

Ministère de l'Éducation Nationale

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi



U.S.T.T.B



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

Faculté de Pharmacie

Année universitaire : 2017 - 2018

Thèse n° :...../.....

FAPH

Thèse

**Effets secondaires des antirétroviraux
rapportés au cours du traitement
antirétroviral dans le service de médecine
interne du CHU Point G**

Présentée et soutenue publiquement le 12/01/2019 devant la Faculté de
Pharmacie par

M. BATA-BORY Cédric Abdoul Fawoaz

Pour l'obtention du grade de
Docteur en Pharmacie (DIPLOME D'ETAT)

Président : **Pr. Boubacar TRAORE**
Membre : **Dr. Djibril SY**
Codirecteur : **Dr. MENTA Djénébou TRAORE**
Directeur : **Pr. Abdel Kader TRAORE**

**LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS
ENSEIGNANT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE ANNEE
UNIVERSITAIRE 2017-2018.**

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE, Professeur

VICE-DOYEN : M. Ababacar MAIGA, Professeur

SECRÉTAIRE PRINCIPAL : M. Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

AGENT COMPTABLE : M. Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances.

LES PROFESSEURS HONORAIRES

M. Boubacar	Sidiki CISSE	Toxicologie
M. Mahamadou	CISSE	Biologie
M. Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
M.Souleymane	DIALLO	Bactériologie, Virologie
M.Kaourou	GOUCOURE	Physiologie
M. Boulkassoum	HAÏDARA	Législation
M. Moussa	HARAMA	Chimie Organique (décédé)
M. Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
M. Alou A.	KEÏTA	Galénique
M. Mamadou	KONE	Physiologie
M. Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
M. Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
M. Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
M. Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Mounirou	BABY	Hématologie
M. Bakary M.	CISSE	Biochimie
M. Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
M. Alassane	DICKO	Santé Publique
M. Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
M. Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
M. Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

M. Flabou	BOUGOUDOOGO	Bactériologie-Virologie
M. Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Généraliste
M. Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
M. Akory	Ag IKNANE	Santé Publique/Nutrition
M. Bourèma	KOURIBA	Immunologie, Chef de DER
M. Ousmane	TOURE	Santé Publique/ Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

M.Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
M. Charles	ARAMA	Immunologie
M.Boubacar	Tiétié	BISSAN Biologie clinique

M.Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
Mme.Djénèba Koumba	DIABITAO	Biologie moléculaire
M.Laurent	DEMBELE	Biotechnologie microbienne
M.Klétigui Kasimir	DEMBELE	Biochimie clinique
M. Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
M.Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
M. Aldjouma	GUINDO	Hématologie
M. Ibrahima	GUINDO	Bactériologie Virologie
M. Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique/ Bio statistiques
Mme.Aminatou	KONE	Biologie Moléculaire
M.Birama Apho	LY	Santé publique
M.Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
M. Issaka	SAGARA	Santé Publique/ Bio statistiques
M.Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
M. Fanta	SANGHO	Santé publique
M. Mahamadou S.	SISSOKO	Santé Publique/ Biostatistiques

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

M. Djeneba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
M. Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
M. Souleymane	DAMA	Parasitologie entomologie med
M. Issa	DIARRA	Immunologie
M. Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique –Biologie végétale
Mme. Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
Mme Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
M. Oumar	GUINDO	Epidémiologie
M. Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé environnement
Mme. N'Deye Lailah Nina	KOITE	Nutrition
M.Yacouba	MAÏGA	Bio Statistique
M. Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
M. Oumar	SANGHO	Epidémiologie
M. Diakaridja	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
M. Saïbou	MAÏGA	Législation
Mme.Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Néant

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

M. Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
M. Bakary M.	CISSE	Galénique
M. Yaya	COULIBALY	Législation
M. Issa	COULIBALY	Gestion
Mme Balla F.	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
M.Hama Boubacar	MAÏGA	Galénique

M.Moussa	SANOGO	Gestion
Mme.Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

M. Seydou L	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
M. Antoine	DARA	Sciences Pharmaceutiques
M. Daouda L.	DEMBELE	Pharmacognosie
M. Adama	DENOU	Pharmacognosie
M. Sekou	DOUMBIA	Pharmacognosie
M. Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
Mme Assitan	KALOGA	Législation
M. Ahmed	MAÏGA	Législation
Mme Aïchata B. A.	MARIKO	Galénique
M. Aboubacar	SANGHO	Législation
M. Bourama	TRAORE	Législation
M. Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
M. Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
Mme Aminata T.	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
M. Mohamed dit S.	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique
M. Benoit	Yaranga KOUMARE	Chimie Analytique
M. Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

M Sékou	BAH	Pharmacologie, Chef de DER
---------	-----	----------------------------

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

M. Dominique P.	ARAMA	Pharmacie Clinique
M. Mody	CISSE	Chimie Thérapeutique
M. Tidiane	DIALLO	Toxicologie
M. Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

M. Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
Mme Dalaye B.	COULIBALY	Chimie Analytique
M. Blaise	DACKOOU	Chimie Analytique
Mme Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
M. Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
M. Abdourahamane	DIARA	Toxicologie Bromatologie
M. Aiguerou dit A.	GUINDO	Pharmacologie
M. Madani	MARIKO	Chimie Analytique
M. Mohamed E. B.	NACO	Chimie Analytique
M. Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
M. Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

M. Hamadou A. TOURE Bromatologie

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Moctar DIALLO Biologie / Chef de DER
 M. Cheick F TRAORE Biologie/ Entomologie
 M.Mamadou TRAORE Génétique

2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

M.Lassana DOUMBIA Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

M. Abdoulaye KANTE Anatomie
 M. Boureima KELLY Physiologie Médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

M. Seydou SIMBO DIAKITE Chimie Organique
 M. Modibo DIALLO Galénique
 M.Moussa KONE Chimie organique
 M. Massiriba KONE Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

M. Cheick O. BAGAYOKO Informatique
 M. Babou BA Anatomie
 M. Adourahamane COULIBALY Anthropologie Médicale
 M. Souleymane COULIBALY Psychologie de la Santé
 M. Bouba DIARRA Bactériologie
 M. Modibo DIARRA Nutrition
 M. Moussa I DIARRA Biophysique
 M. Babacar DIOP Chimie
 M. Atimé DJIMDE Bromatologie
 M. Yaya KANE Galénique
 M. Boubacar KANTE Galénique
 M. Aboubakary MAÏGA Chimie organique
 M. Massambou SACKO SCMP/SIM
 M. Modibo SANGARE Anglais
 M. Sidi B. SISSOKO Histologie-Embryologie
 Mme Fatoumata SOKONA Hygiène du Milieu
 M. Fana TANGARA Maths
 M. Abdel K. TRAORE Pathologies Médicales
 M. Boubacar ZIBEÏROU Physique



**DEDICACES &
REMERCIEMENTS**

DEDICACES

Au nom de Dieu Le Tout puissant, le Tout et Très Miséricordieux !

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

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

Je dédie ce travail à.....✍

Mon père : BORI YERIMA BATA BIO MOULAY, le courageux et l'honnête. C'est un jour pour moi de reconnaître tous les bienfaits que tu m'as fait. Toi qui a guidé mon éducation, toi qui m'a transmis le gout du travail bien fait. Grace à tes nombreux sacrifices je n'ai jamais manqué de rien, je le reconnais. Je suis aujourd'hui ce que tu as voulu que je sois, je t'en remercie vivement. Je souhaite et je le ferais durant le reste de ma vie de ne pas te déshonorer, être toujours la fierté de la famille. Que ce travail réponde à toutes tes aspirations

Je ne pourrais jamais te remercier comme cela se doit. Je prie toujours que le bon Dieu te donne longue vie et qu'il te comble de ses grâces.

Ma mère : SANT'ANNA ODILE VALERIE, merci pour cette grâce que tu m'as accordée en ayant une mère comme toi. Tu ne cesses de prier pour voir tous tes enfants réussir. Aujourd'hui les mots me manquent pour qualifier toute l'affection que je garde pour toi. Merci pour ton amour, ta patience et tes prières.

Mes sœurs et frère : Ombretta, Pamela, et Kevin ; merci pour votre soutien. Recevez ici toute ma gratitude. Votre joie de vivre me comble de bonheur. Merci pour vos prières

Ma tante : Mme TABE AZARATHOU née BORI BATA. Plus qu'une tante je t'ai toujours considéré comme ma deuxième maman. Grace à tes nombreuses

qualités, tu as sue me fournir l'éducation qu'il faut pour être l'homme que je suis aujourd'hui. Merci pour ta patience, ta détermination à me voir réussir. Les mots me manquent pour exprimer tout l'amour que j'ai pour toi. Merci d'être toujours présente pour moi, merci pour tes prières. Ce travail est le tien.

***A ma Grande mère KAKORE Maïmounatou,** comme un grand arbre tu ne cesses de protéger et de veiller sur nous. Nous ne pourrions trouver les mots pour exprimer ta grandeur. Nous te disons juste merci.*

***Mon tuteur : MOHAMED CHABI TALATA.** Ta patience et l'amour du prochain sont les deux 1^{ères} qualités qui me viennent à l'esprit quand je pense à toi. Nous avons fait du chemin, mais ce chemin n'aurait été abordable sans toi. Je ne pourrais trouver les mots nécessaires pour te rendre hommage et te remercier pour toute cette réalisation. Ici au Mali tu es et resteras mon père. Merci pour tout.*

REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui de près ou de loin nous ont aidés à la réalisation de ce travail particulièrement✍

A ma belle-mère NASSIROU Ramata : pour son soutien constant. Ce travail est aussi le tien et trouves en lui, l'expression de ma profonde gratitude.

A ma cousine et mes cousins TABE LAFIA : feu Taofick, Jawal, Saleck et Nawal. Merci pour le soutien que vous n'avez jamais cessé de m'apporter. Une pensée pour toi notre Grand frère Taofick, tu nous as quitté trop tôt. Mais tant que dans le lit du Niger couleront ses eaux, dans nos cœurs tu vivras pour toujours.

A ma Tante Salamatou BORI BATA et ses enfants : je ne cesserai de vous remercier pour votre soutien sans faille. Que le tout puissant ALLAH ne cesse de vous bénir.

A Mlle Bouraïma Maridyath : Si on m'avait dit un jour au collège qu'on sera ami, je ne l'aurai pas cru. Seul Dieu sait faire ses choses. Tu restes l'une des belles personnes dans ma vie. Merci pour ton soutien. Plus qu'une amie, tu resteras pour moi une sœur Tu pourras toujours compter sur moi.

A la 10^{ème} promotion du numerus clausus : ce fut un plaisir pour moi d'avoir eu à partager ces années à vos côtés. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Que le bon Dieu nous accorde le meilleur.

A l'AEESBM : plus qu'une communauté, vous êtes pour moi une famille. Merci pour ces moments. Merci pour la confiance que vous avez placée en moi pour vous guider durant toute une année. Je garderais toujours l'espoir de voir cette famille s'agrandir et réaliser de belles choses.

A Mlle BADA Annick : les mots ne peuvent exprimer ma reconnaissance pour cette amitié dont tu me fais part. Tu ne cesses d'être présente. Que le bon Dieu te le rende au centuple.

A Mlle BOLIDJA Faïza Magilda : je ne te remercierais jamais assez pour cette présence à mes côtés durant les moments difficiles. Ton grand cœur est un don du ciel. Que le bon Dieu te réserve le meilleur.

A la famille KODJO : merci pour votre soutien indéfectible. On reconnaît l'importance d'une personne par la qualité des actions que cette personne a dans notre vie.

Aux Membres du groupe SAMA : AMANI Corina, Souleyman SARE, Rachida BACKARY. Ces nuits de veilles et de révisions ont fini par payer. Ce fut un plaisir d'avoir traversé ces moments avec vous. Merci !

Au groupe P. : Fleur, Colombe, Nora, Morgane, Hamsa, Koudedia et spécialement Mlle *KOFFI Manuela* pour qui j'ai un amour sincère et profond, même si je ne le montre pas souvent.

Aux personnels du service de médecine interne du CHU Point G pour la collaboration.

A tous les participants de notre étude, à tous les malades du SIDA puisse l'espoir d'un vaccin contre le VIH ou un traitement efficace être une réalité pour le bonheur de tous.

A tous mes amis ; Fulbert, Fal, Evrard, Serge, Christophe, kamilath, Éric, Dodji, Abdoul, Jocelyn, Luzino, à tous ceux qui méritent d'être cités et qui ne l'ont pas été. Vous êtes pour nous non moins important. L'œuvre humaine étant imparfaite, nous vous prions de ne pas nous en tenir rigueur.



**HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY**

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Professeur Boubacar TRAORE

- ✪ **Professeur Titulaire en Parasitologie-Mycologie à la faculté de Pharmacie (FAPH)**
- ✪ **Doyen de la Faculté de Pharmacie**
- ✪ **Chef de l'unité Paludisme et grossesse**
- ✪ **Responsable du laboratoire immunogénétique (LIG) du Malaria Research and Training Center du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP)**

Cher maître,

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Vos qualités humaines, votre rigueur scientifique, votre amour du travail bien fait font de vous un formateur remarquable et apprécié de tous, vous faites la fierté du Mali.

Veillez recevoir ici cher maître, le témoignage de notre reconnaissance infinie.

A notre maître et juge

Le Docteur Djibril SY

- ✿ **Maître Assistant en Médecine Interne**
- ✿ **Diplômé en Médecine Gériatrique de l'université Rouen et de Paris VI en France**
- ✿ **Praticien Hospitalier au CHU du Point G**
- ✿ **Membre de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA)**
- ✿ **Ancien Interne des Hôpitaux de Bamako**

Cher maître,

Votre immense qualité humaine et professionnelle ne m'a pas laissé indifférent.

Votre courage, votre abord facile, votre sympathie, votre courtoisie, votre amitié profonde avec vos collaborateurs et élèves, la simplicité et l'estime qui vous caractérisent ont forcé notre admiration.

Cher maître soyez rassuré de notre profond respect.

A notre maître et co-directrice

Le Docteur MENTA Djénébou TRAORE

- ✪ **Spécialiste en médecine interne**
- ✪ **Membre de la Société Malienne de Médecine Interne**
- ✪ **Praticienne hospitalière au CHU du Point G**
- ✪ **Diplômée de l'université Paris 6 sur la prise en charge du VIH**
- ✪ **Diplômée de formation Post-Graduée en hépato- gastro-entérologie**
- ✪ **Maître Assistant en Médecine Interne à la FMOS**

Cher Maître,

Plus proche de nous, vous êtes pour nous un exemple de rigueur et d'amour du travail bien fait.

Votre disponibilité permanente, votre sens élevé d'humanisme et votre volonté affichée pour notre formation ont forcé notre estime.

Ce travail est le fruit du suivi sans relâche dont vous avez fait preuve à notre égard.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de thèse,

Le Professeur Abdel Kader TRAORE

- ✦ **Maître de conférences agrégé de la Faculté de médecine et d'odontostomatologie ;**
- ✦ **Spécialiste en Médecine Interne ;**
- ✦ **Praticien hospitalier au CHU du Point G**
- ✦ **Diplômé en Communication Scientifique, en Pédagogie Médicale et en Gestion/Evaluation des projets ;**
- ✦ **Point focal du Réseau en Afrique Francophone de Télémédecine (RAFT) et de l'Université Numérique Francophone Mondiale (UNFM) pour le Mali/centre d'Excellence et Télémédecine (CERTES)**

Cher maître,

C'est avec abnégation et le souci constant du travail bien fait que vous avez dirigé ce travail malgré vos multiples occupations.

Homme de vertus ; cher Maître, vous êtes et resterez un modèle à suivre

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

Puisse Allah vous accorder longue vie.



SIGLES & ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

3TC	: Lamuvidine
ABC	: Abacavir
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AES	: Accident d'exposition au sang
ALAT	: Alanine Amino Transférase
ARN	: Acide Ribonucléique
ARV	: Anti Rétroviraux
ATV	: Atazanavir
ATV/r	: Atazanavir/ritonavir
AZT	: Zidovudine
CD4	: Cluster of differentiation 4
CHU	: Centre hospitalier et universitaire
CISMA	: Conférence Internationale sur le Sida et les Maladies Sexuellement Transmissibles en Afrique
CPK	: Creatines phosphokinase
CV	: Charge virale
D4T	: Stavudine
DDC	: Zalcitabine
DDI	: Didanosine
EFV	: Efavirenz
HTA	: Hyper Tension Artérielle
ICASA	: International Conference on AIDS and Sexual Transmitted diseases in Africa
IDV	: Indinavir
IMAARV	: Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux
IMC	: Indice de masse corporelle
IN	: Inhibiteur nucléosidique
INNTI	: Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INRT	: Inhibiteur Nucléosidique de la réserve transcriptase
IP	: Inhibiteur de Protéase
IR	: Insuffisance Rénale
LPV/r	: Lopinavir/ritonavir
M	: Mois
M₁	: 1 ^{er} mois
M₂	: 2 ^{ème} mois
M₃	: 3 ^{ème} mois
NFS	: Numération Formule Sanguine
NFV	: Nelfinavir
NVP	: Névirapine
OMS	: Organisation mondiale de la Santé

PVVIH	: Personne Vivant avec le VIH
RTV	: Ritonavir
SIDA	: Syndrome de l'immunodéficience Acquise
SQV	: saquinavir
TDF	: Tenofovir
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
ZDV	: Zidovudine



**TABLES DES
ILLUSTRATIONS**

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Structure du VIH.....	4
Figure 2 : Classification et site d'action des antirétroviraux.....	5
Figure 3 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge	38
Figure 4 : Répartition des patients en fonction du sexe	39
Figure 5 : Répartition des patients en fonction de la profession.	39

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition en fonction de l'ethnie	40
Tableau II : Répartition en fonction de la situation matrimoniale.....	40
Tableau III : Répartition en fonction du type de VIH	40
Tableau IV : Répartition en fonction du délai d'apparition des effets secondaires	41
Tableau V : Répartition en fonction des effets secondaires neurologique.....	41
Tableau VI : Répartition en fonction des effets secondaires digestifs	42
Tableau VII : Répartition en fonction des effets secondaires cutanéomuqueux.....	43
Tableau VIII : Répartition en fonction des effets secondaires cardiovasculaires	43
Tableau IX : Répartition en fonction de la molécule incriminée.....	43
Tableau X : Répartition en fonction de la modification thérapeutique	44
Tableau XI : Répartition en fonction de l'évolution des effets secondaires	44



TABLES DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	3
Objectif général	3
Objectifs spécifiques.....	3
1. GENERALITES	4
1.1. Définition des ARV	5
1.2. Classification des ARV	5
1.2.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI).....	6
1.2.2. Les Inhibiteurs non nucléotidiques de la reverse transcriptase (INNRT) :.....	14
1.2.3. Les inhibiteurs de protéases (IP).....	17
1.2.4. Les nouvelles molécules	21
1.3. Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent au Mali .	22
1.3.1. Schémas thérapeutiques	23
1.3.2. Schémas de première ligne pour le VIH1	23
1.3.3. Schéma de deuxième ligne.....	24
1.3.4. Schéma de 3 ^{ème} ligne.....	25
1.4. Les effets secondaires	25
1.4.1. Effets secondaires digestifs :.....	26
1.4.2 Effets secondaires cutaneo-muqueux :.....	27
1.4.3 Effets secondaires neurologiques :.....	27
1.4.4 Effets secondaires hématologiques :.....	28
1.4.5 Effets secondaires néphro-urologiques :.....	28
1.4.6. Effets secondaires métaboliques :.....	28
1.4.7. Atteintes osseuses :	30
2. METHODOLOGIE	31
3. RESULTATS	38
3.1. Données sociodémographiques	38
3.2. Données cliniques : Description des différents types d'effets secondaires	40
3.3. Analyse des molécules incriminées	43
4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	45
4.1. Contraintes de l'étude	45
4.2. Le type de VIH	45
4.3. Le protocole thérapeutique	45

4.4. Fréquences des effets secondaires liés aux ARV	46
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	48
Conclusion	48
Recommandations	49
REFERENCES	50
ANNEXES	52
Fiche d'enquête.....	52
Fiche signalétique	55
Data sheet	56



INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus qui s'attaque aux cellules du système immunitaire et les détruit ou les rend inefficaces. Aux premiers stades de l'infection, le sujet ne présente pas de symptômes. Cependant, l'évolution de l'infection entraîne un affaiblissement du système immunitaire et une vulnérabilité accrue aux infections opportunistes [1].

Le Virus d'immunodéficience humaine (VIH) est encore aujourd'hui la cause d'une des grandes pandémies de notre ère.

On estime à 36,9 millions le nombre de personnes vivantes avec le VIH en 2017 ; dont 35,1 millions d'adultes et 1,8 millions d'enfants (moins de 15ans) [2].

Les premières expériences de monothérapie et de bithérapie antirétrovirales ont montré une efficacité de courte durée. Ce n'est qu'à partir de 1996 que l'association de plusieurs molécules de classes différentes a suscité un grand espoir pour les malades et pour les praticiens [3].

En juin 2017, près de 20,9 millions de personnes vivantes avec le VIH dans le monde accédaient à un traitement antirétroviral, contre 17,1 millions en 2015 et 7,7 millions en 2010. En Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale en 2016 ce sont 2,1 millions de personnes qui ont accès à un traitement antirétroviral, soit 35% de toutes les personnes vivantes avec le VIH dans ces régions de l'Afrique [1].

Bien que ce traitement ait bouleversé le pronostic de l'infection par le VIH, il est à l'origine d'effets secondaires considérable à court ou à long terme, parfois même grave [4].

Depuis 2001, des efforts remarquables ont été réalisés par le gouvernement Malien dans la prise en charge des patients vivants avec le VIH/SIDA en vue de l'amélioration de la qualité de vie des patients [5].

Au MALI, les résultats de la dernière étude de séroprévalence de (EDSM 5) l'infection VIH en 2012 ont montrés une baisse du taux de prévalence de VIH/SIDA de 1,3 % à 1,1 % chez les personnes âgées de 15 à 49 ans faisant du Mali un pays à épidémie généralisée du VIH à prévalence basse avec tendance à la stabilisation [6].

Malgré le succès de ces thérapies, les patients sont exposés aux toxicités des molécules antirétrovirales ; comme les complications neuromusculaires, digestifs, métabolique et autres.

Des études antérieures sur les effets secondaires ont été déjà réalisées au Mali en 2014 [7].

Toutefois à partir de cette date, nous disposons d'aucunes données probantes récentes dans le service de médecine interne du CHU du Point G ; ce qui nous a amené à analyser dans ce travail les effets secondaires rapportés au cours du traitement par les antirétroviraux lors des premiers jours du traitement.



OBJECTIFS

OBJECTIFS

Objectif général

Evaluer les effets secondaires des antirétroviraux des patients immunodéprimés au VIH dans le service de médecine interne du CHU point G.

Objectifs spécifiques

- Déterminer le délai d'apparition des effets secondaires dû aux Antirétroviraux (ARV)
- Déterminer la nature des effets secondaires dus aux ARV
- Déterminer l'évolution de ses effets secondaires dus aux ARV
- Identifier les molécules ou les combinaisons de médicaments incriminées.



GENERALITES

1. GENERALITES

1.1. Le virus et sa structure : [23]

Le VIH est un virus enveloppé à ARN, de type rétrovirus. Sont retrouvés chez l'homme deux types de VIH : le VIH1 et le VIH2.

- Le VIH-1 est de loin le plus répandu, est présent dans le monde entier ;
- le VIH-2, plus rare, est essentiellement localisé en Afrique de l'Ouest.
- Pour la prise en charge des PVVIH, il est important de différencier les infections à VIH-1 et à VIH-2 car les 2 virus n'ont pas la même virulence ni la même sensibilité aux ARV :
 - le VIH-1 est plus virulent que le VIH-2 car il se multiplie plus rapidement : il se transmet plus facilement, la durée d'incubation de l'infection est plus courte et, en l'absence de traitement, l'infection évolue plus vite vers le stade SIDA ;
 - le VIH-1 est naturellement sensible aux INNTI alors que le VIH-2 ne l'est pas.

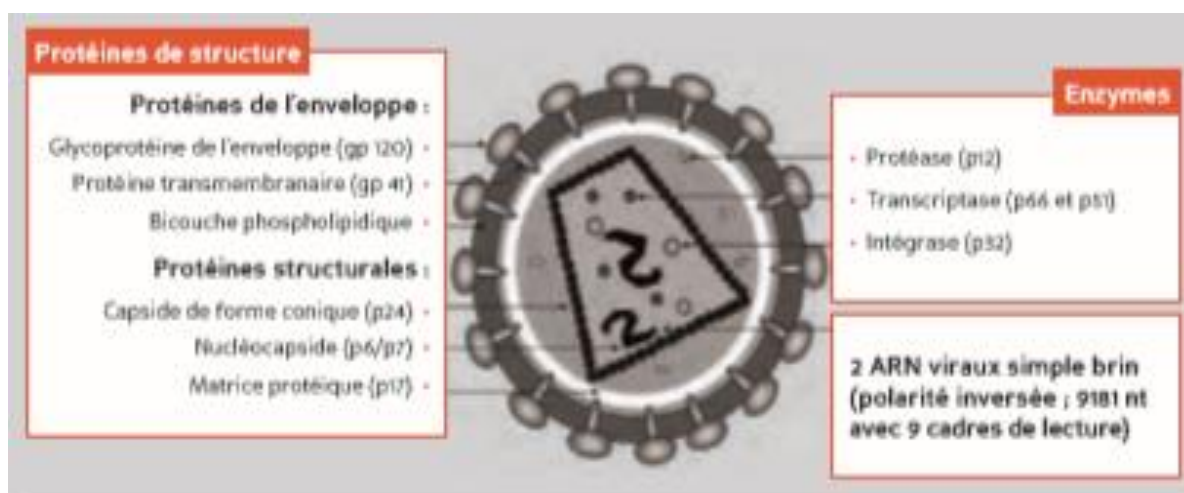


Figure 1 : Structure du VIH.

Les 3 éléments principaux du VIH sont :

- une enveloppe externe ;
- 3 enzymes virales indispensables à sa réplication, qui sont des cibles pour les traitements (transcriptase inverse, intégrase, protéase) (voir Module 5) ;
- son patrimoine génétique sous forme d'ARN

1.1. Définition des ARV

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

1.2. Classification des ARV

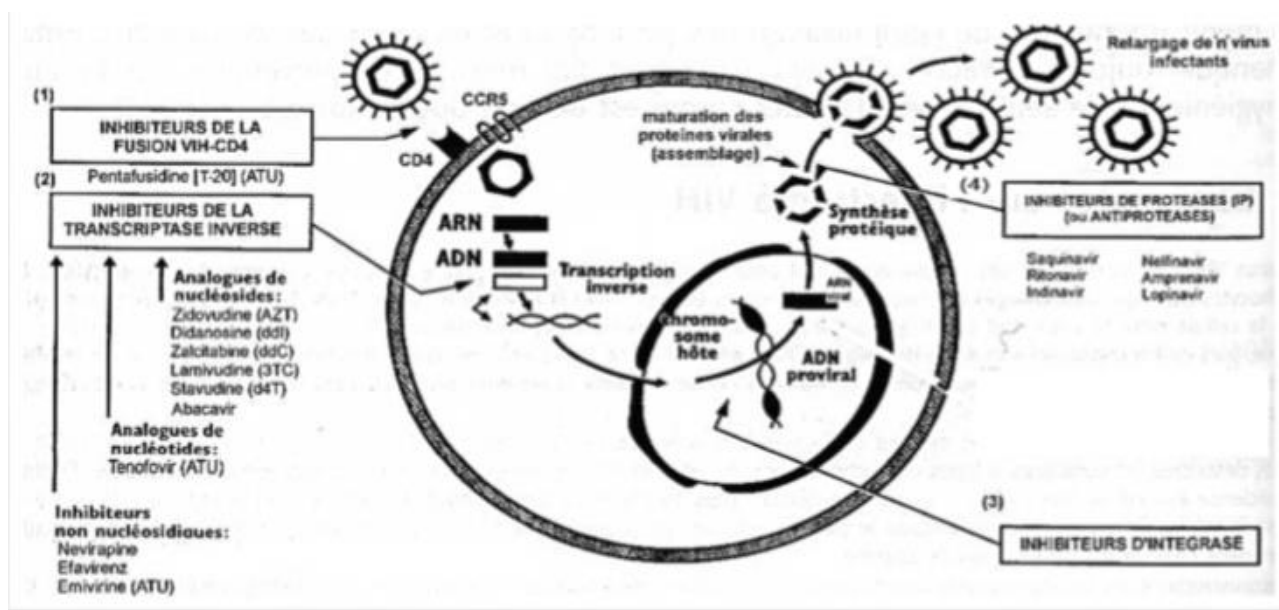


Figure 2 : Classification et site d'action des antirétroviraux.

1.2.1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)

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

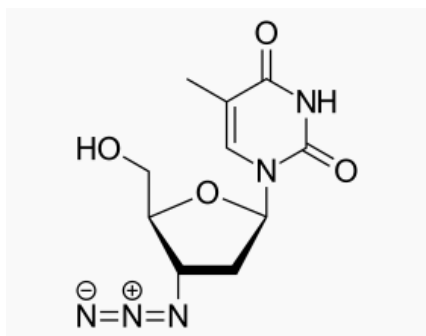
1.2.1.1. Les Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la reverse transcriptase (INRT)

Les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la reverse transcriptase (INRT) sont des prodrogues d'analogues des substrats de l'enzyme. Seuls leurs dérivés triphosphorylés dans la cellule sont actifs. Le ténofovir est l'unique représentant des analogues nucléotidiques, il est diphosphorylé par la cellule. La biodisponibilité des INRT est en général bonne (excepté pour le ténofovir, pour lequel des artifices chimique et galénique tendent à l'améliorer). Ils sont peu fixés aux protéines plasmatiques et éliminés dans les urines sous forme inchangée, sauf la zidovudine et l'abacavir qui sont en partie glucuronocconjugués et la didanosine éliminée pour partie en hypoxanthine. Tous les INRT sauf la zidovudine et la stavudine ont des caractéristiques pharmacocinétiques leur permettant d'être administrés en une prise par jour [21]

Les différentes molécules disponibles sont :

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

↳ Zidovudine (AZT)



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

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

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

Indications :

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

Posologie :

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

Effets indésirables :

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

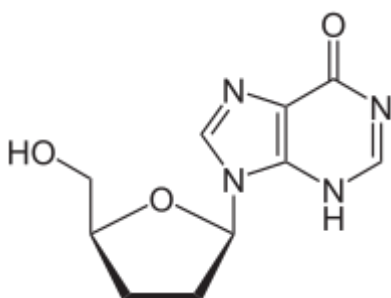
La lipodystrophie est parfois observée, une anémie et une neutropénie sont observées ainsi qu'une hypertrichose ciliaire.

- **Biologiques** : la toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : L'anémie et la leucopénie à type de neutropénie. Elle est dose dépendante et s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux de lymphocytes CD4+ est inférieur à 100/mm³ ou lorsqu'il existe les troubles médullaires préexistants. Un hémogramme de contrôle est alors recommandé au cours du traitement.

Contre-indications :

- Allergie à la zidovudine ;
- Troubles hématologiques sévères.

➤ **Didanosine : (DDI)**



C'est un analogue nucléosidique précurseur de la didéoxyadénosine.

Présentations :

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

Indications :

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

Posologie :

250 mg quel que soit le poids chez l'adulte.

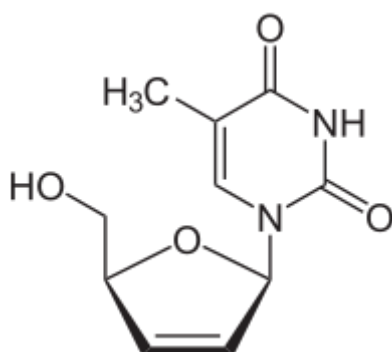
Effets indésirables :

- **Cliniques** : diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, mitochondropathie observée après un traitement très varié (asthénie, perte de poids, hépatite, pancréatite, neuropathie périphérique).
- **Biologiques** : altération de la fonction hépatique ; hyper uricémie ; élévation des amylases et des lipases sériques, augmentation des transaminases.

Contre-indications :

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

↳ Stavudine (D4T) :



Présentations :

- Gélule à 15 mg, à 20 mg à 30 mg, à 40 mg, boîte de 60 gélules ;
- Poudre pour solution orale à 1 mg/ml, flacon de 200 ml. Indications :
- Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 mois.

Posologie recommandée :

30 mg quel que soit le poids deux fois/jour chez l'adulte.

Effets indésirables :

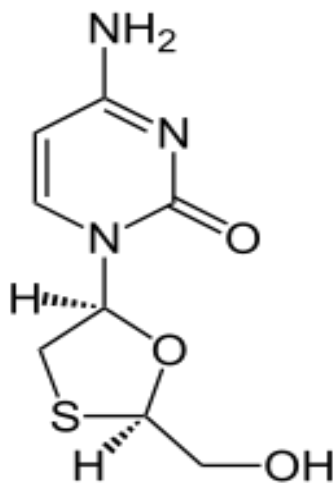
- **Cliniques** : neuropathies périphériques dose dépendante (15 à 20%)
pancréatite (2 à 3%), nausées, diarrhée, douleurs abdominales, des
manifestations variées : asthénie, hépatite, pancréatite ou autres.
- **Biologiques** : augmentation des aminotransférases, neutropénie et
thrombopénie.

NB : Cependant il a été retiré due à sa toxicité neurologique.

Contre-indications :

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

↳ Lamivudine (3TC) :



C'est un analogue nucléosidique de la cytidine.

Présentations :

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

Indications :

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

Posologie recommandée :

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

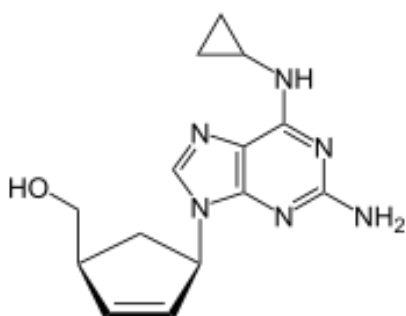
Effets indésirables : la lamivudine est en général bien tolérée.

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

Contre-indications :

Allergie connue à l'un des constituants.

↳ **Abacavir: (ABC)**



C'est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

Présentations :

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

Indication :

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

Posologie recommandée :

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

Effets indésirables :

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

Contre-indications :

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

↪ **Association Zidovudine/Lamivudine:**

Présentation :

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

Indication :

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

Posologie recommandée :

1 comprimé toutes les 12 heures.

↳ **Association Lamivudine/Stavudine/Nevirapine :**

Présentation :

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

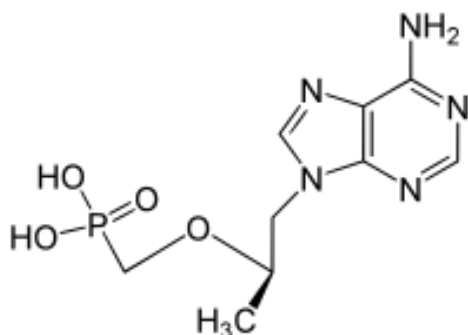
Indication :

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

Posologie recommandée :

1 comprimé toutes les 12 heures.

↳ **Tenofovir (TDF) :** inhibiteur nucléotidique



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

Présentation :

Comprimé dosé à 300 mg.

Indication :

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

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

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

Effets indésirables : troubles gastro-intestinaux minimes ; Hypophosphatémie, toxicité rénale.

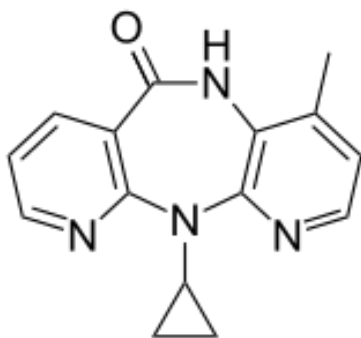
1.2.2. Les Inhibiteurs non nucléotidiques de la reverse transcriptase (INNRT) :

Ce sont des inhibiteurs très puissants et sélectifs de la transcriptase inverse du VIH ; ils sont inactifs sur le VIH2 et le VIH1 du groupe O. Les INNRT inhibent la transcriptase de façon compétitive en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Les (INNRT) sont des inhibiteurs allostériques qui ont pour principales caractéristiques d'avoir une demi-vie prolongée (> 25 heures), d'être éliminés par les cytochromes P450 (CYP) hépatiques et de posséder des propriétés inductrices enzymatiques.

Les différentes molécules :

- La Névirapine (NVP)
- L'Efavirenz (EFV)
- Etravirine (ETV)
- La Delavirdine (DLV)

↳ **Nevirapine :**



C'est un dérivé de la dipyridodiazépinone.

Présentations :

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

Indications :

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

Posologie :

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

Effets indésirables :

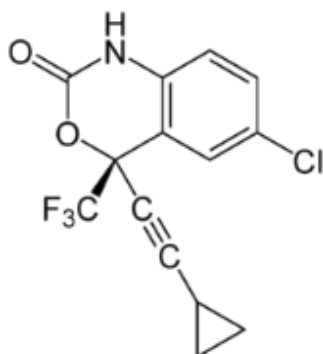
- **Cliniques** : rash, éruptions cutanées, syndrome de Lyell, troubles digestifs.
- **Biologiques** : dysfonctionnement hépatique dans les 6 premiers mois.

Contre-indications :

- Allergie connue à l'un des constituants ;

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

↳ **Efavirenz (EFV) :**



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

Présentations :

- Gélules à 50 mg, boîte de 30 gélules ;
- Gélules à 100 mg, boîte de 30 gélules ;
- Gélules à 200 mg, boîte de 90 gélules.

Indication :

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

Posologie :

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

Effets indésirables :

- **Cliniques** : Eruptions cutanées cédant généralement avec la poursuite du traitement, trouble du sommeil, troubles digestifs, troubles neuropsychiatriques.
- **Biologiques** : Elévation des aminotransférases et du cholestérol total.

Contre-indications :

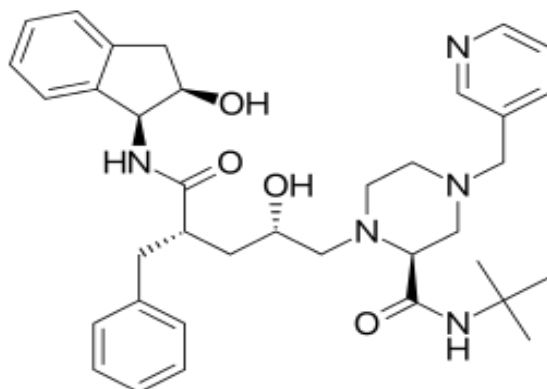
- L'allergie connue à l'un des constituants du médicament ;
- Saquinavir ;
- L'allaitement.

1.2.3. Les inhibiteurs de protéases (IP)

Ils agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase. Les IP actuellement disponibles sont des peptidomimétiques qui se lient compétitivement sur le site de la protéase. L'inhibition de cette étape clé de la réplication virale conduit à la production de virions défectifs, qui sont incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu. Ils se composent de :

- L'Indinavir (IDV)
- Le Ritonavir (RTV)
- Le Saquinavir (SQV)
- Le Nelfinavir (NFV)
- Lopinavir / ritonavir (LPV/RTV)

↳ Indinavir (IDV)



Présentations :

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

Indications :

Infection à VIH de l'adulte.

Posologie :

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

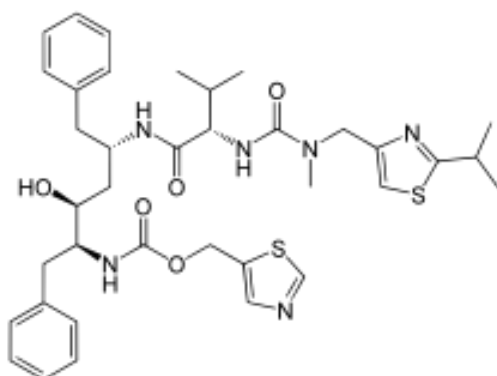
Effets indésirables :

- **Cliniques** : Troubles digestifs à type de nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, céphalée, asthénie, sécheresse de la peau, lithiases des voies urinaires.
- **Biologiques** : Une augmentation des aminotransférases, du cholestérol, des triglycérides et de la bilirubinémie non conjuguée.

Contre-indications :

- Grossesse et allaitement ;
- Insuffisance hépatique.

↳ Ritonavir : (RTV)



Présentations :

Gélule à 100 mg ; solution buvable à 80 mg.

Indications :

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

Posologie :

- Doses croissantes les 14 premiers jours ;
 - 1 gélule 2 fois/jour à jeun ou au cour d'un repas léger.
 - Enfant : 250 mg / ml ; 2 fois /jour et augmenter de 50 mg tous les 2 à 3 jours jusqu'à 700 mg/ ml 2/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le Ritonavir peut être << boosté >> par un autre IP. Ceci permet une diminution du nombre de prises, de comprimés et une action plus efficace. Exemple : Ritonavir + Lopinavir (Kaletra)

Effets indésirables :

- **Cliniques :**

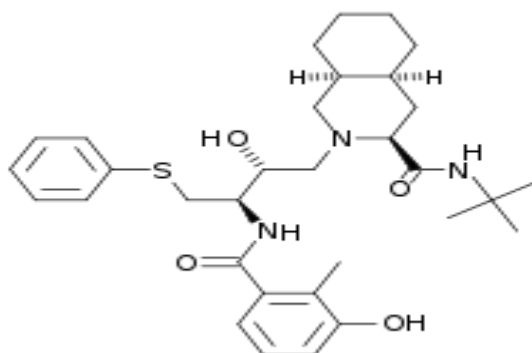
- Troubles digestifs à type de nausée, vomissement, diarrhées, douleur abdominale
- Troubles neurologiques à type de paresthésie péri-buccale, neuropathies périphériques.

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

Contre-indications :

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

↳ Nelfinavir :(NFV)



Présentations :

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

Indications :

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

Posologie :

Adulte : 750 mg 3 fois /jour ;

Effets indésirables :

- **Cliniques** : Diarrhée, nausée, vomissement.
- **Biologiques** : Elévation des transaminases et CPK, hyperglycémie.

Contre-indications :

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

Autres IP

- Amprénavir
- Lopinavir
- Atazanavir
- Fosamprenavir

1.2.4. Les nouvelles molécules

On distingue :

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

1.3. Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux ayant une AMM ou ATU en 2008 [21-22]

	F (p. 100)	T _{max} (h)	Fp (p. 100)	Élimination	T _{1/2} (h)
Abacavir	75 (S)	1	49	< 5 p. 100 rein + enzymes hépatiques	0,8-1,5 (21 intracell.)
Didanosine	40 (A)	1	< 5	50 p. 100 rein	1-2 (15-20 intracell.)
Emtricitabine	90 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	9 (39 intracell.)
Lamivudine	80 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	2-3 (10-15 intracell.)
Stavudine	80 (S)	1	< 5	80 p. 100 rein	1-1,5 (3-5 intracell.)
Zidovudine	60 (S)	1	20	20 p. 100 rein + 80 p. 100 conjugaison	1-1,5 (3-5 intracell.)
Ténofovir	40 (R)	2-3	< 10	80 p. 100 rein	14 (> 60 intracell.)
Efavirenz	50 (S)	2-5	99,5	< 1 p. 100 rein + CYP2B6	50
Névirapine	90 (S)	4	60	< 15 p. 100 rein + CYP2B6 + 3A4	25-30
Étravirine (ATU)	ND	4	99,9	< 1 p. 100 rein + CYP3A + CYP2C	30-40
Amprénavir ⁽¹⁾	30-90 (S)	2	90	< 5 p. 100 rein + CYP3A	7-12
Atazanavir	ND (R)	2	86	< 10 p. 100 rein + CYP3A	7
Darunavir	ND (R)	1-4	94	< 5 p. 100 rein + CYP3A	10-15
Indinavir	60 (A)	1	60	10 p. 100 rein + CYP3A	1,5-2
Lopinavir/r	ND (R)	5	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	5-6
Ritonavir	70 (R)	3	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	3-5
Saquinavir	4-10 (R)	1-2	97	< 5 p. 100 rein + CYP3A	5
Tipranavir	ND (R)	3	99	< 5 p. 100 rein + CYP3A	6 (dose unique)
Enfuvirtide	70 (voie SC)	7	97	Peptidases → acides aminés	3-8
Maraviroc	25-35 p. 100 (S)	2	76	25 p. 100 rein + CYP3A	13
Raltégravir	ND (R)	3	83	< 5 p. 100 rein + UGT1A1	9

F : biodisponibilité ; T_{max} : temps d'obtention du pic plasmatique ; fp : fixation aux protéines plasmatiques ; T_{1/2} : demi-vie ; S : repas sans effet cliniquement significatif ; R : le repas augmente la biodisponibilité, A : à jeun (le repas diminue la biodisponibilité) ; intra- cell. : dérivé triphosphorylé intracellulaire. ND : non déterminé.

(1) Après administration de fosamprenavir, l'amprénavir est retrouvé dans la circulation systémique.

1.3. Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent au Mali [6]

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

- ➔ Symptomatiques ;
- ➔ Ayant un taux de CD4 inférieur ou égale à 500 cellules par millimètre cube.

1.3.1. Schémas thérapeutiques

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

1.3.2. Schémas de première ligne pour le VIH1

Il associe deux Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Le régime préférentiel en première intention est le suivant :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)400

Les schémas alternatifs suivants sont possibles :

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

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

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Schéma de première ligne pour le VIH-2 ou co-infection VIH-1+VIH-2 ou VIH-1 du groupe O :

Le choix thérapeutique exclu les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur le VUH-1 du 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 3INTI :

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

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

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)

1.3.3. Schéma de deuxième ligne

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

2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques + 1 inhibiteur de protéase boostée

Les IP préférentiels sont : **Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), Atazanavir/Ritonavir (ATV/r)**

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

INTI	IP
Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) +	LPV/r ou ATV/r ou DRV/r
Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) +	
Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) +	
Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) +	

1.3.4. Schéma de 3^{ème} ligne

Les patients en échec virologique de 2^{ème} ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotype de résistance.

Darunovir/Ritonavir (DRV/r) + Raltégravir (RAL) +/- 1-2 INTI

Darunovir/ Ritonavir (DRV/r) + 2 INTI +/- INNTI

1.4. Les effets secondaires

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

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

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

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

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

- Le délai de mise en route des traitements ;
- Le débat sur les traitements séquentiels ;
- La prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement de

l'histoire << virale >>, mais aussi les antécédents métaboliques et de ces facteurs de risque cardiovasculaire du patient [10 - 11].

On distingue :

- Les effets secondaires digestifs ;
- Les effets secondaires cutaneo muqueux ;
- Les effets secondaires neurologiques ;
- Les effets secondaires hématologiques ;
- Les effets secondaires néphro-Urologiques ;
- Les effets secondaires métaboliques ;
- Les atteintes osseuses.

1.4.1. Effets secondaires digestifs :

Ils sont les plus fréquents et précoces [10 - 11].

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

Conduite à tenir :

Eliminer d'abord d'autres causes de nausées et vomissements.

Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement.

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

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

Conduites à tenir :

Eliminer d'abord d'autres causes de diarrhée.

Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement.

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

- ➔ Douleurs abdominales : peuvent être dues à une pancréatite. Les médicaments en cause sont : la DDI, le ritonavir, la d4T et la DDC. Sa

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

Conduite à tenir : changer la ou les molécules incriminées.

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

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

1.4.2 Effets secondaires cutaneo-muqueux :

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

Conduite à tenir : maintenir une hydratation suffisante.

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

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

[10 - 11]

1.4.3 Effets secondaires neurologiques :

□ Les manifestations centrales : elles sont à type de vertiges, trouble du sommeil, cauchemars, altération de la concentration et de la mémoire, hallucinations. Ils sont dus le plus souvent à l'éfavirenz.

Conduite à tenir : dans les cas mineurs, il faut continuer le traitement sous surveillance. Ces effets dépassent rarement les quatre premières semaines.

L'arrêt du traitement s'impose dans les cas sévères.

- ➔ Neuropathies périphériques : elles sont souvent fréquentes entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois du traitement et peuvent persister et devenir invalidantes. Elles sont sensitivomotrices ascendantes, symétriques. La d4T, la DDI et la DDC en sont les plus grandes pourvo-yeuses.

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

1.4.4 Effets secondaires hématologiques :

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

Ils se manifestent en général par :

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

Conduite à tenir : arrêter le médicament incriminé. La transfusion est recommandée dans les cas sévères [11 - 12].

1.4.5 Effets secondaires néphro-urologiques :

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

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

- ➔ Néphrite interstitielle : elle peut être induite par l'AZT, ou le TDF

1.4.6. Effets secondaires métaboliques :

Anomalie de la répartition des graisses.

Ils apparaissent en général après plusieurs mois de traitement.

- ➔ Lipodystrophie : Les médicaments responsables sont les IP, d4T, l'AZT et la DDI. Les atteintes ne sont pas influencées par les règles hygiéno-diététiques. Elle semble rare chez la race noire. Il y a deux formes cliniques :

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

Lipohypertrophie : abdomen, dos, sein, viscères.

Conduite à tenir :

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

Remplacer d4T par ABC en cas d'hypertrophie ;

Chirurgie esthétique ;

- ➔ Troubles glucidiques : Les IP sont les plus incriminés.

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

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

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

Conduite à tenir :

- Adopter un régime hypocalorique et associer les fibrates ;
- Faire de l'exercice physique ;
- Eviter le tabac et l'alcool [13].

- ➔ L'acidose lactique : Elle est une complication rare, mais extrêmement sévère des traitements par les INRT [14].

Elle est une altération du catabolisme glucidique vers l'acide lactique par obstruction du cycle de Krebs. Le tableau clinique comprend souvent des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées conduisant à une altération de l'état général avec dyspnée et défaillance multi viscérale (cardiaque, rénale, hépatique, ou neurologique). Dans ces acidoses lactiques sévères, la valeur du taux de lactate se situe au-delà de 5 mmol/l et le pH est inférieur à 7,37mmol /l.

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

1.4.7. Atteintes osseuses :

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

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

Conduites à tenir :

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



METHODOLOGIE

2. METHODOLOGIE

2.1. Lieu de l'étude :

Notre étude a été réalisée dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire du Point G (CHU Point G).

2.1.1. Le CHU du Point G

Le CHU du Point, G jadis appelé Hôpital National du Point G, est l'une des 5 (cinq) structures hospitalières nationales de 3ème référence de la ville de Bamako, capitale politique du Mali, avec le CHU de Gabriel TOURÉ, le C.H.U I.O.T.A, le C.H.U.O.S et l'Hôpital du Mali, est situé en commune III du district. Il emploie 700 personnes environ et est géré par 3 (trois) organes :

- ✓ Un conseil d'administration
- ✓ Une direction générale
- ✓ Un comité de gestion

La structure est dotée de 3 missions :

- Mission de soins
- Mission de formation
- Mission de recherche

La dénomination du « G » est une terminologie topographique (géodésique) 'G' ; il s'agit du niveau par rapport à la mer à Dakar (SÉNÉGAL) appliqué à la colline sur laquelle est situé le CHU dont la construction remonte à 1906.

Il fut fonctionnel en 1912 sous l'administration de médecins militaires relevant de la section mixte des médecins et infirmiers coloniaux basés à Dakar.

Érigé en hôpital en 1959, il bénéficie du statut d'établissement public à caractère administratif (E.P.A) doté de personnalité morale et de l'autonomie financière en 1992 suivant la loi n° 92.025/A.N.R.M. du 05 décembre 1992.

En 2006, à l'occasion des cérémonies marquant le centenaire de l'hôpital, le ministre de la santé, dans son allocution a souligné que dans le cadre du renforcement des capacités, l'hôpital du Point G devra signer la convention hospitalo-universitaire lui donnant ainsi son statut de CHU avec le personnel bi appartenant et le recrutement des internes par voie de concours [13].



Photo 1 : Sortie à gauche et Entrée à droite du CHU du point

Géographiquement, le CHU est bâti sur 25 hectares de superficie et sur une colline située au Nord de la ville de Bamako, à 8 Kilomètres du centre-ville, opposée à la colline de Koulouba et sur la route de Kati, rendant ainsi son accès assez difficile. Il compte 17 services (médecine, plateau technique, imagerie et chirurgie comprise).

2.1.2. Le service de Médecine Interne

Le service de Médecine Interne fait partie des 10 services médicaux que compte le CHU Point G (Cardiologie, Gynécologie Obstétrique, Hématologie Oncologie, Maladies Infectieuses, Neurologie, Néphrologie, Pneumologie, Rhumatologie, psychiatrie, radiographie, laboratoire, anatomie pathologique, pharmacie hospitalière).

Le personnel est composé de médecins spécialistes en médecine interne, en hépato-gastro-entérologie, d'internes des hôpitaux, de médecins étudiants en

spécialisation de médecine interne, de thésards, d'infirmiers et de manœuvres ou GS. Ce service en forme de cuve (convexe en avant et concave en arrière) est limité au NORD par le central d'épuration des eaux usées du CHU, au SUD par la route bitumée le séparant des services de pneumologie et de cardiologie B, à l'EST par le service de psychiatrie et à l'OUEST par le service des Maladies Infectieuses et le centre de l'association des PV VIH.



Photo 2 : Vue d'ensemble de face convexe – Médecine Interne côté sud au bord de la route

Le service de médecine interne comprend 50 lits répartis en 5 unités :

❖ *Une unité de Diabétologie au Rez-de-chaussée avec 12 lits d'hospitalisation :*

- 4 salles de première catégorie
- 4 salles de deuxième catégorie de 2 lits (8 lits) chacune
- 3 salles de consultation = CES ; PV VIH et des Professeurs au couloir EST
- 1 bureau du major au couloir EST
- 1 salle des infirmiers au couloir NORD
- 1 salle des urgences de 2 lits au couloir EST
- 1 salle d'éducation diabétique complètement équipée au début du couloir EST

- 1 salle de connexion internet non équipée près de l'escalier en face de la porte principale
- 1 salle des GS ou techniciens de surface près de l'escalier en face de la porte principale
- 1 salle de pansement au couloir EST
- 2 toilettes repartis entre GS et malades accompagnants près de la porte principale au couloir NORD
- 1 petit magasin pour matériels de nettoyage près de la place dédiée à l'ascenseur
- A l'extrême EST du couloir, l'escalier secondaire se limitant au deuxième et dernier étage contrairement à l'escalier principal conduisant jusqu'au toit du bâtiment

❖ ***Une unité d'Endoscopie digestive équipée au Rez-de-chaussée***

- 1 salle de FOGD et de COLONOSCOPIE avec des matériels de dernière référence
- 1 salle d'ANORECTOSCOPIE
- 1 salle d'attente

❖ ***Une unité de Médecine Interne 1au premier étage (couloir EST) avec 18 lits dont 16 d'hospitalisation :***

- 8 salles de deuxième catégorie de 2 lits (16 lits) chacune
- 1 salle de réanimation non fonctionnelle de 2 lits
- 1 salle de pansements et des soins en face de cette dernière
- 1 bureau du major à 10 m environ de l'escalier principal
- 1 salle des infirmiers à l'extrême du couloir
- 1 salle des GS ou techniciens de surface au début du couloir à 5 m environ de l'escalier

- 2 salles VIP
- 1 magasin
- ❖ ***Une unité de gériatrie au premier étage (couloir NORD) avec 12 lits d'hospitalisation :***
 - 2 salles VIP fonctionnelles à l'extrême du couloir
 - 2 salles de première catégorie
 - 1 salle de deuxième catégorie de 2 lits
 - 2 salles de troisième catégorie de 3 lits (6 lits)
 - 2 toilettes au début du couloir repartis entre GS et certains malades et leurs accompagnants
- ❖ ***Une unité de Géronto-gériatrie non fonctionnelle (faute de personnels) au deuxième étage avec 8 lits d'hospitalisation :***

Au couloir NORD :

- 3 salles de première catégorie
- 1 salle de deuxième catégorie de 2 lits
- 1 salle de troisième catégorie de 3 lits sans toilette interne
- 1 salle des CES et Internes
- 1 salle de consultation endocrinologique
- 2 toilettes répartis entre personnels et certains malades et leurs accompagnants
- Une grande salle de conférence en face de l'escalier principal et à mi-chemin entre les couloirs

Au couloir EST : Couloir des bureaux

- 4 bureaux des professeurs avec chacun une salle de consultation pour les Professeurs : Hamar Alassane Traoré, Abdel Kader Traoré, Mamadou Dembélé et Mme Kaya Assétou Soukho
- 2 bureaux des assistants et praticiens hospitaliers
- 1 salle de consultation des professeurs

- 1 bureau du major
- 1 salle des archives

2.2. Type, période, technique et déroulement de l'étude :

Il s'agissait d'une étude descriptive avec une phase de recueil rétrospective des données sur une période de 6 mois (1^{er} Janvier 2018 à 30 Juin 2018), puis recueil prospectif sur 4 mois (1^{er} Juillet 2018 à 31 Octobre 2018) à partir des dossiers des patients infectés par le VIH et sous traitement ARV.

Chaque malade, devant recevoir un traitement antirétroviral dans le service, avait un dossier médical spécifique, lequel comportait une partie pour l'initiation du traitement et des fiches de suivi. Après la première prescription d'antirétroviraux, les malades étaient revus à M1, M2 et M3. A chaque consultation de contrôle, un interrogatoire et un examen physique minutieux permettaient de relever les événements cliniques en précisant celles en rapport avec les effets indésirables des médicaments. Les examens systématiquement prescrits aux patients comportaient la Numération formule sanguine (NFS), la numération des lymphocytes TCD4, le dosage sanguin du glucose, de créatinine, de cholestérol, des triglycérides et des transaminases. La majorité des patients ne faisaient pas ces examens qui étaient à leur charge, par manque de moyens financier.

2.3. Population d'étude

Patients VIH positifs inclus au cours de la période définie et qui avaient répondu à au moins un rendez-vous de suivis à l'unité de prise en charge du dit service.

2.4. Echantillonnage

L'échantillon était exhaustif.

2.4.1. Critères d'inclusion

- Patients sous ARV inclus dans le service de Médecine interne durant la période d'études

- Patients ayant au moins un rendez-vous de suivi
- Patients présentant des effets secondaires après initiation
- Patients consentants

2.4.2. Critères de non inclusion

- Patients non VIH
- Patients non consentant
- Patients n'étant pas sous ARV
- Patients non inclus pendant la période d'étude

2.5. Collecte et analyse des données

Les données ont été recueillies sur un questionnaire adressé aux patients, puis analysés avec le logiciel SPSS 22.

2.6. Considération éthique et déontologique

Un consentement verbal libre et éclairé des patients a été obtenu avant leur inclusion à l'étude.

Le refus du patient à ne pas participer à cette étude n'empêchait en rien sa prise en charge et son suivi dans le centre. Les renseignements donnés par chaque patient étaient totalement confidentiels. Ils ont été uniquement utilisés à des fins de recherche. Les renseignements personnels concernant chaque patient, ont été codifiés par un numéro qui ne permettait pas d'identifier le malade lors de la publication des résultats de l'étude.



RESULTATS

3. RESULTATS

3.1. Données sociodémographiques

Au terme de notre étude, 35 patients ont été inclus dont 11 ayant présenté des effets secondaires aux ARV ; soit une fréquence hospitalière de 31,42%.

Tous les patients étaient sous le même protocole : TDF+3TC+EFV.

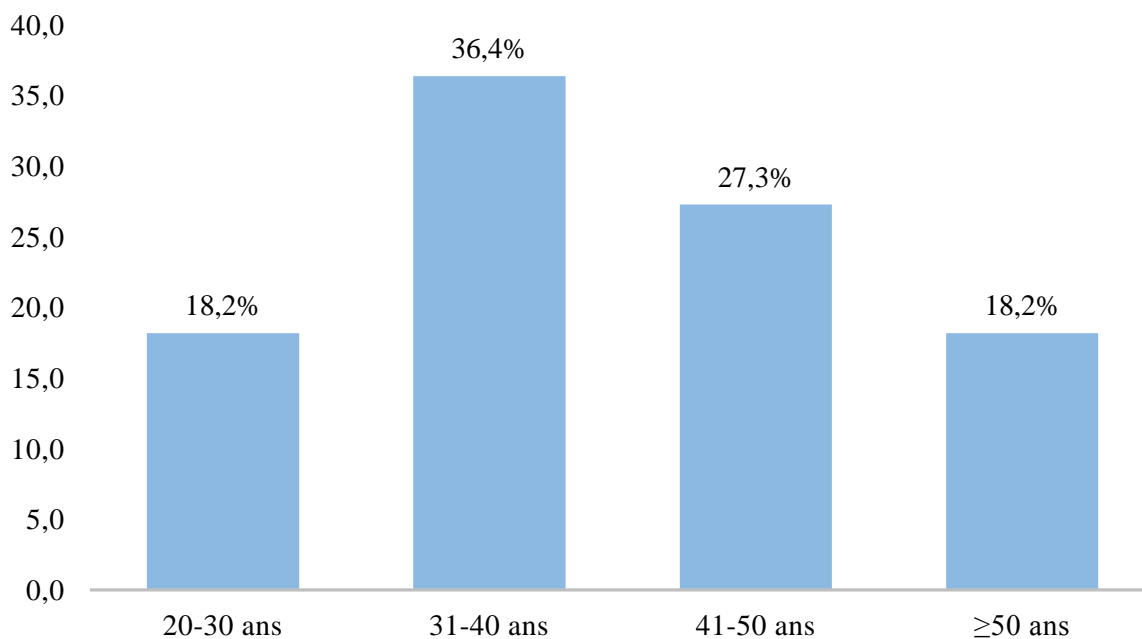


Figure 3 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge

La tranche d'âge de 31-40 représentait 36,4% avec un âge moyen de $40,18 \pm 9,119$ avec des extrêmes entre 30 ans et 58 ans.

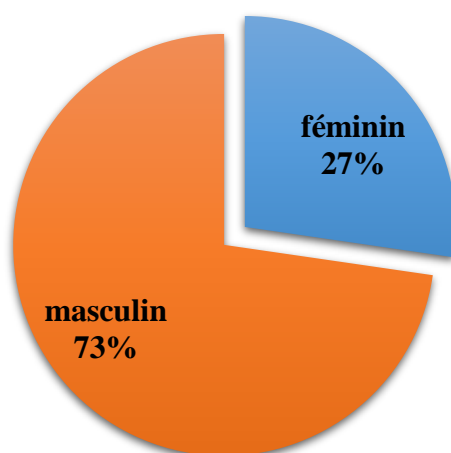


Figure 4 : Répartition des patients en fonction du sexe

Le sexe masculin représentait 73% de notre population avec un sex ratio de 2,66.

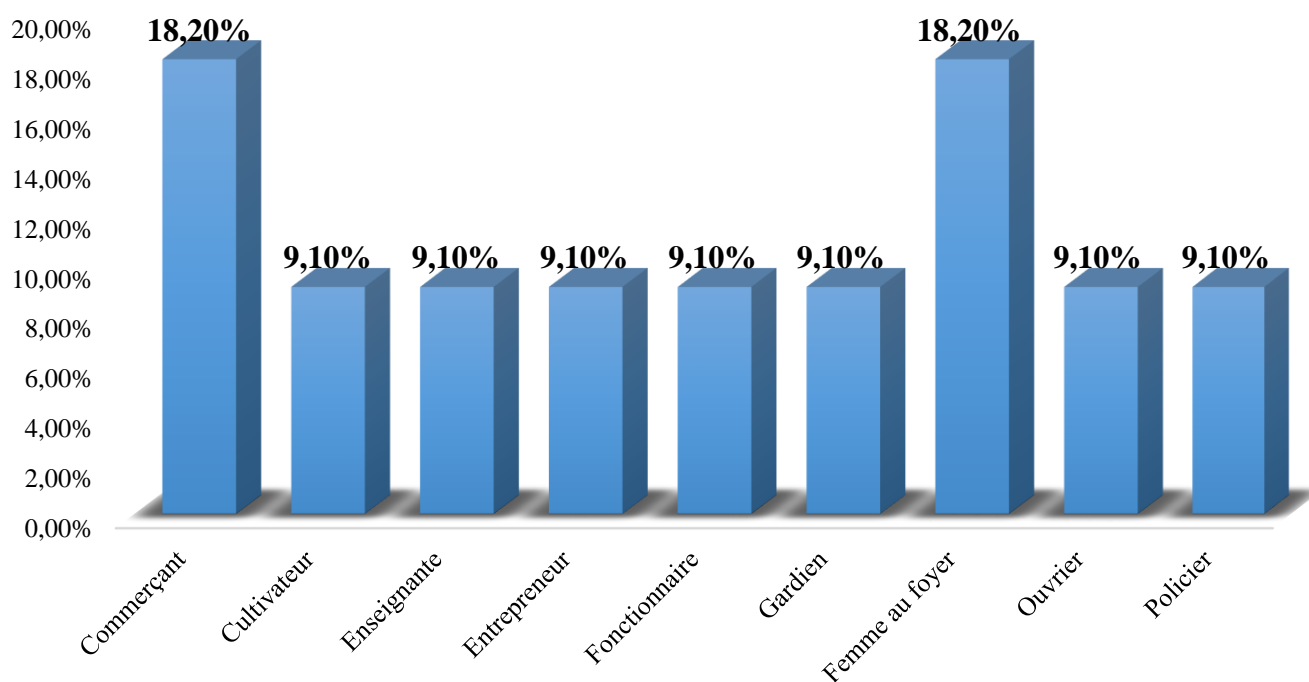


Figure 5 : Répartition des patients en fonction de la profession.

Les femmes au foyer et les commerçants représentaient 18,2% chacun.

Tableau I : Répartition en fonction de l'ethnie

Ethnie	Effectif (n=11)	Fréquence
Bambara	9	81,8
Malinké	1	9,1
Sarakolé	1	9,1
Total	11	100,0

L'ethnie Bambara représentait 81,8%.

Tableau II : Répartition en fonction de la situation matrimoniale

Situation matrimoniale	Effectif (n=11)	Fréquence
Divorcé	1	9,1
Marié	9	81,8
Veuve	1	9,1
Total	11	100,0

Les mariés représentaient 82% de notre population.

3.2. Données cliniques : Description des différents types d'effets secondaires

Tableau III : Répartition en fonction du type de VIH

Type de VIH	Effectif	Fréquence
VIH 1	11	100,0
VIH 2	0	0
VIH 1+2	0	0
Total	11	100

Cent pour cent des patients avaient le VIH de type I

Tableau IV : Répartition en fonction du délai d'apparition des effets secondaires

Délai d'apparition	Effectif	Fréquence
≤ 10 jours	3	27,3
≥ 10 jours	8	72,7
Total	11	100,0

Dans notre série, les effets secondaires apparaissaient après un délai d'au moins 10 jours dans 72,7% des cas.

Tableau V : Répartition en fonction des effets secondaires

Effets secondaires	Effectif (n=11)	Fréquence
Neurologiques	7	63,6
Cutanéomuqueux	3	27,3
Cardiovasculaires	2	18,2
Digestifs	2	18,2

Les troubles neurologiques représentaient 63,6% des cas.

Tableau VI : Répartition en fonction des effets secondaires neurologiques

Effets secondaires neurologiques	Effectif	Fréquence
Aucun	4	36,4
Céphalée	1	9,1
Fourmillement	1	9,1
Gonalgie bilatérale	1	9,1
Hallucination	1	9,1
Lombago	1	9,1
Insomnie	1	9,1
Neuropathies	1	9,1
Total	11	100,0

Parmi les patients sous ARV, 7 sur 11 ont présentés des effets secondaires neurologiques dans notre série.

Tableau VII : Répartition en fonction des effets secondaires digestifs

Effets secondaires digestifs	Effectif	Fréquence
Aucun	9	81,8
Diarrhée	1	9,1
Nausée	1	9,1
Total	11	100,0

Dans notre étude, 2 patients sur 11 ont eu des effets digestifs soit 9,1% chacun.

Tableau VIII : Répartition en fonction des effets secondaires cutanéomuqueux

Effets secondaires cutanéomuqueux	Effectif	Fréquence
Aucun	8	72,7
Dermatoses	1	9,1
Eruptions cutanées	1	9,1
Pâleurs des téguments	1	9,1
Total	11	100,0

Sur 11 patients, 3 ont développés des effets secondaires cutanéomuqueux.

Tableau IX : Répartition en fonction des effets secondaires cardiovasculaires

Effets secondaires cardiovasculaires	Effectif	Fréquence
Aucun	9	81,8
Tachycardie	2	18,2
Total	11	100,0

Deux patients sur 11 avaient une tachycardie (18,2%).

3.3. Analyse des molécules incriminées

Tableau X : Répartition en fonction de la molécule incriminée

Molécules	Effectif	Fréquence
EFV	8	53,3
3TC	5	33,3
TDF	2	13,4
Total	15	100,0

L'Efavirenz était la molécule en cause de plus de manifestations, soit 53,33%.

Tableau XI : Répartition en fonction de la modification thérapeutique

Modification thérapeutique	Effectif	Fréquence
Oui	0	0,0
Non	11	100,0
Total	11	100,0

Aucune modification thérapeutique n'avait été effectuée chez nos patients à cause des effets secondaires.

Tableau XII : Répartition en fonction de l'évolution des effets secondaires

Evolution des effets secondaires	Effectif	Fréquence
Disparition	11	100,0
Persistance	0	0,0
Total	11	100,0

Tous les effets secondaires ont régressé définitivement.



**COMMENTAIRES
& DISCUSSION**

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude a été menée pour évaluer les effets secondaires chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA nouvellement incluses et sous traitement antirétroviraux dans le service de médecine interne du CHU Point G.

4.1. Contraintes de l'étude

De nombreuses difficultés ont été rencontrées :

- L'irrégularité des patients.
- Les manques de données précises relatives à la chronologie des effets secondaires.
- Manque de bilan sanguin
- La méconnaissance des effets secondaires par certains patients.

4.2. Le type de VIH

Le type 1 était représenté avec un taux de 100% supérieur à ceux de **Sylla Aguibou [7]** et **Zoungana J [15]** qui ont observés respectivement 96,7% et 93,4%. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le VIH 1 est le type le plus répandu au Mali.

4.3. Le protocole thérapeutique

La combinaison thérapeutique utilisée comportait deux inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse plus un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, soit **100% COULIBALY [16]** et **RAYSSO [17]** ont observés des résultats similaires avec respectivement **98%** et **94,12%**. L'avantage de ce schéma thérapeutique repose sur la facilité de l'observance avec moins de comprimés à avaler, ainsi qu'une faible proportion des complications à long terme surtout d'ordre métabolique [7].

4.4. Fréquences des effets secondaires liés aux ARV

La fréquence de **31,4%** observée est supérieure à celle de **CAMARA [18]** qui a retrouvé **14%**. Ceci pourrait être dû à la taille de notre échantillon

Le sexe masculin représentait **73%** de notre population, avec une sex-ratio de **2,66**. Ce résultat est similaire à celui de **ZANNOU al [19]** qui montrait une prédominance (**55,4%**) **du sexe masculin**. Ceci peut s'expliquer par le fait que de nos jours les hommes sont moins réticents à se faire dépister.

La moyenne d'âge était de 40,18 ans dans notre série, ce résultat concorde avec ceux **KOUDEMA[20]**, **SIDIBE [4]**, et **CAMARA [18]** qui ont trouvés respectivement un âge moyen de **30 ans**, **32,6 ans** et **36,92 ans**. Ce qui concorde avec la littérature.

Les mariés représentaient **82%** de notre population, ce résultat est comparable à celui obtenu par **KAMISSOKO [8]**. Ceci pose un problème inquiétant à cause du risque de propagation du VIH/SIDA dans les foyers quel que soit le régime matrimonial.

Les effets secondaires apparaissaient le plus souvent dans un délai supérieur à 10 jours avec une fréquence de **72,7%**.

Les effets secondaires étaient observables dès le début du traitement mais étaient transitoires. Le moment de survenue était variable selon la nature des manifestations.

Les troubles neurologiques étaient représentatifs avec **63,6%** ce taux est supérieur à ceux de **KOUDEMA 21%** [20] et de **SYLLA 12%** [7]. Et les troubles cutanéomuqueux étaient représentatifs à **27,3%** ; ce taux est comparable à ceux de **SYLLA 14,8%** [7] et de **SIDIBE 25%** [4].

La fréquence des troubles cutanéomuqueux peut s'expliquer par l'utilisation de l'Efavirenz dans la trithérapie ARV de première intention conformément aux directives nationale au Mali.

Cependant, nous pouvons noter l'absence des effets secondaires comme la paresthésie observée à 6,01% par **SIDIBE [4]**, ou des cas de toxidermies.

Chez les 11 patients ayant présentés des effets secondaires, la prise en charge des troubles cliniques observés ont consisté à donner des conseils et à faire un traitement symptomatique.

L'évolution des troubles a été favorable chez 100% des cas. Aucun cas d'abandon du traitement ni de décès n'a été enregistré.



CONCLUSION & RECOMMENDATIONS

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

L'utilisation des ARV expose des patients à des effets secondaires à court, moyen et long terme. Onze (11) patients ont développés des effets secondaires, soit une fréquence de 31,4%. Les effets secondaires sont le plus apparus au-delà de 10 jours. L'Efavirenz est la molécule qui produisait plus d'effets secondaires, dans 53,33% des cas.

La tranche d'âge de 41-50 ans était la plus touchée et le sexe masculin était représenté à 73%. Les manifestations neurologiques ont été plus représentées avec 63,6%. L'évolution était favorable dans 100% des cas. Cependant ces manifestations ont une conséquence sur la qualité de vie et parfois de suivis des patients. Elles sont à prendre en compte dans le choix thérapeutique.

Recommandations

Aux termes de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités.

- Faciliter l'accès aux bilans biologiques pour la confirmation des effets secondaires liés aux médicaments ARV
- Rendre disponible et gratuit les médicaments nécessaires pour la prise en charge des effets secondaires liés aux ARV.

Aux personnels de santé.

- Avoir une connaissance sur les effets secondaires liés aux ARV
- Expliquer clairement aux malades les effets secondaires liés aux ARV et la modalité de prise des ARV afin d'assurer une meilleure adhésion aux traitements
- Notifier les effets secondaires au centre de pharmacovigilance Mali
- Remplir correctement les dossiers de suivi des patient VIH.

Aux patients et aux accompagnants

- Eviter les pertes de vues
- Respecter les doses et rendez-vous prescrits
- Avoir une bonne hygiène de vie
- Etre courageux dans l'accompagnement des patients



REFERENCES

REFERENCES

1. OMS | VIH/sida. WHO. Disponible sur: http://www.who.int/topics/hiv_aids/fr/;
consulté le 11/11/18
2. UNAIDS. Fiche statistique du VIH. Disponible sur:
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf;
consulté le 12/06/18
3. LECRERQ P, ROUDIERE L, Complications graves des traitements antirétroviraux. Paris Réanimation 2004 ; 13 : 238-248.
4. SIDIBE A. Les effets secondaires rapportés au cours du traitement par les antirétroviraux dans le service de médecine du CHU Gabriel TOURE. Thèse: Med : FMOS. 2009; N°300.p.17
5. MaliARTguidelines20131413102690.pdf. Disponible sur:
<http://preventcrypto.org/wp-content/uploads/2015/10/MaliARTguidelines20131413102690.pdf>
6. Cellule de coordination du comité sectoriel de lutte contre le SIDA. *Normes et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA*. Juillet 2016 : p197
7. SYLLA A. Evaluation des effets secondaires cliniques rapportés au cours du traitement antirétroviral dans le service de soins d'accompagnement et de conseils du centre de santé de référence de la commune V. Thèse: Med: FMOS. 2014; N°43.p.57
8. KAMISSOKO A. Evaluation des effets secondaires indésirables des antirétroviraux dans le centre de santé de référence de la commune I du district de Bamako. Thèse: Med: FMOS. 2012; N°254 .p.28
9. DELFRAISSY JF. Prise en charge des personnes infectées par le VIH rapport 2004. Paris: Flammarion, 2004: 364p
10. YENI PG. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. Updated Recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. *Jama* 2002; 288: 222-235.
11. THE EACS. Euro Guidelines Group European Guidelines For The Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS* 2003 ; 17 : 3-26.
12. Delaugerre C, Chaix M-L. Résistance du VIH aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). *Virologie*. 1 juill 2006;10(4):255-66.
13. DARIOSECQ JM, GIRARD PM. Antirétroviraux Mémento thérapeutique. Paris : Dion, 2003 : 325p.

14. GUEDJ R. Mode d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH. *Virologie* 1999 ; 3 : 17-57.
15. ZOUNGRANA J. Fréquence des manifestations psychiatriques chez les personnes vivant avec le VIH au CHU du Point "G". Thèse: Med: FMOS. 2005; N°38.p.70
16. Mme COULIBALY Maïmouna koni DIARRA. Effets indésirables des antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH à l'hôpital régional de Sikasso et au CERKES de Sikasso. Thèse: Med: FMOS. 2012; N°307.p.55
17. ABDI BOGOREH R. Les effets secondaires des antirétroviraux chez les patients adultes infectés par le VIH au CESAC de Bamako. Thèse: Med: FMOS. 2011;N°312.p.58
18. CAMARA H F. Evaluation des effets secondaires des antirétroviraux (ARV) au service de dermatologie-vénérologie de l'hôpital national Donka. CHU CONAKRY REMAO 2005.
19. ZANNOU et al. Effets indésirables des thérapies antirétrovirales observés chez les patients infectés par le VIH à Cotonou, Benin. *Mali Med* 2007, 22 ;37-43.
20. KOUDEMA. Effets secondaires des ARV. FMPOS Mali. Bamako, Thèse : Med, 2008
21. . R OSENBACH KA, A LLISON R, N ADLER JP. Daily dosing of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 686-692.
22. T ABURET AM, P ACI-BONAVENTURE S, P EYTAVIN G et al. Once-daily administration of antiretrovirals : pharmacokinetics of emerging therapies. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42 : 1179-1191.
23. PILLY E. *Maladies infectieuses et tropicales*. Vivactis Plus, 2010



ANNEXES

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

N°Fiche.....

N°dossier.....

I- Identité du patient

- a) Age.....
- b) IMC :
- c) Sexe : 1=Féminin, 2=Masculin /..../
- d) Profession : 1= Fonctionnaire, 2= Ménagère, 3=Commerçant, 4=Prostituées, 5=Transporteur, 6=Autres /..../
- Préciser (Autres) :
- e) Ethnie : 1=Bambara, 2=Sonrhaï, 3=Malinké, 4=Peulh, 5=Sarakolé, 6=Autres /..../
- Préciser (Autre) :
- f) Situation matrimoniale : 1=Célibataire, 2=Marié(e), 3=Divorcé(e), 4=Veuf(e) /.... /

II - Type de sérologie

1= HIV1, 2=HIV2, 3=HIV1+HIV2 /...../

III - Molécules initiale.....

IV- Apparition des effets secondaires : 1=Oui, 2=Non /..../

Si oui le délai d'apparition : 1) ≤10jours, 2) >10jours /..../

V - Schéma thérapeutique

Schéma 1= 2INTI + 1INNTI, Schéma 2= 2INTI + 1IP, Schéma 3=3INTI

Schéma 4= 3INTI + IP/r /..../

VI- Les différentes manifestations

A-Généraux

- Fièvre : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Frissons : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Asthénie : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Anorexie : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Amaigrissement : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Prise de poids : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Autres (à préciser) :

B. Digestives

a) Gastro-intestinales

- Nausées : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Vomissements : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Diarrhée : 1=Oui, 2=Non /.... /

- Sècheresse buccale : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Altération du goût : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Ballonnement abdominal : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Constipation : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Autres : 1=Oui, 2=Non /.... /

Autres (à préciser).....

b) Pancréatique

- Douleur abdominale : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Lipasémie 1=Oui, 2=Non /.... /

C- Neurologiques

- Vertige : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Polynévrites sensitivomotrices : 1.=Oui, 2=Non /.... /
- Trouble psychique : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Somnolence : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Céphalées : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Neuropathies : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Autres (à préciser).....

D- Cutaneo-muqueuses

- Prurit généralisé : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Toxidermie bulleuse : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Urticaire : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Mycose : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Peau sèche : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Ongles incarnés : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Autres (à préciser).....

E- Hématologique

- Anémie : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Neutropénie : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Thrombopénie : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Pâleur des muqueuses : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Hémorragies : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Purpuras : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Autres (à préciser).....

F-Neuromusculaires

- Arthro-myalgie : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Myalgie : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Myopathie : 1=Oui, 2=Non /.... /
- Fourmillement : 1=Oui, 2=Non /.... /

- Autres (à préciser).....

G-Hépatiques

- Hépatite : 1=Oui, 2=Non /...../
- Circulation veineuse collatérale : 1=Oui, 2=Non /...../
- Autres (à préciser).....

H-Cardio-vasculaire

- Palpitations : 1=Oui, 2=Non /...../
- Tachycardie : 1=Oui, 2=Non /...../
- Bradycardie : 1=Oui, 2=Non /...../
- Cardites : 1=Oui, 2=Non /...../
- Autres (à préciser).....

I-Respiratoires

- Polypnée : 1=Oui, 2=Non /...../
- Dyspnée : 1=Oui, 2=Non /...../
- Toux : 1=Oui, 2=Non /...../
- Insuffisance respiratoire : 1=Oui, 2=Non /...../
- Autres (à préciser).....

J-Rénaux

- Insuffisance rénale : 1=Oui, 2=Non /...../
- Glomérulonéphrites : 1=Oui, 2=Non /...../
- Néphropathie : 1=Oui, 2=Non /...../
- Autres (à préciser) :.....

VII- Modification du schéma thérapeutique initial suite aux effets secondaires

1. Oui /...../ 2. Non /...../ Date...../...../.....

Nouveau schéma thérapeutique :.....

Molécules.....

VIII- Evolution des effets secondaires : 1.Guérison /...../ 2.Abandon /...../ 3. Décès /...../

Fiche signalétique

Nom : BATA-BORY

Prénoms : Cédric Abdoul Fawoaz

Date et lieu de naissance : 11 Novembre 1989 à Cotonou (BENIN)

Titre de thèse : les effets secondaires rapportés au cours du traitement antirétroviral dans le service de médecine interne de CHU Point G

Année Universitaire : 2017-2018

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de Dépôt : Bibliothèque de la FMPOS

Secteur d'intérêt : Infectiologie, Santé publique, Médecine Interne

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

Notre étude était descriptive avec une phase de recueil rétrospective de 6 mois puis de recueil prospectif sur 4 mois. L'enquête a été faite sur les patients sous ARV. Pour chaque patient, un dossier médical était conçu contenant des renseignements.

Au terme de notre étude nous avons recensé 35 patients VIH positifs sous traitement ARV dont 11 ont présenté des effets secondaires. L'âge compris entre 41-50ans était le plus touché avec une moyenne d'âge de 40,18ans, les hommes étaient plus représentés avec 73%.

Les effets secondaires rapportés au cours du traitement ARV étaient :

- Neurologiques : elles étaient prédominantes dans 63,6% des cas, marquées par des neuropathies.
- Cutaneo-muqueux : ont été dominé par des éruptions cutanées dans 27,3%
- Digestifs : dominées par la diarrhée et les nausées.

Les effets secondaires sont apparus en majorité après un délai de 10 jours. L'évolution était favorable à 100%. Aucune combinaison thérapeutique n'a fait œuvre de changement.

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

Mots clés : VIH/SIDA, Antirétroviraux, Effets secondaires, médecine interne, CHU Point G

Data sheet

Name: BATA-BORY

First name: Cédric Abdoul Fawoaz

Date and birthplace: 11 November 1989 à Cotonou (BENIN)

Thesis title: Side effects reported during antiretroviral therapy in the department of internal medicine of CHU Point G

University year: 2017-2018

Town of defended: Bamako

Deposit local: FMPOS library

Summary: Our goal was to analyze the side effects reported during antiretroviral therapy.

Our study was descriptive with 6 months retrospective collection phase then prospective collection over 4 months. The survey was made on patients on ARVs. For each patient, a medical file was designed containing informations.

At the end of our study, we had 35 HIV positive patients on ARV treatment, 11 of whom presented side effects. The age between 41-50 years was the most affected with an average age of 40,18 years, men were more represented with 73%.

Side effects reported during ARV treatment were:

- Neurological: they were predominant in 63.6% of cases, marked by neuropathies
- Mucocutaneous: were dominated by rashes in 27.3%
- Digestive: dominated by diarrhea and nausea.

The side effects appeared mostly after a period of 10 days. The evolution was favorable to 100%. No therapeutic combination has been changed.

Side effects, clinical and biological, are common during antiretroviral therapy. Great vigilance and information from the patient must be the rule before any ARV prescription.

Keywords: HIV / AIDS, Antiretrovirals, Side Effects, Internal Medicine

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et de sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Je le jure !