



U.S.T.T-B

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année Universitaire 2011-2012 Thèse N°/___/

**ETUDE DES TOXIDERMIES
MEDICAMENTEUSES CHEZ LES PATIENTS VIVANT
AVEC LE VIH DANS DEUX USAC DE LA COMMUNE
IV DU DISTRICT DE BAMAKO**

**Présentée et soutenue publiquement le / / /2012 devant la Faculté
de Médecine et d'Odonto-Stomatologie**

Par Mme DIARRA DIENEBOU NIANGALY

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

JURY

Président : Pr Hamar Alassane TRAORE

Membre : Dr Issiaka DEMBELE

Co-directeur de thèse: Dr Ousmane FAYE

Directeur de thèse : Pr Somita KEITA

DEDICACE

Au nom d'Allah le tout puissant et miséricordieux, louange et gloire à Dieu qui m'a permis de mener à bien ce travail

Je dédie ce travail à :

- ❖ La mémoire de ma grande mère Djénéba Tèmé.

Vous avez été arrachée très tôt à notre affection, vous avez été pour nous une grande mère exemplaire et unique en votre genre. Vous étiez et resterez un modèle de courage et d'endurance. Tout ce qui m'attriste c'est que vous ne soyez pas présente aujourd'hui. Dormez en paix homonyme

- ❖ Mon père Anissou Niangaly.

Tu as consenti beaucoup d'efforts pour mon éducation. Ton soutien ne m'a jamais fait défaut, sans ton combat d'éducateur, je ne serais point à ce niveau. Veuillez recevoir à travers ce travail cher père l'expression de mes sentiments les plus respectueux. Puisse dieu te prêter longue vie pour goûter aux fruits de ce travail.

- ❖ Ma mère Djénéba Nantoumé.

Aucun mot n'exprimera la dimension de mes sentiments pour toi. Ta rigueur dans l'éducation de tes enfants, tes conseils et tes bénédictions font de toi une maman exemplaire. Que dieu te prêter longue vie et pleine de santé.

REMERCIEMENTS

Cette thèse n'est pas une fin en soi, mais certainement le couronnement d'un processus dont le point de départ s'enfonce dans un passé relativement reculé. Sur tout le trajet du voyage qui s'est poursuivi huit années durant, sur sa ligne combien de parents, d'amis, de collègues, de sympathisants ont cultivé en moi la confiance et l'initiative dont la preuve illustre le travail qui suit. Enfin voici peut être le terminus ? A tous et à chacun nous demandons d'accepter ici l'expression de notre gratitude. Mes remerciements s'adressent particulièrement à :

- ❖ **Ma grande sœur Fatoumata Niangaly.** A la gare tu étais là, pendant tout le voyage tu m'as soutenu moralement, financièrement et aujourd'hui encore tu es là. Toute ma vie je te serai reconnaissante. Mille mercis grande sœur
- ❖ **mes frères et sœurs :** Bintou, Amadou, Omou, Mariam, Kadia, Agadiou, Hawa et Adam que ce même sang qui circule dans nos veines nous unisse toujours.

Je vous aime tous

- ❖ **mes neveux et nièces :** Que ce travail soit pour vous un exemple à suivre ; recevez ici tout mon affection et ma bénédiction dans vos entreprises futures.
- ❖ **Mon époux :** Merci pour tout ce que tu as fait et continueras à faire pour moi. Ce travail est le tien.
- ❖ **Mes beaux frères :** Mamadou, Ba Issou, Modibo, Gaoussou merci de m'avoir accueilli dans votre famille, je ne me suis jamais senti seule au sein de votre famille.
- ❖ **Mes belles sœurs :** Fatoumata, Oumou , Mariam et Fanta je n'oublierai jamais toute l'aide nécessaire que vous n'avez jamais cessé de m'apporter
- ❖ **Au Dr DEMBELE Issiaka Nanouou :** Votre rôle a été non moins déterminant dans la conception et la réalisation de ce document. Je vous réitère ma reconnaissance et puisse le tout puissant vous accorder paix, longévité et prospérité.
- ❖ **Au personnel de l'USAC/CNAM : Dr KONATE farima SAMAKE, Dr KEITA Penda THIAM, Dr KASSAMBRA Ibrahim, Mohamed cissé, Mariam DIAKITE, Yacouba OUATTARA :** Pour la convivialité, l'entraide et l'esprit de famille qui ont prévalu durant mon séjour au CNAM.
- ❖ **A mes oncles et tantes** des Familles Tèmé, Kodio, Kouriba, Niangaly et Nantoumé : Merci pour l'attention, le soin mais aussi l'accueil que vous m'avez chaque fois réservé. Ce travail est également le fruit de votre bénédiction.

- ❖ **A mes maîtres et maîtresses de l'enseignement pré universitaire :** Je vous dois beaucoup chers enseignants car sans vous je ne serai point à ce niveau; merci à vous tous.
- ❖ **Au corps professoral et à tout le personnel de la FMPOS :**
Pour votre enseignement et éducation de haute qualité scientifique ; trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.
- ❖ **A la première promotion du numerus clausus :** En souvenir des moments passés ensemble. Merci de tout cœur !
- ❖ **Aux patients :** Tenez bon, l'espoir est permis.
- ❖ **A tous ceux qui ne sont pas cités ici, ainsi que ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail :** Je vous dis un grand merci et vous rassure de mes prières.

- **A notre Maître et président du jury: Professeur Hamar Alassane TRAORE, Professeur titulaire de médecine interne, coordinateur des enseignements de thérapeutique et de sémiologie médicale à la FMPOS et Chef de service de médecine interne au CHU du point G**

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury, nous avons été touché par votre simplicité, votre modestie, votre pédagogie à transmettre vos connaissances, votre rigueur, votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître admiré et respecté. Veuillez recevoir ici cher maître l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre considération respectueuse.

- **A notre maître et juge : Dr Issiaka Nanourou DEMBELE, médecin coordinateur de l'USAC /CNAM 2007-2011 et médecin chargé de suivi - évaluation des activités à l'ARCAD SIDA**

Cher Maître,

Votre abord facile, votre esprit critique, votre objectivité et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'être parmi nos juges ont largement contribué à renforcer la qualité de ce travail.

Nous avons apprécié la disponibilité entière que vous nous avez réservée et votre amour du travail bien fait.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

- **A notre Maître et co-directeur de thèse : Dr Ousmane FAYE, Maître Assistant en Dermatologie Vénérologie à la FMPOS et Praticien hospitalier au CNAM**

Cher maître,

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail. L'occasion nous est donnée aujourd'hui de louer vos excellentes qualités de clinicien et de chercheur passionné.

Votre souci quotidien du travail bien fait et la pertinence constructive de vos critiques, nous ont simplement émerveillés.

Recevez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

➤ **A notre Maître et directeur de thèse : Professeur Somita. KEÏTA, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier**

- **Professeur de Dermatologie à la FMPOS**
- **Chef du département Dermato - Lépro - Vénérologie,**
- **Chevalier du mérite de la santé du Mali,**
- **Chef de Département clinique du CNAM:**

C'est un privilège pour nous de travailler sous votre direction. Notre présence à vos côtés nous a permis d'apprécier, cher Maître, vos dimensions sociales inestimables. Vous êtes toujours resté disponible. C'est le moment de vous rendre un hommage mérité. Si ce travail est une réussite, nous le devons à votre compétence et à votre savoir-faire. Puisse le Seigneur vous rendre vos bienfaits et nous permettre de vous rendre hommage tout en gardant la force et le courage de suivre vos pas.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre grande sympathie et de notre profond respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

3TC	:	Lamivudine
ABC	:	Abacavir
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ALAT	:	Alanine Amino Transférase
A.M.M	:	Autorisation de mise sur le Marché
ARN	:	Acide ribonucléique
ARV	:	Antirétroviraux
ARCAD/SIDA	:	Association de recherche de communication et d'accompagnement à Domicile de personnes vivant avec le VIH.
ATCD	:	Antécédant
AZT	:	Zidovudine
CD4	:	Cluster of Differentiation 4
CDC	:	Centre of Disease Control (américain de contrôle et de prévention des maladies)
CDV	:	Centre de dépistage volontaire.
CHU	:	Centre Hospitalo- Universitaire
CMV	:	Cytomégalovirus.
CNAM	:	Centre National d'Appui à la lutte contre la maladie.
CTX	:	Cotrimoxazole
CSREF	:	Centre de Santé et de Référence
CV	:	Charge Virale
D4T	:	Stavudine
DDC	:	Zalcitabine
DDI	:	Didanosine
EBV	:	Epstein Barr Virus
EDS	:	Enquête Démographique et de Santé
EFV	:	Efavirenz
ELISA	:	Enzyme Linked Immuno-Sorbent0 Assay
EMP	:	Exanthème maculopapuleux
EPF	:	Erythème Pigmenté Fixe
EP	:	Erythème Polymorphe
FMPOS	:	Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie
HSV	:	Herpès Simplex Virus
IDV	:	Indinavir
INNTI	:	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTI	:	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (analogues nucléosidiques)
IO	:	Infection opportuniste
IP	:	Inhibiteur de protéase
IST	:	Infection Sexuellement Transmissible
IR	:	Insuffisance Rénale
LEMP	:	Leuco-encephalopathie multifocale progressive

LIA	:	Line Immuno Assay
LPV/RTV	:	Lopinavir/ritonavir
MAIC	:	Mycobacterium avium-intracellulaire Complex
NFS	:	Numération Formule Sanguine
NFV	:	Nelfinavir
NVP	:	Névirapine
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	:	Organisation Non Gouvernementale
ONUSIDA	:	Programme commun des Nation Unies sur le VIH/SIDA
PCR	:	Polymerase Chain Reaction (Amplification en chaîne par polymérase)
PEC	:	Prise en charge
PTME	:	Prévention de la transmission mère enfant du VIH
PVVIH	:	Personnes vivant avec le VIH
RHZ	:	Rifampicine+isoniazide+pyraziramide
RIPA	:	Radio Immuno précipitation Assay
RT	:	Reverse Transcriptase
RTV	:	Ritonavir
SIDA	:	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
SQV/r	:	Saquinavir/ Ritonavir
SSJ	:	Syndrome de Stevens Johnson
TTT	:	Traitement
USAC	:	Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil
VIH	:	Virus de l'immunodéficiency humaine
VSV	:	Virus varicelle zona
ZDV	:	Zidovudine

Sommaire

DEDICACE.....	i
REMERCIEMENTS	iii
LISTE DES ABREVIATIONS	vii
I. INTRODUCTION	2
II. OBJECTIFS	4
II.1. OBJECTIF GENERAL	4
II.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES	4
III. GENERALITES SUR L'INFECTION A VIH/SIDA :.....	5
III.1. HISTORIQUE DE L'INFECTION A VIH [10]	5
III.2. EPIDEMIOLOGIE.....	5
III.3. PHYSIOLOPATHOLOGIE ET MODALITES D'EVOLUTION	7
III.4. STRUCTURE DU VIH [16]	9
III.5. CYCLE DU VIH [17]	10
IV. LES ANTIRETROVIRAUX (ARV)	12
IV.1. DEFINITION DES ARV	12
IV.2. LES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX.....	12
V. PRISE EN CHARGE ANTIRETROVIRALE DU VIH/SIDA AU MALI : [21].....	18
V.1. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	18
V.2. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES ANTIRETROVIRAUX CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT	18
VI. TOXIDERMIE	31
VI.1. DEFINITION	31
VI.2. MANIFESTATIONS CLINIQUES DES TOXIDERMIES [2].....	31
VI.3. LES MEDICAMENTS RESPONSABLES [27]	38
VI.4. STRATEGIE THERAPEUTIQUE [28]	40
VII. METHODOLOGIE.....	42
VII.1. PRESENTATION DE L'USAC/CNAM ET DU CSREF.....	42
VII.2. TYPE ET DUREE DE L'ETUDE	43
VII.3. POPULATION DE L'ETUDE	43
VII.4. METHODE DE RECUEIL DES DONNEES	43
VII.4. ASPECTS ETHIQUES.....	47
VII.5. SUPPORT.....	47
VIII. RESULTATS	48
IX. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	59
IX.1. LIMITES DE L'ETUDE.....	59
IX.2. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES	59
IX.3. DONNEES CLINIQUES LIEES AU VIH	60
IX.4. MOLECULES RESPONSABLES ET CARACTERES CLINIQUES DE LA TOXIDERMIE	60
IX.5. TRAITEMENT ET EVOLUTION	61
X. CONCLUSION	62
XI. RECOMMANDATIONS.....	62
XII. ICONOGRAPHIE.....	64
XIII. REFERENCES	65
XIV. FICHE SIGNALETIQUE	ix
XV. FICHE D'ENQUETE.....	xii
XVI. SERMENT D'HIPPOCRATE	xiv

I. INTRODUCTION

Le traitement antirétroviral (ARV) a suscité beaucoup d'espoir en améliorant considérablement la survie des patients séropositifs. Il regroupe de nos jours plusieurs molécules [1] classées en inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), en inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI), en inhibiteurs de protéases (IP) et en inhibiteurs de fusion et d'intégrase. Avec l'augmentation de la prescription d'ARV, on assiste de plus en plus à la survenue d'effet secondaire parmi lesquels les manifestations cutanées.

En effet, en Europe 20% de cas d'accidents médicamenteux sont notifiés. Ils sont observés au cours de 2 à 3% des traitements hospitaliers, 1% de motif de consultation et 5% des motifs d'hospitalisations en dermatologie [2]. Au Maroc 35,14% des notifications du centre Marocain de pharmacovigilance sont représentées par les toxidermies entre janvier 1993 et décembre 2004. Sur les 22 cas de toxidermies recensées par cette institution, les réactions exanthématisées ont représenté 42,91% et ces toxidermies étaient pour la plupart induites par les antibiotiques (β - lactamines et sulfamides). Dans 68,5% des cas, ces accidents étaient graves [3]. En 2002 dans une étude menée à Cotonou sur 14 cas de nécrolyse épidermique toxique aiguë l'incidence était de 3 cas /an.

Au Mali :

- Diop en 1996 [4] a rapporté que l'érythème pigmenté fixe (EPF) était la toxidermie la plus fréquente des réactions cutanées médicamenteuses et les sulfamides étaient les médicaments les plus incriminés

Pour **Samaké** en 2004 [5], **Idrissa** en 2007[6] et **Koudema** en 2008[7], les lésions cutanées représentaient respectivement 21,78%, 17,7% et 13,6% des effets secondaires observés au cours du traitement antirétroviral. Par ailleurs chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), il a été estimé que le risque de toxidermie était multiplié par 4 à 30 selon les médicaments utilisés pour la prise en charge de cette infection [2].

L'USAC-CNAM est un grand apport dans le système de prise en charge des PVVIH :

- Par l'augmentation du nombre de malade suivi depuis sa création.
- Par sa contribution à la découverte du VIH au stade clinique II puisque la majorité des pathologies dermatologiques surviennent à ce stade, d'où l'importance de l'USAC dans l'enceinte du CNAM.

Ce travail apportera une contribution à l'étude des toxidermies médicamenteuse chez les PVVIH au Mali.

II. OBJECTIFS

II.1. OBJECTIF GENERAL

Etudier les aspects épidémiologique, clinique et prise en charge des toxidermies médicamenteuses chez les PVVIH suivies dans la commune IV du district de Bamako.

II.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer les caractères épidémiologiques des patients atteints de toxidermie au cours de la période d'étude.
- Décrire les caractères cliniques des cas de toxidermie.
- Identifier les molécules responsables de toxidermie.
- Décrire les modalités de prise en charge des toxidermies.

III. GENERALITES SUR L'INFECTION A VIH/SIDA

III.1. HISTORIQUE DE L'INFECTION A VIH [8]

L'histoire du Sida remonte à 1981 avec la découverte des premiers cas chez les homosexuels masculins et les héroïnomanes de Californie et de New York. Peu de temps après, d'autres cas ont été rapportés chez les hémophiles transfusés par des fractions plasmatiques de facteur VIII chez les Haïtiens vivant aux Etats unis et chez les enfants nés de mère vivant avec le SIDA. En 1983 les cas de Sida furent identifiés en Afrique et principalement en Afrique Orientale dans les pays comme le Kenya, le Congo, le Rwanda, le Burundi avec une transmission hétérosexuelle. L'extension du syndrome s'est faite à partir des foyers Américains et Africains vers tous les pays. Il faut attendre les travaux de Luc Montagnier à Paris, et de R Gallo à Washington toujours en 1983 pour découvrir l'origine virale du Sida. En 1986, le virus identifié a été baptisé VIH ou HIV (Human Immunodéficiency Virus) par la communauté scientifique internationale. Pendant la même année un second virus appelé VIH-2 fut identifié en Afrique Occidentale (en Guinée). Ce dernier virus est proche du virus Simien STLV-III (Simian T Lymphotropic virus) et est responsable des mêmes manifestations cliniques que le VIH-1.

III.2. EPIDEMIOLOGIE

III.2.2. Situation dans le monde

En décembre 2009, l'ONUSIDA estimait le nombre total des personnes vivant avec le VIH à 33,3 million [31,4-35,3 million] soit 19% de moins que l'estimation de 39,5 million [34,7-47,1 million] publiée en 2006 [10]. Le nombre de personnes nouvellement infectées est estimé à 2,6 million dont 2,2 million adultes et 370 000 enfants de moins de 15 ans. Le nombre de décès du au SIDA était de 1,8 million, dont 1,6 million adultes et 260 000 enfants de moins de 15 ans. Dans le monde, tous les jours, 7000 personnes sont infectées par le VIH et 4900 personnes décèdent du SIDA [11]. Le tableau 1 ci-dessous résume les données épidémiologiques mondiales pour l'année 2009 selon le rapport ONUSIDA 2010).

Tableau I : Récapitulatif de l'épidémie mondiale de SIDA selon l'ONUSIDA/OMS, Décembre 2010

Nombre de personnes vivant avec le VIH en 2009	Total	33,3 million	[31,4 million–35,3 million]
	Adultes	30,8 million	[29,2 million–32,6 million]
	Femmes	15,9 million	[14,8 million–17,2 million]
	Enfants < 15 ans	2,5 million	[1,6 million–3,4 million]
Nouvelles infections à VIH en 2009	Total	2,6 million	[2,3 million–2,8 million]
	Adultes	2,2 million	[2,0 million–2,4 million]
	Enfants < 15 ans	370 000	[230 000–510 000]
Décès dus au SIDA en 2009	Total	1,8 million	[1,6 million–2,1 million]
	Adultes	1,6 million	[1,4 million–1,8 million]
	Enfants < 15 ans	260 000	[150 000–360 000]

III.2.3. Situation en Afrique

L'Afrique subsaharienne reste la région la plus touchée et le SIDA reste la principale cause de mortalité. Parmi les personnes infectées, plus de deux adultes sur trois (68 %) et presque 90% des enfants vivent dans cette région. Plus de trois quarts (76%) des décès dus au SIDA y surviennent [9]. Actuellement, On estime que 22,5 Millions [20,9 Millions - 24,2 Millions] de personnes sont porteurs du VIH contre 20,9 Millions [19,7 Millions-23,6 Millions] en 2001. Cependant, d'un pays à l'autre les données épidémiologiques varient de moins de 2% à plus de 15% chez l'adulte (15-49 ans).

III.2.4. Situation au Mali

Au Mali, le premier cas de SIDA a été observé en 1985 dans le service de dermatologie(CNAM) suite à une maladie de Kaposie puis référé dans le service de gastro entérologie de l'hôpital Gabriel Touré où le diagnostic a été confirmé. En 2000, le nombre de personnes porteuses du VIH et sida était estimé à plus de 100 000. Le nombre de cas réels notifiés en 2001 à l'OMS était de 6 639[11]. La voie sexuelle est le mode contamination prédominant (90%). La prévalence de l'infection à VIH dans la population générale était 1,7% en 2001(EDSM III 2001). Le Mali apparaît comme un pays à faible prévalence avec 2, 5% de personnes infectées à Bamako, 2% à Ségou, 1,9% à Kayes et 1,9% à Koulikoro [9, 11].

Avec 12 millions d'habitants, la prévalence du VIH était estimée à 1,3% dans la population adulte selon le rapport final de l'enquête démographique et de santé (EDSM IV) conduit en

2006. Il a été donc évalué à 130 000 le nombre de personnes infectées par le VIH/SIDA dans le pays et à 27 000 le nombre de personnes ayant besoin d'un traitement antirétroviral (A.R.V).

Concernant le programme de prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME), il est estimé que 13 000 femmes enceintes seraient infectées par le VIH. En revanche, seulement 3% d'entre elles bénéficieraient aujourd'hui d'un traitement A.R.V. pour la PTME. Le nombre d'enfants (0 à 14 ans) vivant avec le VIH était estimé à 16 000 dont 5500 avaient besoin du traitement antirétroviral en 2006. 600 enfants seraient sous traitement antirétroviral en fin 2007. Une prévalence plus élevée de l'infection à VIH est observée chez les femmes (1,4%) avec un maximum pour la tranche d'âge 25-30 ans contrairement aux hommes avec une prévalence de 0,9% et le maximum est atteint pour la tranche d'âge 30-34. L'épidémie VIH au Mali est surtout une épidémie urbaine (1,6% de prévalence en milieu urbain et 0,9% en milieu rural) avec un maximum pour la ville de Bamako (1,9%) présentant le niveau de prévalence le plus élevé du pays [11].

III.3. PHYSIOLOPATHOLOGIE ET MODALITES D'EVOLUTION

Le terme histoire naturelle désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection VIH. Grâce aux nombreuses études de cohortes mises en place dès le début de l'épidémie, cette histoire naturelle est aujourd'hui bien connue. L'évolution de la maladie a connu de nombreuses modifications du fait de l'introduction de plus en plus précoce des traitements ARV efficaces capables d'influencer le cours de l'infection.

L'évolution spontanée de l'infection VIH peut être divisée en trois phases :

- la primo-infection ou phase aigue avec ou sans symptômes, phase de séroconversion qui suit la contamination (durée quelques semaines)
- la phase chronique ou phase de latence (plusieurs années)
- la phase pauci symptomatique
- la phase d'immunodépression profonde, ou stade SIDA.

Le SIDA représente une forme tardive et compliquée de l'infection par le VIH. Il a été défini initialement comme une maladie évoquant une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire

sans cause connue de diminution des résistances à cette maladie [12]. Actuellement, les critères de définition reposent essentiellement sur la classification CDC (Centers for Diseases Control) révisée en 1993 et la classification proposée par l’OMS [13] (voir ci-dessous pour les différents stades cliniques établis par l’OMS et leurs caractéristiques).

Classification clinique selon l’OMS:

Stade clinique 1 :

- Patient asymptomatique.
- Adénopathie persistante généralisée.

Stade clinique 2 :

- Perte de poids inférieur à 10% du poids corporel
- Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, onychomycose, ulcérations buccales récidivantes, perlèche, chéilite angulaire)
- Zona au cours des 5 dernières années,
- Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures

Stade clinique 3 :

- Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel.
- Diarrhée chronique inexplicée pendant plus de 1 mois.
- Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) pendant plus de 1 mois.
- Candidose buccale (muguet).
- Leucoplasie chevelue buccale.
- Tuberculose pulmonaire, dans l’année précédente.
- Infections bactériennes sévères (pneumopathie, pyomyosite).
- Stomatites, gingivites, parodontite ulcéreuses et nécrotiques ;
- Anémie inexplicée (<8g), neutropénie<5000 et ou thrombopénie chronique<50000.

Stade clinique 4 :

- Syndrome cachectique du VIH, selon la classification de CDC
- Pneumopathie à *pneumocystis carinii*
- Toxoplasmose cérébrale

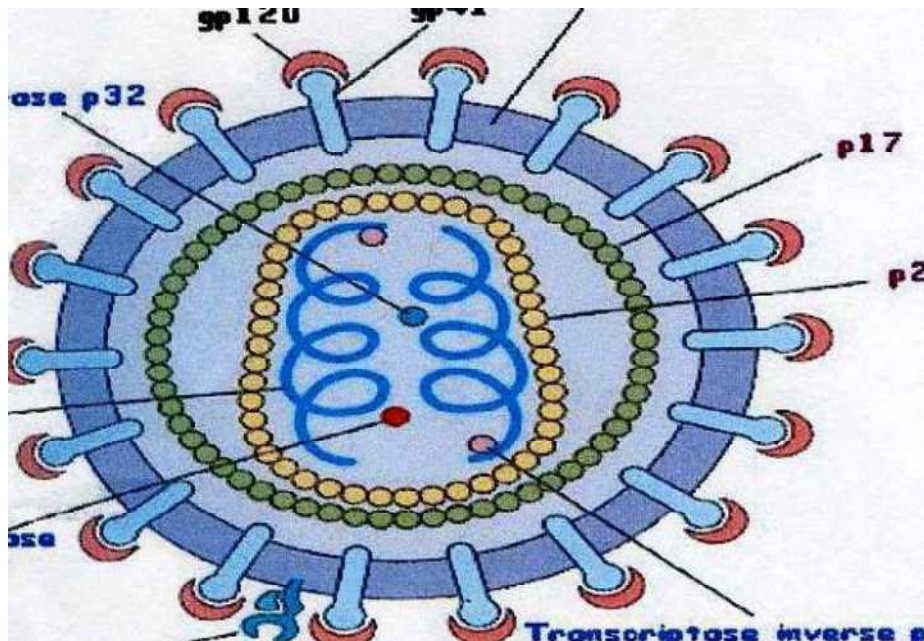
- Cryptosporidiose accompagnée de diarrhée pendant plus d'un mois.
- Cryptococcose extra pulmonaire.
- Infection à Cytomégalovirus (CMV) touchant un autre que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques
- Herpes cutanéomuqueux pendant plus d'un mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée
- Leuco encéphalopathie multifocale progressive.
- Toute mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidiomycose)
- Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches, ou des poumons
- Mycobactérie atypique, généralisée
- Septicémies à salmonelles non typhiques
- Tuberculose extra pulmonaire
- Lymphome
- Maladie de kaposi
- Encéphalopathie à VIH selon la définition des CDC

III.4. STRUCTURE DU VIH [14]

La structure du VIH comporte :

- une enveloppe virale constituée d'une bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp 120 et gp 41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique tandis que la molécule gp 120 occupe une position plus périphérique. Cette dernière joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe virale dérivée de la cellule hôte, il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière, y compris des molécules du CMH ;
- une core virale ou nucléocapside qui inclut une couche de protéines p17 et une couche plus profonde de protéines p24 ;
- un génome constitué de deux copies d'ARN simple brin associé à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32).

Schéma 1 : Structure du VIH

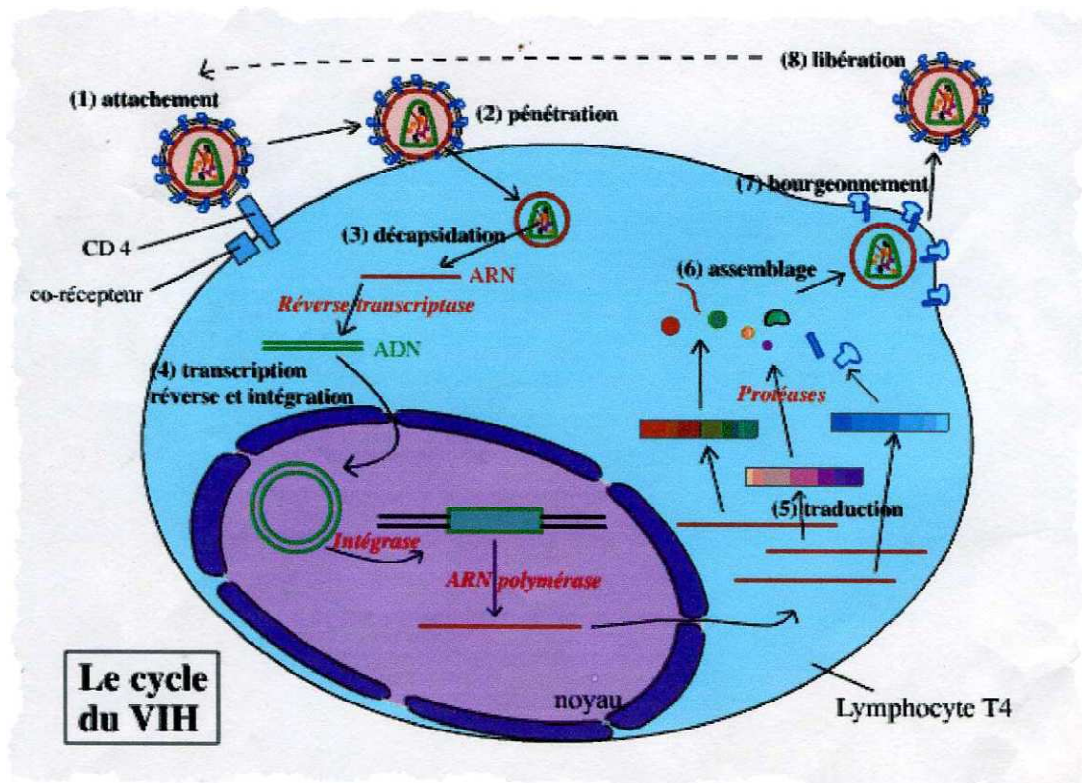


Levy JA [14].

III.5. CYCLE DU VIH [15]

Dans le sang, le virus du SIDA est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire appelées les lymphocytes T4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés, car porteurs de la protéine transmembranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir les lymphocytes T CD4 (reconnus par la protéine gp120 du virus), ainsi que d'autres protéines membranaires (les corécepteurs). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte. Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines virales. Assemblée, elles permettent la formation des nouveaux virions, qui bourgeonnent dans la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté.

Schéma 2 : cycle du VIH



Rothe M, Israël N et Barre Senoussi F [15].

IV. LES ANTIRETROVIRAUX (ARV)

IV.1. DEFINITION DES ARV

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments utilisé pour le traitement des infections liées aux rétrovirus. Ils sont actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [16].

IV.2. LES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX

IV.2.1. Les Inhibiteurs Nucléotidiques de la Reverse Transcriptase (INRT)

Ils représentent les premiers ARV mis sur le marché et sont des dérivés nucléotidiques naturels. Leur diversité permet d'adapter les traitements ARV selon leurs effets secondaires chez un patient donné. Voir tableau 2 .

Tableau II: Liste des inhibiteurs nucléosidique avec la posologie, les effets secondaires et recommandations [17]

Noms	Effets secondaires les plus fréquents	Recommandations et commentaires
RETROVIR (AZT/Zidovudine) 1 comprimé, 2 fois/jour	<ul style="list-style-type: none">- Anémie, céphalée, fatigue- Risque de cytopathies mitochondriales chez le nouveau-né si la mère a reçu l'association Zidovudine + Lamivudine.- Hyperpigmentation de la peau et surtout des ongles	Suivi sanguin pour surveiller l'apparition d'éventuelle anémie
VIDEX (DDI/didanosine) 1 comprimé/jour	<ul style="list-style-type: none">- Troubles digestifs- Troubles hépatiques et risques de pancréatite aigue en association avec Zerit.- Neuropathie périphérique	<ul style="list-style-type: none">- Vigilance sur l'apparition de neuropathies périphériques.- Prendre à jeun strict, et à distance des autres médicaments, 2h avant ou après le repas.- Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool
ZERIT (D4T/Stavudine) 1 gélule, 2 fois/jour	<ul style="list-style-type: none">- Neuropathie périphériques- Toxicité hépatique et pancréatique- Troubles métaboliques : diabète, lipodystrophie, etc.	<ul style="list-style-type: none">- Vigilance sur l'apparition des neuropathies périphériques.- Risque de pancréatite, surtout en cas de consommation d'alcool.- Risques majoré de lipodystrophie.
EPIVIR (3TC/Lamivudine)	<ul style="list-style-type: none">- Troubles digestifs, céphalée, fatigue	<ul style="list-style-type: none">- la Lamivudine agissant aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection, aussi bien à l'initiation qu'à l'arrêt du traitement.

Noms	Effets secondaires les plus fréquents	Recommandations et commentaires
ZIAGEN (ABC/Abacavir) 1 comprimé, 2 fois/j	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs, fatigue, céphalées. - Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose. - Risque d'allergie grave surtout les 1^{ers} mois. - Symptômes : rougeurs cutanées, démangeaisons, fièvre, nausée, vomissements, diarrhée, courbature, malaise général, maux de gorge, toux, sensation d'essoufflement. 	<ul style="list-style-type: none"> - Non recommandé chez la femme enceinte - En cas d'arrêt du traitement pour hypersensibilité, ne jamais reprendre l'abacavir ; risque mortel.
VIREAD (TDF/tenofovir) 1 comprimé/jour	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux (vomissements, nausée, diarrhée, flatulences) - Diminution du phosphate sanguin. - Insuffisance rénale. 	<ul style="list-style-type: none"> - A prendre au moment du repas. - Surveillance de la fonction rénale recommandée. - Le Ténofovir agit aussi contre le VHB, en tenir compte en cas de co-infection.

IV.2.2. Les inhibiteurs Non Nucléotidiques de la Réverse transcriptase (INNRT) :

Ils sont puissants et sélectifs mais inactifs sur le VIH-2 (Tableau 3)

Tableau III : Liste des Inhibiteurs Non Nucléotidiques de Reverse Transcriptase avec la posologie, les effets secondaires et recommandation /commentaires [17]

Noms	Effets secondaires les plus fréquents	Recommandations et commentaires
SUSTIVA (EFV/Efavirenz) 1 comprimé /jour	<ul style="list-style-type: none"> - Sensation d'ébriété, vertiges, cauchemars, hallucinations - Troubles du comportement et de l'humeur. - Eruption cutanée parfois sévère (rash) 	<ul style="list-style-type: none"> - A prendre au coucher - Surveiller la fonction hépatique - Contre indiqué durant la grossesse.
VIRAMUNE (NVP/nevirapine) 1 comprimé/jour sur 14 jours ; puis 2/jour	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'allergie : fièvre, éruption cutanée sévère (rash) - Atteintes hépatiques graves. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère d'où surveillance attentive - Risque d'allergie à viramune pouvant atteindre la peau et le foie. - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue surtout en cas de co-infection.
INTELENCE (ETV /etravirine) 4 comprimés par jour	<ul style="list-style-type: none"> - éruption cutanée, diarrhée, nausées, - risque de syndrome de restauration immunitaire en cas de déficit immunitaire préalable sévère, - élévation de : amylase, lipase, glucose, cholestérol total et LDL, triglycérides, ALAT/ASAT ; - diminution des polynucléaires neutrophiles. 	<ul style="list-style-type: none"> - Contre indiqué si insuffisance hépatique sévère d'où surveillance attentive - L'initiation doit être progressive et nécessite une surveillance accrue surtout en cas de co-infection.
RESCRIPTOR (Delavirdine) 4 comprimés par jour Prendre 1 heure avant ou après DDI ou un antiacide	<ul style="list-style-type: none"> - éruption cutanée, prurit, fièvre, céphalées, anorexie, nausées, - vomissements, diarrhée, augmentation des transaminases. 	hypersensibilité, grossesse, allaitement

IV.2.3. Les inhibiteurs de protéases (I.P)

Les inhibiteurs de protéases bloquent la phase tardive de la maturation virale. Les IP du VIH agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action d'une enzyme clé qu'est la protéase. Ils conduisent à la production de virions immatures, défectifs et incapables d'infecter de nouvelles cellules. Ils sont actifs sur les cellules infectées de façon chronique contrairement aux inhibiteurs de la transcriptase inverse. Les inhibiteurs de protéases sont, in vitro, tous actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 à des concentrations nanomolaires. Contrairement aux inhibiteurs de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs le virus [18]

Tableau IV : Liste des Inhibiteurs de protéases avec la posologie, les effets secondaires et recommandations [17]

Noms	Effets secondaires les plus fréquents	Recommandations et commentaires
CRIXIVAN (I DV/indinavir) 2 gélules, 3 fois /jour	Calculs rénaux, troubles digestifs, sensation anormale autour de la bouche, sécheresse cutanée, perte des cheveux, hypertriglyceridemie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, lippodystrophie etc.	<ul style="list-style-type: none"> - A prendre à jeun avec de l'eau, sauf si pris avec du ritonavir à 1 heure d'intervalle du videx. - Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour pour éviter les calculs rénaux.
NORVIR (ritonavir) 6 capsules, 2 fois/jour	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs, - sensation anormale autour de la bouche, neuropathies périphériques, - hypertriglyceridemie, - Hypercholestérolémie, - hyperglycémie. 	<ul style="list-style-type: none"> - A prendre au cours des repas - Le ritonavir est recommandé à faible dose en association à une autre antiprotease, comme booster - A conserver au frais.
KALETRA (LPV.r/Lopinavir+ritonavir) 2 comprimés, 2 fois/jour	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée, nausées, vomissements, - Eruption cutanée, fatigue, hypertriglyceridemie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, lippodystrophie 	<ul style="list-style-type: none"> - Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. - Contient du ritonavir, comme booster. - A prendre à 1h d'intervalle du videx
INVIRASE (SQV/Saquinavir) 2 gélules, 2fois /jour	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée, Lippodystrophie - Hypertriglyceridemie - Hypercholestérolémie, - hyperglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> - A prendre avec un repas copieux. - Associer au ritonavir en faible dose, indispensable pour garantir une efficacité suffisante.
APTIVUS (TPV/tipranavir) 2 gélules, 2 fois /jour	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée, Eruption cutanée - Hypertriglyceridemie - Hypercholestérolémie, - hyperglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> - A prendre au moment du repas. - Prendre ce traitement au moment du coucher peut minimiser les effets indésirables. - Associer à 2 capsules de ritonavir, à chaque prise.
AGENERASE (APV/amprénavir) 4 capsules, 2 fois /jour	<ul style="list-style-type: none"> - Eruption cutanée en début du traitement, troubles digestifs, troubles - Neurologiques : paralysie autour de la bouche, Lippodystrophie - Hypertriglyceridemie - Hypercholestérolémie, 	<ul style="list-style-type: none"> - Surveiller les fonctions hépatiques et rénales ainsi que la glycémie et lipides sanguins. - A prendre au cours du repas. - Association avec ritonavir de préférable pour augmenter l'efficacité.

	hyperglycémie	
PRESZISTA (TMC114 /darunavir) 2 comprimés, 2 fois /jour	- Céphalée, nausées, diarrhées	- Doit être associée à de faibles doses de ritonavir. - A prendre au cours du repas.
REYATAZ (AZT/atazanavir) 2 gélules, 1 fois /jour	Troubles digestifs. En début de traitement il peut entraîner une jaunisse (par augmentation de la bilirubine sanguine), troubles de la vision.	- A prendre au cours du repas - Associé à une gélule de ritonavir
TELZIR (APV/fosamprenavir) 1 comprimé, 2 fois /jour	- Nausées - Hypertriglyceridemie - Hypercholestérolémie - hyperglycémie	- Permet de remplacer les 8 gélules quotidiennes d'amprénavir. - A prendre au cours du repas. - Doit être associée à une gélule de ritonavir, à chaque prise.
VIRACEPT (NFV/nelfinavir) 3 comprimés, 3 fois /jour	- Troubles gastro-intestinaux à type de diarrhée, vomissements, nausées. - Intolérance au glucose - Hyperinsulinisme - Hyperlipidémie	- A prendre au cours des repas. Ceci augmente de deux à trois fois l'absorption.

IV.2.4. Les inhibiteurs de fusion

On distingue plusieurs mécanismes possibles d'inhibition de l'entrée du VIH dans l'organisme.

- l'inhibition de la liaison au récepteur CD4
- les inhibiteurs des récepteurs aux chimio kinés: antagonistes de CXCR4 ou antagonistes de CCR5;
- les inhibiteurs de fusion VIH/membrane cellulaire-hôte

Enfuvirtide (fuzeon,T-20*) [90]. AMM 2004

Présentation : préparation injectable de 90 mg /ml.

Posologie : Adulte et Enfant >16ans : la dose sélectionnée est de 90 mg deux fois par jour en injection sous-cutanée. Garde une activité sur les virus résistants aux autres antiviraux.

IV.2.4.1. Les molécules ARV en développement

Les INRT :

- le DAPD (Amdoxovir), analogue nucléosidique de la guanine active sur les souches résistantes à l'AZT, au 3TC, au D4T

Les INNRT

- Capravirine: active sur les souches résistantes aux autres molécules de la même classe;
- Etravirine (Intelence®): en association avec d'autres antirétroviraux, dont un inhibiteur de protéase;

Les IP

- Tipranavir: actif in vitro sur des souches résistant aux autres IP. Les effets secondaires seraient principalement digestifs.
- BMS 232 632: profil de résistance différent des autres IP
- Le TMC-114

Les autres molécules

- Les Inhibiteurs de fusion: le T-1249, est un inhibiteur de fusion un peu différent du T-20, il garde une bonne efficacité sur les virus résistants au T-20;
- Les inhibiteurs des corécepteurs du VIH: le SCH-C inhibiteur de CCR5 est administré per os et a démontré une efficacité antivirale.
- Les Inhibiteurs d'intégrase: la Raltgravir (Isentress®) ; inhibiteur de l'intégrase du VIH1, indiqué chez des adultes déjà traités et ayant un ARN VIH plasmatique détectable sous traitement.

V. PRISE EN CHARGE ANTIRETROVIRALE DU VIH/SIDA AU MALI : [19]

V.1. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

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

Le principe du traitement :

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part du personnel soignant
- Le traitement antirétroviral est une multithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) ou un inhibiteur d'intégrase
- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.
- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale et seront nécessairement pré-qualifiées par l'OMS.

V.2. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES ANTIRETROVIRAUX CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT

V.2.1. Indication du traitement

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

V.2.1.1. Si la numération des lymphocytes CD4 est disponible :

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

Stade III et IV de l'OMS quelque soit le taux de lymphocytes CD4.

Stade II de l'OMS ou stade I avec un taux de lymphocytes CD4 < 350 /mm³

Pour les patients stade I ou II OMS ayant un taux de lymphocytes CD4 entre 350 et 500/mm³, le traitement sera discuté en fonction de :

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

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 supérieur à 350 et inférieur à 500/mm³ et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4 tous les 3 à 6 mois.

V.2.1.2. Si la numération des lymphocytes CD4 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 de lymphocytes totaux < 2100/ mm³

V.2.2. Schémas thérapeutiques

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

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après **échec** thérapeutique de 1^{ère} ligne.

V.2.2.1. Schémas de première ligne pour le HIV-1

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

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivants :

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Le d4T contenu actuellement dans les schémas en cours devra être progressivement substitué par un autre inhibiteur nucléosidique/nucléotidique de première ligne.

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 (Tableau 5), en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire :

Tableau V : Récapitulatif des régimes alternatifs utilisés en fonction de la toxicité des régimes de première intention

ARV 1 ^{er} Ligne	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC	Réaction d'hypersensibilité	AZT ou TDF
AZT	Anémie sévère ou neutropénie ou neutropénie < 500/mm ³	TDF ou ABC
	Intolérance gastro-intestinale sévère	ABC
	Acidose Lactique	TDF ou ABC
TDF	Toxicité rénale	AZT ou ABC
EFV	Toxicité persistante et sévère du système nerveux centrale.	NVP ou TDF ou ABC
	Tératogenité (femme première trimestre de grossesse ou en âge de procréer sans contraception adéquate.)	NVP ou ABC
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC
	Réaction hypersensibilité	TDF ou ABC
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (Syndrome de Stevens Johnson et Lyell)	

Remarque :

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

NB : Cas particulier de la stavudine

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

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), TDF+3TC+ddi, TDF+ddi+INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.

Ténofovir (TDF) + Didanosine (DDI) en raison de sa moindre efficacité, de ses interactions, toxicité augmentée du DDI et baisse des lymphocytes T CD4.

Abacavir (ABC) + Didanosine (DDI) en raison des risques d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde).

Cas Particuliers :

➤ **Traitement antituberculeux et antirétroviraux**

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

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

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

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

Traiter tous les patients infectés par le VIH présentant une TBC active quel que soit le niveau de CD4.

Commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible (7 à 10 jours).

- En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement :
 - Si deux INTI + EFV ne pas changer le schéma en cours
 - Si deux INTI+ NVP substituer la NVP par EFV ou 3 INTI ou continuer deux INTI + NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3.
- En cas de tuberculose chez un patient VIH2:

Utiliser une ligne composée de :

- 2 INTI + 1 IP boosté (cf schéma VIH2)
- ou une ligne temporaire composée de : 3 INTI : AZT+3TC+ABC

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

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

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

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant:

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

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

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

➤ ***Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral***

1. Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV de 1^{ère} ligne dans le passé mais l'ont interrompu peuvent se présenter dans les structures de santé.

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

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

S'il y a suspicion de résistance, il faut le considérer comme en échec thérapeutique et proposer un schéma de 2^{ème} ligne.

2. Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 2^{ème} ligne

2.1. Patients déjà sous traitement avec d'autres régimes ARV

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

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

2.2. En cas d'hépatites virales

2.2.1. En cas d'hépatite virale B

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

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

2.2.2. En cas d'hépatite virale C

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

V.2.2.2. Traitement de 2^{ème} ligne

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté.

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

V.2.2.2.1. Définition de l'échec thérapeutique

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

Echec clinique

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

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'apparition de nouveaux signes au cours des 3 premiers mois de traitement ARV ne signifie pas obligatoirement un échec clinique. Il peut en effet s'agir d'un syndrome de restauration immunitaire (cf. annexes), qui doit être traité pour lui-même sans modification des ARV. La décision de changer de traitement devra donc également tenir compte de l'évolution immunologique (TCD4) et, virologique (CV).

Echec immunologique

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

- *Baisse de plus de 50% du nombre de lymphocytes TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.*

Remarque :

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

Echec virologique

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

- Un échec thérapeutique sera documenté par deux mesures de la charge virale à un mois d'intervalle, mais la constatation d'un échec clinique et immunologique patent permettra d'affirmer l'échec de la première ligne de traitement.

V.2.2.2.2. Schémas

- *Pour les échecs de 1^{ère} ligne*

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

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

Si la CV plasmatique est \geq 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2^{ème} ligne

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

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

2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boosté

Les IP préférentiels sont :

- Lopinavir-r (LPV-r)
- Atazanavir-r (ATV-r)

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

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

Pour les malades encore traités par d4T*, l'association DDI + Ténofovir n'est pas recommandée en raison d'une toxicité cumulée (pancréatique, lymphopénie TCD4) et des échecs virologiques précoces.

➤ **Pour les échecs de 2^{ème} ligne**

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml

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

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

- ✓ En cas d'absence de mutation de résistance : renforcer l'observance au traitement

- ✓ Présence de mutation de résistance : remplacer par une combinaison de molécules actives (discussion multidisciplinaire)

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

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

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

Choix des molécules de 3^e ligne :

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

➤ ***Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3^{ème} ligne***

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

V.2.2.3. Traitements associés aux antirétroviraux

V.2.2.3.1. Prophylaxie des infections opportunistes

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

Tout adulte symptomatique (stade II, III et IV)

Tout patient ayant un taux de lymphocyte TCD4 $\leq 350 / mm^3$

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

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

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

V.2.2.3.2. Traitement curatif des Infections Opportunistes

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

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

V.2.2.3.3 Traitement prophylactique des Infections Opportunistes

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

V.2.2.3.4 Suivi des patients adultes et adolescents

➤ *Information et préparation du patient*

Compte tenu de la chronicité du traitement ARV et de l'importance de l'observance pour l'efficacité, chaque patient recevra une éducation thérapeutique avant le début de son traitement. Au cours des consultations qui suivront, une évaluation et un soutien à l'observance seront régulièrement effectués.

➤ *Bilan initial et de suivi du patient*

- **Bilan clinique pré-thérapeutique:** examen clinique minutieux (incluant poids, taille, IMC, pression artérielle) et recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer.
- Pré inclusion : sérologie VIH et numération des lymphocytes T CD4
- Le bilan initial recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :
 - Numération Formule Sanguine (NFS)
 - Transaminases (ALAT)
 - Glycémie
 - Protéinurie (quantitative ou qualitative)
 - Créatininémie et calcul de la clairance,
 - Radiographie du Thorax (signes d'appel)
 - Recherche de BAAR en cas de (suspicion TB)
 - Antigène HBS
 - AC anti-HVC
 - Groupage Rhésus
 - Test de grossesse
 - CV pour les malades asymptomatiques qui ont des CD4 > 350/mm³
- L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.
- **Jour 15** évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous névirapine, recherche de la protéinurie chez les malades traités par le TDF
- **Mois 1** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant :
 - Numération Formule Sanguine (NFS)
 - Transaminases (ALAT)
 - Protéinurie
 - Créatininémie/Clairance

- Glycémie
- Recherche de BAAR en cas de suspicion TB

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

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

- **Mois 2** : examen clinique incluant le poids, prise de la TA et l'évaluation de l'observance.
- **Mois 3** : examen clinique incluant le poids, la prise de la TA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant
 - Numération Formule Sanguine (NFS)
 - Transaminases (ALAT)
 - Protéinurie
 - Créatininémie
 - Glycémie.
 - Lipasémie
 - Cholestérol et triglycérides
 - Recherche de BAAR en cas de suspicion de TB
- **Mois 6, M12 et tous les 6 mois** : examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'IMC, la prise de la TA, l'évaluation de l'observance, la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique standard.

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

L'évaluation de la réponse immuno-virologique (numération des lymphocytes TCD4 et CV) au traitement ARV sera effectué tous les 6 mois et au besoin

VI. TOXIDERMIE

VI.1. DEFINITION

On désigne sous le nom de toxidermies médicamenteuses les effets indésirables cutanés des médicaments. [20]

VI.2. MANIFESTATIONS CLINIQUES DES TOXIDERMIES [2]

Au cours de l'infection VIH, les manifestations cutanées sont polymorphes, les lésions observées sont nombreuses, aussi bien au cours de la primo-infection que chez les patients recevant une multi thérapie antirétrovirale.

Les symptômes fonctionnels et cliniques : vont du prurit à l'épidermolyse bulleuse.

a. Prurit généralisé [21]

Le prurit est défini comme une sensation de démangeaison. S'il survient en décours d'évolution d'une séropositivité sous trithérapie, il pose de difficile problème d'une réaction médicamenteuse [22].

b. Urticaire et angioœdème [2]

L'urticaire médicamenteuse n'a pas de particularité sémiologique. Un angioœdème peut survenir seul ou être associé à l'urticaire. Le pronostic vital peut être engagé par asphyxie en cas de localisation oropharyngée. Des signes généraux à type de fièvre, arthralgies, des troubles digestifs ou neurologiques peuvent accompagner l'urticaire et l'angioœdème.

Le choc anaphylactique est un tableau dramatique qui se développe en quelques minutes ou quelques heures et met en jeu le pronostic vital du patient. Des signes précurseurs peuvent apparaître : vertige, faiblesse, sensation de picotement, prurit et toux, puis apparaissent une urticaire, un œdème angioneurotique, un bronchospasme, un choc vasomoteur et une détresse respiratoire.

c. Exanthèmes maculopapuleux [2]

Ils constituent la toxidermie la plus fréquente. Cliniquement ces exanthèmes sont très variés et très polymorphes. Ils débutent souvent aux coudes, aux genoux et au tronc. Ils s'étendent progressivement à la majeure partie du corps en 3 à 5 jours. Ils sont constitués de lésions maculopapuleuses de taille variable, pouvant confluer en larges placards. Ces exanthèmes, parfois légèrement purpuriques, à limites imprécises, peuvent être scarlatiniformes ou plus rarement morbiliformes, fièvre et prurit les accompagnent fréquemment. L'évolution est le

plus souvent favorable, en général en moins d'une semaine avec fine desquamation secondaire. Au cours de ces éruptions, certains signes de gravité sont à rechercher systématiquement : sévérité des signes fonctionnels (prurit, brûlures cutanées), étendue des lésions cutanées, survenue de lésions muqueuses, œdème du visage, décollement cutané avec signe de nikolsky, altération de l'état général. De telles manifestations cliniques font craindre l'évolution vers une toxidermie grave, syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson, érythrodermie et syndrome d'hypersensibilité qui mettent en jeu le pronostic vital. Même si ces événements sont rares, le risque reste présent et imprévisible. Les principaux diagnostics différentiels sont les exanthèmes d'origine virale ou toxémiques (streptocoques, staphylocoques). L'examen histologique cutané est généralement peu contributif, avec un infiltrat lymphohistiocytaire péri vasculaire, avec parfois extravasation de globules rouges.

Une vacuolisation de la membrane basale, une nécrose kératinocytaire une exocytose lymphocytaire et la présence d'éosinophiles sont en faveur d'une toxidermie.

d. Les toxidermies à évolution bulleuse

Elles correspondent au groupe constitué par un polymorphisme lésionnel.

❖ Toxidermies bulleuses simples

Elles réalisent une bulle en peau saine, 24 à 48h après le début du traitement ou plus tard. C'est une bulle douloureuse entourée d'un halo érythémateux siégeant de préférence aux faces d'extension des membres.

❖ Érythème polymorphe et syndrome de Stevens- Johnson [23]

➤ Signes cutanés

La cocarde est la lésion caractéristique de l'érythème polymorphe. C'est un élément arrondi constitué d'au moins trois zones concentriques à bordures bien définies. Chacune pouvant revêtir un aspect différent, papuleux, vésiculeux, purpurique ou bulleux.

Ainsi une cocarde est le plus fréquemment une lésion papuleuse comportant trois zones :

- une couronne périphérique érythémateuse et/ou microvésiculeuse ;
- une zone moyenne rouge sombre et œdémateuse ;
- une zone centrale formée d'une grosse vésicule, même une véritable bulle que circonscrit un anneau papuleux érythémateux ou cyanotique. Ces aspects reflètent les stades successifs d'un même processus pathologique ; on peut ainsi les observer tous

réunis chez un même malade. Chez d'autres sujets au contraire, les lésions semblent toutes bloquées au même stade et l'éruption est d'un remarquable monomorphisme.

➤ **Autres types de lésions cutanées**

Elles peuvent accompagner les cocardes ou constituer la part majeure de l'éruption. Il peut s'agir de cocardes atypiques, planes (maculeuses) ou infiltrées (papuleuses), avec seulement deux zones concentriques et une bordure mal définie, de nappes urticariennes polycycliques, de bulles tendues, voire de nouures. On a récemment aussi insisté sur le caractère discriminatif de la présence ou absence d'infiltration. La cocarde qui définit l'érythème polymorphe serait une lésion papuleuse infiltrée (qu'elle soit typique ou non), alors que les lésions arrondies mais maculeuses, parfois purpuriques définiraient le syndrome de Stevens - Johnson. Toutes ces lésions ne sont pas prurigineuses mais plutôt génératrices de sensation de brûlure.

➤ **Signes muqueux**

Il s'agit de lésions vésiculo-bulleuses qui apparaissent donc rapidement comme des érosions douloureuses sur les muqueuses buccale, génitale et oculaire. Sur les lèvres, ces érosions se couvrent de croûtes qui aggravent la douleur. Sur la langue, la face interne des joues, le palais (les gencives sont habituellement respectées), le gland, la vulve, un enduit jaunâtre fibrino-leucocytaire tapisse de vastes érosions polycycliques bien différentes des aphtes. Les érosions conjunctivo-palpébrales voire cornéennes imposent le recours immédiat à l'ophtalmologiste. Elles peuvent laisser des séquelles graves.

➤ **Etat général et atteintes viscérales**

Fièvre et malaise d'importance variable précèdent et accompagnent l'éruption. Arthralgies et gonflements articulaires transitoires ont été décrits. L'atteinte pulmonaire (toux infiltrats pulmonaires à type de pneumonie atypique, pneumothorax) peut représenter la localisation à l'arbre respiratoire du processus d'hypersensibilité (difficile à prouver) ou plutôt être le signe d'une infection contemporaine (ou responsable) de l'érythème polymorphe. Les atteintes rénale, hépatique et hématologique sont plus rares.

Les formes cliniques :

• **Erythèmes polymorphes mineurs :**

Il s'agit de formes de gravité moyenne à prédominance cutanée, avec peu ou pas de signes généraux et une atteinte muqueuse modérée ou absente. Les signes cutanés sont des cocardes

(papuleuses et bulleuses) typiques. L'atteinte est symétrique et volontiers à prédominance acrale sur les membres, touchant électivement les zones d'extension des coudes, genoux, poignets, mains. L'atteinte palmoplantaire n'est pas rare. On s'accorde actuellement à considérer ces formes comme des érythèmes polymorphes mineurs. C'était la "forme Saint-Louis" des dermatologues parisiens des années cinquante (c'est-à-dire qui consultaient à l'hôpital des dermatologues) et aussi la forme décrite par Hebra.

- **Erythèmes polymorphes majeurs :**

Il s'agit de formes graves, avec un cortège parfois inquiétant de signes généraux et de signes muqueux étendus, atteignant plusieurs orifices, des signes cutanés profus mais dont l'aspect reste celui de cocardes papuleuses et bulleuses typiques et acrales. C'était la "forme Claude Bernard" des dermatologues parisiens des années cinquante (c'est-à-dire qui consultaient à l'hôpital des infectiologues).

- **Le syndrome de Stevens Johnson (SSJ) :**

Il a été décrit chez l'enfant et comporte une atteinte muqueuse et cutanée profuse, des signes généraux inquiétants et une atteinte pulmonaire. Les auteurs français réservent actuellement le diagnostic de SSJ aux cas dont les signes cutanés ne sont pas des cocardes typiques ou infiltrées mais des lésions planes parfois purpuriques ; ces lésions sont en fait des nécroses épidermiques focales, d'où le risque d'évolution en syndrome de Lyell qui n'existerait pas dans les érythèmes polymorphes majeurs ; le SSJ serait donc une forme mineure de nécrose épidermique toxique, dont la surface de décollement cutané est inférieure à 10%

- **Ectodermose pluriorificielle**

Les signes cutanés y sont habituellement discrets, voire absents ; les signes généraux sont d'intensité variable. Les critères actuels ne permettent pas de distinguer les atteintes muqueuses de type érythème polymorphe majeur de celles de type SSJ lorsque les signes cutanés sont absents.

Diagnostic:

Le diagnostic est essentiellement clinique. Des tableaux cliniques voisins peuvent être reproduits par les vascularites nécrosantes leucocytoclasiques, la pemphigoïde bulleuse, certaines urticaires, le syndrome de Sweet, le pemphigus paranéoplasique. La distinction est habituellement facile sur la confrontation des signes cliniques, histologiques et

immunopathologiques. La présence d'anticorps anti-desmoplakines I et II (comme dans le pemphigus paranéoplasique) dans sept cas d'érythèmes polymorphes majeurs non associés à une néoplasie est d'un intérêt plus académique que pratique. Dans les cas avec atteinte muqueuse exclusive, le caractère aigu de l'érythème polymorphe et l'aspect des érosions permettent d'éliminer : pemphigus vulgaire, pemphigoïde des muqueuses et lichen érosif ; en cas de doute une biopsie pour histologie et immunofluorescence s'impose. Les autres érosions aiguës sont parfois difficiles à exclure : aphtes (mais l'aspect des érosions est différent) ; primo-infection herpétique (cytodiagnostic et immunocyto-diagnostic permettent rapidement la distinction) ; les érosions de l'érythème pigmenté fixe sont très voisines d'aspect et souvent, seule la présence de lésions cutanées typiques, soit d'érythème polymorphe, soit d'érythème pigmenté fixe, permettent la distinction.

Evolution, pronostic :

Elle se fait vers la guérison spontanée en deux à trois semaines dans la forme de gravité moyenne, en quatre à six semaines dans les formes graves. Les formes mortelles sont exceptionnelles ; elles ont été décrites chez des sujets débilisés et dans les cas très graves avec atteinte pulmonaire ; il s'agissait probablement de SSJ évoluant en nécrolyse épidermique toxique. Les séquelles oculaires représentent le risque majeur des formes pluriorificielles qui peuvent entraîner une cécité. Les récurrences surviennent dans moins de 5% des cas, surtout chez l'adulte jeune ; elles sont parfois pluriannuelles, et peuvent retentir gravement sur la vie sociale et l'équilibre psychologique. Il s'agit surtout d'EP mineurs ou de formes avec atteinte muqueuse, notamment buccale, prédominante, plus rarement d'EP majeurs. Ces formes récidivantes sont d'étiologie herpétique patente dans deux cas sur trois.

❖ La nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell) [24]

L'affection commence souvent par des manifestations pseudo grippales avec malaise, fièvre, suivies en deux ou trois jours de manifestations muqueuses, présentes dans plus de 90% des cas et habituellement inaugurales : conjonctivite puis kératite avec ulcération, érosions buccales, nasales, génitales, réalisant un aspect très évocateur d'ectodermose pluriorificielle. Les lésions cutanées commencent parfois par un érythème diffus, plus souvent par des macules arrondies rouge sombre diffusant en deux à cinq jours tandis que les décollements apparaissent, réalisant l'aspect typique de linge mouillé plaqué sur la peau avec signe de Nikolsky mettant à nu le derme rouge sombre suintant. L'étendue finale des décollements est

imprévisible de 30 à 100%. Les bulles sont fréquentes aux paumes et aux plantes. L'examen histologique, indispensable ne serait-ce que pour des raisons médico-légales, montre la nécrose totale de l'épiderme et un derme siège d'une infiltration lymphocytaire modérée ou minime. Les signes généraux, fièvre, malaise, gêne due aux douleurs, sont quasi constants. Les désordres hydro électrolytiques sont rapidement importants, aggravés par la difficulté à s'alimenter du fait des lésions muqueuses ayant précédé les pertes cutanées de plusieurs jours.

- **Atteintes viscérales :**

Le pronostic peut être aggravé par des atteintes viscérales : hématologique avec leucopénie, thrombopénie, anémie d'origine centrale et/ou périphérique ; pulmonaire, secondaire à l'extension du processus de nécrolyse à l'appareil trachéo-bronchique entraînant un oedème pulmonaire et une surinfection de pronostic extrêmement fâcheux. Les autres atteintes sont moins redoutables : hépatique avec cytolysse habituellement prédominante ; tube digestif qui est parfois le siège d'une extension de la nécrolyse ; pancréatites ; désordres de la régulation glycémique présents dans plus de la moitié des cas, aggravant souvent la déshydratation du fait d'une diurèse osmotique : hypophosphorémie, source de troubles de la conscience.

- **Evolution :**

Elle est défavorable dans 30% des cas, du fait d'un sepsis, souvent pulmonaire, d'une septicémie généralement due aux germes prédominant sur la peau ou de la décompensation d'une tare viscérale préexistante. Au cours des évolutions favorables, l'épidémisation est rapide en dehors des zones d'appui ou de surinfection. Elle permet, dans certaines zones, le remplacement de l'épiderme alors que l'ancien, nécrosé, reste en place et n'est pas encore éliminé. La cicatrisation complète se fait dans un délai de 10 à 20 jours (souvent prolongé pour les localisations muqueuses) au prix de séquelles cutanées pigmentaires et de dystrophies unguéales habituellement peu gênantes. Les séquelles oculaires sont parfois la rançon de soins insuffisants, mais peuvent survenir malgré un traitement rigoureux : surinfection avec perforation et possibilité de fonte purulente de l'œil ; complications dues à la réparation : symblépharon, synéchies conjonctivales, entropion, repousse vicieuse des cils, taie cornéenne. Un syndrome sec séquellaire aggrave la gêne fonctionnelle. Le pronostic est fonction de l'âge du sujet, de ses tares préexistantes, de l'importance des désordres fonctionnels et généraux, de l'existence d'une atteinte viscérale grave (poumon) et de l'étendue du décollement.

e. Erythème pigmenté fixe (E.P.F.) [2]

Seul dermatose réalisant une éruption pathognomonique d'une toxidermie médicamenteuse. Il se définit comme une éruption récurrente laissant une pigmentation résiduelle. Il débute de manière brutale par un prurit, et des brûlures localisées. Puis apparaissent rapidement une ou quelques plaques ovalaires de quelques centimètres de diamètres, érythémato-violacées ou brunes, œdémateuses, parfois vésiculeuses ou bulleuses. Les muqueuses (en particulier génitales) peuvent être touchées isolément ou avec des lésions cutanées. L'évolution est favorable en quelques jours avec des séquelles pigmentées. Après réintroduction, les récurrences se font aux mêmes endroits, mais d'autres zones peuvent être touchées.

L'histologie cutanée montre à la phase aiguë, une vacuolisation des cellules basales avec parfois une nécrose kératinocytaire ; une bulle sous épidermique peut se produire avec œdème dermique et infiltrat lymphocytaire périvasculaire et vasodilatation.

f. Toxidermies érythrodermiques

C'est la forme majeure du rash érythémateux. Elles peuvent revêtir essentiellement deux aspects cliniques :

- Erythrodermies sèches : elles associent un érythème rouge sombre généralisé du tégument, une desquamation plus ou moins importante, une fièvre, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles
- Erythrodermies suintantes : sur fond d'érythème avec œdème étendu suintant avec un risque majeur d'impétiginisation. Ces érythrodermies médicamenteuses représentent 22% des causes des érythrodermies et surviennent quelques jours après le début du traitement voire des semaines.

g. Purpura vasculaire [2]

Il est constitué de lésions purpuriques palpables et sensibles. Certaines évoluent vers la nécrose ou la bulle. Des signes systémiques comme une fièvre, un malaise, des myalgies, des arthralgies, un œdème, une dyspnée, des céphalées, des douleurs abdominales ou une neuropathie périphérique peuvent les accompagner. Le diagnostic différentiel est celui des vascularites d'autres causes : infection, maladie auto-immune, hémopathie ou cancer. L'histologie cutanée montre une vascularite leucocytoclasique et/ou nécrosante, parfois une vasculite lymphocytaire.

Le délai entre l'introduction du médicament et les symptômes est de 7 à 21 jours pour une première prise et de moins de 3 jours pour une réadministration.

h. Eruptions lichénoïdes

Elles apparaissent précocement ou non après le début du traitement et persistent souvent longtemps malgré l'arrêt du médicament responsable. L'aspect clinique est celui d'un lichen plan isolé ou érosif, associé à des lésions squameuses et/ou eczématiformes. L'histologie révèle l'aspect typique d'un lichen plan ou associe une parakératose modérée et à un infiltrat mixte comportant quelques éosinophiles.

VI.3. LES MEDICAMENTS RESPONSABLES [25]

Les principaux responsables dans l'infection à VIH sont **les traitements des infections et les antirétroviraux.**

Les toxidermies sont observées au cours des traitements de :

- La pneumocystose : association triméthoprime-sulfaméthoxazole ;
- la toxoplasmose : association pyriméthamine-sulfadiazine, pyriméthamine-clindamycine ;
- les infections bactériennes : pénicilline, association amoxicilline-acide clavulanique ;
- la tuberculose : isoniazide, rifampicine.

a. Toxidermies aux sulfamides au cours du VIH :

- La fréquence est 100fois plus élevée par rapport à la population non infectée par le VIH
- Complicque 30 à 75% des traitements
- Responsable de toxidermie dans 30% en prophylaxie et 70% en traitement curatif
- Survenue habituelle entre le 8^e et 12^e jour du traitement
- Souvent 2 sur 3 spontanément résolutif en l'absence de tout changement de traitement
- Mais parfois signe inaugural de toxidermie grave : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, syndrome de necrolyse épidermique toxique (Stevens-Johnson, Lyell)

b. Toxidermies aux antirétroviraux au cours du VIH :

Les inhibiteurs non nucleosidique de la transcriptase inverse (INNTI) sont les plus pourvoyeurs de toxidermies :

La névirapine : [25]

- responsable de toxidermie chez 15 à 30 % des patients ;
- nécessitant son arrêt chez 7% des patients sous ARV ;
- ses facteurs de risque sont : antécédents de toxidermie, intolérance aux sulfamides avec un rapport de 28% sur 5% des cas, non respect de la dose initiale.

L'efavirenz : [25]

- responsable de toxidermie chez 10% des patients ;
- possibilité d'allergie croisée avec la NVP

L'etravirine : [16]

- Eruptions cutanées (effet de classe) :
 - Plus fréquentes chez les femmes,
 - Maculaires, maculo-papulaires ou érythémateuses,
 - Le plus souvent légères à modérées,
 - Surtout dans la 2^e semaine,
 - Peu fréquente dans la 4^e semaine,
 - La plupart disparaissent en 1 à 2 semaines avec la poursuite du traitement.
 - Syndrome de Stevens-Johnson < 0,1%

Les inhibiteurs nucleosidique de la transcriptase inverse (INTI) sont peu pourvoyeurs de toxidermies exceptés l'abacavir.

L'abacavir : [25]

- responsable d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse chez 4 % des patients ;
- indépendante de la dose et du schéma d'administration ;

- aggravation progressive des symptômes si le traitement est poursuivi ;
- disparition des symptômes en moins de 48 heures à l'arrêt de l'abacavir.

c. Toxidermie aux anti tuberculeux :

- Les toxidermies représentent plus de 40 % des effets secondaires des antituberculeux
- Le plus souvent il s'agit de réactions bénignes à type de rash cutané. Le syndrome de Lyell est rare et survient essentiellement chez les patients co-infectés par le VIH et la tuberculose.

VI.4. STRATEGIE THERAPEUTIQUE [26]

➤ **Arrêt des médicaments suspects**

L'administration de tout médicament suspect doit être interrompue. Cette règle est impérative dans les formes graves. Dans les formes banales et si le traitement responsable doit être poursuivi pour des raisons vitales, on voit pratiquement toujours disparaître la toxidermie dans des délais peu différents de son évolution habituelle.

La poursuite du traitement se fait en milieu spécialisé. L'apparition de lésions muqueuses ou de décollement impose l'arrêt immédiat du ou des médicaments en cause.

Ainsi :

- si **imputabilité de la nevirapine** : en cas de rash, la posologie ne doit pas être augmentée, et le traitement doit même être arrêté s'il existe des signes de sévérité tels que fièvre élevée, atteinte muqueuse, atteinte cutanée extensive ou cytolysé hépatique. Dans environ la moitié des cas, le rash peut disparaître spontanément sans qu'il soit besoin d'arrêter le traitement ;
- si **imputabilité de l'abacavir** : arrêt quel que soit le grade, et la réintroduction est interdite;
- si **imputabilité de l'éfavirenz** : les patients présentant une éruption modérée peuvent conserver l'EFV ; mais il faut l'interrompre en cas d'éruption sévère (3 à 5% des cas) avec atteinte muqueuse, ulcération, ou en cas de persistance de l'éruption après plusieurs jours.
- si **imputabilité de l'étravirine** : interrompre l'étravirine dans les cas d'éruption cutanée sévère.

➤ **Place des traitements médicamenteux**

Les antihistaminiques, les émoullients, pourront aider en cas de prurit intense. La corticothérapie générale en cure courte sera réservée à des situations très particulières comme les érythrodermies, surtout lorsqu'elles s'intègrent dans le tableau dit d'hypersensibilité avec poly adénopathie, splénomégalie, lymphocytose atypique, hyper éosinophilie.

➤ **Traitement des toxidermies graves**

Les malades atteints de toxidermies graves engageant le pronostic vital (syndrome de Lyell d'hypersensibilité, érythrodermie...) nécessitent l'hospitalisation en milieu spécialisé. Le traitement est symptomatique : réanimation hydro-electrolytique, lutte contre les chocs thermiques, lutte contre l'infection par antiseptie rigoureuse.

VII. METHODOLOGIE

Notre étude s'est déroulée dans les unités de soins d'accompagnement et conseils (USAC) du centre national d'appui à la lutte contre la maladie (CNAM) et au centre de santé de référence (CSREF) de la commune IV dans le District de Bamako (Mali).

Le **CNAM** est un établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST), né de la rétrocession de l'Institut Marchoux en 1998. Son centre d'activité couvre la recherche sur les maladies endémo-épidémiques, la recherche vaccinale, clinique, l'appui aux programmes, la formation continue et l'enseignement. Il est situé en commune IV du district de Bamako précisément dans le quartier de djicoroni para.

Le **CSREF** est situé en plein cœur de la commune IV. D'abord centre PMI (Protection Maternelle et Infantile) de Lafiabougou depuis 1981, il et a été érigé en juin 2002 en centre de santé de référence pour répondre aux besoins de santé des populations de la commune.

VII.1. PRESENTATION DE L'USAC/CNAM ET DU CSREF

L'unité de soins d'accompagnement et de conseil (USAC) est une unité de prise en charge des personnes vivant avec le VIH et SIDA. Elle a été créée par ARCAD/SIDA (Association de Recherche, de Communication et d'Accompagnement à Domicile des personnes vivant avec le VIH/SIDA) grâce au soutien du Fonds Mondial en juillet 2007 pour le CNAM et octobre 2007 pour le centre de santé de référence afin d'apporter une réponse médicale et psychosociale adaptée aux problèmes de prise en charge des personnes confrontées au fardeau de l'infection par le VIH et le SIDA.

Toutes les deux unités sont logées dans un petit bâtiment comportant un bureau de consultation médical, une pharmacie, une salle de conseil dépistage, une salle de soins, une salle d'observation de jour possédant un lit, et un hangar pour les activités culinaires. Le personnel est composé d'un médecin, un pharmacien, une conseillère psychosociale et d'un technicien de surface.

Les objectifs de l'USAC sont de contribuer à la prévention et à la prise en charge médicale, psychosociale des personnes vivant avec le VIH au niveau de la commune IV de Bamako.

L'unité est placée sous la coordination du service de dermatovénérologie dirigée par le Professeur Somita Keita.

VII.2. TYPE ET DUREE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective de janvier 2008 et décembre 2010 sur des cas de toxidermie médicamenteuse chez les PVVIH.

VII.3. POPULATION DE L'ETUDE

Tous les patients séropositifs pour le VIH sous ARV ou non.

- Critères d'inclusion

L'étude a pris en compte tout dossier de patient séropositif au VIH ayant présenté une toxidermie sans distinction d'âge et de sexe. A été considéré comme toxidermie, toute lésion cutanée et/ou muqueuse consécutive à une prise médicamenteuse (ARV et médicaments pour infection opportuniste). Il s'agit des lésion à type de prurit, urticaire, exanthème, érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, érythrodermie, bulle, éruption lichénoïde, syndrome de Lyell, troubles pigmentaires, purpura et autre type de lésion cutanée.

- Critères de non inclusion

Ont été exclus les dossiers des patients séropositifs au VIH n'ayant pas présenté une toxidermie et les dossiers non disponibles pour une raison quelconque.

VII.4. METHODE DE RECUEIL DES DONNEES

a. Le recueil des données a été fait sur la base d'un questionnaire pré-établi et pré-testé

Comprenant des données épidémiologiques, cliniques, para cliniques et thérapeutiques du VIH et de la toxidermie:

- Données épidémiologiques: âge, sexe, profession, résidence des malades, situation matrimoniale
- données cliniques du VIH, notamment les circonstances de découverte du VIH, la pathologie associée, le stade clinique d'apparition, et les délais d'apparition
- données para cliniques du VIH : sérologie et typage, taux de CD4
- données thérapeutiques du VIH : schéma thérapeutique, tous les médicaments consommés par le malade.

La classification clinique et immunologique du VIH adoptée à été celle de l’OMS. Elle se présente comme suit :

Primo-infection VIH

- ⇒ Asymptomatique
- ⇒ Syndrome rétroviral aigu ou Primo-infection symptomatique

Stade 1

- ⇒ Asymptomatique
- ⇒ Lymphadénopathie persistance généralisée

Stade 2

- ⇒ Perte de poids modérée inexplicée (< à 10% du poids présumé ou mesuré)
- ⇒ Infections respiratoires récurrentes (infections des voies aériennes, sinusites, bronchites, otites moyennes, pharyngites)
- ⇒ Zona
- ⇒ Perlèche
- ⇒ Ulcérations orales récurrentes
- ⇒ Prurigo
- ⇒ Dermite séborrhéique
- ⇒ Infections fongiques des ongles onychomycoses

Stade 3

Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d’examens simples

- ⇒ Perte de poids sévère (> 10% du poids corporel présumé ou mesuré)
- ⇒ Diarrhée chronique inexplicée de plus de 1 mois
- ⇒ Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) de plus de 1 mois
- ⇒ Candidose orale
- ⇒ Leucoplasie chevelue de la langue
- ⇒ Tuberculose pulmonaire diagnostiquée au cours des deux années précédentes
- ⇒ Infections bactériennes sévères (ex: pneumonies, pyomyosite, infection articulaire ou osseuse, méningite ...)
- ⇒ Stomatite/gingivite/périodontite aiguë ulcéro-nécrosante

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

- ⇒ Anémie inexplicée (<8 g/dl et/ou neutropénie (<500/mm³) et/ou thrombocytopénie (<50 000 /mm³) pendant plus d’un mois

Stade 4

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

- ⇒ Syndrome cachectique
- ⇒ Pneumonie à Pneumocystis
- ⇒ Pneumonie bactérienne, récurrente sévère ou radiologique
- ⇒ Herpès chronique (orolabial, génital, anorectal de plus de un mois)
- ⇒ Candidose de l'œsophage
- ⇒ Tuberculose extra pulmonaire
- ⇒ Sarcome de Kaposi
- ⇒ Toxoplasmose cérébrale
- ⇒ Encéphalopathie à VIH

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

- ⇒ Cryptococcose extra pulmonaire y compris méningite
 - ⇒ Infection disséminée à mycobactéries non-tuberculeuse
 - ⇒ Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons
 - ⇒ Cryptosporidiose
 - ⇒ Isosporose
 - ⇒ Infection herpétique viscérale
 - ⇒ Infection à cytomégalovirus (rétinite ou d'un organe autre que le foie, la rate ou les ganglions)
 - ⇒ Leucoencéphalopathie multifocale progressive
 - ⇒ Mycose disséminée (ex: histoplasmosse, coccidioïdomycose, pénicilliose,...)
 - ⇒ Septicémie récurrente à salmonella non typhique
 - ⇒ Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B)
 - ⇒ Cancer invasif du col utérin
 - ⇒ Leishmaniose viscérale
-
-

Tableau VII : Classification immunologique adoptée

Degré d'immunodépression	Nombre de TCD4 / mm ³
non significative	> 500
Modérée	350 - 499
Avancée	200 - 349
Sévère	< 200

- Données cliniques de la toxidermie: circonstance d'apparition, délais d'apparition, l'aspect clinique, les médicaments consommés avant l'apparition, notion d'antécédent de toxidermie a un médicament.
- Données thérapeutiques de la toxidermie: la recherche de médicaments incriminés, habitude thérapeutique stratégie thérapeutique et évolution.

La méthode d'imputabilité adoptée à été celle de l'OMS :

➤ **Certain :**

- événement clinique ou biologique survenant dans un délai compatible avec la prise de médicament.
- ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.
- régression de l'effet avec l'arrêt du médicament (pharmacologique et pathologique)
- événement expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondant logiquement à une réadministration si nécessaire

➤ **Probable**

- événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.
- ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.
- évolution clinique favorable à l'arrêt du médicament
- information sur la réadministration non nécessaire pour répondre à la définition

➤ **Possible :**

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

➤ **Improbable**

- délai d'apparition de l'événement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable
- l'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un médicament est à l'origine d'une explication plausible

Tableau VIII: Méthode de l'OMS

		CRITERES					
		Délai	Maladie Inter currente	Traitement Associé	Evolution à l'arrêt du TTT	Mécanisme Pharmaco logique	Réadministration
DEGRE	Certain	compatible	-	-	+	+	+
	Probable	Raisonnable	-	-	+	+-	+-
	Possible	Raisonnable	+	+	?	-	-
	improbable	Incompatible	+++	+++	?	?	?

- **Ont été utilisés comme traitement correcteurs:** Antihistaminique, bain antiseptique, corticoïde, humidification des muqueuses.

VII.4. ASPECTS ETHIQUES

La confidentialité des données a été préservée tout le long des investigations. Tous les dossiers des patients contenaient des numéros d'identification et ont conservés dans une armoire fermée à clé. Seuls les personnels chargés de la prise en charge avaient accès à ses données.

VII.5. SUPPORT

Les données ont été récoltées sur des fiches d'enquête puis saisies et analysées sur le logiciel SPSS (version12).

VIII. RESULTATS

Au cours de notre étude, 1 750 dossiers ont été examinés parmi lesquels 1 474 étaient sous ARV et 276 sans ARV.

Les manifestations toxidermiques ont été retrouvées chez 50 patients soit 2,85%, parmi lesquels 48 étaient sous ARV et 2 sans ARV.

Les données sociodémographiques

Tableau IX : Répartition des patients selon l'âge

Age (ans)	Effectifs (n=50)	Pourcentage(%)
0-10	4	8
11-20	2	4
21-30	17	34
31-40	18	36
41-50	8	16
51-60	1	2
Total	50	100

La tranche d'âge **31 – 40** ans représentait 36% avec une moyenne de **30,8 ±11,46** ans avec des extrêmes allant de **4** à **60** ans.

Tableau X : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif (n=50)	Pourcentage(%)
Masculin	12	24
Féminin	38	76
Total	50	100

Les femmes représentaient 76% avec un sexe ratio de 3,16.

Tableau XI : Répartition des patients selon leur principale occupation

Profession	Effectif (n=50)	Pourcentage(%)
Ménagère	23	46
Secteur informel	17	34
Fonctionnaire	8	16
Elève /Etudiant	2	4
Total	50	100

Les ménagères représentaient 46%.

Tableau XII : Répartition des patients selon la provenance

Provenance	Effectif (n=50)	Pourcentage(%)
Bamako	42	84
Hors Bamako	8	16
Total	50	100

Les patients résidant à Bamako représentaient avec 84%.

Tableau XIII : Répartition des patients selon le statut matrimonial

Statut matrimonial	Effectif (n=50)	Pourcentage(%)
Marié	30	60
Célibataire	8	16
Divorce	4	8
Veuve /Veuf	4	8
Fiance	1	2
Total	50	100

Les mariés représentaient 60%.

Tableau XIV : Répartition des patients selon le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	Effectif (n=50)	Pourcentage(%)
Non scolarisé	24	48
Primaire	14	28
Secondaire	10	20
Supérieur	2	4
Total	50	100

Les non scolarisés représentaient 48%.

Les données cliniques liées au VIH

Tableau XV: Répartition des patients selon les circonstances de découverte du VIH

Circonstances de découverte du VIH	Effectif (n=50)	Pourcentage(%)
Infection opportuniste	33	66
Conjoint(e) positif	6	12
Bilan prénatal	5	10
Parent positif	2	4
Toxidermie	2	4
Enfant Positif	1	2
Test volontaire	1	2
Total	50	100

La découverte du VIH au cours d'une infection opportuniste représentait 66%.

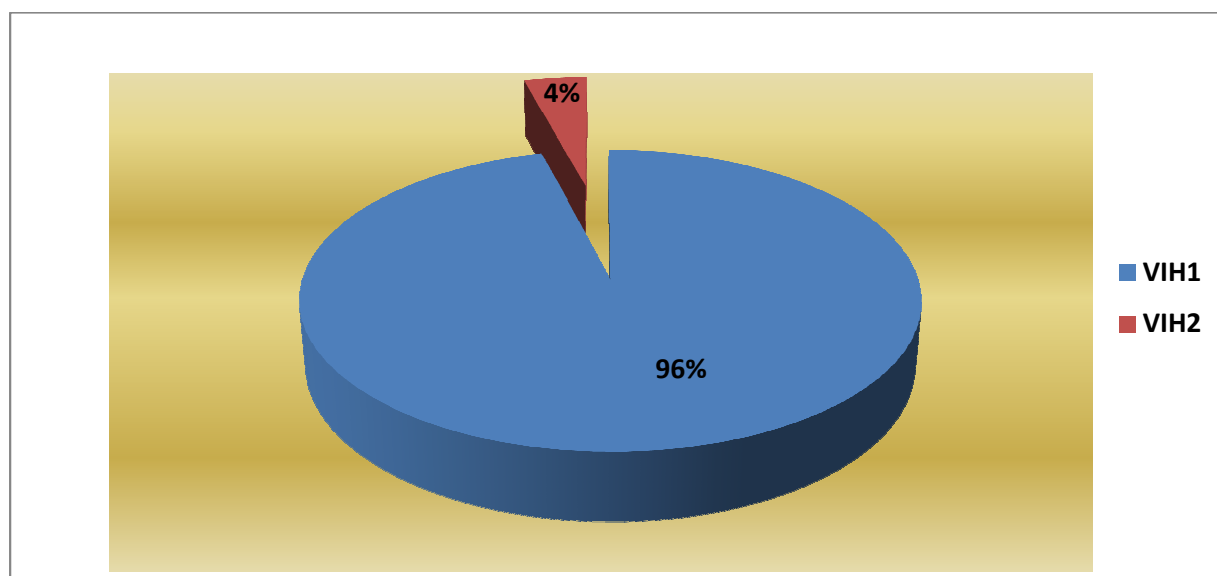


Figure 1 : Répartition des patients selon le type de VIH

Le VIH-1 représentait 96% des cas.

Tableau XVI: Répartition des patients selon les pathologies associées

Pathologies associées	Effectif (n=50)	Pourcentage (%)
Tuberculose pulmonaire	1	2
Néant	49	98
Total	50	100

La tuberculose pulmonaire était la pathologie associée avec 2%.

Tableau XVII : Répartition des patients selon le taux de CD4 a l'inclusion.

Taux de CD4	effectif	Pourcentage (%)
≤ 200	22	44
200 – 349	15	30
350 – 499	12	24
> 500	1	2
Total	50	100

Le taux de CD4 \leq à 200 à l'inclusion représentait 44 % avec une moyenne de 228,10cellules/mm³

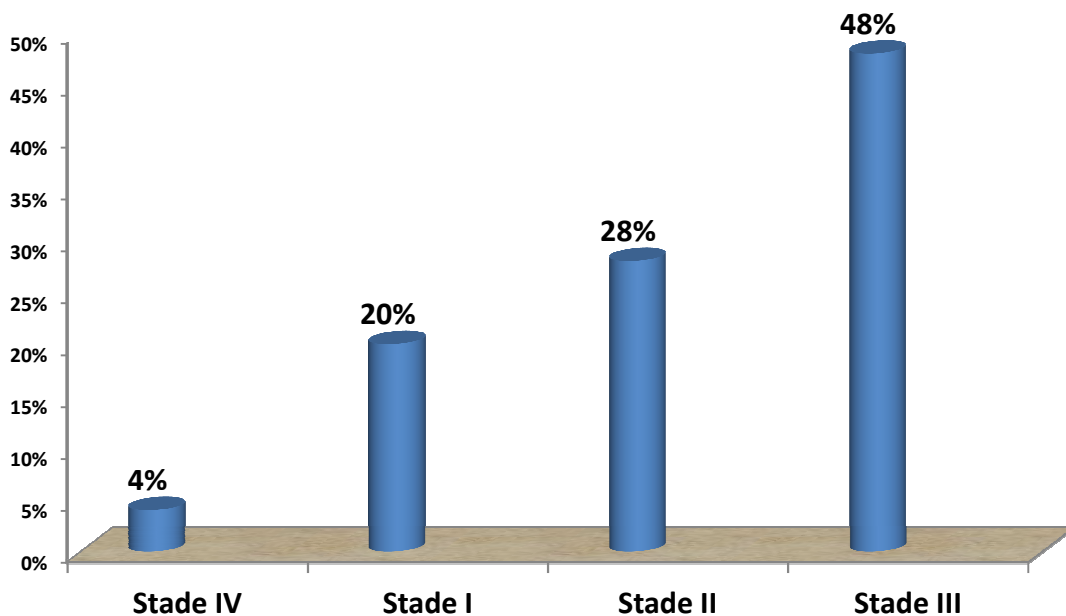


Figure 2 : Répartition des patients selon le stade du VIH

Les patients au stade III représentaient 48%.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique

Schéma thérapeutique	Effectif (n=50)	Pourcentage (%)
D4T+3TC+NVP	23	46
AZT+3TC+NVP	14	28
TDF+FTC+EFV	5	10
AZT+3TC+LPV/r	2	4
SANS ARV	2	4
TDF+3TC+NVP	1	2
AZT+3TC +EFV	1	2
ABC+3TC+EFV	1	2
ABC+3TC+NVP	1	2
Total	50	100

SANS ARV : il s'agit des séropositifs qui sont non éligibles au traitement ARV

D4T+3TC+NVP =TRIOMUNE

AZT+3TC+NVP =COMBIVIR+NEVERAPINE

TDF+FTC+EFV =VIRADAY

AZT+3TC+LPV/r =COMBIVIR+KALETRA

TDF+3TC+NVP =TENOLAM + NEVIRAPINE

AZT+3TC +EFV =COMBIVIR+EFAVIRENZ

ABC+3TC+EFV = ABACAVIR+LAMIVUDINE+EFAVIRENZ

ABC+3TC+NVP =ABACAVIR+LAMIVUDINE+NEVIRAPINE

Parmi les 50 malades 39 avaient la Névirapine dans leurs schéma thérapeutique et 7 avaient l'Efavirenz.

Les Molécules responsables et caractères cliniques de la toxidermie

Tableau XIX : Répartition des patients selon les médicaments utilisés avant l'apparition de la toxidermie

Médicament	Effectif (n=50)	Pourcentage (%)
ARV + Cotrimoxazole	36	72
Cotrimoxazole	2	4
ARV	11	22
ARV + anti tuberculeux	1	2%
Total	50	100

L'association ARV+ Cotrimoxazole représentait 72%.

Tableau XX: Répartition des patients selon les manifestations cliniques de toxidermie

Manifestations cliniques	Effectif	Pourcentage(%)
prurit isolé	12	24
Exanthème	11	22
Syndrome de Lyell	6	12
Bulle	5	10
Urticaire	5	10
Erythème pigmenté fixe	5	10
Erythrodermie	2	4
Erythème polymorphe	2	4
Eruption lichénoïde	1	2
Purpura	1	2
Total	50	100

Les prurits isolés représentaient 24%, suivis d'exanthème (22%) et le syndrome de Lyell (12%).

Tableau XXI : Répartition des patients selon le délai d'apparition de la toxidermie.

Délai d'apparition (jours)	Effectif (n=50)	Pourcentage(%)
≤ 15	17	34
16-30	19	38
31-45	6	12
46-60	3	6
61-75	3	6
76-90	2	4
> 90	0	0
Total	50	100

Le temps écoulé entre la survenue de la toxidermie et l'introduction de la molécule responsable variait en majorité entre 5 et 30 jours soit 72% avec une moyenne de 23,5 jours \pm 17,7 jours avec des extrêmes allant de 5 à 90 jours.

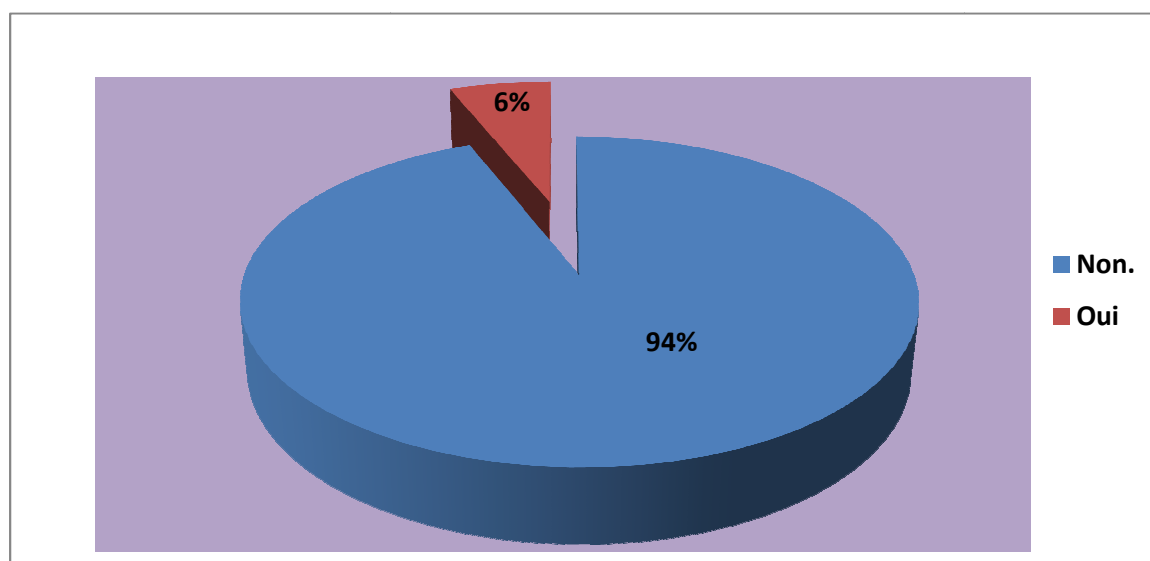


Figure 3 : Répartition des patients selon la consultation dermatologique

6% des patients avaient effectué une consultation en service de dermatologie.

Tableau XXII: Symptôme de toxidermie selon les molécules incriminées

Molécule Toxidermie	CTX	NVP	EFV	ABC	ABC	CTX	ATB	Total
				+	+	+	+	
				EFV	NVP	NVP	NVP	
Prurit isolé	8	2	2	0	0	0	0	12 (24%)
Urticaire	5	0	0	0	0	0	0	5 (10%)
Exanthème	1	7	2	0	0	1	0	11 (22%)
Erythème Polymorphe	0	1	0	1	0	0	0	2 (4%)
EPF	0	4	0	0	1	0	0	5 (10%)
Erythrodermie	0	2	0	0	0	0	0	2 (4%)
Bulles	0	5	0	0	0	0	0	5 (10%)
Eruption Lichenoïde	0	0	0	0	0	1	0	1 (2%)
Syndrome Lyell	0	2	0	0	0	3	1	6 (12%)
Purpura	0	1	0	0	0	0	0	1 (2%)
Total	14 (28%)	24 (48%)	4 (8%)	1 (2%)	1 (2%)	5 (10%)	1 (2%)	50 (100%)

Les prurits isolés dominaient les toxidermies dues au cotrimoxazole soit 8 cas et les exanthèmes (7cas) suivis de bulle (5 cas) dominaient les toxidermies dues à la Nevirapine.

Le syndrome de Lyell dominait les toxidermies dues à la fois au cotrimoxazole et à la Nevirapine soit 3 cas.

Tableau XXIII: Symptôme de toxidermie selon le délai d'apparition

Toxidermie	Délai							Total
	≤15j	16 - 30j	31 - 45j	46 - 60j	61 - 75j	76 - 90j	> 90j	
Prurit isolé	8	3	1	0	0	0	0	12 (24%)
Urticaire	2	1	0	0	2	0	0	5 (10%)
Exanthème	6	2	0	3	0	0	0	11(22%)
Erythème polymorphe	0	0	2	0	0	0	0	2 (4%)
EPF	0	4	1	0	0	0	0	5 (10%)
Erythrodermie	0	1	1	0	0	0	0	2 (4%)
Bulle	0	4	1	0	0	0	0	5 (10%)
Eruption lichenoïde	0	0	0	0	0	1	0	1 (2%)
Syndrome de Lyell	1	4	0	0	1	0	0	6 (12%)
Purpura	0	0	0	0	0	1	0	1 (2%)
Total	17 (34%)	19 (38%)	6 (12%)	3 (6%)	3 (6%)	2 (4%)	0 (0%)	50 (100%)

Le délai d'apparition des prurits, exanthèmes et syndrome de Lyell EPF variait en majorité entre 5 et 30 jours.

Tableau XXIV : Symptôme de toxidermie selon le taux de CD4

CD4	<200	200 – 349	350 – 499	>500	Total
Prurit isolé	8	3	1	0	12 (24%)
Urticaire	3	2	0	0	5 (10%)
Exanthème	3	2	5	1	11 (22%)
Erythème	0	2	0	0	2 (4%)
EPF	5	0	0	0	5 (10%)
Erythrodermie	0	0	2	0	2 (4%)
Bulle	1	1	3	0	5 (10%)
Eruption lichenoïde	1	0	0	0	1 (2%)
Syndrome de Lyell	1	4	1	0	6 (12%)
Trouble pigmentaire	0	0	0	0	0 (0%)
Purpura	0	1	0	0	1 (2%)
Total	22 (44%)	15 (30%)	12 (24%)	1 (2%)	50 (100%)

La majorité des toxidermies survenaient à un taux de CD4 < à 350 cellule / mm³

soit 74%.

Tableau XXV : récapitulatif des médicaments ayant été incriminés dans la survenue des toxidermies.

Médicaments	Effectif absolu	Pourcentage (%)
Nevirapine	24	48
Cotrimoxazole	14	28
Efavirenz	4	8
Nevirapine+ Cotrimoxazole	5	10
Abacavir+Nevirapine	1	2
Abacavir+Efavirenz	1	2
Nevirapine+RHZ	1	2
Total	50	100

NB : RHZ=rifampicine+isoniazide+ethambutol

Nevirapine seule a été incriminée dans 48%, associée au Cotrimoxazole dans 10% et le cotrimoxazole seul a été incriminé dans 28% des cas.

Tableau XXVI: Médicament Incriminés selon le délai d'apparition de la toxidermie

Médicaments	Délai d'apparition (en jours)							Total
	≤15	16 - 30	31-45	46-60	61-75	76-90	>90	
Cotrimoxazole	9	4	1	0	0	0	0	14
Nevirapine	7	6	4	3	2	2	0	24
Efavirenz	0	3	1	0	0	0	0	4
Abacavir+Nevirapine	1	0	0	0	0	0	0	1
Abacavir+Efavirenz	0	1	0	0	0	0	0	1
RHZ+Nevirapine	0	1	0	0	0	0	0	1
Cotrimoxazole+Nevirapine	0	04	0	0	1	0	0	5
Total	17	19	6	3	3	2	0	50

La majorité des lésions dues au cotrimoxazole apparaissent avant 15jours avec 64,29% et celles dues à la Nevirapine au delà de 15 jours avec 70,83% des cas.

Les données thérapeutiques et évolution

Tableau XXVII : Répartition des patients selon les ARV substitués

Médicaments	Effectif absolu	Pourcentage (%)
Oui	36	72
Non	14	28
Total	50	100

Une substitution de l'ARV a été effectuée chez 72%.

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon l'arrêt du médicament imputé

Médicament	Effectif (n=50)	Pourcentage (%)
ARV + Cotrimoxazole	36	72
Cotrimoxazole	2	4
ARV	11	22
ARV + anti tuberculeux	1	2%
Total	50	100

L'arrêt de l'ARV associé au Cotrimoxazole représentait 72%.

Tableau XXIX: Répartition des patients selon le traitement utilisé pour la correction des symptômes

Traitement	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Antihistaminique	20	40
antihistaminique+bain antiseptique	14	28
antihistaminique+bain antiseptique+corticoïde	10	20
antihistaminique+bain antiseptique	6	12
antiseptique+humidification des muqueuses		
Total	50	100

L'antihistaminique a été le plus utilisé à 40%.

Répartition des patients selon l'évolution des symptômes

L'évolution vers une guérison sans séquelles a été 100%

IX. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Il s'agit d'une étude rétrospective longitudinale s'étendant sur 3 ans, de janvier 2008 à décembre 2010, incluant tous les patients séropositifs sous ARV ou sans ARV possédant un dossier de suivi et ayant développé une toxidermie.

IX.1. LIMITES DE L'ETUDE

Comme toute étude, le caractère rétrospectif de ce travail a fait que certains dossiers n'étaient pas éligibles au travail. L'insuffisance majeure de cette étude a été le manque de précision sur la localisation de la toxidermie dans les dossiers des patients.

IX.2. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Nous avons constaté une prédominance féminine avec 76% et un sexe ratio de 3,16. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs pouvant s'expliquer simplement par la vulnérabilité des femmes à l'infection à VIH en Afrique [27].

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 31 à 40 ans soit 36% avec une moyenne de 30, 8± 11,46 ans et des extrêmes de 4 et 60 ans. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs [5,7].

La majorité des patients inclus dans notre étude résidait à Bamako avec 84% du fait de sa réalisation à Bamako. Ceci s'explique par la stratégie thérapeutique de la politique nationale qui consiste à rapprocher la prise en charge sanitaire des patients de leur lieu de résidence.

Les analphabètes représentaient 48% de la série. **COULIBALY [28]** a trouvé un taux de 78%.

Nous observons une prédominance des ménagères (46%) parmi les patients. 34% d'entre eux travaillaient dans le secteur informel et 16 % étaient fonctionnaires. Ce résultat concorde avec ceux de **M KOUDEMA [7]** qui a trouvé 54,7 % des ménagères.

Les mariés étaient majoritaires dans notre étude (60%) similairement aux résultats d'autres études [30,31, 32]. Ceci pourrait s'expliquer par des pratiques socioculturelles qui consistent à ne pas abandonner un veuf ou une veuve et à le proposer en mariage à un autre membre de la famille (le lévirat, le sororat) et le manque de diagnostic pré-nuptial du VIH.

IX.3. DONNEES CLINIQUES LIEES AU VIH

Sur les 1 750 dossiers des patients infectés par le VIH de notre étude, 1 474 ont bénéficié du traitement ARV parmi les lesquels 48 ont développé une toxidermie et 276 patients étaient non éligibles au traitement ARV parmi lesquels 2 patients ont développé une toxidermie. Sur l'ensemble, 50 patients ont donc développé une toxidermie soit 2,85% des cas.

Le sérotype le plus représenté était le VIH1 (96%). Ce constat a été fait dans plusieurs autres études [34, 35, 36].

La plupart de nos patients étaient au stade clinique III de l'OMS (48%) et ces patients étaient sous prophylaxie primaire au Cotrimoxazole, un patient sous antituberculeux (RHZ) avant la mise sous ARV.

Notre étude a retrouvé un déficit immunitaire sévère chez 44% de nos patients avec un taux de CD4<200 cellules/mm³ à l'inclusion avec une moyenne de 228,10 cellules/ mm³. Ce résultat est supérieur à celui de **KANE** qui a trouvé une moyenne de 135,58 cellules/mm³ [38]. Ceci expliquerait le fait que le déficit immunitaire est un facteur de risque de toxidermie [46].

IX.4. MOLECULES RESPONSABLES ET CARACTERES CLINIQUES DE LA TOXIDERMIE

Dans notre étude nous avons recensé 28% de réactions au Cotrimoxazole parmi lesquels deux cas d'antécédents. Le même constat a été fait par **PITCHET** [37] au Togo, qui montrait que 40% de ces réactions sont dues aux sulfamides chez les patients infectés par le VIH.

Les ARV ont été incriminés dans 62% des réactions et l'ARV associé au Cotrimoxazole dans 10% des cas de toxidermies de notre étude. Ces résultats sont superposables à ceux déclarés par **KANE** qui a trouvé 43,2% des toxidermies liées aux ARV [38].

Les lésions liées au Cotrimoxazole ont été dominées par les prurits (16%) suivis d'urticaire (10%) et celles liées aux ARV ont été représentées par l'EMP (20%), résultats démontrés également d'autres auteurs [38,39].

Dans notre étude, nous avons recensé un (1) cas de syndrome de Lyell au cours de la co-infection VIH-tuberculose. Ce constat a été fait par **KOUASSI B** et **AL** [40] qui ont obtenu

trois cas de syndrome de Lyell publiés en Côte d'Ivoire lors d'un traitement antituberculeux chez des patients séropositifs non traités.

Les ARV responsables ou fortement suspectés dans notre série de toxidermies sont la Névirapine (62%) et l'Efavirenz (10%). Nos résultats se rapprochent de ceux de **KANE** qui a trouvé 52,6% [38] pour Nevirapine, et de **CAUME** (34%) [41] pour l'Efavirenz. Ceci explique la recommandation dans le schéma thérapeutique en première ligne de ces ARV dans la politique nationale des antirétroviraux.

Ainsi les lésions liées à la Nevirapine étaient dominées par les exanthèmes (18%) suivis du syndrome de Lyell (12%). La responsabilité de la Névirapine dans le SSJ ou le syndrome de Lyell a déjà été notée par de nombreux auteurs [41,42]. Ceci s'explique par la prolongation de temps de l'arrêt du médicament incriminé après l'apparition des lésions cutanées.

Le délai écoulé entre l'introduction du médicament et l'apparition de la toxidermie varie en majorité entre 5 jours et 30 jours (72%) avec un délai moyen de $23,5 \pm 17,7$ jours. Un constat semblable a été fait par **KANE** [38] avec un délai moyen de 16,9 jours mais aussi par **P. LECLERCQ** et **AL** [33] qui ont trouvé que 75% des patients sous ARV présentent des réactions cutanées dans un délai moyen de 10 jours.

La majorité des lésions dues au cotrimoxazole apparaissent avant 15 jours (64,29%) et celle dues à la Nevirapine au delà de 15 jours (70,83%).

IX.5. TRAITEMENT ET EVOLUTION

La plupart de nos patients (94%) ayant présenté une toxidermie ont été suivis aux USAC, seulement 6% d'entre eux ayant été référés en service de dermatologie pour une prise en charge. Le traitement était symptomatique et l'antihistaminique était utilisé chez tout nos malades.

Une modification de la combinaison ARV a été effectuée chez 72% de nos patients et l'arrêt du cotrimoxazole chez 28%.

Nous avons constaté une évolution vers une guérison sans séquelles chez tous nos malades soit 100% des cas et aucun décès directement lié à la toxidermie n'a été enregistré.

X. CONCLUSION

Ce travail nous a permis de :

- déterminer le profil épidémiologique ;
- répertorier les médicaments en cause ;
- décrire les tableaux cliniques observés ;
- prendre en charge les réactions cutané-muqueuses des médicaments et apprécier leur évolution.

Ainsi, nous avons relevé :

- la grande fréquence de toxidermies chez les jeunes de 31-40 ans ;
- la prédominance de toxidermies chez les femmes avec 76%
- les principaux médicaments incriminés ayant été les ARV dans 72%, en particulier la NVP et le Cotrimoxazole (28%).
- une prédominance de l'exanthème maculo-papuleux dans les toxidermies dues aux ARV et de prurit dans les toxidermies dues aux cotrimoxazole.
- un taux de guérison de 100%.

XI. RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude et afin de réduire la survenue des formes sévères d'assurer une prise en charge correcte des toxidermies chez les PVVIH, nous recommandons :

1. aux autorités

- d'impliquer les dermatologues dans la prise en charge des malades séropositifs depuis le diagnostic jusqu'au traitement.
- de rendre le tableau technique des USAC plus performant pour une meilleure prise en charge des patients vivant avec le VIH.
- d'assurer une bonne formation des médecins des USAC sur la pharmacovigilance pour une meilleure prise en charge des patients vivant avec le VIH
- d'instaurer une prise en charge précoce, en collaboration avec le service de réanimation dans les cas graves.
- d'activer le réseau de pharmacovigilance

2. aux populations

- d'énumérer les différentes molécules ou décoctions absorbées au cours du traitement et non prescrites par le médecin.

3. Au personnel médical

- d'associer à tous les dossiers médicaux une fiche de pharmacovigilance pour une meilleure notification des cas.
- d'être particulièrement attentif et vigilant aux symptômes rapportés par les malades au cours du traitement.
- de promouvoir une bonne éducation des patients pour permettre la prise en charge précoce des toxidermies.



Exanthème diffus à l'Efavirenz



Exanthème diffus à l'Efavirenz



Syndrome de Stevens Johnson à la Nevirapine



Exanthème diffus à la Nevirapine



Lyell au Cotrimoxazole

XII. REFERENCES

1. Drobacheff C, Laurent R, Antiretroviraux. In Dubertret L, Aractingi S, Bodemer C, Cribier B, Bachelez H, Choissidow O, Joli P. eds. *Thérapeutique dermatologique*; Flammarion Paris:2002;949-951.

2- Roujeau J, Wolkenstein P.

Réactions cutanées aux médicaments. In *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 4^e édition Masson. Paris : 2000 ; 385-392.

3-Bulletin d'informations de pharmacovigilance

(Maroc). *Toxidermies Médicamenteuses* 2006 ; 3(1) :1-2.

4- Diop M

Toxidémie médicamenteuse. Thèse, Méd, Bamako, 1996 ; 55.

5- Samaké F

Effets secondaires des ARV au cours du traitement HIV. Thèse, méd, Bamako, 2004 ; 219.

6. Idrissa S

Reactions cutaneo-muqueuses d'origine medicamenteuse. Thèse, Méd, Bamako, 2007 ; 197.

7. M Koudema

Effets secondaires des ARV au cours du traitement HIV. Thèse, Méd, Bamako, 2008 ; 590.

8. Janier M

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) syndrome 'immunodéficience acquise (SIDA). *Dermatologie et infections Sexuellement transmissibles*. 4^e édition .2004; 221-226.

9. ONUSIDA.

Rapport global ONUSIDA/OMS 2010.

10. ONUSIDA / OMS.

Le point sur l'épidémie de SIDA : les caractéristiques mondiales. Genève, Suisse ; Décembre 2006.

11. Ministère de la santé

Enquête démographique de santé au Mali. EDS IV, juin 2006.

12. Pozniak AL, Miller R, Ormerod L.

Le traitement de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH. *AIDS*: 1999; 340:367-73.

13. OMS : Le point sur l'épidémiologie mondiale du SIDA en fin 2006. Document disponible sur le site : http://data.Unaids.org/pub/epireport/2006/2006_equipdate_fr.pdf. Consulté le 4/04/2008.

14. Levy JA

HIV and the pathogenesis of AIDS 2nd Ed American society of microbiology ASM Press Washington DC 1998; 1: 24-5.

15. Rothe M, Israël N et Barre Senoussi F.

Mécanisme de la réplication virale des VIH, Méd Thérap 1996 ; 2 : 12-8.

16. Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique.

Traitement des infections opportunistes au cours du VIH/SIDA. P n°75, n°176, n°178, n°132, n°181, n°182, n°184. Edition 2009.

17. Procotole 50-page30

WWW.actupparis.org/article3337.html

Mise à jour Mars 2008

18. COULIBALY D

Les causes liées aux décès des PVVIH. Thèse, Med, Bamako, 2006 ; 227.

19. Politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA au Mali, juin 2010.

20. Définition de la toxidermie médicamenteuse

www.upv5.fr/campus-dermatologie/.../2900faq.asp

21. Morel P

La Dermatologie du généraliste, Springer – Verlag. 2001, France : P 244.

22. Fitoussi C, Sulimovic L.

Dermatologie sur peau noire en France métropolitaine. Edition Flammarion 4, rue Casimir – Delavigne. 75006. Paris : 2003 ; P 128.

23. French LE, Saurat JH.

Erythème polymorphe et syndrome de Stevens Johnson.

In Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 4^e édition Masson.
Paris : 2004 ; 318-322.

24. Revuz J

Nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell).

In Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 4^e édition Masson.
Paris : 2004 ; 323-325.

25. Roland L

Effet secondaire des ARV : cours IMEA /Fourier 2011.

26. Médicaments antirétroviraux. In : P.M. Girard, Ch.Katlama,G.Pialoux
VIH, Doin Editeurs-Paris 2004 ; 301-321.

27. Caumes E, Bossi P, Katlam C, Bricaire F.

Toxidermies dues aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH. Presse Med 2003 ;
33 :1325-333.

28. Coulibaly D

Etude de l'efficacité et la tolérance de la triomune : Bilan de douze mois de suivi dans le
service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G.Thèse, Med, Bamako,
2008.

29. M.M.L Okome Nkoumou et Collaborateurs.

Bilan clinico-biologique des patients infectés par le VIH à la fondation Jeanne Ebori de
Libreville (2002-2005).Med Trop 2007 ; 67 :357-362.

30. Konaté E

Etude des activités de dépistage de l'USAC/CNAM (De sa création en juillet 2007 au 30
janvier 2009).Thèse, Med, Bamako 2009.

31. Bénéoit B

Etude épidémiologique-clinique de l'infection à VIH/SIDA à l'hôpital du point G. Thèse de
Médecine, Bamako2004.

32. Sanogo D

Aspect épidémiologique du VIH/SIDA à Sikasso de 2000-2004.Thèse de Médecine, 2006,

33. P, Leclercq et al. /Reanimation13.2004 ; 238-248.

34. Onyemelukwe GC, Musa BO.

CD4+ and CD8+ lymphocytes and clinical features of HIV seropositive
Nigerians on presentation.Afr J Med Med Sci 2002; 31(3): 229-33.

35. Zannou DM, Kinde-Gazard D, Vigan J Ade Sehonou G,

Atadokpede F, Azondekon A, Gbedo C, Anagonou SY, Houngbe F.

Clinical and immunological profile of HIV infected patients in Cotonou, Benin. *Med Mal Infect* 2004; 34(5):225-8.

36. Kéita A

Etude épidémiologique-clinique et prise en charge des infections cutanéomuqueuses chez les patients vivant avec le VIH dans trois centres de Bamako (Mali). Thèse, med, 2005; 241.

37. Pitche P, Mouzou T, Padonou C, Thangai- Wala K.

Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after intake of rifampicin-isoniazid: report of 8 cases in HIV-infected patients in Togo. *Med Trop* 2005 ; 65(4): 359-62.

38. Kane A, Niang S, Kébé M, Ly F, Diallo M, Dieng MT, Ndiaye B. Service de Dermatologie CHU Le Dantec –Dakar BP3001.

Les effets secondaires dermatologiques des antirétroviraux (ARV) Cutaneous side effects of antiretroviral drugs. *Mali Medical Tome XXII* 2007; 23p.

39. Milpied–Homs B, Lefebvre A, Carbonnel E, Aquilina C, Adamski H, Machet, L et al.

Tests cutanés et analyse génétique dans l'exploration des toxidermies aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH: étude multicentrique nationale. *Ann Dermatol* 2005; 132 : suppl39S40.

40. Kouassi B, Horo K, Vilasco B. “ Syndrome de Lyell chez trois malades VIH (+) sous traitement antituberculeux ”; Revue des maladies respiratoires A. 2010; 27: 247-250.

41. Caumes, Eric

Toxidermies et antirétroviraux chez les patients infectés par le HIV. *Retro*, 02/2000; 14p.

42. Warren KJ, Boxwell DE, Kim NY et Drl BA.

Nevirapine-associated Steven-Johnson syndrome. *Lancet* 1998; 351:567.

43. Roujeau JC et Stein RS

Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Eng J Med* 1994; 331:1272-1285.

44. Soriano V, Dona C, Barreiro, Gonzalez J.

Is there cross-toxicity between Nevirapine and Efavirenz in subjects developing rash? *AIDS* 2000; 14:1672-1673.

45- Mahé A

Dermatologie sur peau noire. Editions doin. Paris : 2000 ; 206pages.

46. C Drobucheff-thiébaud, B gavignet, M mercier, L laurent .

Toxidermie a la nevirapine étude des facteurs de risque chez 101 patients infectés par le VIH.Franche :2004 ;6p.

XIII. FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : NIANGALY
Prénom : DIENEBOU DITE KAMONO
Contact : (223) 74 71 03 68
E-mail : drniangalyyasama@yahoo.fr
Titre : **Etude épidémiologique des toxidermies médicamenteuses chez les patients infectés par le VIH dans les deux USAC de la commune IV du district de Bamako**
Année de soutenance : 2012
Ville de soutenance : Bamako
Pays d'origine : Mali
Secteur d'intérêt : Santé publique/maladies infectieuses
Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMPOS, Bamako, Mali

Résumé :

L'objectif principal était d'étudier les aspects épidémiologiques, clinique et la prise en charge des toxidermies au cours du traitement antirétroviral (ARV) chez les malades atteints par le virus de l'immunodéficience humaine suivis dans les USAC de la commune IV du district de Bamako. Il s'agit d'une étude rétrospective s'étendant sur 3 ans, de janvier 2008 à décembre 2010, incluant tous les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine possédant un dossier de suivi et ayant développé une toxidermie. La méthode d'imputabilité utilisée était celle préconisée par l'OMS. Nous avons eu les résultats suivants :

Sur 1750 patients infectés par le VIH, parmi lesquels 1748 étaient sous traitement ARV et 276 sans ARV dont 50 patients ont développé une toxidermie (soit 2,85% des cas).

Les femmes étaient majoritaires avec un sexe ratio de 3,16 et l'âge moyen était de 30,8±11,46 ans avec des extrêmes de 5ans et 60 ans.

48% de nos patients à l'initiation du traitement antirétroviral étaient au stade clinique III de l'OMS. Le délai moyen de survenu de toxidermie était 23,5±17,7jours. Les manifestations clinique les plus fréquentes étaient le prurit (24%) suivies d'exanthème (22%).Cependant nous avons notifié 6 cas de syndrome de Lyell (12%). 96% des patients soit 48 étaient sous

ARV et 78% de ces patients avaient la nevirapine dans leur schéma thérapeutique et 14% avaient l'efavirenz. Les patients ont été suivis en ambulatoire. Les traitements étaient symptomatiques (bain antiseptique, humidification des muqueuses pour prévenir les synéchies, antihistaminique, dermocorticoïde). Une modification de la combinaison ARV (avec remplacement de la névirapine et de l'efavirenz) a été effectuée chez 72% de nos patients et l'arrêt du cotrimoxazole chez 28% de nos patients. Tout les cas de toxidermie évoluaient vers une guérison sans séquelle et aucun décès directement lié à la toxidermie n'a été enregistré.

Mots clés : Toxidermie, PVVIH, USAC/CNAM, USAC/CSREF de la commune IV du district de Bamako

XIV. FICHE D'ENQUETE

FICHE D'ENQUETE SUR L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TOXIDERMIE MEDICAMENTEUSE CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH DANS LES DEUX USAC DE LA COMMUNE IV DU DISTRICT DE BAMAKO.

Questionnaire

Structure :

N° Fiche /____/

N° dossier dans le registre /____/

Nombre Patients suivis (structure) de janvier 2008 à Décembre 2010/...../

Nombre de patients Non inclus ayant présenté une toxidermie...../____/

Nombre de patients sous ARV ayant présenté une toxidermie/...../

I Identification du patient

Résidence : / ____/ : 1=Bamako; 2= hors Bamako

Âge / ____ / **années**

Sexe : /_ __/ 1= Féminin 2= Masculin

Profession /____/ 1=Commerçant 2= Fonctionnaire 3= Ménagère

4=cultivateur 5= Elève/Etudiant 6= Autre à préciser :

Niveau de scolarisation/____/ 1 = Non scolarisé 2= Primaire 3= Secondaire

4 = supérieur

Statut matrimonial /___/ 1= Célibataire, 2= fiancé, 3= Marié(e) 4=Divorcé(e)
5 = Veuf(e)

Régime matrimonial /___/ 1= Monogame, 2= Polygame

II VIH

Date de découverte du VIH :.....

Résultat: VIH 1 VIH 2 VIH 1+2

Circonstance de découverte du VIH.....

Pathologies associées :

Comptage des CD4 initial :cellules/ml

Stade Clinique OMS au début du traitement : / ____/

Traitement ARV :

- **Date de début du traitement ARV**
- **Schéma thérapeutique**.....
- **Traitement des infections opportunistes** :

Cotrimoxazole prophylactique : /____/ 1= Oui 2= Non

Autres traitements:/____/ 1=oui 2=non

Date de début de cette prophylaxie au Cotrimoxazole.....

Date de début de cette prophylaxie avec autres molécules.....

Habitudes thérapeutiques des patients avant la survenue de l'éruption

/...../

1 = automédication :

2 = prescription médicale :

3 = origine non précisée dans le dossier.

ATCD de toxidermie médicamenteuse: /____/ 1=oui 2=Non

Si oui préciser le médicament incriminé

Circonstance d'apparition de la toxidermie

Délai d'apparition de la toxidermie par rapport à la prise médicamenteuse

.....

Quelles sont les médicaments consommés avant l'apparition de l'éruption

.....

III Examen clinique au moment de l'apparition des signes cliniques :

Type de manifestation toxidermique /...../ 1 = prurit, 2 = urticaire, 3 = exanthème, 4= érythème polymorphe, 5 = érythème pigmenté fixe, 6 = érythrodermie, 7 = bulles, 8 = éruption lichénoïde, 9 = syndrome de Lyell, 10= trouble pigmentaire, 11 = purpura, 12= vascularite

IV Prise en charge :

Quelle a été la conduite à tenir

Consultation dermatologique /____/ 1= Oui 2= Non

Si oui

préciser.....

V Evolution :

Issue de la toxidermie /____/ 1= guéri sans séquelles 2= guéri avec séquelles

3= Décès 4= perdu de vue

Merci

XV. 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'honoraire.

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 des mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de patrie ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le secret absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

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

Je le jure