

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

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



**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE**

Année Universitaire 2015 – 2016

N° de Thèse 16M.....

THESE

**NOTIFICATION DES EFFETS
SECONDAIRES DES ARV A
L'USAC DU CNAM.**

*Présentée et soutenue publiquement le/...../2015
Devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie*

Par M. Moussa CISSOKO

*Pour obtenir le grade de DOCTEUR en MEDECINE
(DIPLÔME D'ETAT)*

JURY

Président : Pr soukalo DAOU

Membres : Dr Oumar DOGONI

Dr Mahamadou SAMAKE

Dr Mamoudou DIARRA

Co-directeur : Dr Mamoudou KODJO

Dircteur : Pr Sékou BAH

DEDICACES

➤ **Au nom d'Allah le tout Miséricordieux le très Miséricordieux**

Louange à **DIEU**, révélateur des livres saints et du noble coran, seigneur des cieux et de la terre qui m'a donné la force, le courage mais aussi et surtout la santé pour mener à terme ce travail. Et que la paix de **DIEU**, son salut ainsi que sa grâce et ses bénédictions soient sur notre Maître et Prophète Muhammad, sur sa famille, sur ses compagnons et sur tous ceux qui le suivent sincèrement jusqu'au jour de la résurrection.

➤ **A mon Père CISSOKO SEYDOU**

Ce jour est pour moi l'occasion de te renouveler toute mon affection et ma gratitude pour tous les soutiens et les sacrifices que tu as consentis à mon égard. Que Dieu vous donne longue vie, cher père

➤ **A ma mère, feu TRAORE Sitan**

Arrachée à notre affection, toi maman depuis le moment où on avait le plus besoin de ta présence auprès de nous. Nous avons pu bénéficier de ton éducation et de ta bénédiction. Tu t'es battue pour notre réussite et tout ton amour nous appartenait. Je te porte dans mon cœur maman, soit fière, ce modeste travail est le tien. Qu'Allah t'accueille dans son paradis Eternel Amin

➤ **A mon Tonton Cissoko Modibo.**

Tu as été pour moi comme un père. Tes prières, tes conseils et ton soutien m'ont toujours accompagné dans la réalisation de ce travail. Sois rassuré de ma profonde gratitude et mon fidèle attachement.

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS:

- **A tous les corps professoraux du primaire jusqu'au supérieur**
- **A toute la famille CISSOKO**
- **A ma femme TRAORE Salimata:**

Merci pour ta patience, compréhension, soutien moral de tous les jours et d'avoir eu le courage de partager ma vie de pauvre étudiant sans argent et de m'offrir une jolie fille **CISSOKO Habissatou**. Chère aimée le meilleur est à venir (inchaallaou).

- **A tout le personnel du CNAM**

En particulier celui du service de laboratoire de la biologie médicale Dr Kodio Mamoudou et Dr TRAORE Bourama, merci pour l'accueil et le séjour que vous m'aviez accordé dans votre service

- **Au Dr SAMAKE Mahamadou**

Coordinateur de l'USAC du CNAM commune IV merci de m'avoir accepté dans votre service pour y mener mes enquêtes

- **Au Dr DIARRA Mamoudou Pharmacien de l'USAC du CNAM**

- **A tout le personnel de l'USAC de la commune IV du CNAM:**

- **A tout le personnel de l'ASACODJIP**

- **Au Dr KEITA Mamadou:**

Votre simplicité, modestie, rigueur et générosité dans le travail font de vous un chef admirable et exemplaire ; merci pour votre disponibilité et le partage de votre savoir faire avec moi

- **A tous les aînés médecins de l'Asacodjip**

- **A tout le personnel du cabinet N'DIDI MOUSSA**

- **Au Dr CAMARA Chaka**

Votre simplicité dans le travail fait de vous un aîné exemplaire; merci de m'avoir accepté à vos côtés pendant plusieurs années

➤ **Au Dr Ibrahim TRAORÉ**

Médecin Directeur de l'Asacodjip grâce à vous ce travail a vu le jour, votre humanisme, simplicité et générosité font de vous un chef admirable ; merci de m'avoir accepté à vos cotés pendant ces nombreuses années

➤ **A mon camarade académique Mahamadou Dougoutigui TRAORE**

C'est avec honneur et joie que j'ai partagé ce travail avec toi

➤ **Aux cadets académiques KANOUTE Kalakoto et DOUMBIA Mamery**

Merci pour votre aide

➤ **A tous les étudiants de la faculté de médecine et d'odontostomatologie**

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

➤ **A mon frère académique CISSOKO Badara Aliou**

Frère, depuis le second cycle ta complicité, tes conseils, ta générosité et ton soutien moral permanent m'ont aidé à remonter énormément d'obstacles. J'espère compter sur toi. Ce travail est le tien

➤ **A mon groupe de bosse Didi, Bourama, Tidiane, Bintou, Yossi, Adama, Badra Aliou**

Nous avons été comme une famille durant notre cursus universitaires, qu'Allah vous facilite tous ceux que vous entrepreniez. Les amis, nous sommes ensembles.

➤ **A Hassan, Baki, Seguena**

Merci pour votre fraternité et votre soutien.

➤ **A la famille OUELEGUEM du point G**

Merci pour toute la bonté témoignée à mon égard, qu'Allah vous assiste dans tous vos projets

➤ **Au Dr HAIDARA Aboudramane**

Vous avez été un guide et un conseiller incontestable pour moi. Merci pour votre disponibilité et ta serviabilité. Ce travail est le votre

➤ **A l'ensemble de mes amis**

Je ne citerai pas de nom par peur d'en oublier certains. Merci pour les bons moments.

➤ **Au Dr TEME :**

Merci pour ta collaboration dans la réalisation de ce document.

➤ **A nos parents disparus**

En ce jour solennel nos pensées vont profondément vers vous. Vous n'avez pas vu ce travail achevé ; tel fut la volonté de Dieu. . Vous resterez à jamais gravés dans notre mémoire. Que vos âmes reposent en paix. Amen!

➤ **A mes Tantes**

Vos conseils, vos soutiens moraux et financiers ne nous ont jamais fait défauts. Je demande à Allah, qu'il vous protège et vous donne longue vie pleine de sourire.

➤ **A mes grands frères et grandes sœurs**

Les mots me manquent pour vous remercier, vos encouragements, soutiens et amour n'ont jamais fait défaut. Qu'Allah préserve notre famille, vous êtes un exemple. Je vous aime beaucoup.

➤ **A mes jeunes frères et sœurs**

Ce travail est le votre, je souhaite qu'il puisse vous servir d'exemple et vous inciter à faire mieux.

➤ **A mes deux frères et complices Badara Aliou et Mala**

Mes complices, les mots me manquent pour qualifier votre générosité.

➤ **A mes belles sœurs**

Merci pour vos plats délicieux et vos plaisanteries quotidiennes. Ce travail est le votre.

➤ **A mes cousins et cousines**

Merci pour vos conseils et encouragements.

- **A toute la famille TRAORE du village natal de ma mère** plus particulièrement à ma grande mère et à mon oncle.

**HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY:

Professeur Sounkalo DAO

- Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales;
- Chef du Département d'Etudes et de Recherche (DER) de médecine et spécialités médicales de la FMOS;
- Chef de service des maladies infectieuses et tropicales du C.H.U du Point G;
- Responsable de l'enseignement des pathologies infectieuses à la FMOS;
- Directeur adjoint au centre de recherche et de formation sur la tuberculose et le VIH (SEREFO);
- Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT);
- Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI);
- Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de la langue Française (SPILF).

Honorable Maître,

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

Nous avons été touchés par votre simplicité et 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.

Vous faites la fierté du Mali.

Veillez recevoir ici honorable maître l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre considération respectueuse.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY:

Docteur Mahamadou SAMAKE

- Coordinateur de l'USAC du CNAM;
- Médecin formateur au centre DONYA d'ARCAD/SIDA;
- Référent Esope (logiciel de suivi des PVVIH) au CNAM;
- Médecin Coach d'ESTHER pour la mise à jour des données;
- Médecin des entreprises.

Cher Maître

C'est une chance pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury malgré vos multiples occupations. Nous avons été impressionnés par votre qualité scientifique, votre disponibilité et la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Nous vous prions d'accepter le témoignage de nos sentiments les plus distingués et les plus respectueux

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY:

Docteur Oumar DOGONI,

- Responsable de l'unité pharmacie-laboratoire du CESAC.
- Consultant National
- DIU en IST et VIH dans les pays à ressources limitées de l'université de Médecine et d'épidémiologie appliquée (UMEA) de la faculté de Médecine de l'université Paris 7

Cher Maître,

Votre abord facile, votre esprit critique, votre objectivité, ne sont que quelques unes de vos qualités.

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'être parmi nos juges a 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 MAITRE ET MEMBRE DU JURY:

Docteur DIARRA Mamoudou

- Pharmacien chargé de l'approvisionnement et la dispensation des ARV au CNAM
- Formateur en Education thérapeutique
- Membre de l'accompagnement psychosocial des enfants infectés par le HIV
- Pharmacien chargé de l'approvisionnement et la dispensation des ARV en CVI 2010-2014

Cher Maître

Votre intégrité, votre courage, votre sens social élevé et l'extrême courtoisie sont autant de qualité que vous incarnez.

Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes pour la réalisation de ce travail.

Trouvez ici, chère maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE:

Docteur Mamoudou KODIO

- Ingénieur en biologie clinique;
- Chef de service du laboratoire d'analyse biomédicale du CNAM;
- Attaché de recherche
- chercheur au CVD-MALI;
- Membre du comité technique de pharmacovigilance;

Cher Maître,

C'est avec beaucoup de dévouement que vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail. Vos conseils et vos critiques sont pour beaucoup dans la qualité de cette œuvre scientifique.

C'est le lieu pour nous de vous témoigner, cher maître, toute notre reconnaissance et notre profond respect.

Puisse le Bon Dieu vous fortifier dans votre carrière Professionnelle.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE:

Professeur Sékou BAH

- Professeur en Pharmacologie à la Faculté de Médecin et d'Odonto-Stomatologie (FMOS);
- Chef de service à la Pharmacie hospitalière du CHU du point G ;
- Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;
- Membre du Comité Technique de Pharmacovigilance
- Collaborateur du DMT sur l'étude de l'efficacité des plantes médicinales.

Cher Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail.

Votre simplicité et votre modestie nous ont marqué. Votre rigueur à la démarche scientifique a été d'un grand bénéfice dans notre apprentissage.

Nous vous remercions pour toutes les connaissances que vous nous avez transmises.

Recevez cher maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

ABREVIATIONS

ABREVIATIONS:

3TC: Lamuvidine

ABC: Abacavir

ACTG-ANRS 024: Essai terminé du traitement préventif de la transmission materno-fœtale du VIH: AZT contre placebo

ADN: Acide désoxyribonucléique

ALAT: Alanine amino-transférase

AMM: Autorisation de mise sur le marché

ARV: Antirétroviraux

ARN: Acide ribonucléique

ASAT: Aspartase amino-transférase

AZT ou ZDV: Zidovudine

BAAR: Bacilles acido-alcoolorésistants

BTP: Bâtiments et travaux publics

CCR5: Récepteur C-C chimiokine de type 5

CDS: Conseil de direction scientifique

CESAC: Centre d'écoute, de soins et d'animation de conseils

CPK: Créatine phosphokinase

CNAM: Centre national d'appui à la lutte contre la maladie

CSCOM: Centre de santé communautaire

CSRef: Centre de santé de référence

CV: Charge virale

DCI: Dénomination commune internationale

Dr: Docteur

EFV: Efavirenz

ELISA: Enzyme linked immunosorbant assay (Méthode immuno-enzymatique)

Gp: Glycoprotéine

HTA: Hypertension artérielle

HTLV: Human T-lymphotropic virus

ICASA: International conference on AIDS and sexual transmitted diseases in Africa

IMAARV: Initiative malienne d'accès aux antirétroviraux

IMC: Indice de masse corporelle

IN: Inhibiteur nucléosidique

INNTI: Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INTI: Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

IO: Infection opportunistes

IP: Inhibiteur de Protéase

IR: Insuffisance rénale

Kg: Kilogramme

LAV: Lymphadenopathie associated virus

LCR: Liquide céphalo-rachidien

M²: Mettre carré

Mg: Milligramme

NFS: Numération formule sanguine

NVP: Névirapine

OH: Oxyde d'hydrogène

PA: Pression artérielle

PCR: Polymérase chain réaction

PHA: Phyto-hemagglutine

PVVIH: Personne vivant avec le VIH

RT: Retro-transcription

SIDA: Syndrome de l'immunodéficience acquise

S/C: Sous cutanée

USAC: Unité de soins d'accompagnement et de conseil

VHC: Virus de l'hépatite C

SOMMAIRE

SOMMAIRE:

INTRODUCTION.....1

OBJECTIFS:4

OBJECTIF PRINCIPAL:5

OBJECTIFS SECONDAIRES:5

GENERALITES:6

METHODOLOGIE:44

RESULTATS.....49

COMMENTAIRE ET DISCUSSION.....63

CONCLUSION ET RECOMMANDATION.....68

REFERENCES.....71

ANNEXES:

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX:

➤ **Les figures:**

Figure 1: Toxidermie (syndrome de Lyell) à la NVP. (Annexe)

Figure 2: Toxidermie (syndrome de Steven Johnson) à la NVP. (Annexe)

Figure 3: Toxidermie à la NVP. (Annexe)

Figure 4: Toxidermie à l'EFV. (Annexe)

Figure 5: Lipoatrophie du visage due aux ARV. (Annexe)

Figure 6: Lipoatrophie du membre inférieur due aux ARV. (Annexe)

Figure 7: Gynécomastie due aux ARV. (Annexe)

Figure 8: Lipohypertrophie tronculaire due aux ARV. (Annexe)

➤ **Les tableaux:**

Tableau I: Définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique. (11-12)

Tableau II: Posologie de la 3TC en fonction de la clairance de la créatinine. (21)

Tableau III: Répartition des patients par tranches d'âge et par sexe. (50)

Tableau IV: Répartition des patients par statut matrimonial, profession et lieu de résidence. (51)

Tableau V: Répartition des patients selon l'observance. (52)

Tableau VI: Répartition des patients par type de VIH. (52)

Tableau VII: Répartition des patients selon le régime thérapeutique. (53)

Tableau VIII: Répartition des patients selon le protocole thérapeutique à l'inclusion. (53)

Tableau IX: Répartition des patients selon le nouveau protocole thérapeutique suite à l'effet secondaire. (54)

Tableau X: Répartition des patients selon les manifestations cliniques. (55)

Tableau XI: Répartition des patients selon les manifestations biologiques. (56)

Tableau XII: Répartition des effets secondaires digestifs en fonction des schémas thérapeutiques utilisés. (57)

Tableau XIII: Répartition des effets secondaires neuropsychiques selon les schémas thérapeutiques utilisés. (58)

Tableau XIV: Répartition des effets secondaires dermatologiques et lipidiques selon le schéma thérapeutique utilisé. (59)

Tableau XV: Répartition des troubles biologiques observés (hépatiques, hématoLOGIQUE et lipidique) selon les schémas thérapeutiques utilisés.(60)

Tableau XVI: Répartition des effets secondaires biologiques (rénaux et pancréatiques) selon les schémas utilisés (.61)

Tableau XVII: fréquence des changements thérapeutiques après apparition des effets secondaires suite au traitement initial (.62)

Tableau XVIII : répartition des effets secondaires selon leur période d'apparition. (62)

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION:

De nos jours l'infection par le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) est un problème majeur de santé publique; car depuis sa première description à Atlanta aux Etats Unis en 1981[1], puis l'isolement du virus à l'institut Pasteur de Paris en 1983 par le professeur MONTAGNIER et ses collaborateurs; nous assistons à une propagation du SIDA surtout dans la zone Afrique subsaharienne [2].

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

Bien que le traitement antirétroviral ait bouleversé le pronostic de l'infection par le VIH [4]. Mais cependant l'usage des ARV (antirétroviraux) expose à de nombreuses complications: possibilité d'existence d'effet secondaire à la prise des molécules ARV, risque de survenue d'effets indésirables, les interactions médicamenteuses néfastes, la toxicité des médicaments au long cours et les contraintes liés aux horaires de prises des médicaments [5].

Tous les ARV peuvent provoquer des effets secondaires. Cependant dans les études sur les nouveaux régimes ARV les taux d'effets secondaires rapportés semblent diminuer; ils sont généralement inférieurs à 10% [5].

En juillet 2004; la lettre circulaire N° 1118/MS/S-G instaurant la gratuité des soins et des ARV au Mali, a vu le jour grâce aux efforts de l'IMAARV (Initiative Malienne d'Accès aux ARV) [6].

Vue l'importance du traitement antirétroviral dans le bien être des patients vivant avec le VIH; les molécules ARV et différentes combinaisons constituées et utilisées pour la prise en charge des PVVIH (personnes vivant avec le VIH) doivent faire l'objet de suivi régulier en vue de détecter des effets secondaires et d'apporter des solutions. C'est dans ce cadre que cette étude a été conduite à

l'USAC (Unité de soins, d'accompagnement et de conseil) du CNAM (Centre National d'appui et de lutte contre la maladie) de la commune IV de Bamako pour identifier les effets secondaires nouveaux

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS:

1. OBJECTIF PRINCIPAL:

Evaluer les effets secondaires des ARV notifiés au cours du traitement antirétroviral à l'USAC du CNAM de la commune IV de Bamako.

2. OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Décrire le profil sociodémographique des patients ayant développé des effets secondaires des ARV au cours du traitement antirétroviral;
- Déterminer la nature des effets secondaires des ARV; surtout indésirables
- Identifier les molécules ou les associations médicamenteuses en cause;
- Identifier les périodes de survenue des effets secondaires des ARV;
- Déterminer la fréquence de modification thérapeutique liée aux effets secondaires.

GENERALITES

III. GENERALITES:

1. Définition du VIH:

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH₁ et VIH₂) appartiennent à la famille des rétroviridae (précisément aux sous types des lentivirus) appelés ainsi en raison de la présence de la transcriptase inverse qui a la propriété de retrotranscrire le matériel génétique sous forme d'ARN (Acide ribonucléique) en ADN (Acide désoxyrinucléique) complémentaire (ADNc) dit pro viral [7].

2. MODES DE TRANSMISSION

Si le VIH a été isolé dans la plupart des liquides sécrétés par l'Homme, seuls le sang, les produits sanguins, le sperme les sécrétions cervico-vaginales et le lait maternel ont été incriminés dans sa transmission.

2.1. Transmission sexuelle

Elle constitue le principal mode de transmission de la pandémie. Le VIH se transmet par relations homo et hétérosexuelles. La transmission hétérosexuelle est celle qui domine dans les pays en voie de développement. Cela est dû à des facteurs socioéconomiques tels que [8]:

- la multiplicité des partenaires,
- l'existence de lésions génitales,
- les relations sexuelles occasionnelles non protégées,
- la pratique de la sodomie,
- les relations sexuelles pendant les menstrues,
- la pauvreté.

La contamination se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales, ou rectales lorsqu'elles rentrent en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. Lors d'une pénétration vaginale, le risque de transmission est supérieur d'un homme séropositif vers une femme séronégative à celui qui existe d'une femme séropositive vers un homme séronégatif. La pénétration anale multiplie ce risque par trois.

La contagiosité d'un porteur du VIH est variable dans le temps, car la quantité de virus présente dans les sécrétions sexuelles est fonction de l'état latent ou non de ce dernier.

2.2. Transmission sanguine:

C'est la voie la plus directe de transmission. On distingue deux modes:

2.2.1. Transmission par des objets souillés: (aiguilles, lames, seringues, couteaux...) [10]

Le partage de seringue entre les toxicomanes est l'un des facteurs essentiels de l'extension de l'épidémie du VIH dans plusieurs régions du monde: Russie et Europe orientale, Inde et Indonésie, Chine, les Etats unis, le Proche et le Moyen Orient. Cette transmission est surtout retrouvée chez les toxicomanes par voie intraveineuse. Elle représente aux Etats unis la deuxième voie de contamination après celle des relations sexuelles entre homosexuels [9].

Ce mode de transmission est également incriminé en Afrique par l'utilisation de seringues, d'aiguilles ou de lames usées lors des scarifications, des circoncisions et d'excisions [11].

Bien que rares, les contaminations professionnelles (infirmiers, médecins, biologistes, etc.) par inoculation accidentelle de sang contaminé par le VIH sur une peau lésée ou une muqueuse saine, les piqûres accidentelles avec des aiguilles contaminées par le sang frais existent également [12].

2.2.2. Transmission par transfusion sanguine: [13]

La contamination se fait par transfusion sanguine ou par injection de dérivés sanguins, non contrôlés (sang total, plasma frais, concentré globulaire). La contamination par transplantation d'organe est également possible.

2.3. Transmission verticale:

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à différentes étapes de la grossesse:

- **In utero:** dans les semaines précédant l'accouchement dans un tiers des cas;
- **Intra partum:** Au moment de l'accouchement dans deux tiers des cas.
- **La période d'allaitement** présente également un risque d'infection pour l'enfant estimé entre 5 et 7% [13].

Le taux de transmission materno-fœtal du VIH₁, en absence de traitement ARV est de 18 à 25% et ce quelque soit le mode de contamination de la mère ou son origine géographique; contrairement au VIH₂ où le risque de transmission de la mère à l'enfant serait de l'ordre de 1% [13].

2.4. Autres modes de transmission:

Même s'il a été retrouvé dans la salive, les urines, les larmes, le LCR (liquide céphalo-rachidien) et le liquide broncho-pulmonaire, la transmission du VIH n'est cependant pas automatique à cause de la faible concentration de virus présents dans ces liquides et de la présence éventuelle de composants inactivant les virus. Pour ces liquides le risque de transmission est théorique et les cas anecdotiques publiés ne permettent jamais d'écarter la possibilité de souillure du liquide impliqué par le sang. La possibilité de transmission par les insectes hématophages a été écartée [14].

3. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A VIH/SIDA:

3.1. Diagnostic clinique:

Dans les quelques jours qui suivent l'introduction du virus dans l'organisme, on observe un pic de virémie marqué par l'apparition de l'antigénémie P24 et de l'ARN viral plasmatique qui peut atteindre plusieurs centaines de milliers de copies/ml [15].

La pathologie évolue en trois phases successives:

- **La phase de primo-infection ou phase aigue:**

Elle se traduit par le premier contact infectant du virus avec l'organisme. Elle survient chez 50% des malades. Dans un délai de 5-10 jours, peut aller au-delà. Les manifestations cliniques sont semblables à celle de la grippe ou de la mononucléose, asthénie, éruptions cutanéomuqueuses, paralysie faciale, adénopathies...peuvent être observées.

- **La phase de latence ou de lymphoadénopathie chronique :**

Elle résulte de l'équilibre entre CD4 détruits et compensation en CD4. Dès que le virus s'introduit dans l'organisme, il attaque le système réticulohistiocytaire. Il se multiplie alors massivement et cette réplication peut atteindre 100 millions de virions par jour.

Deux à trois semaines après cette invasion, le système immunitaire arrive à se débarrasser de la majeure partie de ces virions: c'est la phase de production d'anticorps ou de séroconversion et dès cette période, la détection des anticorps est possible par les tests biologiques. Cette phase de séropositivité qui est asymptomatique peut s'établir sur 8-12 ans selon une étude menée à San Francisco aux Etats unis. D'autres études ont démontré que cette incubation variait entre 6,5et 13 ans avec une moyenne de 8-9 ans [16].

Durant toutes ces années de séropositivité, la lutte du système immunitaire contre le VIH ne s'atténue pas. Il s'en suit alors un épuisement du système lymphoïde et la charge virale remonte de nouveau. Une fièvre à long cours et une angine persistante, peuvent survenir: c'est la phase pré SIDA.

- **La phase terminale ou SIDA:**

Diverses manifestations cliniques (manifestations pulmonaires, neurologiques, digestives, dermatologiques...) sont possibles. La phase terminale se manifeste essentiellement par un amaigrissement, des diarrhées, des candidoses, une baisse sévère du taux de CD4 et la mort devient alors un processus irréversible [17].

Définitions cliniques du SIDA chez l'adulte:

La définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique dite de Bangui a été élaborée en 1986 (voir tableau ci-dessous). Sont définis les critères majeurs, les critères mineurs et les critères d'exclusion. Le diagnostic du SIDA exige la présence d'au moins deux critères majeurs et d'un critère mineur ou alors la présence d'une maladie de Kaposi ou d'une méningite à cryptococque prouvée.

Tableau I : Définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique [11]

DEFINITION CLINIQUE DU SIDA DE L'ADULTE EN AFRIQUE
<p>➤ CRITERES MAJEURS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amaigrissement > 10% • Diarrhée > 1 mois • Fièvre > 1 mois (continue ou intermittente) <p>➤ CRITERES MINEURS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toux > 1 mois • Dermatite prurigineuse généralisée • Zona récidivant • Candidose oropharyngée • Herpès (virose chronique) • Lympho-adenopathie généralisée <p>➤ CRITERES D'EXCLUSION</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer • Malnutrition sévère

- **Autre étiologie**
- **LA PRÉSENCE**
- **d'au moins deux critères majeurs et**
- **d'au moins un critère mineur permet de poser le diagnostic de SIDA, de même que la présence**
- **d'une maladie de Kaposi agressive**
- **d'une méningite à cryptocoque prouvée**

Les connaissances actuelles sur le VIH ont permis de proposer d'autres définitions. Ainsi, en plus de la définition de Bangui, on distingue:

- La classification de CDC en 3 catégories cliniques A, B et C, subdivisées chacune en 3 sous-catégories 1, 2 et 3, selon le taux de lymphocytes TCD4+.
- La classification européenne en 4 groupes cliniques I, II, III et IV.
- La classification de l'OMS en 4 stades cliniques 1, 2, 3 et 4.

Le diagnostic clinique se fait sur la base de ces différentes classifications.

3.2 Diagnostic biologique de l'infection à VIH [18]

Le diagnostic virologique de l'infection à HIV est avant tout un diagnostic sérologique basé sur la recherche d'anticorps anti-HIV par méthode immunoenzymatique(ELISA) ou autre méthode immunologique de sensibilité équivalente. Ceci est dû à la présence constante des anticorps anti-HIV détectables dès les premières semaines qui suivent la contamination, et à la praticabilité du dépistage sérologique. La législation oblige à pratiquer en biologie médicale deux tests de dépistage différents pour chaque sérum testé afin de pallier d'éventuelles carences soit de réactif soit de manipulation. Les

réactifs de dépistage utilisés sont essentiellement mixtes, c'est-à-dire capables de détecter les anticorps anti-HIV-1 et anti-HIV-2.

Le diagnostic des infections à HIV repose chez l'adulte sur la détection des anticorps. Le développement des techniques de biologie moléculaire ne permet pas pour l'heure de remplacer les techniques sérologiques qui restent partout dans le monde les techniques de références pour le dépistage et la confirmation des infections HIV de l'adulte.

Seul le diagnostic précoce dans les premiers mois de vie chez l'enfant né de mère séropositive nécessite la mise en évidence du virus, de ses composants ou de son génome.

Il existe désormais de très nombreux tests disponibles pour la détection des anticorps anti-HIV. Ils se reposent sur des concepts différents (tests indirects, tests sandwich, tests compétition,...), des supports différents (microplaques, microparticules, immunofiltres,...), une technologie différente (technologie microplaque classique, automates, tests unitaires,...). A côté des tests ELISA, des tests d'agglutination (les tests rapides et tests de confirmation : Western blot et immunoblot) sont également disponibles.

Il existe la méthode de quantification virologique (détermination de la charge virale).

4. TRAITEMENT:

4.1. Critères de mise sous traitement ARV et suivi des patients:[6]

4.1.1. Indications du traitement:

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

➤ **Si la numération des lymphocytes TCD4 est disponible:**

On se basera sur la clinique (et la NFS en se basant notamment sur le taux de lymphocytes totaux).

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

Stade I OMS avec un taux de lymphocytes TCD4 $\leq 500 /\text{mm}^3$

Pour les patients stade I OMS ayant un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$, le traitement sera instauré en fonction de:

- L'évolution 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 ou égale à 100000 copies/ml à deux contrôles (à trois mois d'intervalle));
- La motivation du patient;

Pour les patients asymptomatiques avec des lymphocytes T CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ et une charge virale <100000 copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4 et de la charge virale tous les 6 mois.

➤ **Si la numération des lymphocytes TCD4 n'est pas disponible:**

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

Stade IV ou III ou II OMS, quelque soit le taux des lymphocytes totaux

Stade I OMS avec un taux des lymphocytes totaux $< 2100 /\text{mm}^3$

4.1.2. 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 1^{ère} ligne (échec immunologique, virologique et clinique).

4.1.2.1. Schémas de première ligne:

➤ **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): **2INTI + 1NNTI**.

Le régime préférentiel en première intention est le suivant:

- **Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

Les régimes alternatifs suivants sont possibles:

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

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

- **Schéma de première ligne pour le VIH₂ ou co-infection VIH₁ et VIH₂ (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 VIH₂ ou sur VIH₁ du groupe O. On utilisera les schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique de la transcriptase inverse à un inhibiteur de protéase boosté (IP/r): **2INTI + 1IP/r** ou 3 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique de la transcriptase inverse: **3INTI**.

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant: **TDF + 3TC + LPV/r**

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

- AZT + 3TC + ATV/r ou
- ABC + 3TC + ATV/r ou
- AZT + 3TC + ABC

Remarques: [6]

- 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 x2/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.
- Il faut proscrire l'association TDF+3TC+ABC en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz. (surveillance régulière).
- En cas de troubles neuropsychiatriques (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine.
- En cas d'anémie et de neuropathies associées, utiliser un schéma à base de l'Abacavir et Ténofovir ou Lamivudine et Abacavir.
- Ne pas utiliser le Ténofovir en cas d'insuffisance rénale.
- 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.

4.1.2.2. Schéma de deuxième 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. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2^{ème} ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH₁ et VIH₂ de la 1^{ère} ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé: **2 INTI + 1 IP boosté**

Les IP préférentiels sont: Lopinavir-r (LPV/r) et Atazanavir-r (ATV/r).

6.1. CLASSIFICATION DES ARV:

6.2.1. Définition des ARV:

Les ARV constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur le virus du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH₁ et VIH₂). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques [4], visant à rendre indétectable la charge virale (concentration plasmatique en dessous du seuil de détection 50 copies /ml).

6.2.2. Différentes classes d'ARV:

Les ARV actuellement disponibles agissent au niveau de deux enzymes nécessaires à la réplication du VIH et de l'entrée du virus dans la cellule:

- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse:
 - Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse;
 - Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse;
- Les inhibiteurs de la protéase;
- Les inhibiteurs d'entrée et de fusion;
- Les inhibiteurs d'intégrase;
- Les inhibiteurs de la CCR5.

6.2.2.1. Inhibiteurs nucléosidiques/nucleotidiques de la transcriptase inverse:

Ces inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pro-médicaments qui doivent être tri-phosphorylés ou diphosphorylés (cas du Ténofovir) dans la cellule pour être actifs. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels et sont incorporés dans le premier brin d'ADN pro-viral lors de la synthèse par la transcriptase inverse. Ils n'ont pas de groupement OH en 3', de sorte que leur incorporation empêche la transcriptase inverse d'ajouter un nouveau nucléotide

à l'ADN pro-viral en formation, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN pro-viral.

Les analogues nucléosidiques sont, à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases précliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances polyviscérales par acidose lactique, parfois fatales. De rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux ARV pendant la grossesse [19].

Les différentes molécules:

- Zidovudine,
- Lamivudine,
- Stavudine,
- Abacavir,
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg) en une association fixe,
- (Zidovudine300mg+Lamivudine 150mg+Abacavir300),
- (Lamivudine300mg+Abacavir 600mg),
- Ténofovir disoproxil,
- (ténofovir300mg+emtricitabine200mg),
- (ténofovir300mg+emtricitabine200mg+efavirenz600mg),
- Ténofovir+Lamivudine,
- Emtricitabine.

Avantages:[20]

- Résistance lente à apparaître,
- Synergie avec les autres classes,
- Souvent bonne tolérance à court terme,
- Facilité des prises.

Inconvénients:

- Efficacité modérée,
- Toxicité mitochondriale: lipodystrophie moins importante avec abacavir et ténofovir.

• **ZIDOVUDINE:**

- **DCI:** Zidovudine (AZT)
- **Nom commercial:** Rétrovir* (GlaxoSmithKline), AMM (première en 1987).
- **Présentation:**
 - Gélules à 100 mg, 250 mg,
 - Comprimés à 300 mg en boîte de 60,
 - Solution buvable à 100 mg/10ml,
 - Flacon pour perfusion à 200mg/20ml.
- **Posologie recommandée**
 - Chez l'adulte: 600 mg/jour en 2 prises (12 heures, soit 1 comprimé à 300 mg matin et soir avec un écart de 12heures entre les prises,
 - Chez l'enfant >3mois 180 mg/m² 4 fois par jour,
 - Chez la femme enceinte (après 14 semaines de grossesse):

600 mg/j Pendant le travail et accouchement,

2mg/kg en bolus puis, 1mg/kg/heure jusqu'au clampage du cordon ombilical.

○ **Administration:**

L'administration peut se faire au cours ou en dehors des repas par voie orale.

○ **Pharmacocinétique:**

Résorption digestive à 65%, fixation à 35% aux protéines plasmatiques, assez bonne diffusion dans le LCR (55% des taux sériques), glycuco-conjugaison hépatique, demi-vie d'une heure, élimination urinaire (dont 80% sous forme glycuco-conjuguée) [21].

○ **Principaux effets secondaires:**

- Anémie, neutropénie, leucopénie,
- Myalgies; céphalées; nausées,
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose,
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association Zidovudine+Lamivudine,
- Cardiomyopathie.

○ **Précautions d'emploi:**

Antécédent d'anémie ou de neutropénie (nécessité d'adapter la posologie et de renforcer la surveillance), insuffisance rénale sévère (augmentation de l'ASC de 100% nécessitant d'adapter la posologie), insuffisance hépatique (nécessité de contrôler les concentrations plasmatiques ou de renforcer la surveillance), allaitement (déconseillé).

○ **Contre-indications:**

- Troubles hématologiques sévères (taux d'hémoglobine < 7,5g/dl, taux de neutrophiles inférieures à 750/mm³);
- Hypersensibilité;
- Association à la Stavudine (d4T).

○ **Interactions médicamenteuses:**

L'emploi de la Zidovudine en association avec le ganciclovir accroît le risque de toxicité hématologique, il en est de même avec l'interféron Alpha, la dapsonne, la flucytosine.

Le probénécide peut accroître les concentrations de Zidovudine en réduisant son excrétion rénale. .

● **LAMIVUDINE:**

○ **DCI:** Lamivudine (3TC)

○ **Nom commercial:** Epivir* (GlaxoSmithKline), AMM (première en 1996)

○ **Présentation:**

Comprimés pelliculés à 150mg, 300mg. Solution buvable à 10mg/ml.

○ **Posologie recommandée:**

En association avec d'autres antirétroviraux, en une seule prise par jour (AMM de décembre 2001). Selon la clairance de la créatinine:

Tableau II : Posologie du 3TC en fonction du poids et de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine	Posologie
50 ml/mn	300 mg/j
26-49 ml/mn	150 mg/j
25 ml/mn et hémodialyse	Une fois 150 mg puis 25 à 50 mg/24h

○ **Administration:**

Elle se fait par voie orale au cours ou en dehors des repas.

○ **Pharmacocinétique:**

La biodisponibilité orale de 85%, faible fixation aux protéines plasmatiques (inférieur 36%), diffusion dans le LCR, métabolisme hépatique faible (5-10%), élimination urinaire sous forme inchangée essentiellement (par sécrétion tubulaire active via le système de transport cationique, sa demi-vie de 5 à 7 heures.

○ **Principaux effets secondaires:**

- Généralement bien tolérée [21].
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.
- Cas d'hépatite grave.
- Réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de la lamivudine => éviter les interruptions.
- Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT+ 3TC.

- Cas de pancréatite et de neuropathie périphérique.

- **Précaution d'emploi:**

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, antécédent de neuropathie périphérique.

- **Interactions médicamenteuses:**

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

Aucune interaction pharmacocinétique importante n'a été trouvée entre la Lamivudine et l'interféron alpha.

Une interaction avec la triméthoprime, un constituant de cotrimoxazole, provoque une augmentation de 40% des doses thérapeutiques de la lamivudine.

In-vitro, son activité est comparable à celle de l'AZT et de la DDI, elle est synergique avec l'AZT, la D4T et additive avec la DDC et la DDI.

Elle est active sur les virus résistants à l'AZT. La lamivudine ne doit pas être prise avec la zalcitabine, injection de ganciclovir ou de foscarnet.

- **Contre indications:**

-hypersensibilité, transaminases hépatiques supérieures à cinq fois la limite supérieure normale, clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute.

- **ABACAVIR**

- **DCI:** Abacavir (ABC).

- **Nom commercial:** Ziagen* (GlaxoSmithKline), AMM (première en mars 1999).

- **Présentation:**

- Comprimé à 300mg;
- Solution buvable à 20 mg/ ml.

- **Posologies:**

- Adulte: 300mg x 2 par jour (1prise/12h);
- En cas d'insuffisance hépatique:

. Légère: 300mg x 2/j;

. Modérée: à éviter;

. Sévère: contre-indiqué.

La prise de 600mg x 1/j est en cours d'évaluation.

○ **Pharmacocinétique:**

Biodisponibilité orale de 83%, métabolisation hépatique par l'actate déshydrogénase et la glycuronyltransférase, élimination principalement urinaire (83% sous forme de métabolites et 2% sous forme inchangée) et fécale, demi-vie de 1,5 heures, passage trans-placentaire et dans le lait maternel [21].

○ **Principaux effets secondaires:**

- Réactions d'hypersensibilité: Chez environ 3,6% des patients généralement avant S6 (médiane=11 jours);
- Troubles digestifs, fatigue, céphalées;
- Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose.

○ **Contre-indications:**

Hypersensibilité connue ou suspectée à l'un des composants du produit et l'insuffisance hépatique sévère.

● **EMTRICITABINE:**

○ **DCI:** Emtricitabine (FTC)

○ **Nom commercial:** Emtriva* (Gilead), AMM (première en octobre 2003)

○ **Présentation:**

-gélule dosée à 200mg,

-solution buvable dosée à 10 mg.

○ **Posologies:**

-Adulte: 200mg x 1 par jour par voie orale

-Enfant et adolescent jusqu'à 18ans:6mg/kg.

○ **Principaux effets secondaires:**

- Troubles métabolique et de la nutrition: Hyperglycémie, hypertriglycémie sont fréquentes;

- Troubles hématologiques: Neutropénie et anémie sont fréquentes.
- Troubles du système nerveux (céphalées très fréquentes mais vertiges, asthénie, insomnie peu fréquent);
- Troubles gastro-intestinaux (diarrhée et nausées très fréquentes mais vomissements et douleur abdominales fréquents)
- Troubles hépatobiliaires et cutanés.

○ **Pharmacocinétique:**

La biodisponibilité par voie orale est de 95% (gélule) et 75%(solution buvable). Son élimination se fait par voie rénale (86%) et fécale (14%). Sa demi-vie intracellulaire est de 39heures.

Emtriva ne doit pas être utilisée en monothérapie [22].

• **TENOFOVIR**

- **DCI:** Ténofovir disoproxil (TDF)
- **Nom commercial:** Viread* (Gilead Sciences), AMM (première en février 2002).
- **Présentation:**

Comprimé à 300mg (correspond à 245mg de Ténofovir disoproxil, soit 136 mg de Ténofovir)

○ **Posologie (adulte):**

Lors d'un repas, selon la clairance de la créatinine:

- ≥ 50 ml/min \Rightarrow 1 cp x 1 fois/24h;
- 30-49 ml/min \Rightarrow 1cp x 1 fois/48h;
- 10-29 ml/min \Rightarrow 1cp x 1 fois/72 à 96h;
- Sous dialyse \Rightarrow 1cp après 12h de dialyse.

○ **Principaux effets secondaires:**

- Troubles gastro-intestinaux légers à modérés;
- Hypophosphatémie légère à modérée (12% à 24 semaines, 15% à 58 semaines);

- Tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi);
- L'effet indésirable de classe est la néphrotoxicité.
- o **Contre-indications:**

Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit, enfants, adolescents (manque de données), intolérance au galactose.

6.2.2.2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse:

Les INNTI (ou NNRTI pour non nucléoside reverse transcriptase inhibitor) constituent une famille d'antirétroviraux structurellement et fonctionnellement différents des INTI. En effet, c'est directement, sans transformation intracellulaire, qu'ils inhibent la RT, et cela de façon non compétitive en se fixant dans une petite poche hydrophobe située près du site actif de la RT.

C'est des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH₁ inactifs sur le VIH₂. Ces produits peuvent présenter une activité antirétrovirale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique [23].

Les différentes molécules.

- Efavirenz,
- Névirapine,
- Etravirine.

Les deux premières sont utilisées au Mali.

Avantages: [20]

- Comprimés enrobés à 600 mg;
- Inhibiteurs puissants de la RT;
- Pas de métabolisme intracellulaire;
- Facilité de prise.

Inconvénients:

- Résistance rapide de haut niveau si mutation;
- Résistance croisée de classe;

- Hépatotoxicité notamment si atteinte hépatique préalable;
- Inactifs sur le VIH₂.
- **EFAVIRENZ**
 - **DCI:** Efavirenz (EFZ)
 - **Nom commercial:** Sustiva*, Stocrin* (Bristol-Myers-Squibb), AMM (première en mai 1999).
 - **Présentation:**
 - Gélules à 50, 100 et 200mg;
 - Solution buvable à 30mg/ml, flacon de 180ml (biodisponibilité moindre que celle des gélules);
 - Forme combinée avec Emtricitabine et Ténofovir.
 - **Posologie:** En une seule prise par jour, au coucher avec ou sans aliments.
 - Gélules de 200mg (3gel à 200mg).
 - Comprimés de 600mg (1cp).
 - Solution orale à 720 mg (24ml).
 - **Précaution d'emploi:**
 - Toujours en association à d'autres ARV.
 - Ne pas ajouter à un traitement en échec, associer à un ou plusieurs nouveaux produits.
 - **Pharmacocinétique:**

Résorption digestive rapide, liaison supérieure 99,5% aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique intense surtout par les iso-enzymes CYP3A4 et CYP2B6 du cytochrome P450, élimination urinaire sous forme de métabolites glycoconjugués, temps de demi-vie terminale de 40-55 heures, passage trans-placentaire et dans le lait maternel.

-Au niveau du système nerveux central: Les effets secondaires peuvent survenir dès la première prise, disparaissent souvent en 2 à 4 semaines [24].

○ **Principaux effets secondaires:**

- Sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, perturbation des rêves (22,8%);
- Réaction psychotique (1-2%), surtout si antécédent psychiatrique ou de toxicomanie;
- Dépression aiguë sévère;
- Eruptions cutanées: Dans les 2 premières semaines;
- Cytolyse hépatique.

○ **Interactions médicamenteuses:**

L'Efavirenz a un effet inducteur sur le CYP3A4. D'autres composés qui sont des substrats pour le CYP3A4 sont susceptibles de voir leurs concentrations plasmatiques diminuées lorsqu'ils sont administrés en association avec l'Efavirenz.

○ **Contre-indications:**

Hypersensibilité, insuffisance rénale et hépatique sévère, grossesse, allaitement, l'Efavirenz, étant un substrat et un inducteur du CYP3A4, il doit être pris avec prudence avec les médicaments ayant aussi l'un de ces deux effets.

● **NEVIRAPINE:**

○ **DCI:** Névirapine

○ **Nom commercial:** Viramune* (Boehringer-Ingelheim), AMM (première en février 1998).

○ **Présentation:**

- Comprimés à 200 mg;
- Suspension orale à 50mg/5ml.

○ **Posologie (adulte):**

En association avec d'autres antirétroviraux:

- Pendant les 14 premiers jours: 1 cp par jour.

- Puis: 1 cp x 2 fois par jour (1/12h), sauf si un rash est survenu durant la première période.
- Si arrêt supérieur à 7j: réintroduire selon le même schéma.
- Si oubli: prendre la dose suivante le plus vite possible, 4h avant la seconde prise, mais ne pas doubler la prise suivante.
- Femme enceinte: 200mg (1 comprimé) en prise unique au début du travail, si possible à domicile.
- Nouveau-né: dose unique de 2mg/kg, 48 à 72h après la naissance.

○ **Administration:**

Elle se fait par voie orale au cours ou en dehors des repas.

○ **Pharmacocinétique:**

La résorption digestive est rapide (supérieure 90%), liaison à 60% aux protéines, métabolisation hépatique intense surtout par les iso-enzymes CYP3A4 du cytochrome P450, élimination essentiellement urinaire sous forme de métabolites glycuconjugués, demi-vie terminale de 25-30 heures, passage placentaire et dans le lait maternel.

○ **Principaux effets Indésirables:**

- Rashs cutanés, essentiellement dans les 6 premières semaines et pouvant être sévères (y comprise le syndrome Stevens Johnson fatal). [21]
- Anomalies des constantes biologiques hépatiques, hépatite (y compris hépatite fulminante, fatale);
- Fièvre, nausées, vomissements, céphalées.

○ **Précaution d'emploi:**

La Névirapine pourrait réduire l'effet des contraceptifs oraux. Envisager une autre méthode de contraception en cas de prise de Névirapine (par exemple des préservatifs). Une précaution d'emploi s'impose en cas de prise de certains médicaments antituberculeux. Exemple: La Rifampicine

○ **Interactions médicamenteuses:**

La Névirapine a un effet inducteur sur CYP3A4 d'où une diminution de l'efficacité des molécules métabolisées par cette voie (Indinavir, oestroprogestatif, antiépileptiques par exemple). La concentration plasmatique de la Névirapine est diminuée par l'administration de Rifampicine, de Rifabutine, leur utilisation concomitante n'est pas recommandée.

La Rifampicine, inducteur du CYP3A4, fait baisser de 26% l'aire sous la courbe de la Névirapine, c'est pourquoi il faut augmenter la dose à 800mg au lieu de 600 mg.

○ **Contre-indications:**

Hypersensibilité connue au produit, insuffisance hépatique sévère.

6.2.2.3. Inhibiteurs de la protéase:

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes gag et pol codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et donc incapables d'infecter de nouvelles cellules et sont éliminés de la circulation par un mécanisme encore mal connu [25].

Les inhibiteurs de protéase sont in-vitro tous actifs sur le VIH₁ et le VIH₂ à des concentrations nano molaires. Contrairement aux inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [23].

Les différentes molécules.

- Ritonavir,
- Lopinavir,
- Association Lopinavir+Ritonavir,
- Fosamprenavir,
- Darunavir

- Atazanavir/ritonavir

Ces molécules sont utilisées au Mali. Saquinavir et Amprénavir sont attendues.

Avantages:[20]

- Antirétroviraux les plus actifs sur le VIH₁ et VIH₂;
- Synergie avec les nucléosides;
- Pas de métabolisme intracellulaire;
- Résistance lente à apparaître.

Inconvénients:

- Résistance souvent croisée de classe;
- Tolérance médiocre (digestive);
- Souvent effets secondaires;
- Interactions médicamenteuses (cytochrome P450);
- Nombre de comprimés (en diminution).

• **RITONAVIR:**

- **DCI:** Ritonavir (RTV)
- **Nom commercial:** Norvir* (Abbott), AMM (première en 1996)
- **Présentation:**
 - Capsule molle à 100 mg;
 - Solution buvable à 600mg/7,5 ml (= 400mg/cuillère à café).

Ces 2 formes peuvent être conservées 30 jours à une température ambiante inférieure à 25°C après ouverture des flacons ou boîtes. Eviter l'exposition à une chaleur excessive.

○ **Posologie:**

1-En association avec d'autres IP:

En inhibant le CYP3A4 et la P-gp, le ritonavir (en général 100-200mg x 2/j) peut accroître leur absorption et/ou retarder leur élimination. Il faut alors mesurer la concentration plasmatique de l'IP associé. Voir chaque interaction.

2-Comme seul IP (n'est plus recommandé): 600 mg x 2/jour, en dehors ou de préférence pendant les repas.

NB: inducteur de son propre métabolisme, sa concentration plasmatique se stabilise en 15j => Augmenter la dose progressivement sur 5jours (voire sur 15jours):

- J1: 300mg x 2/j;
- J2 et J3: 400 mg x 2/j;
- J4: 500mg x 2/j;
- J5 et suivants: 600mg x 2/j.

○ **Pharmacocinétique:**

Biodisponibilité de 60% améliorée par les aliments, liaison à 99% aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique par le cytochrome P450, élimination essentiellement fécale (82 à 86%)[21].

○ **Principaux effets secondaires:**

- Digestifs: nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie;
- Altération du goût, paresthésie, péri-buccale;
- Neuropathie périphérique sensitive;
- Vasodilatation, érythème, pharyngite;
- Lipodystrophie; intolérance au glucose; diabète;
- Hématomes chez les hémophiles;
- élévation des transaminases, des CPK, phosphatases alcalines, bilirubine;
- élévation des triglycérides (fréquente), cholestérol, amylase, acide urique.

○ **Contre-indications:**

- Hypersensibilité au produit;
- Insuffisance hépatique sévère;
- Certains médicaments éliminés par le cytochrome P450 hépatique;
- Médicaments à effet antabuse (Disulfiram, métronidazole, etc) [22].

6.2.2.4. Inhibiteurs d'entree et de fusion:

Les inhibiteurs de fusion interviennent au moment de la pénétration et bloquent la protéine gp41 l'empêchant de se lier à la membrane cytoplasmique. Plusieurs produits sont à l'étude et seul l'Enfuvirtide a reçu une autorisation de mise sur le marché américain en 2003. Son mode d'administration est injectable par voie sous-cutanée [26].

Les différentes molécules : [22]

- Enfuvirtide
- Maraviroc

Avantages:[20]

Efficacité (en association).

Inconvénients:

Sous cutané (2 injections quotidiennes);

Mauvaise tolérance locale.

- **ENFUVIRTIDE:**
 - **DCI:** Enfuvirtide (T20)
 - **Nom commercial:** Fuzeon*(Triméris, commercialisé par Roche), AMM (mai 2003).
 - **Indication:**

Echec a un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes: IP, INRTI, INNRTI. Ou intolérance à ces traitements, à utiliser en association a d'autre ARV (en tenant compte de l'histoire thérapeutique et de mutations de résistance).

- **Posologie:**

Fuzeon doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Fuzeon doit être administré uniquement par injection sous cutanée. La dose recommandée de Fuzeon est de 90mg deux fois par jour,

en injection sous-cutanée dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen.

○ **Pharmacocinétique:**

Après injection S/C: liaison à 92% aux protéines plasmatiques (albumine surtout, et glycoprotéine alpha-1 acide), catabolisme en ses acides aminés constitutifs (peptide de 36 acides aminés, recyclés dans l'organisme), demi-vie d'élimination de 3,8 heures [21].

● **MARAVIROC:**

○ **DCI:** Maraviroc

○ **Nom commercial:** Celsentri*(Pfizer), AMM (septembre 2007)

○ **Présentation:** Comprimé pelliculé à 150 mg de Maraviroc.

○ **Indications actuelles:**

- En association avec d'autres antirétroviraux;
- Chez l'adulte déjà traité par des antirétroviraux;
- Traitement de l'infection par le VIH₁ à tropisme détecté uniquement CCR5 avant de débiter le Maraviroc (aucun virus CXCR4 ou double/mixte) sur un échantillon sanguin récent, par un test (phénotypique ou génotypique) sensible et validé.

○ **Posologie:**

(150 mg, 300 mg ou 600 mg) x 2 fois par jour en fonction des associations médicamenteuses.

○ **Effets secondaires:**

- Diarrhées, nausées, céphalées;
- Elévation des ASAT;
- Les anti-CCR5 pourraient diminuer la réponse immunitaire à certaines infections (tuberculose active, infections fongiques incisées);
- Possible syndrome de restauration immunitaire.

○ **Contre-indications:**

- Hypersensibilité à l'un des composants;
- Grossesse: A n'utiliser que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez le fœtus [22].

6.2.2.5. Les inhibiteurs d'intégrase:

Les différentes molécules:

Raltegravir.

Avantages:[20]

Efficacité sur des virus multi résistants... mais pas trop!

Inconvénients:

- Encore mal connus, peu de recul;
- Résistances.

● **RALTEGRAVIR: [22]**

○ **DCI:** Raltegravir

○ **Nom commercial:** Isentress* (Merck and Co), AMM (première en décembre 2007)

○ **Présentation:**

Comprimé pelliculé à 400 mg (26 mg de lactose)

○ **Indications actuelles:**

- En association avec d'autres antirétroviraux;
- Traitement de l'infection à VIH₁;
- Chez des adultes déjà traités et ayant un ARN VIH plasmatique détectable sous traitement.

○ **Posologie:**

- En association avec d'autres antirétroviraux, dont au moins 1 actif (GSS0);
- 1 comprimé (400 mg) x 2 fois par jour;
- Au cours ou en dehors des repas;

- Il est déconseillé de croquer, écraser ou couper les comprimés.

- **Principaux effets indésirables:**

- Sensation vertigineuse, vertiges;
- Douleur abdominale, flatulence, constipation;
- Prurit, lipodystrophie acquise, hyperhidrose;
- Arthralgie, asthénie;
- Cas de myopathie et de rhabdomyolyse;
- élévation des ASAT/ALAT, des CPK;
- Possibilité de syndrome de restauration immunitaire.

- **Contre-indications:**

Hypersensibilité au produit, intolérance au galactose, déficit en lactose de Lapp, malabsorption du glucose-galactose, grossesse (absence de données), allaitement.

6.2.2.6. Les combinaisons fixes:

- **COMBIVIR:**

- **DCI:** ZIDOVUDINE 300mg+ LAMIVUDINE 150mg

- **Nom commercial:** Combivir* (GlaxoSmithKline), AMM (première en janvier 1998)

- **Présentation:**

Comprimé pelliculé à:300 mg de Zidovudine + 150mg de lamivudine.

- **Posologie(adulte):**

Un comprimé x 2fois par jour au cours ou en dehors des repas.

- **Contre-indications:**

- Hypersensibilité connue à l'un des composants;
- Troubles hématologiques sévères (Hb <7,5g/dl, PNN <750/mm).

- **Pharmacocinétique:**

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT et de la 3TC.

- **TRIZIVIR**

- **DCI:** Zidovudine600mg+Lamivudine 300mg+Abacavir600mg.
- **Nom commercial:** Trizivir* (GlaxoSmithKline), AMM (première en décembre 2000)
- **Présentation:**

Comprimé pelliculé à: 600 mg de Zidovudine + 300mg de Lamivudine+600mg Abacavir.

- **Posologie(adulte):**

Un comprimé x 2 fois par jour au cours ou en dehors des repas par voie orale.

- **Pharmacocinétique:**

Les caractéristiques pharmacocinétiques sont celles de l'AZT, de la 3TC et de la ABC [38].

- **KALETRA**

- **DCI:** Lopinavir+Ritonavir.
- **Nom commercial:** Kaletra* Aluvia* (Abbott), AMM (première en mars 2001).
- **Présentations:**

.Comprimés se conservant à température ambiante (y compris en pays tropicaux) et contenant: 200 mg de Lopinavir + 50 mg de ritonavir, 100 mg de Lopinavir + 25 mg de ritonavir.

- **Posologie (adulte):**

2 cps à 200/50 mg x 2 fois/jour, au cours ou en dehors d'un repas.

- **TENOLAM:**

- **DCI:** Ténofovir+Lamivudine

7. 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 au long cours de ces médicaments entraîne des effets

secondaires qui peuvent même compromettre la vie du patient. Il est donc important de connaître les effets secondaires qui peuvent être immédiats ou apparaître à court et long terme.

On peut schématiquement distinguer les effets toxiques propres des médicaments antirétroviraux (toxicité mitochondriale, troubles du métabolisme glucido-lipidique, effets sur la différenciation cellulaire et la réaction d'hypersensibilité) et les effets indirects des associations des médicaments antirétroviraux avec d'autres types de médicaments (accidents cardiovasculaires liées aux troubles métaboliques) [27].

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 [27,29].

On distingue:

- Les troubles digestifs,
- La lipodystrophie et anomalie de la répartition des graisses,
- Les troubles métaboliques,
- Les toxicités mitochondriales,
- Les atteintes cardiovasculaires,
- Les atteintes ostéo-articulaires,
- Le syndrome de reconstitution immunitaire.

7.1. Effets secondaires digestifs:

Ils sont les plus fréquents et précoces [29,30]:

7.1.1. Nausées et vomissements:

Tous les ARV peuvent entraîner des nausées et des vomissements.

o 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.

7.1.2. Diarrhée:

Le Ritonavir et la DDI sont les plus incriminés.

o 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.

Si la diarrhée est importante avec plus de 6 selles par jour il faut changer la molécule en cause.

7.1.3. Douleurs abdominales:

Elles 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).

o Conduite à tenir:

Changer la ou les molécules incriminées.

7.1.4. Hépatite médicamenteuse:

Les molécules les plus incriminées sont la Névirapine, l'Efavirenz, l'Abacavir et l'Indinavir.

o Conduite à tenir:

Arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire; le pronostic est mauvais si ALAT >5N.

7.2. Effets secondaires cutaneo-muqueux:

7.2.1. Sécheresse de la peau et des muqueuses:

Elle est très fréquente avec le traitement comportant l'IDV.

o Conduite à tenir:

Maintenir une hydratation suffisante.

7.2.2. 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.

o Conduite à tenir :

Arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire.

7.3. Effets secondaires neuro-psychiques:

7.3.1. Les manifestations centrales:

Elles sont à type de vertiges, trouble du sommeil, cauchemar, altération de la concentration et de la mémoire, hallucinations. Ils sont dus le plus souvent à l'Efavirenz.

o 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.

7.3.2. Neuropathies périphériques:

Elles sont souvent fréquentes entre le 2^e et le 6^e mois du traitement et peuvent persister et devenir invalidantes. Elles sont sensitivomotrices ascendantes, symétriques. La D4T, la DDI et la DDC en sont les plus grandes pourvoyeuses.

○ **Conduite à tenir:**

Substitution des médicaments en cause par d'autres en fonctions du schéma thérapeutique.

7.4. 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.

7.5. Effets secondaires néphro-urologiques:

7.5.1. 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.

○ **Conduites à tenir:**

Boire en moyenne 1,5L d'eau par jour et acidifier les urines.

7.5.2. Néphrite interstitielle:

Elle peut être induite par l'AZT

7.6. Effets métaboliques:

Anomalie de la répartition des graisses. Ils apparaissent en général après plusieurs mois de traitement.

7.6.1. Lipodystrophie:

Les médicaments responsables sont les IP, D4T, L'AZT, la DDI. Les atteintes ne sont pas influencées par les règles hygiéno-diététiques. Elle semble rare chez la race noire. Il y a trois formes cliniques:

- **Lipoatrophie:** Atrophie du visage, des fesses et des membres

- **Lipohypertrophie:** Abdomen, dos, sein, viscères.
- Ou les deux formes hypotrophie et hypertrophie.
- o **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;
 - Technique médicale: New fill (acide polylactique).

7.6.2. Troubles glucidiques:

Les IP sont les plus incriminés. Ils associent une intolérance au glucose, un hyperinsulinisme et un diabète secondaire dans 10% des cas.

- o **Conduite à tenir:** Elle est identique à celle du diabète sans VIH.

7.6.3. Troubles lipidiques:

Ils se manifestent par une élévation du taux des 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.

- o **Conduite à tenir:**

Adopter un régime hypocalorique et associer les fibrates, faire de l'exercice physique et éviter le tabac et l'alcool.

7.6.4. L'acidose lactique:

Elle est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les inhibiteurs nucléosidiques. 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.

7.7. 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 à10% 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.

o **Conduites à tenir:**

- Apporter du calcium;
- Lutter contre la dénutrition;

Faire une activité physique raisonnable.

METHODOLOGIE

IV. METHODOLOGIE :

1. CADRE ET LIEU D'ETUDE

Notre étude s'est déroulée à l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils (USAC) du Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM) 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 domaine d'activité couvre la recherche sur les maladies endémo-épidémiques, la recherche vaccinale, clinique, l'appui aux programmes de recherches sur les maladies, la formation continue et l'enseignement.

Le CNAM est situé en commune IV du district de Bamako, précisément dans le quartier de Djicoroni para.

L'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil (USAC) est une unité de prise en charge des personnes vivant avec le VIH et le Sida. Elle a été créée par l'Association de Recherche, de Communication et d'Accompagnement à Domicile des personnes vivant avec le VIH/SIDA (ARCAD/SIDA) grâce au soutien du Fonds Mondial et du Ministère de la Santé en juillet 2007. Son but est d'apporter une réponse médicale et psychosociale adaptée aux problèmes de prise en charge des PVVIH.

L'unité est logée dans un bâtiment comportant un bureau de consultation médicale, une pharmacie, une salle de conseil et dépistage, une salle d'observation de jour composée d'un lit, une salle d'archivage et un hangar pour les activités culinaires.

Le personnel de l'USAC est composé d'un médecin, d'un pharmacien, deux conseillères psychosociales, d'une opératrice de saisie des dossiers dans le logiciel ESOPE, et d'un technicien de surface.

Les missions de l'USAC sont de contribuer à la prévention et à la prise en charge médicale, psychosociale des personnes vivant avec le VIH.

Pour nos travaux nous avons donc choisi l'USAC du CNAM à cause de son accessibilité et des commodités de travail qui s'y trouvent pour le contrôle de toutes les maladies en général et du VIH/Sida en particulier.

L'USAC est placée sous la coordination du service de Dermatovénérologie.

2. PERIODE DE L'ETUDE

L'étude a porté sur les dossiers des patients de Janvier 2012 à Décembre 2014 à l'USAC du CNAM CIV.

3. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive effectuée à partir des dossiers des patients infectés par le VIH et sous traitement ARV.

4. TECHNIQUE ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

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

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

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

Les variables d'études

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

L'effet secondaire désignait des réactions survenant en plus de l'effet primaire (désiré) chez l'homme lors d'une prise de médicament à dose recommandée dans un but prophylactique, diagnostique ou thérapeutique. Dans notre travail, l'effet secondaire correspondait à l'ensemble des symptômes signalés par le malade ou constatés par le médecin et qui était lié à la prise des ARV.

- **L'observance thérapeutique:**

L'observance est la capacité d'un patient à respecter le traitement qui lui a été prescrit. Elle est indispensable pour obtenir une suppression de la multiplication virale, la restauration de l'immunité, l'amélioration de la qualité de vie, l'élongation de la durée de vie et la réduction du risque de sélection de souches résistantes aux ARV. Cette observance peut être influencée par beaucoup de facteurs qui sont les déterminants de l'observance.

5. POPULATION D'ETUDE :

Patients de 16ans et plus sous traitement ARV à l'USAC et ayant développé au moins un effet secondaire.

6. ECHANTILLONNAGE :

Nous avons choisi 300 patients répondant à nos critères d'inclusion parmi les dossiers des patients de janvier 2012 à décembre 2014

6.1. Critères d'inclusion

- Patients suivis sous ARV à l'USAC du CNAM CIV
- Patients âgés de 16ans et plus
- Patients ayant développé au moins un effet secondaire suite à la prise des ARV et notifié dans leurs dossiers.

6.2. Critère de non inclusion :

- Patients non éligibles au traitement ARV.
- Manifestations identiques aux effets secondaires des ARV mais qui n'étaient pas aux ARV

7. METHODE DE TRAITEMENT ET D'ANALYSE DES DONNEES

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel SPSS version 21.
Le document de thèse a été saisi sur Word 2007.

8. LA CONSIDERATION ETHIQUE :

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

RESULTATS

V RESULTATS :

1. PROFIL SOCIO-DEMOGRAPHIQUE DES PATIENTS :

Au total 300 dossiers des malades sous traitement ARV ayant développé des effets secondaires de janvier 2012 à décembre 2014 ont été retenus au terme de notre étude

Tableau III : répartition des patients par tranche d'âge et par sexe

Tranche d'âge(ans)	Effectif (%)	Féminin (%)	Masculin (%)
16-29	81 (27,0)	61(20,3)	20(6,7)
30-39	113 (37,7)	73(24,3)	40(13,3)
40-49	71 (23,7)	33(11,0)	38(12,7)
50-PLUS	35 (11,7)	16(5,3)	19(6,3)
TOTAL	300(100)	183(61)	117(39)

La tranche d'âge comprise entre 30-39ans était la plus représentée avec 37,7% dont l'âge moyen était de 31,8ans ± 9,69 avec des extrêmes allant de 16 à 70 ans. Le sexe ratio était de 1,56 en faveur du sexe féminin

Tableau IV: répartition des patients selon la profession, le lieu de résidence et le statut matrimonial (N=300)

Variables	Effectif	Pourcentage
Statut matrimonial		
Mariés(es)	198	66,0
Célibataires	60	20,0
Veufs (ves)	22	7,3
Divorcés(es)	20	6,7
Professions		
Ménagères	92	30,7
Commerçants(es)	79	26,3
Secteurs informel*	65	21,7
Fonctionnaires	36	12,0
Transporteurs	23	7,7
Sans emploi	5	1,7
Communes de résidence		
Communes IV de Bamako	136	45,3
Autres communes de Bamako	110	36,9
Hors Bamako	54	18,0

* : teinturière, coiffeurs, cuisinières, cultivateurs, orpailleurs, ouvriers, mécaniciens, artistes.

Plus de la moitié des patients étaient mariés, les ménagères étaient les plus représentées et la majorité résidait en commune IV de Bamako.

Tableau V : Répartition des patients selon l'observance

Observance	Effectif	Pourcentage
OUI	250	83,3
NON	50	16,7
TOTAL	300	100

L'observance était de 83,3% dans notre étude selon les dossiers des patients

2. Profil sérologique des patients

Tableau V : Répartition des patients selon le type du VIH

Type sérologique	Effectif	Pourcentage
VH1	289	96,3
VIH2	11	3,7
Total	300	100

Le serotype VIH1 était le plus fréquent avec 96,3%

3. Combinaisons thérapeutiques des ARV

Tableau VII : Répartition des patients selon le régime thérapeutique

Régime thérapeutique	Effectif	Pourcentage
2INTI+ 1INNTI	288	96
2INTI + IP	12	4
Total	300	100

2INTI +1INNTI était le plus utilisé avec 96%

Tableau VIII : Répartition des patients selon le protocole thérapeutique à l'inclusion (N=300)

Schema1	Effectif(n)	Pourcentage (n /N)
AZT+3TC +NVP	129	43,0
TDF +3TC +EFV	74	24,7
TDF +FTC +EFV	55	18,3
AZT +3TC+EFV	15	5,0
TDF +3TC +NVP	12	4,0
TDF +3TC +LPV/r	7	2,3
AZT +3TC +LPV /r	6	2,0
ABC +3TC + EFV	2	0,7
Total	300	100

Le schéma AZT +3TC+ NVP était le plus utilisé avec 43%

Tableau IX : Répartition des patients selon le nouveau protocole thérapeutique suite à l'effet secondaire

Schema2	Effectif	Pourcentage
TDF +3TC +EFV	64	21,3
TDF+3TC+NVP	5	1,7
AZT +3TC +LPV/r	1	0,3
Total	70	23,3

Le schéma TDF +3TC +EFV était le plus utilisé avec un taux de 23,3%

3. Les effets secondaires observés chez les patients

Tableau X : Répartition des patients selon les manifestations cliniques

Effets secondaires	Effectif	Pourcentage
Nausée	52	17,3
Insomnie	29	9,7
Cauchemar	29	9,7
Vertige	28	9,3
Neuropathie périphérique	25	8,3
Vomissement	23	7,7
Prurit généralisé	19	6,3
Diarrhée	14	4,7
Douleur abdominale	12	4,0
Anorexie	12	4,0
Céphalée	8	2,7
Toxidermie bulleuse	6	2,0
Hallucination	3	1,0
Lipohypertrophie	2	0,7
Desorientation	2	0,7
Lipoatrophie	1	0,3
Ictère	1	0,3

La nausée, l'insomnie, les cauchemars et les vertiges étaient les effets secondaires les plus représentés

Tableau XI : répartition des patients selon les manifestations biologiques

Trouble biologique	Effectifs	Pourcentage
Anémie	78	26,0
Neutropénie	42	14,0
Transaminase	32	10,6
Hypoglycémie	32	10,6
Hyperamylasémie	27	9,0
Hypercholestérolémie	20	6,7
Hypertriglycéridémie	19	6,3
Hypercréatinémie	17	5,7
Thrombopénie	11	3,7
Hyperuricémie	4	1,3
Hyperglycémie	4	1,3
Hyperlypasémie	1	0,3

L'anémie, la neutropénie, les transaminases et l'hypoglycémie étaient les plus représentés

3.1 Fréquence des effets secondaires selon le schéma thérapeutique utilisé

Tableau XII : Répartition des effets secondaires digestifs en fonction des schémas thérapeutiques utilisés

Schémas Thérapeutiques	Effets secondaires					
	Nausée	Vomissement	Anorexie	Diarrhée	Douleur Abdominale	Ictère
AZT+3TC+NVP	33	10	6	3	6	0
TDF+3TC+EFV	6	4	0	2	1	0
AZT+3TC+EFV	3	0	1	1	1	0
AZT +3TC+LPV/r	1	0	0	2	0	1
TDF+FTC+EFV	9	9	4	3	2	0
TDF+3TC+NVP	0	0	0	1	0	0
TDF+3TC+LPV/r	0	0	0	2	2	0
ABC+3TC+EFV	0	0	1	0	0	0
TOTAL	52	23	12	14	12	1

La nausée était la plus représentée parmi l'ensemble des effets digestifs avec 33cas incriminant le schéma comportant AZT +3TC + NVP.

Tableau XIII : Répartition des effets secondaires neuropsychiques selon les schémas thérapeutiques utilisés

Schémas Thérapeutiques	Effets secondaires						
	Neuropathie Périphérique	Vertige	Hallucinat ion	Insomnie	Désorienta tion	Cauchemar	Céphalées
AZT+3TC+NVP	3	5	0	1	0	1	1
TDF+3TC+EFV	13	12	2	17	1	18	3
AZT+3TC+EFV	1	2	0	0	0	0	0
AZT +3TC+LPV/r	0	0	0	0	0	0	0
TDF+FTC+EFV	7	6	1	7	1	5	2
TDF+3TC+NVP	1	2	0	4	0	5	2
TDF+3TC+LPV/r	0	1	0	0	0	0	0
ABC+3TC+EFV	0	0	0	0	0	0	0
Total	25	28	3	29	2	29	8

Les cauchemars et l'insomnie étaient les plus représentés parmi l'ensemble des effets neuropsychiques avec 18 et 17 cas respectivement incriminant le schéma comportant TDF +3TC+EFV

Tableau XIV : Répartition des effets secondaires dermatologiques et lipidiques selon le schéma thérapeutique utilisé

Schéma thérapeutique	Effets secondaires			
	Lipoatrophie	Lipohypertrophie	Toxidermie	Prurit généralisé
AZT+3TC+NVP	1	0	3	9
TDF+3TC+EFV	0	0	1	1
AZT+3TC+EFV	0	0	0	3
AZT+3TC+LPV/r	0	2	0	0
TDF+FTC+EFV	0	0	0	5
TDF+3TC+NVP	0	0	1	0
TDF+3TC+LPV/r	0	0	0	1
ABC+3TC+EFV	0	0	1	0
TOTAL	1	2	6	19

Les prurits généralisés étaient l'effet dermatologique le plus fréquent avec 9 cas parmi l'ensemble des effets dermatologiques incriminant le schéma comportant AZT +3TC +NVP. Sur le plan clinique 2 cas de lipohypertrophie ont été notifiés parmi l'ensemble des manifestations lipidiques incriminant le schéma comportant AZT+3TC+LPV/r

Tableau XV : Répartition des troubles biologiques observés (hépatiques, hématologiques et lipidiques) selon les schémas thérapeutiques utilisés

Schéma thérapeutique	Effets secondaires					
	Anémie	Neutropénie	Thrombopénie	Hypertransaminasémie	Hypercholestérolémie	Hypertriglycériémie
AZT+3TC+NVP	39	25	8	19	13	10
TDF+3TC+EFV	14	5	2	6	5	4
AZT+3TC+EFV	2	1	0	1	1	0
AZT+3TC+LPV/r	1	1	0	1	0	1
TDF+FTC+EFV	19	9	1	3	1	4
TDF+3TC+NVP	1	1	0	1	0	0
TDF+3TC+LPV/r	2	0	0	1	0	0
ABC+3TC+EFV	0	0	0	0	0	0
TOTAL	78	42	11	32	20	19

Les manifestations hématologiques, hépatiques, lipidiques importants observées étaient l'anémie, transaminases et hypercholestérolémie avec respectivement 39 ; 19 ; 13 cas incriminant le schéma comportant AZT+3TC+NVP.

Tableau XVI : Répartition des effets secondaires biologiques (rénaux et pancréatiques) selon les schémas utilisés

Schéma thérapeutique	Effets secondaires					
	hypercréatinémie	hyperuricémie	hyperlipasémie	hyperglycémie	hypoglycémie	hyperamylasémie
AZT+3TC+NVP	6	2	0	0	19	17
TDF+3TC+EFV	3	1	0	0	6	5
AZT+3TC+EFV	0	0	1	0	0	0
AZT+3TC+LPV/r	1	0	0	3	1	1
TDF+FTC+EFV	3	1	0	0	4	2
TDF+3TC+NVP	2	0	0	0	1	2
TDF+3TC+LPV/r	2	0	0	1	1	0
ABC+3TC+EFV	0	0	0	0	0	0
TOTAL	17	4	1	4	32	29

Parmi l'ensemble des schémas thérapeutiques les effets secondaires les plus rapportés étaient l'hypoglycémie, hyperamylasémie et hypercréatininémie avec respectivement 19, 17, et 6 cas .le schéma comportant AZT+3TC+NVP était la plus incriminée

4. Fréquence des modifications thérapeutiques

TABLEAU XVII : la fréquence des changements thérapeutiques après apparition des effets secondaires suite au traitement initial

Schéma initial	Nouvelle ligne thérapeutique			Total
	TDF +3TC +NVP	AZT +3TC +LPV/r	TDF+3TC +EFV	
TDF +FTC +EFV	1	0	0	1
AZT + 3TC +NVP	0	1	63	64
TDF +3TC + EFV	3	0	0	3
TDF +3TC +NVP	0	0	1	1
ABC +3TC +EFV	1	0	0	1
Total	5	1	64	70

AZT +3TC+NVP était le schéma le plus fréquemment remplacé par TDF+3TC+EFV

5. Répartition des patients selon le temps moyen d'apparition des effets Secondaires

Tableau XVIII: Répartition des effets secondaires selon leur période d'apparition

Période (mois)	Nombre d'effets secondaires
Moins d'un mois	230
[02-03]	52
[04-05]	43
[06-12[149
[12 et plus]	79

La majorité des effets secondaires étaient apparus entre moins d'un mois et 06 à 12 mois

**COMMENTAIRES
ET DISCUSSION**

VI. Commentaire et Discussion

Notre étude était rétrospective, basée sur la consultation des dossiers des patients de janvier 2012 à Décembre 2014 à l'USAC du CNAM CIV de Bamako. Nous avons retenu 300 patients VIH positifs ayant manifesté au moins un effet secondaire.

1. Difficulté :

Certains dossiers n'étaient pas à jour après l'initiation du traitement antirétroviral, pour mieux évaluer la fréquence des effets secondaires.

D'autre part, la distinction entre effet secondaire lié aux ARV et les infections opportunistes n'étaient pas bien élucidés.

L'absence d'information sur le nombre du bilan de suivi déjà réalisé et les effets secondaires initiaux manifestés à l'initiation du traitement n'étaient pas notifiés dans les dossiers des patients transférés d'un site à un autre.

2. Données sociodémographiques :

- **Age :**

La tranche d'âge compris entre 30-39 ans était la plus représentée soit 37,7% alors que S. NIANGALY [34] avait trouvé la même tranche d'âge avec 37,3%. L'âge moyen était de $31,8 \pm 9,69$ ans dans notre étude.

- **Sexe féminin :**

Les femmes étaient les plus représentées avec 61%, comparable à celle de F. SAMAKE [31] qui était de 62%. La grande surface de contact génital et les infections génitales récurrentes rendent Les femmes vulnérables à cette infection [36-37]. La vulnérabilité de la femme à l'infection par le VIH s'explique par sa constitution biologique, l'exposition prolongée des muqueuses cervicales et vaginales au sperme infecté par Faucy A.S. et al [38]. Cette constatation peut être aussi liée à la prédominance féminine dans la population Malienne et à la polygamie.

- **Profession**

Les ménagères représentaient 30,7%. La même valeur avait été retrouvée par K. DICKO [32].

- **Statut matrimonial**

Notre étude a montré que 66% des patients étaient marié(e)s. Ceci pose un problème majeur inquiétant à cause du risque de propagation du virus dans les familles polygames.

3. Evaluation clinique et biologique

- **Type de virus**

Le V.I.H. de type 1 était le plus fréquent au cours de cette étude. Il est de même au Sénégal par DIOUF [33].

- **Combinaison thérapeutique**

Le choix de la combinaison thérapeutique a été l'association 2 INRT + 1 INNRT chez 96% des patients. Ce choix est conforme aux recommandations actuelles de l'OMS relative à la prise en charge thérapeutique du V.I.H.

- **Observance thérapeutique :** Elle était de 83,33% dans notre étude.

Ce résultat était proche de ceux retrouvés par M. SIMAGA [35] et K. DICKO [32] ou 85% et 88% des patients étaient observant.

- **Schéma initial :**

La combinaison thérapeutique la plus utilisée était l'association AZT/3TC/NVP dans 43% alors que pour R. ABDI [39] cette association a été utilisée dans 15,7% des cas. Dans notre étude, l'utilisation fréquente de cette association AZT/3TC/NVP était conforme à la recommandation nationale de la prise en charge de l'infection par le VIH.

- **Le type d'effets secondaires :**

- Les manifestations hématologiques représentaient 43,7% (Tableau XIII) parmi l'ensemble des effets secondaires observés dominés par l'anémie soit

26% alors que ce dernier était de 14,85% pour R. ABDI [39]. Ces symptômes étaient fréquemment rencontrés dans les associations comportant l'AZT selon P.LECLERQ [3].

- La manifestation digestive la plus fréquente et précoce, était la nausée avec 17,2%, suivie de l'augmentation des transaminases 10,7% et des vomissements 4,7%. ces résultats étaient différents de ceux obtenus par A. SIDIBE [4] au CHU Gabriel Touré où 22% des effets secondaires étaient d'origine digestive avec une prédominance de nausée, des vomissements et élévation des transaminases.

- Les manifestations cutané-muqueuses étaient les Prurits généralisés avec 6,3% et 6 cas de toxidermie bulleuse (Tableau XII) dans les combinaisons comportant la névirapine. Certains auteurs avaient noté les mêmes constats [4,39].

- Les manifestations métaboliques étaient marquées par l'hypoglycémie, l'hyperamylasémie, d'hypercholestérolémie et l'hypercréatinémie.

L'hypercholestérolémie semble être multifactorielle à savoir la nature du traitement ARV, l'état nutritionnel, l'âge, le terrain génétique

l'immunodépression et l'inflammation chronique [40]. Le mécanisme

physiopathologique de sa survenue au cours du traitement ARV reste mal connu [40].

L'hyperglycémie était de 2,5% dans notre étude, A. SIDIBE [4] avait eu le même pourcentage chez les patients qui étaient sur les schémas thérapeutiques comportant LPV/r ; par contre des cas hypoglycémies et hyperamylasémie étaient plus fréquents dans la combinaison thérapeutique AZT+3TC+NVP.

La dénutrition serait probablement à l'origine des hypoglycémies car certains patients venaient dans un état d'immunodépression sévère.

Hypercréatinémie était fréquent dans les combinaisons comportant le tenofovir. Outre le tenofovir, plusieurs facteurs seraient responsables d'une toxicité rénale à savoir le virus lui-même le traitement des infections

opportunistes (le cotrimoxazole, fluconazole), l'âge, l'alcoolisme et l'usage des médicaments néphrotoxiques[40]. La prévalence d'une hyperamylasémie sans pancréatite reste élevée pendant l'infection par les VIH. Celle-ci peut être en grande partie secondaire à une augmentation de l'amylase salivaire (20 à 40 %) avec ou sans parotidite ou à une augmentation de la macroamylase [41].

-les manifestations neuro-psychiques étaient l'insomnie, cauchemar, vertiges et des neuropathies périphériques

**CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS**

VII. Conclusion et Recommandations

Conclusion :

Cette étude sur les effets secondaires des A.R.V. a été particulièrement intéressante par :

- la fréquence de cette affection dans la population d'étude était de 61% chez les femmes.
- La tranche d'âge de 30 à 39 ans représentait 37,7 %. Notre étude a montré que 66% des patients étaient marié(e)s. l'infection par le virus de type I était la plus fréquente.
- La combinaison thérapeutique largement utilisée a été l'association 2 INRT + 1 INNRT soit 96% d'utilisation, selon les recommandations dans la prise en charge des infections à V.I.H. positif. Cette combinaison thérapeutique a entraîné une adhérence (observance) chez 83,33% des patients au cours de notre étude.
- Au moins un effet secondaire était trouvé chez les patients sous A.R.V au cours de cette étude. Malgré la stratégie de prise en charge des patients, elle est émaillée de problématiques d'effets secondaires des A.R.V. dont leur résolution doit faire partie intégrante du programme de Prise en charge globale des patients à V.I.H. positif.

Recommandations : Au terme de cette étude les recommandations suivantes sont proposées. Elles s'adressent respectivement :

Au ministère de la santé

- Développer des stratégies de prise en charge globale en tenant compte des effets secondaires des A.R.V. rendant accessible sur le plan financier les moyens de lutte contre ces effets secondaires.

Aux personnels de la santé

- Réduire les doses de médicaments à une semaine d'intervalle pendant la phase d'inclusion permettant une bonne observance thérapeutique.
- Donner des fiches de pointages à chaque malade où ils peuvent cocher le nombre de prise dans la journée qu'ils présentent à chaque consultation.
- Donner des gadgets muni d'alarme, qui l'indiquera l'horaire de la prise des ARV
- .-Avoir une bonne relation avec les malades pour faciliter l'adhésion au traitement
- Notifiés les effets secondaires des ARV afin de déceler les effets indésirables nouveaux

Aux patients :

- Signaler au cours des consultations, les moindres anomalies observées durant le traitement par les A.R.V., car la meilleure combinaison thérapeutique est celle tolérée par le patient tant sur le plan biologique, que clinique.
- l'assiduité au rendez vous
- communiquer avec le personnel médical pour avoir toutes informations sur le V.I.H

REFERENCES

VIII.REFERENCES

1-Découverte du VIH, deux français, Prix Nobel de Med 2008 :[en ligne].

Disponible sur <<http://www.techno-science.net>> Consulté le 03/02/2010.

2-ONU/SIDA

3-LECLERCQ P, ROUDIERE L, VIARD JP.

Complications graves des traitements antirétroviraux. Paris Réanimation 2004 ; 13 : 238-248.

4-SIDIBE A

Les effets secondaires rapportés au cours du traitement par les ARV. Thèse médecine, Bamako 2009. N° 09M300

5-PORTAIL VIH/SIDA DU QUEBEC.

L'Essentiel du VIH/sida, 2^{ième} édition. ©2012 Portail VIH/sida du Québec.

ISBN 978-2-9812430-5-8. Page: 26

6-M.S.H.P/S.G/CELLULE DE COORDINATION DU COMITE SECTORIEL DE LUTTE CONTRE LE SIDA

Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA. Novembre 2013. Page: 29, 30, 39.

7-GOFF SP

Genetic control of retrovirus susceptibility in mammalin cells. Annu Rev Genet 2004; 38:61-85.

8- ONU SIDA.

Rapport sur l'épidémie mondiale du VIH/SIDA, 2000 : 135p.

9- VILLENEUVE J P

LE SIDA in «www.yahooencyclopedie.fr/sida» consulté 05/02/10

10-HEPATITE VIRALES

Dépistage, prévention, traitement./FNSERM.- Paris: INSERM, 1997. 265p.

11- ROSENHEIM M, ITOUA –NGAPORO A.

SIDA. Infection à VIH, Aspects en zone tropicale. Paris Ellipses, 1989: 336p

12-SANOGO M

Enquête sero-épidémiologique sur l'infection par les VIH au CESAC de 2001 à 2003. Thèse Pharm, Bamako, 2004.

13-CLAUDE E

Hépatites virales. Paris : Masson. 2000 ; 226 p.

14-LAPORTE A, LOT F. Epidémiologie.

Situations actuelles et tendances IN : GIRARD P M., KATLAMA C., PIALOUX G., eds. VIH édition Paris : Doin, 2001; 55-8.

15-PICHARD E., BEYTOUT J., DELMONT J., MARCHOU B.

MalinTrop Afrique, Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2002 ; 589 p.

16-LA PORTE A.

Epidémiologie mondiale du VIH in Rosenbaum R. IME (ed.), Guide infection à VIH 2001, Baume-les-dames, Paris, 2000 ; 345 :15-9.

17-SANGARE D.B.

Identification d'un algorithme de dépistage du VIH par des tests rapides utilisables dans les centres de conseils et de dépistage volontaires (CCDV) au Mali. Thèse Pharm, Bamako, 2003.

18- BARIN. F.

Retroviridae : Les virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). In Mammette A. Virologie Médicale collection Azay, édition Presses Universitaires de Lyon 2002.

19-KATLAMA. CH, PIALOUX. G, GIRARD. PM

Traitements antirétroviraux. Paris:DOIN, 2004:229-330.

20-DRABO YJ

Principes et stratégies du traitement antirétroviral.DIU/VIH. Ouagadougou 2009.

21-GUIDE PRATIQUE DES MEDICAMENTS

26^{ème} édition DOROSZ 2006.

22- MEMENTO THERAPEUTIQUE DU VIH/SIDA EN AFRIQUE

2009 (2^{ème} édition).

23-GIMENZ F et al

Pharmacie clinique et thérapeutique Paris: Masson, 2000:10-6.

24-DOUMBIA MB

Les changements thérapeutiques chez les patients sous ARV. Thèse de Médecine. Bamako 2010. Page: 47

25-MINISTERE DE LA SANTE

Enquête Démographique de la Santé EDS IV 2006 Mali

26- UN ARTICLE DE WIKIPEDIA, L'ENCYCLOPEDIE

http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l'immunodéficience_humaine.18 avril 2009 à 16H

27-DELFRAISSY JF

Prise en charge des personnes Infectées par le VIH Rapport 2004. Paris: Flammarion, 2004: 364p.

28-RAPPORT ONU/SIDA

décembre 2007: Page: 1.

29- YENI PG

Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002.Updated recommendations of The international AIDS Society-USA Panel. Jama 2002. 288: 222-235.

30-THE EACS. EURO GUIDELINES GROUP

European Guide lines For The Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe. AIDS 2003; 17: 3-26.

31- SAMAKE F. Effets secondaires des antirétroviraux

Mali. Bamako thèse médecine 2005 : 1

32-Kalil Dicko.

Résultats Du Suivi Des Patients Sous Traitement Arv En 2006 Au Service Des Maladies Infectieuses Du Chu Du Point G

33-DIOUF LM.

Effets secondaires et complications liés aux traitements ARV in Access to care 13th.

ICASA Nairobi, September 21 st-26 th 2003; [A54220J] : P132.

34- SEKOU NIANGALY

Evaluation de l'observance des antirétroviraux chez chez les patients suivis à l'hôpital SOMINE DOLO de MOPTI

35-MAMA SIMAGA

Etude de l'observance et les effets secondaires des antiretroviraux au Chu du point G

36- SIBY M.

Suivi de l'observance des patients sous traitements antirétroviraux au service de medecine de l'hôpital Gabriel Touré

Thèse pharmacie, Bamako ,2006

37- HAIDARA R.

Étude de l'observance aux antirétroviraux dans le service des maladies infectieuses à l'hôpital du Point G.

A propos de 270 cas. Thèse de médecine, Bamako, 2006 : 115p.

38- FAUCY A.S.ET CLIFFORD LANE H.

Infection par le virus de l'immunodéficience humaine .VIH/SIDA et maladies associées.

Flammarion, 2002 : Paris.

www.lasalud.com › Pacientes –

39- Abdi BOGOREH RAYSSO.

Effets indésirables des antirétroviraux chez les patients adultes infectés par le VIH au CESAC de Bamako

40-DUBOIS .B et al presse Med 2000 ,55 :1621-1626.

Les complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux

41-PROFESSEUR BENOIT COFFIN ET MARC LEMANN EPU PARIS VII

PANCREAS ET SIDA OLIVIA HENTIC service de gastroentérologie Hôpital Beaugeon

42-AMMARI L.

Formation sur les effets secondaires des ARV, Sousse, le 13 Mars 2009

43- GREVY A., MALLARET M.

Mécanismes d'action des effets indésirables des médicaments.

44-GHOSN J.

Evolution dans la prise en charge des patients infectés par le VIH₁.

ANNEXES

FIGURE: Toxidermies et dyslipidémies causées par les ARV.



1-Syndrome de Lyell: Toxidermie à la NVP [43]



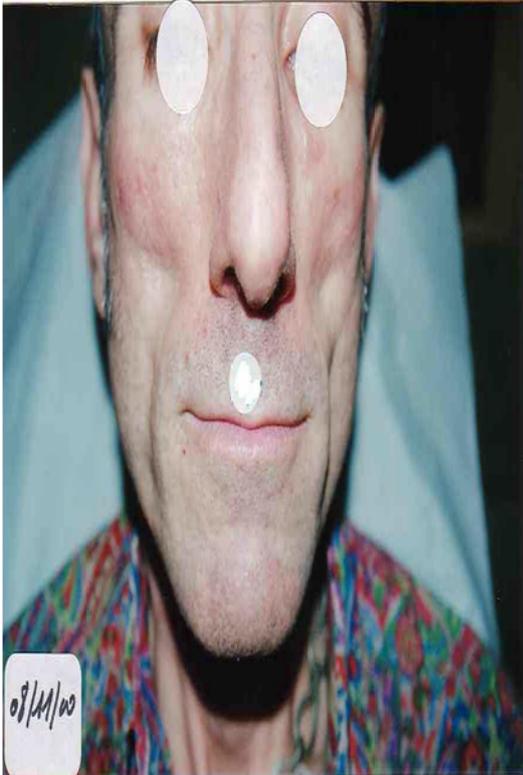
2-Syndrome de Steven Jonhson à la NVP [44]



3-Toxidermie à la NVP [43]



4-Toxidermie à l'EFV [43]



5-Lipoatrophie du visage due aux ARV [45]



6-Lipoatrophie d'un membre due aux ARV [45]



7-Gynécomastie due aux ARV [44]



8-Lipohypertrophie du tronc due aux ARV [45]

A

III. Effets secondaires liés au traitement ARV:

A. Effets cliniques:

1- Effets digestives:

-Nausées 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Vomissements 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Anorexie 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Diarrhée 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Douleur abdominale 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Autres à préciser.....

Date.../.../.....

2- Effets Neurologiques et psychiatriques:

-Vertiges 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Courbatures 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Asthénie 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Cauchemar 1.Oui 2. Non

Date.../...../.....

-Insomnie 1.Oui 2.Non

Date...../.../.....

-Désorientations 1.Oui 2. Non

Date.../...../...

-Hallucinations 1.Oui 2. Non

Date.../...../...

-Autres à préciser.....

Date.../.../.....

3- Effets cutaneo-muqueuses:

- Prurit généralisé 1. Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Toxidermie bulleuse 1. Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Ictère 1.Oui 2.Non

Date...../...../.....

-Lipodystrophie 1.Oui 2.Non

Date...../...../.....

-Lipoatrophie 1. OUI 2 Non

Date...../...../.....

-Autres à préciser.....

Date...../...../.....

B -Effets biologiques:

1. Effets hématologique:

-Anémie 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Neutropénie 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

- Thrombopénie 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Autres à préciser.....

Date...../...../.....

2. Effets métaboliques:

-Hyperglycémie 1. Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Hypoglycémie 1. Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Hyper créatinémie 1. Oui 2. Non

Date.../.../.....

-Hyper uricémie 1. Oui 2. Non

Date.../.../.....

-Hyperlipasemie 1.Oui 2. Non

Date...../.../...

-Augmentation des transaminases 1.Oui 2. Non

Date...../.../.....

-Hypercholesterolemie 1.Oui 2. Non

Date...../...../.....

-Autres à préciser.....

Date...../...../.....

C- Si effets indésirables: lesquels?

.....
.....
.....
.....

IV. La période de survenue des effets:

1. 1^{er} à 15jours 2. 15jours à 1mois 3. 1mois à 2mois 4. 2mois à 3mois 5. 3mois à 6mois 6. 6mois à 12.mois 7. 12mois et plus

V. Appréciation immuno-virologique après 6 mois de traitement:

-Echec virologique 1. Oui

2. Non

-Echec immunologique 1. Oui

2. Non

VI. Modification de la thérapeutique liée aux effets secondaires:

1. Oui Date...../...../.....

2.Non

-Nouvelle ligne thérapeutique

Date...../...../.....

Molécules

FICHE SIGNALETIQUE:

Nom: CISSOKO

Prénom: Moussa

Téléphone:(00223)77812942/66963033

E-mail: moussacissoko46@yahoo.fr

Titre de la thèse: Notification des effets secondaires des ARV au cours du traitement antirétroviral chez des patients de 16 ans et plus vivant avec le VIH à l'USAC du CNAM de la commune IV de Bamako.

Année universitaire de soutenance:2014 – 2015

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Secteur d'intérêt: Pharmacovigilance, maladies infectieuses et de santé publique

Résumé: Notre étude s'est déroulée à l'USAC du CNAM de la commune IV de Bamako, chez les patients vivant avec le VIH, sous traitement ARV ayant développés des effets secondaires.

L'objectif était d'évaluer les effets secondaires des ARV notifiés au cours du traitement antirétroviral à l'USAC du CNAM de la commune IV de Bamako.

Il s'agissait d'une étude transversale, rétrospective et descriptive allant de Janvier 2012 à Décembre2014 et ayant porté sur 300 patients suivis à l'USAC du CNAM de la commune IV.

Le sexe féminin était le plus touché par les effets secondaires avec 61% des cas; dont un sexe ratio de 1,56 en faveur du même sexe. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 30-39 ans avec 37,7% dont l'âge moyen était de 31,8ans avec des extrêmes allant de 16 ans pour le plus jeune à 70 ans pour le plus vieux.

Les effets secondaires notifiés étaient d'origine:

- Digestive: Les nausées étaient les plus représentées impliquant le schéma comportant AZT+3TC+NVP
- Neuropsychique: Les cauchemars et l'insomnie étaient les plus représentés impliquant le schéma comportant TDF+3TC+EFV
- Dermatologiques : les prurits généralisés étaient l'effet dermatologique le plus fréquent impliquant le schéma comportant AZT +3TC+NVP.
- Hématologique: L'anémie était de loin la plus représentée.
- Métabolique: les transaminases, l'hypercholestérolémie, l'hypercréatinémie, l'hypoglycémie. la combinaison comportant AZT+3TC+NVP était la plus incriminée

Dans notre étude les effets secondaires étaient apparus entre moins d'un mois et 06 à 12 mois.

Mots clés : VIH, ARV, effets secondaires et USAC

- **Classification clinique du SIDA selon l'OMS:**

• **Stade clinique I:**

- Patient asymptomatique.
- Adénopathie persistante généralisée.

• **Stade clinique II:**

- Perte de poids inférieur à 10% du poids corporel
- Manifestations cutané-muqueuses 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 III:**

- 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 IV:**

- 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

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

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

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

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

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

Je le jure!

