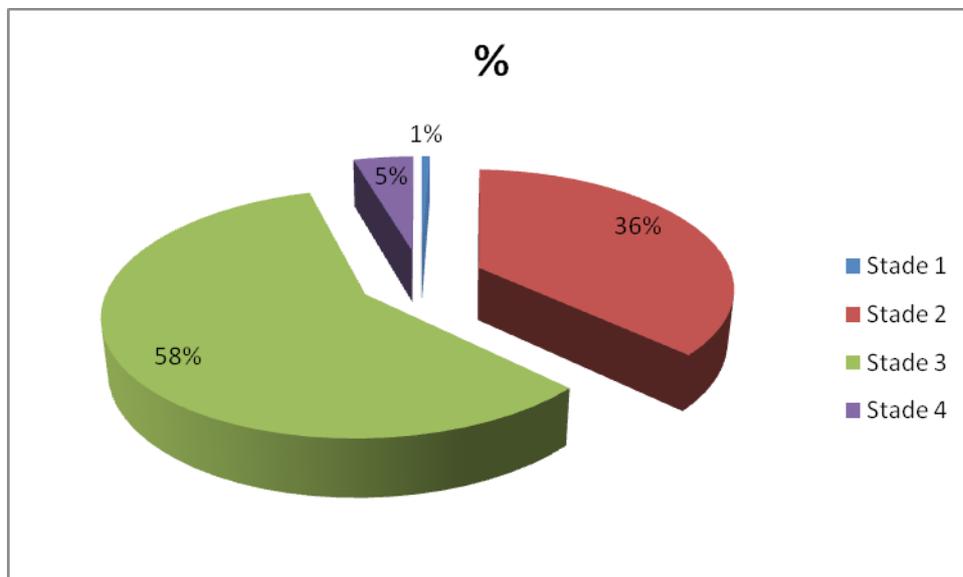
**Figure 5 :** Répartition des patients en fonction de la résidence

Plus de la majorité des patients résidait à Sikasso soit 68%



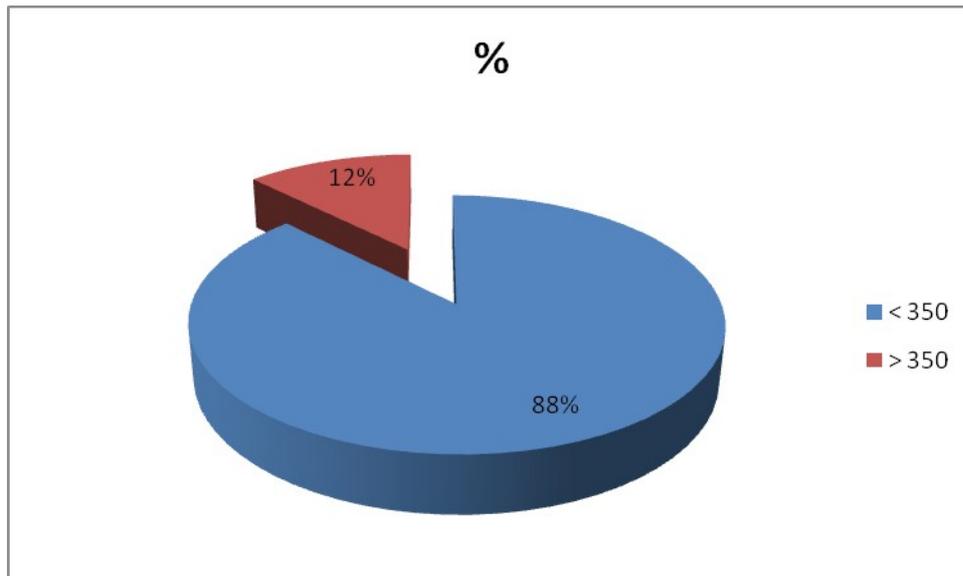
**Figure 6** : Répartition des patients en fonction du type de VIH.

Le VIH-1 prédominait, soit 99%.



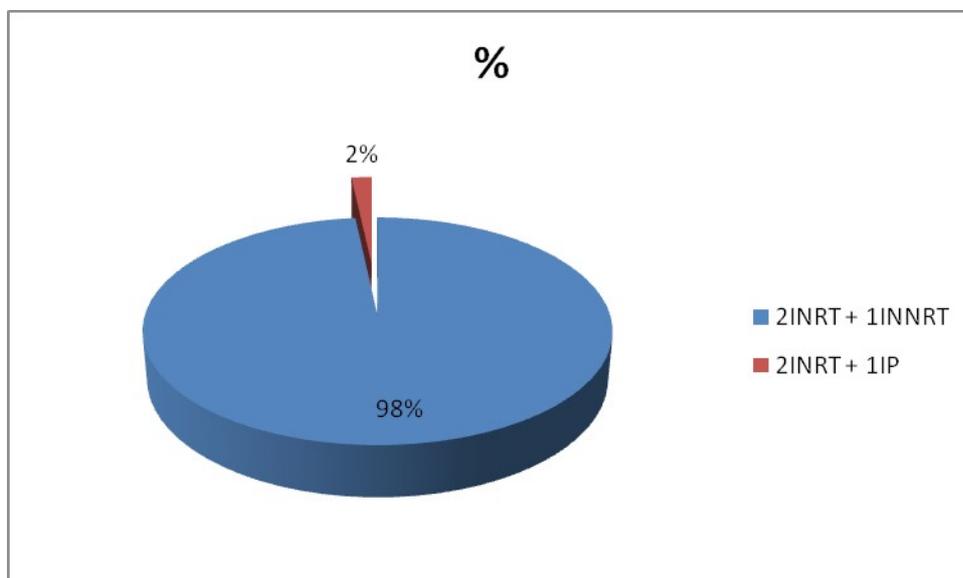
**Figure 7** : Répartition des patients selon le stade clinique.

Cliniquement, le stade 3 prédominait, soit 58%.



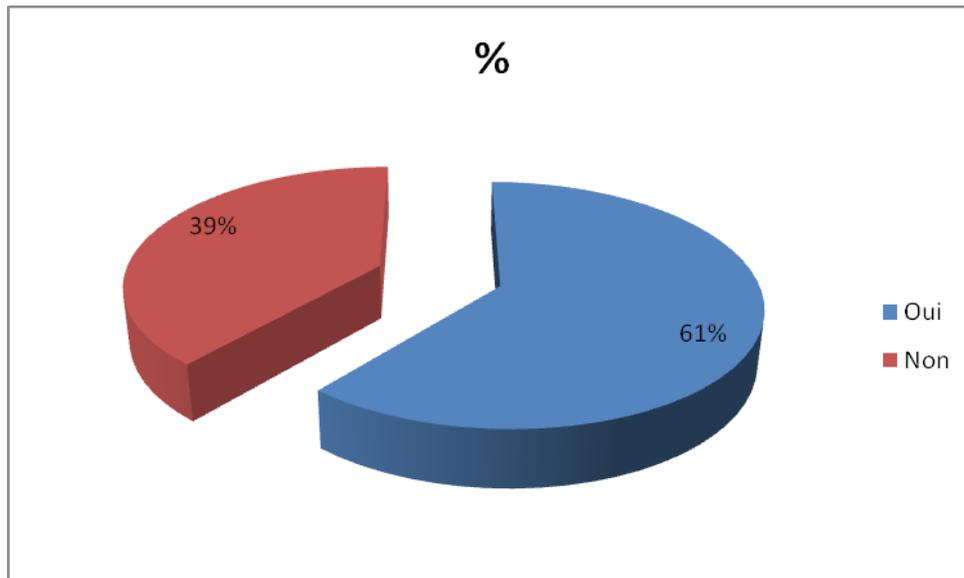
**Figure 8 :** Répartition des patients en fonction du taux de CD4.

La majorité de nos patients avait un taux de lymphocyte TCD4 inférieur à 350 soit 88%.



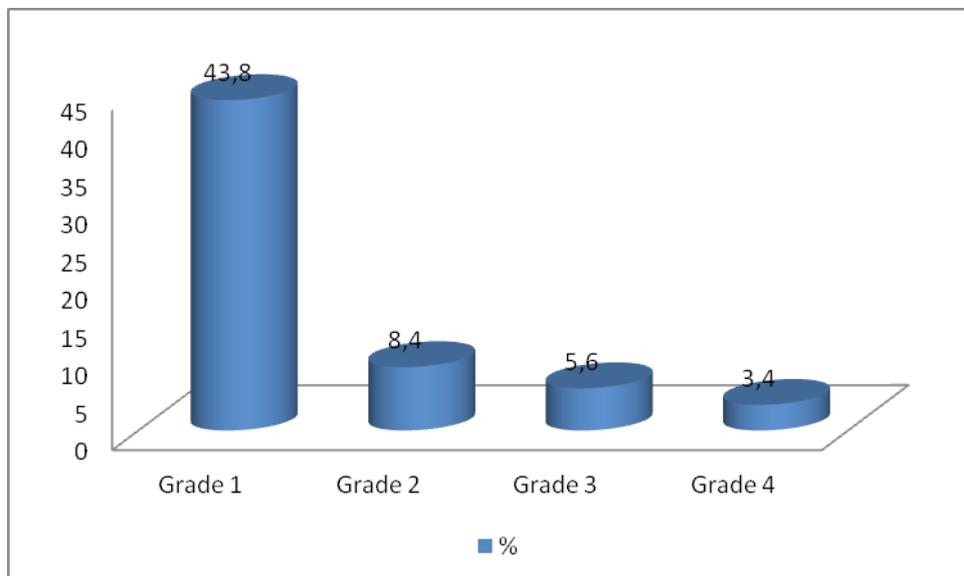
**Figure 9 :** Répartition des patients en fonction du protocole thérapeutique

Le protocole thérapeutique le plus utilisé était 2INRT+ 1INNRT soit 98%.



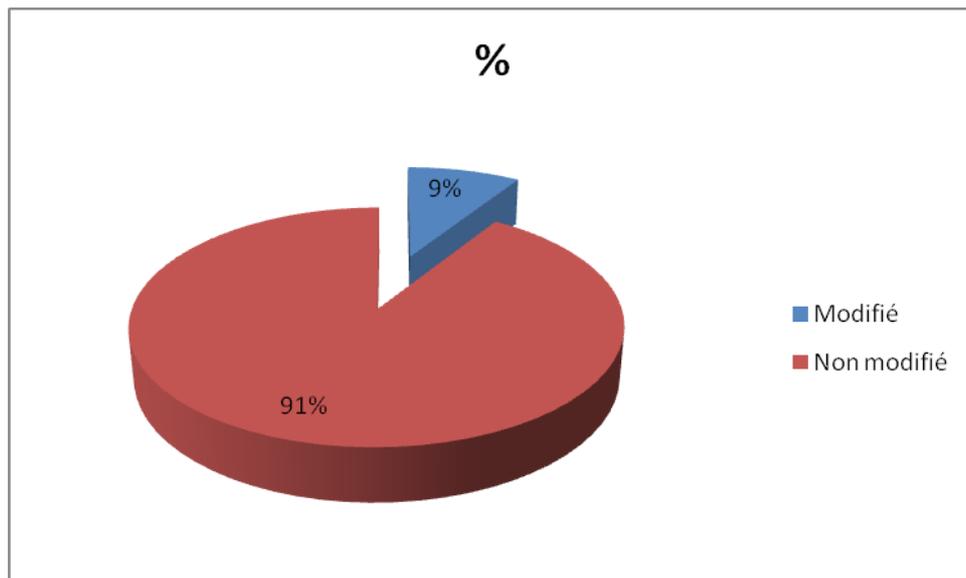
**Figure 10 :** Répartition des patients en fonction des effets indésirables.

La majorité de nos patients avait présenté au moins un effet indésirable soit 61,2%.



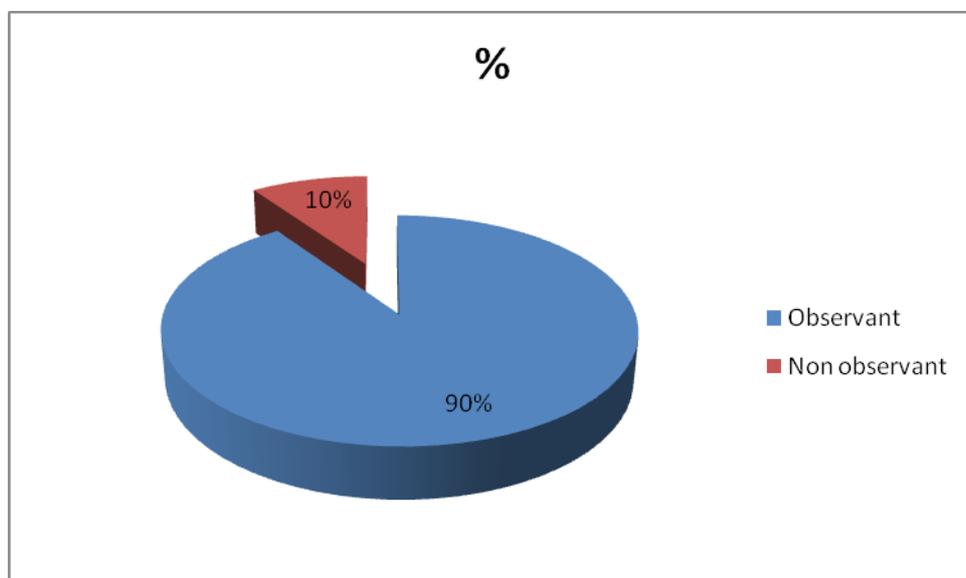
**Figure 11 :** Répartition des patients en fonction du grade des effets indésirables selon l'OMS

La majorité des effets indésirables notifiés était de grade1 de l'OMS soit 43,8%



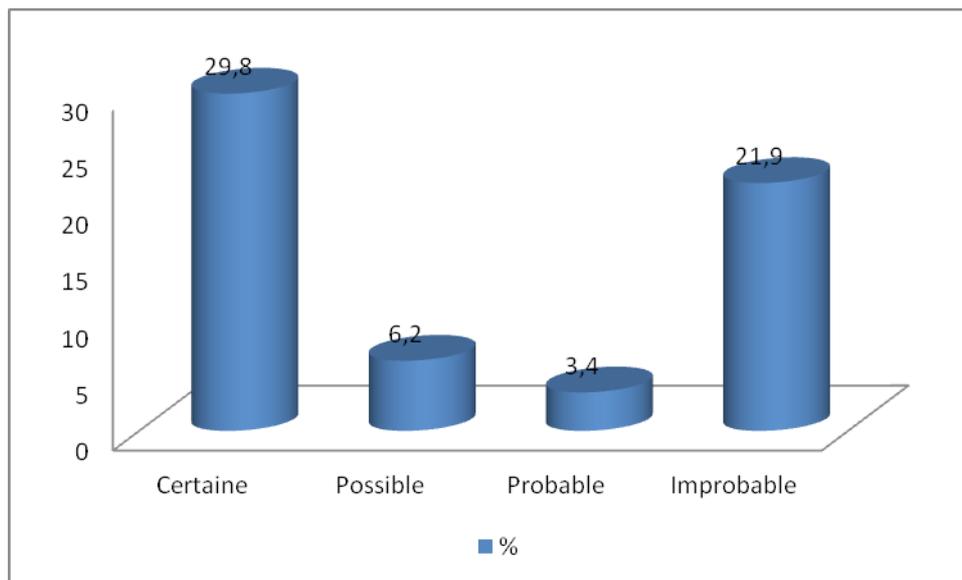
**Figure 12** : Répartition des patients en fonction de la modification du schéma thérapeutique

Certains patients ont eu une modification du schéma thérapeutique pour raison d'effets indésirables soit 9%.



**Figure 13** : Répartition des patients en fonction de l'observance thérapeutique.

Seulement 10% de nos patients étaient inobservants.



**Figure14** : Répartition des patients en fonction de la causalité des effets indésirables selon l’OMS

Le score «certaine» de l’OMS était majoritaire soit 29,8%.

**Tableau I** : Répartition des patients en fonction des pathologies associées

<b>Pathologie associées</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Tuberculose</b>	<b>13</b>	<b>7,3</b>
Hépatite	2	1,12
HTA	2	1,12
Diabète	1	0,56
<b>Pas de pathologie</b>	<b>160</b>	<b>89,9</b>
<b>Total</b>	<b>178</b>	<b>100</b>

La tuberculose était la pathologie la plus associée chez nos patients, soit **7,3%**.

**Tableau II:** Répartition en fonction du type d'effets indésirables

<b>Types effets indésirables</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Troubles digestifs	39	35,8
Troubles cutanés	20	18,3
Troubles neurologiques	44	40,4
Troubles hématologiques	6	5,5
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

Les troubles neurologiques étaient les plus représentés avec 40,4%

**Tableau III :** Répartition en fonction du schéma thérapeutique

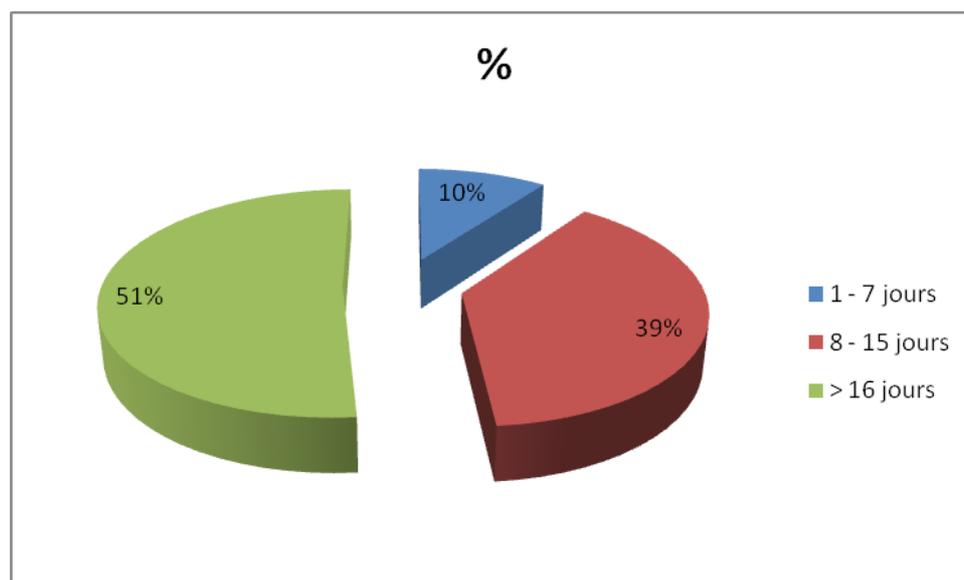
<b>Schéma thérapeutique</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
D4T + 3TC + NVP	126	63
AZT + 3TC + NVP	39	19,5
TDF + FTC + EFV	12	6
AZT + 3TC + EFV	11	5,5
D4T + 3TC + EFV	6	3
AZT + 3TC + LPV/r	3	1,5
TDF + 3TC + EFV	3	1,5
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100</b>

Le schéma thérapeutique le plus utilisé était la Triomune (D4T + 3TC + NVP) soit 63%.

**Tableau IV** : Répartition en fonction de la molécule incriminée.

<b>Molécule incriminée</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
AZT + 3TC	16	14,7
<b>D4T</b>	<b>27</b>	<b>24,8</b>
3TC	21	19,3
NVP	20	18,3
AZT	17	15,6
EFV	6	5,5
AZT + 3TC + LPV/r	2	1,8
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

La molécule la plus incriminée était la Stavudine (D4T) avec 24,8%.

**Figure 15** : Répartition des patients en fonction du moment de survenu des effets indésirables.

La majorité des patients ont présenté leur effet indésirable après 16 jours de traitement avec une moyenne de 29,97 jours.

**Tableau V** : Relation entre le grade de l'OMS et les effets indésirables

<b>Effets indésirables /grade OMS</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
Troubles digestifs	<b>36</b>	2	1	0
Troubles cutanés	6	1	8	<b>5</b>
Troubles neurologiques	<b>35</b>	8	0	<b>1</b>
Troubles hématologiques	1	4	1	0

$X^2 : 178, ddl : 4, P : 0,0001$

Le grade 1 de l'OMS était présenté parmi les patients avec troubles digestifs et neurologiques dans la majorité des cas.

**Tableau VI** : Relation entre la causalité et les effets indésirables

<b>Effets indésirables /Score OMS</b>	<b>Nombre</b>	<b>Certaines</b>	<b>Possibles</b>	<b>Probables</b>	<b>Improbables</b>
Troubles digestifs	39	<b>20</b>	7	4	8
Troubles cutanés	20	<b>12</b>	2	0	6
Troubles neurologiques	44	<b>15</b>	2	2	25
Troubles hématologiques	6	<b>6</b>	0	0	0

$X^2 : 178, ddl : 4, P : 0,0001$

La majorité des effets indésirables était « certaine » selon le score de l'OMS.

## **V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION :**

Notre étude, descriptive et analytique avec un recueil prospectif des données, a été menée pour évaluer les effets indésirables chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA sous traitement antirétroviraux à l'Hôpital de Sikasso et au CERKES de Sikasso.

### **Les difficultés rencontrées :**

De nombreuses difficultés ont été rencontrées :

- Changement fréquent de protocole thérapeutique lié à des ruptures de stock surtout à l'Hôpital.
- Changement de protocole thérapeutique dû au retrait de la Triomune (d4T+3TC+NVP) sur le marché.
- L'irrégularité des patients.
- L'indisponibilité temporaire ou permanente de certains examens complémentaires : taux de CD4, charge virale ;

Malgré ces difficultés nous avons obtenu les résultats suivants :

Au dépouillement des dossiers, 200 patients étaient sous traitement antirétroviraux dans les deux structures dont 22 n'avaient encore eu aucun contrôle clinique.

L'échantillon étudié était donc constitué de 178 patients répondant aux critères de sélection.

## **5.1. Profil sociodémographique :**

### **5.1.1. Le sexe et l'âge :**

L'échantillon était constitué en majorité de femmes (58%), avec une moyenne d'âge de **35,2 ans**. Au moins 41,6% des patients avaient un âge compris entre **26-36 ans** dans notre étude. La prédominance féminine peut s'expliquer par la fréquence de la transmission hétérosexuelle et la vulnérabilité des femmes sur le plan biologique avec une surface de contact plus étendue et un temps plus long. De même, la vulnérabilité socioéconomique des femmes les expose beaucoup plus au risque sexuel de transmission.

La différence entre les pays du **Nord** et du **Sud** pourrait s'expliquer:

- d'une part la transmission hétérosexuelle prédominante au Sud associée à la vulnérabilité féminine.
- D'autre part le rôle relativement élevé de l'homosexualité et l'usage de drogues par voies injectables au Nord dans la transmission de la maladie.

**Ouoba Carine au Burkina-Faso** [21] avait rapporté une prédominance des femmes à **69,09%** et une moyenne d'âge à **37,9 ans** et **70%** des patients avaient un âge compris entre **30** et **49 ans**. **Au Sénégal** [22], **Etard J-F** et al avaient trouvé un âge moyen de **37 ans ± 6**.

Des études sur les EI réalisées au **Mali** [9,10] et à **Cotonou** [23] notaient respectivement une moyenne d'âge de **30 ans**, **38 ans** et **41 ans** avec une prédominance féminine respectivement à **62,5%** et **78,3%**. Par contre, en **Ethiopie**, **Habtegiorgis** et al. [24] ont noté une prédominance du sexe masculin avec **69,7%**. Cependant, cette prédominance peut s'expliquer par le fait qu'au début de l'épidémie, le sexe ratio était fortement en faveur des hommes mais actuellement, une inversion des tendances est notée partout en **Afrique** [1].

**5.1.2. La profession :**

L'infection par le VIH touche toutes les catégories socioprofessionnelles. Mais les patients d'un niveau économique bas tels que les ménagères, les employés du secteur informel et les commerçants exerçant une activité génératrice de faible revenu étaient les plus touchés avec une fréquence respective de **28,1%**, **12,9%** et **24,7%**.

Ces caractéristiques sont notées dans d'autres publications africaines : [9, 11, 21, 27-29].

**5.1.3. La situation matrimoniale :**

Nous avons trouvé dans notre étude **64,6%** mariés. **Ouoba Carine** [21] de **Burkina-Faso** et **Ali Mohamed** [27] de **Djibouti** a noté une prédominance des mariés avec des fréquences à **44,5%** et **51,28%**.

**5.1.4. Le lieu de résidence :**

La majeure partie des patients proviennent de la ville de Sikasso avec un taux à **(68%)**. Ceci pourrait s'expliquer par le site de l'étude qui était la ville de Sikasso.

**5.1.5. Les pathologies associées :**

Il n'existait aucun antécédent médical dans **89,9%** des cas, un antécédent de tuberculose et d'hépatite était noté respectivement chez **72,2%** et **11,1%** des patients. La tuberculose est une pathologie qui pourrait être associée et être un risque additionnel. **Modayil et al.** en 2010, ont trouvé **39,7%** de cas de coinfections avec la tuberculose [30].

**5.1.6. Le taux de CD4 :**

Le taux moyen de **CD4** à l'inclusion était de **181,65c/mm** pour **178** patients ayant effectués ce bilan à l'inclusion.

**Modou** [29] a noté à l'inclusion une moyenne du taux de CD4 à **143,036 ± 103,861 c/mm**; **Ndiaye** [28] a eu une moyenne de **118 ± 96 c/mm** ; **RAYSSO** [31] a eu une moyenne du taux de lymphocytes **TCD4** à **200,6 ± 156,7**. Ces données témoignent une immunodépression sévère, conséquence d'un diagnostic très tardif. Ce retard diagnostic est une

conséquence du niveau socio-économique des pays pauvres [32,33]. **Jarousse et al.** en **France** [34] 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**. Par ailleurs, il n'est pas retrouvé un lien entre le niveau du taux de **CD4** et l'apparition des **EI**.

### **5.2. 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 **98%**. **Ali Mohamed** [27] et **RAYSSO** [31] ont observé les mêmes données avec respectivement une fréquence de **87,18%** et **94,12%**. De plus, les schémas à base d'**INNRT** ont été largement recommandés par l'OMS pour les pays africains et ont fait la preuve de leur efficacité au moins égale à celle des associations à base d'IP. L'avantage des **INRT** repose sur la facilité de l'observance du fait du petit nombre de comprimés à avaler et d'une plus faible proportion des complications à long terme surtout d'ordre métabolique. Certes efficaces, 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** [35, 36]. En effet, dans notre échantillon, l'association **d4T/3TC/NVP** a prédominé dans la prescription de la trithérapie à l'inclusion avec un taux à **63%**. **Sidibé** [9] notait **72,5%** de cette association.

Dans notre étude, l'utilisation fréquente de **d4T/3TC/NVP** était conforme à la recommandation nationale de la **PEC** de l'infection par le VIH au Mali de 2008.

### **5.3. Les effets indésirables :**

Sur les **178** patients, **109 (61,2%)** avaient présenté au moins un effet indésirable. L'effet était grave dans **12 cas**. La fréquence des effets indésirables était presque la même chez les hommes (**66,5%**) et chez les

femmes (**70%**). Il en était de même quelque soit la tranche d'âge, les antécédents, la catégorie clinique des patients et le taux de CD4 à l'inclusion du traitement.

Les symptômes étaient survenus dans les 7 premiers jours du traitement chez **10%**, **39%** entre 8-15 jours des patients et **51%** après 16 jours.

### **5.3.1. Prise en charge des effets indésirables et leur évolution :**

Chez les 109 patients ayant présenté des effets indésirables, la prise en charge des troubles cliniques notés avait consisté à donner des conseils (85 patients : **78%**), à faire un traitement symptomatique (28 patients : **25,7%**) et à changer de molécule d'ARV (16 patients: **14,7%**).

Suite à la prise en charge offerte, l'évolution des troubles était favorable chez 108 patients (**99,1% des cas**). Le suivi avait continué dans un cas. Aucun cas de décès n'a eu lieu.

Notre étude a fait le bilan des plaintes dominantes des patients et des observations des médecins suite aux traitements ARV. Il n'était pas possible de rendre compte des complications à long terme des ARV telles que la lipodystrophie. Celle-ci est décrite actuellement dans les pays occidentaux comme l'effet indésirable le plus gênant [37]. Notre étude fournit toutefois des éléments d'orientation pour guider l'action des jeunes prescripteurs dans un contexte africain.

Chez les 178 patients suivis en 6 mois, la fréquence de survenue des effets indésirables était de **61,2%**. 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 était transitoires. Le moment de survenue était très variable selon la nature des manifestations.

Les troubles neurosensoriels étaient les plus fréquents (**40,4%**) dominé par la neuropathie périphérique, suivies des troubles digestifs (**35,8%**) et dermatologique (**18,3%**). Ces résultats concordent avec ceux de **Chiffoleau et al.** en **France** et **ZANNOU et al.** à **Cotonou** [38,23].

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

Parmi les effets neurosensoriels, l'ébriété était observée en début de traitement (les **15** premiers jours) tandis que les neuropathies périphériques apparaissaient beaucoup plus tardivement à partir de M3 avec un effectif croissant de cas dans le temps.

Dans d'autres publications, ce sont les troubles gastro-intestinaux qui prédominent. Ils étaient observés chez **61,1%** des patients à **Tunis** [39]. 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 les nausées. Ce résultat est similaire de ceux obtenus par **Sidibé** [9] au CHU du Gabriel Touré où **22%** des EI étaient d'origine digestive dominé par les nausées et **N'Diaye** [28] a noté **29,01%** des manifestations digestives dominées par les nausées.

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**. **Sidibé** [9] a noté **25%** des prurits généralisés dus à la NVP et **Sungkaupath et al.** [40] ont noté **10%** des rashes cutanés. Aussi **Moreno et al.** [41] ont retrouvé **69%** des rashes cutanés dus à cette même molécule, a lorsque **Ouoba Carine** [21] à observé que **83,2%** des éruptions cutanées étaient liées à la prise de la NVP. Au CHU du Point G, une étude de **Coulibaly et al.** portant sur la tolérance clinique et biologique de la névirapine, objective **17%** de cas de prurits [42].

Nous avons noté que la stavudine était le plus grand pourvoyeur d'effets indésirables. La stavudine était à l'origine des neuropathies périphériques souvent même irréversibles. 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'avait signalé les troubles qu'au cours d'une consultation de suivi anticipée ou non. Cette observation indique que les effets indésirables, quoique fréquents et gênants, étaient supportés par les patients. **Jacquet et al.** en côte d'ivoire et **Oumar et al.** au Mali, ont trouvé des résultats similaires [43,44]. L'attitude de compliance ou d'adhérence adoptée par ces patients peut traduire 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. L'interruption thérapeutique en raison d'un effet indésirable reste donc très négligeable dans notre population d'étude **1,1%** des patients. Ceci avait également été signalé par **Chiffoleau et al.** [38]. Cependant les sauts de prise de médicament du fait des effets indésirables sont possibles, mais n'avaient pas pu être appréciés à partir des dossiers.

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 et les vertiges, l'attention des patients était attirée sur le caractère non grave et transitoire des symptômes. En générale cette explication avait suffi 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.

Le nombre de cas d'évolution favorable suite à la prise en charge offerte aux patients présentant des effets indésirables était rassurant (**99,1%** de cas).

### **5.3.2. Score de l'OMS :**

Nous avons utilisé la causalité selon l'OMS des effets indésirables des médicaments pour évaluer la toxicité liée aux ARV et le score était «**certaine**», soit **29,8%** des EI développés étaient liées aux ARV.

Une étude **iranienne** portant sur les EI des ARV ayant utilisé la même méthode de graduation de sévérité des EI des ARV a trouvé un taux variant de **15,6 à 71,4%** selon les types d'effets indésirables [45]. Au **Mali**, une étude réalisée en 2011, a trouvé un résultat similaire [44].

Le grade de l'**OMS** des EI des ARV a été utilisé pour l'évaluation de la gravité des effets indésirables au cours des études similaires à **Dakar** [28,29] et ils ont observé une prévalence du grade 2 de l'OMS (EI modéré). Nos résultats sont similaires à ceux de **Dakar** avec prédominance le grade 1 et 2.

## **VI. 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'effets indésirables pouvant, quelque fois, engager le pronostic vital indépendamment de l'infection.

En effet, les atteintes hépatiques, en particulier une hépatite aigue et un syndrome de Lyell, peuvent avoir une évolution péjorative.

Au cours du traitement, certaines complications par atteinte mitochondriale comme la neuropathie périphérique et la lipodystrophie peuvent être invalidantes.

En somme nous dirons que :

- Les effets indésirables à court terme étaient très fréquents chez les patients traités par les ARV à Sikasso avec les manifestations variées selon les schémas utilisés.
- La nature de ces EI était en majorité les nausées, les neuropathies périphériques, les prurits et les éruptions cutanées.

- Le lien entre la prise des ARV et les EI étaient certaine selon l'échelle de l'OMS.

## **VII- RECOMMANDATIONS**

Au terme de cette étude nous recommandons :

### **Aux autorités Sanitaires et administratives :**

- Eviter les ruptures de stock à la PPM;
- Rendre les moyens disponibles (ressources humaines, matérielle, et financières) pour la continuité des tests de genotypage ;
- Un maintien et un renforcement des mesures préventives de l'infection à VIH.

### **Aux prescripteurs**

- Une bonne évaluation clinique et biologique des patients sous ARV.
- Une initiation du traitement antirétroviral le plus tôt que possible afin d'éviter une immunodépression sévère.
- Le choix le plus adapté possible des ARV pour les patients ;

- Une bonne éducation thérapeutique avec une information des patients sur les possibles effets indésirables 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.

### **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 ;
- Signaler le plus tôt les EI.
- Rigueur dans l'observance du traitement.

## **VIII- REFERENCES:**

**1. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicale.** E.Pilly : Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris : Vivactis Plus ; 2006. p.484-5.

**2. Barre Senoussi F, Cherman JC, Rey F et al.** Isolation of and T lymphotropic Retrovirus from a patient at risk for Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS). **Science 1983; 220: 868-871.**

### **3. ONU/SIDA/OMS.**

Le point sur l'épidémie du SIDA décembre 2010. [www.unaids.org](http://www.unaids.org) consulté le 27 avril 2012.

**4. Ministère de la santé mali : enquête démographique et de santé 2006.** EDS IV.CDS/MS, DNSI juin 2006, Mali, Bamako, 456 pages.

**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. André Loua, Cécé Dominique Dramou, Nyankoye Yves Haba, Fodé Bangaly Magassouba, Mathieu Lamah, Abdoulaye Camara, Mohamed Cissé, Kovana Marcel Loua, Émile Pé Gamy, Xavier Troussard.** Profil hématologique des patients infectés par le VIH à Conakry. Hématologie 2011, Volume 17, Numéro 5, 365-9.

**8. SOW PS, DIOP BM, DIAKHATE N, NGOM GUEYE NF, BA FALL K, TOURE-KANE NC et al.**

Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans la prise en charge des personnes vivants avec le VIH/SIDA dans un contexte de moyens limités : l'exemple de l'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux. Med Trop 2002; **62** (3): 212-7.

**9. SIDIBE A.**

Effets secondaires des antirétroviraux. Thèse Med, Bamako, 2009 ; n°33.

**10. SAMAKE F.**

Effets secondaires de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus du VIH de l'adulte. Thèse Med, Bamako, 2005 ; n°46.

**11. Koudema WL.** Les effets secondaires des antirétroviraux chez les patients vivant avec le VIH-Sida. Thèse de Méd., Bamako 2008, n°8M590.

**12. Groupe « complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux » sous la direction du Prof Katlama C in Rapport 2010 sous la direction du Pr Patrick Yéni.** 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/> consulté le 10/03/2012

**13. YENI PG.**

Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. Updated recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. *Jama* 2002; 288:222-235.

**14. THE EACS.**

Euro Guidelines Group European Guidelines for the Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS* 2003;**17**:3-26.

**15. GUEDEJ R.**

Mode d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH. *Virologie* 1999;**3**:17-57.

**16. DARIOSECQ JM, GIRARD PM.**

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

**17. KATLAMA C., VAN FEEUWEN., MURPHY RL.**

A Randomised trial to study first line combination with or without and protease inhibitor in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; **17**:987-1000.

**18. OMS.**

Drug substitution because of toxicity. In antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescences in resource limited settings: towards universal access recommendations for a public health approach. Genève, 2006; p 35-37.

**19. BENKIRAN R., SOULAYMANI R.**

Réflexion sur les effets indésirables des médicaments.

[www.pharmacies.ma](http://www.pharmacies.ma). Consulté le 20/03/2012.

**20. Meyboom RHB. Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR.** Causal or casual? The role of causality assesement in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 1997; 16:374-389.

**21. OUOBO CARINE N.**

Etude de la compliance au traitement antirétroviral et des effets indésirables des antirétroviraux chez les PVVIH suivis au Centre Universitaire Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso). Thèse Pharm, Dakar, 2009 ; n°80.

**22. ETARD J F., NDIAYE I., MARION TM., NGOM GUEYE NF., et al.**

Mortality and causes of death in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Senegal: a 7-year cohort study. *AIDS* 2006; 20:1181-1189.

**23. Zannou DM, Houngbè F, Acapko J, Adé G, Gougounou A, Akondé A** Undesirable effect of antiretroviral drugs in patients infected with HIV at Cotonou Benin: *Mali Med.* 2007;22(1):37-43.

**24. HABTEGIORGIS A, GEBREYESUS S, MULUGETA E.**

Evaluation of antiretroviral treatment in two private medical centres in Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J* 2003;41:345-351.

**25. PATEY O.**

Bithérapie et infection à VIH : intérêt en zone tropicale dans les pays en développement. XII<sup>ème</sup> Cisma, Ouagadougou 2001; abstract 10 P T3-202 p 53.

**26. EGGER M, STERNE J, PHILLIPS A.**

Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362:679-686.

**27. ALI MOHAMED S.**

Suivi des patients sous traitement antirétroviral dans le Service de SMIT à l'Hôpital Général Peltier de Djibouti. Thèse Med, Bamako, 2011.

**28. NDIAYE A.**

Etude de la tolérance de la trithérapie antirétrovirale de première intention chez les patients infectés par le VIH à Dakar. Thèse Med, Dakar, 2009 ; n°43.

**29. MODOU S.**

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement antirétroviral dans un contexte de décentralisation : Expérience de l'Hôpital Régional de Thiès. Thèse Med, Dakar, 2009; n°20.

**30. Modayil RR, Harugeri A, Parthasarathi G, Ramesh M, Prasad R, Naik V, Giriyapura 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.

**31. RAYSSO A.** les effets indésirables des patients infectés par le VIH au CESAC de Bamako. Thèse de médecine Bamako 2011.

**32. CAMPOS MA.**

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

**33. MBOW KASSE S.**

Circonstance du diagnostic de l'infection à VIH au Centre National Universitaire de Fann à Dakar. Thèse Med, Dakar, 2007, n°62.

**34. 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.

**35. HAMMER SM., SAAG MS., SCHECTER 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.

**36. Rapport 2010 sous la direction du Pr Patrick Yéni**

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

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

**38. Chiffoleau A, Veyrac G, Brunet-Francois C, Raffi F, Bourin M, Jolliet P.** Recueil systématique des effets indésirables des médicaments du VIH : bilan de 18 mois de collaboration du CISIH et du CRPV. La lettre du pharmacologue 2002;16(4-5):123-129.

**39. 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.

**40. 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.

**41. 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.

**42. Coulibaly SM, Oumar AA, Ag Aboubacrine S, Coulibaly S, Koumare BY, Mariko E, Traoré 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.

**43. 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. PharmacoepidemiolDrug Saf. **2011**; 20(12):1303-1310.

**44. Oumar AA, Dao S, Malle A, Maiga A. I Fongoro S, Diallo A and Yombi JC.** Single Center experience with sides effects of “Triomune®” in Mali. J Antivir Antiretrovir 2011, S3.

**45. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohraz M, Etghani A, Almasi F.** Antiretroviral induced adverse drug reactions in Iranian human immunodeficiency virus positive patients. Pharmacoepidemiol Drug Saf. **2009**;8(9):848-857.

**46. N'Daw HAWA.**

Etude de certaines anomalies biologiques associées au traitement ARV pendant 12 mois de suivis dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU du point G. Thèse de médecine Bamako 2012.

**Fiche d'enquête**

**-FICHE SOCIODEMOGRAPHIQUES :**

Dossier : /...../

Date: /...../...../...../

Situation matrimoniale : /...../ 1= Marié 2= Célibataire 3= Veuve 4=  
Divorcé

Profession :

.....  
.....

Lieu de résidence :

.....  
.....

Sexe : /...../ 1= M 2= F

Age /...../ Poids: J15 /...../Kg Poids: M1/...../Kg Poids : M3 /  
...../Kg

Poids: M6/...../Kg

**II-MOLECULES PRESCRITES :**

**Molécules prescrites** : /...../...../...../

1 = Zidovudine 2 = Didanosine 3 = Névirapine 4 = Lamivudine 5 = Combivir 6 =  
Effavirenz

7 = Abacavir 8 = Indinavir 9 = Lopinavir/ritonavir 10 = Tenofovir 11 = autres

**Schéma thérapeutique :**

.....  
.....

**III-EFFETS SECONDAIRES DES ARV :**

Les principaux effets indésirables M1 :

❖ **Troubles neurosensoriels :**

Ebriété /...../ Vertige /...../ Somnolence /...../ Troubles psychiques (agitation, dépression) /...../

Neuropathies /...../ Céphalée /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2 /...../ 3 /...../ 4 /...../

❖ **Troubles digestifs :**

Nausée /...../ Diarrhée /...../ Vomissement /...../ Sécheresse buccale /...../

Altération du goût /...../ Douleur /...../ Ballonnement abdominal /...../ Constipation /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2 /...../ 3 /...../ 4 /...../

❖ **Troubles cutanés :**

Pigmentation de la peau /...../ Eruption cutanées /...../ Prurit /...../ Ongles incarnés /...../ Urticaire /...../ Peau sèche /...../ Mycose /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2 /...../ 3 /...../ 4 /...../

❖ **Troubles hématologiques :**

Pâleur des muqueuses /...../ Purpura /...../ Hémorragies /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires:** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Trouble hépatique :**

Hépatite /...../ Circulation veineuse collatérale /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Troubles neuromusculaires**

Arthro-myalgie /...../ Myalgie /...../ Myopathie /...../ Fourmillements /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Troubles généraux**

Fièvre /...../ Frissons /...../ Asthénie /...../ Anorexie /...../

Amaigrissement /...../ Prise de poids /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Troubles cardiovasculaires**

Palpitation /...../ Tachycardie /...../ Bradycardie /...../ Cardites /  
...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Respiratoire**

Polypnée /...../ Dyspnée /...../ Toux /...../ Insuffisance respiratoire /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Rénal**

Insuffisance rénale /...../ Glomérulonéphrites /...../ Néphropathie /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

**Les principaux effets indésirables : M3**

❖ **Troubles neurosensoriels :**

Ebriété /...../ Vertige /...../ Somnolence /...../ Troubles psychiques  
(agitation, dépression) /...../ Neuropathies /...../ Céphalée /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Troubles digestifs :**

Nausée /...../ Diarrhée /...../ Vomissement /...../ Sécheresse buccale /  
...../

Altération du gout /...../ Douleur /...../ Ballonnement abdominal /...../  
Constipation /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----**Gravité des effets secondaires** : 1 /...../ 2 /  
...../ 3 /...../ 4 /...../

❖ **Troubles cutanés :**

Pigmentation de la peau /...../ Eruption cutanées /...../ Prurit /...../ Ongles  
incarnés /...../ Urticaire /...../ Peau sèche /...../ Mycose /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----**Gravité des effets secondaires** : 1 /...../ 2 /...../  
3 /...../ 4 /...../

❖ **Troubles hématologiques :**

Pâleur des muqueuses /...../ Purpura /...../ Hémorragies /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----

**Gravité des effets secondaires** : 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Trouble hépatique :**

Hépatite /...../ Circulation veineuse collatérale /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----

**Gravité des effets secondaires** : 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Troubles neuromusculaires**

Arthro-myalgie /...../ Myalgie /...../ Myopathie /...../ Fourmillements /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Troubles généraux**

Fièvre /...../ Frissons /...../ Asthénie /...../ Anorexie /...../

Amaigrissement /...../ Prise de poids /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Troubles cardiovasculaires**

Palpitation /...../ Tachycardie /...../ Bradycardie /...../ Cardites /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Respiratoire**

Polypnée /...../ Dyspnée /...../ Toux /...../ Insuffisance respiratoire /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Rénal**

Insuffisance rénale /...../ Glomérulonéphrites /...../ Néphropathie /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/  
...../ 3/...../ 4/...../

**Les principaux effets indésirables : M6**

❖ **Troubles neurosensoriels :**

Ebriété /...../ Vertige /...../ Somnolence /...../ Troubles psychiques  
(agitation, dépression) /...../ Neuropathies /...../ Céphalée /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Troubles digestifs :**

Nausée /...../ Diarrhée /...../ Vomissement /...../ Sécheresse buccale /  
...../

Altération du goût /...../ Douleur /...../ Ballonnement abdominal /...../  
Constipation /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2 /...../ 3 /...../ 4 /...../

❖ **Troubles cutanés :**

Pigmentation de la peau /...../ Eruption cutanées /...../ Prurit /...../ Ongles  
incarnés /...../ Urticaire /...../ Peau sèche /...../ Mycose /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----

-----**Gravité des effets secondaires** : 1 /...../ 2 /...../  
3 /...../ 4 /...../

❖ **Troubles hématologiques** :

Pâleur des muqueuses /...../ Purpura /...../ Hémorragies /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires** : 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Trouble hépatique** :

Hépatite /...../ Circulation veineuse collatérale /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires** : 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Troubles neuromusculaires**

Arthro-myalgie /...../ Myalgie /...../ Myopathie /...../ Fourmillements  
/...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

-----**Gravité des secondaires** : 1 /...../ 2/...../ 3/  
...../ 4/...../

❖ **Troubles généraux**

Fièvre /...../ Frissons /...../ Asthénie /...../ Anorexie /...../

Amaigrissement /...../ Prise de poids /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Troubles cardiovasculaires**

Palpitation /...../ Tachycardie /...../ Bradycardie /...../ Cardites /  
...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Respiratoire**

Polypnée /...../ Dyspnée /...../ Toux /...../ Insuffisance respiratoire /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

❖ **Rénal**

Insuffisance rénale /...../ Glomérulonéphrites /...../ Néphropathie /...../

Autres /...../ si oui, spécifié

-----  
-----

**Gravité des effets secondaires :** 1 /...../ 2/...../ 3/...../ 4/...../

**Imputabilité des antirétroviraux**

Certain/...../ Probable /...../ Possible /...../ Improbable /...../ Conditionnelle /  
...../ Non évaluable /...../

**IV-MODIFICATIONS BIOLOGIQUES :**

Taux de CD4 a l'inclusion : /...../ Taux de CD4 M6 /...../

Charge Virale à l'inclusion /...../ Charge Virale à M6 /...../

**1-Numérotation formule sanguine (NFS) :**

❖ **Lignée Erythrocytaire : valeur a l'inclusion (1) ; valeur après le traitement (2)**

Hématie J0 /...../

Hématie M6 /...../

Hémoglobine J0 /...../

Hémoglobine M6 /...../

VGM J0 /...../

VGM M6 /...../

❖ **Lignée leucocytaire : valeur a l'inclusion (1) ; valeur après traitement (2)**

Leucocytes J0 /...../

Leucocytes M6 /...../

Neutrophiles J0 /...../

Neutrophiles M6 /...../

Lymphocytes J0 /...../

Lymphocytes M6/...../

Plaquettes J0 /...../

Plaquettes M6 /...../

**2-Transaminase : valeur a l'inclusion (1) ; valeur après le traitement**

**ALAT J0** /...../

**ALAT M6** /...../

**3-Autres variables : valeur a l'inclusion (1) ; valeur après le traitement (2)**

Créatinine J0 /...../

Créatinine M6 /...../

Glycémie J0 /...../

Glycémie M6 /...../

Lipasémie J0 /...../

Lipasémie M6 /...../

**FICHE SIGNALÉTIQUE**

**NOM:** DIARRA

**PRENOM:** Maïmouna Koni

**E-mail:** [mamounakdiarra@yahoo.fr](mailto:mamounakdiarra@yahoo.fr)

**Tel :** (+00223) 66 30 79 98 ; (00223) 76 03 68 18

**Titre** : Effets indésirables des ARV chez les patients adultes infectés par le VIH au CERKES et à l'Hôpital de Sikasso.

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays de soutenance** : Mali

**Secteur d'intérêt** : Maladies Infectieuses, Pharmacovigilance

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la FMPOS

**RESUME** : Il s'agit d'une étude descriptive et prospective qui s'est déroulée de Janvier 2011 à Juin 2011 au CERKES et à l'Hôpital de Sikasso. L'objectif général était d'évaluer les effets indésirables des ARV chez les patients adultes infectés par le VIH. Cette étude intéressait tous les malades âgé de plus de 15 ans, sous ARV, suivis dans les 2 Structures à Sikasso et ayant manifestés des effets indésirables. Les femmes étaient les plus concernées avec un taux à 58%. La tranche d'âge la plus représentée était de 26-36 ans à 41,6%. Parmi les 178 patients, 61,2% avaient manifestés un EI. L'EI le plus représenté était les nausées à 21,3% suivi des neuropathies périphériques à 15,2%, des prurits et des éruptions cutanées, soit 6,7% et 4,5%. La stavudine était la molécule la plus incriminé dans 24,8%. Le grade de toxicité selon l'OMS de type 4 était représenté dans 3,4%. Le score de causalité selon l'OMS « certain » était de 29,8% des cas. La manifestation des effets indésirables des ARV est molécules et durée de traitement dépendant.

**Conclusions** : Les EI sont multiples, pouvant engager le pronostic vital, à court et à long terme. Il est primordial d'assurer un suivi régulier des patients recevant ces traitements et de traiter les complications associées. Nous recommandons une surveillance active du traitement antirétroviral en vue de renforcer la pharmacovigilance au Mali.

**Mots clés** : effets indésirables, ARV, pharmacovigilance, Sikasso

## SUMMARY

**Purpose:** To our knowledge, there is no report regarding antiretroviral induced adverse drug reactions (ADRs) in Malian patients who infected with human immunodeficiency virus (HIV). We have evaluated the frequency of antiretroviral therapy (ART) induced ADRs in this population and assessed some risk factors of these reactions.

**Methods:** This is a prospective cohort study that was performed in the Malian Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Research Center (The CERKES in Sikasso and the hospital in Sikasso) during years 2011-2012. This study involved all patients older than 18 years on ART, followed in two structures in Sikasso and having manifested side effects for at least 6 months. Whose scale side effects classification has been used to characterize the side effect?

## **Results**

Women were most concerned with a rate of 58%. The age group most represented was 26 to 47 years-73.6%. Among the 178 patients, 61.2% had manifested an ADR. The most represented ADR was nausea with 21.3%, followed by peripheral neuropathy 15.2% and pruritus and rash with 6.7% and 4.5%, respectively. Stavudine was the most implicated molecule with 24.8%. The grade of toxicity according to WHO type 4 was represented in 3.4%. The score according to WHO causality was "certain" in 29.8% of the cases. The event of adverse effects of ARVs and molecules is dependent on treatment duration.

**Conclusions:** Side effect was frequently encountered in our study. The nature of these adverse events was mostly nausea, peripheral neuropathy and pruritus and rash. The link between the use of antiretroviral drugs and adverse events were highly «certain» according to the WHO probability scale. We recommend an active clinical and laboratory monitoring of antiretroviral therapy to strengthen the Malian Pharmacovigilance.

**Keywords:** side effects, ARVs, drug, Sikasso.

## **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.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

**Je le jure !**