

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI



**U.S.T.T-B**

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

# ETUDE SUR LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIRETROVIRAUX A L'UNITE DE SOINS, D'ACCOMPAGNEMENT ET DE CONSEILS DU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE LA COMMUNE VI DE BAMAKO

Présentée et soutenue publiquement le 21/01/2016  
Devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par **M. Mahamadou Dougoutigui TRAORE**

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR en MEDECINE**

**(DIPLÔME D'ETAT)**

### JURY

**Président:** Pr Sounkalo DAO

**Membres:** Dr Mahamadou SAMAKE

Dr Oumar DOGONI

Dr Mamoudou Diarra

**Co-directeur:** Dr Mamoudou KODIO

**Directeur:** Pr Sékou BAH

# DEDICACES

Ce travail est dédié à:

- ❖ **ALLAH**: Le tout puissant, le très clément et le très miséricordieux. Louange à ALLAH; qu'il nous guide toujours vers le droit chemin.
- ❖ **Mon père**, feu colonel Diby TRAORE: Tu étais toujours là quant à l'accomplissement des objectifs de mes études. Tu m'as appris le respect des autres et de soi. Je suis fier d'être ton garçon. Qu'ALLAH le tout puissant t'accueille dans son doux paradis.
- ❖ **Ma très chère mère**, feu Aminata COULIBALY: Mère attentionnée ! Ton souci primaire était la réussite de tes enfants. Educatrice exemplaire; tu nous as appris à accepter et à aimer les autres avec leur différence. Je suis fier d'être le fruit de tes sacrifices. Qu'ALLAH le tout puissant t'accepte dans son doux paradis.

# REMERCIEMENTS

## Mes remerciements:

- ❖ **A tous mes maîtres:** Depuis le primaire jusqu'à l'université (de l'école fondamentale du camp II de Bamako à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie en passant par le 1<sup>er</sup> cycle de l'école fondamentale "LE MAMELON" de Sikasso; le 1<sup>er</sup> cycle de l'école D de Sévaré; l'école fondamentale de l'ex base aérienne de Bamako; l'école fondamentale "BAHADOU" de Tombouctou; le lycée Mahamane Alassane HAIDARA de Tombouctou et le lycée Dougoukolo KONARE de Kayes).
- ❖ **A ma tante Dabou TRAORE:** Merci pour ta compassion et ton soutien sans faille dans les moments les plus durs de notre vie. Jamais nous ne t'oublierons.
- ❖ **A mes frères Feu Seydou TRAORE, Lassine TRAORE, Nouhoum COULIBALY, Vinafo TRAORE, Harouna TRAORE, Mamadou TRAORE et Tamou TRAORE:** Merci pour votre soutien et surtout ce rôle familial que vous avez joué à ma place quand je passais des jours hors du domicile familial.
- ❖ **A mes sœurs Awa TRAORE et Massaran TRAORE:** Merci pour votre participation à la réalisation de certaines de mes tâches quand mes occupations étaient multiples.
- ❖ **A ma fiancée et bien aimée Zah KONATE:** Ma chérie j'aurai toujours au fond de mon cœur la reconnaissance de l'immense rôle que tu as joué dans la réalisation de ce travail. Qu'ALLAH bénisse notre union !
- ❖ **A tout le personnel du CNAM** (centre national d'appui à la lutte contre la maladie), en particulier celui du service de laboratoire d'analyse biomédicale surtout le chef Dr Mamoudou KODIO et son adjoint, Dr Mamadou TRAORE.
- ❖ **Au Dr Lassine D TRAORE,** coordinateur de l'USAC (unité de soins d'accompagnement et de conseil) du CSRef (centre de santé de référence) de la commune VI, merci pour l'accueil chaleureux et le séjour remarquable

que vous nous avez accordé dans votre unité. Nous avons beaucoup aimé la rigueur que vous avez dans le travail.

- ❖ **Aux Dr Mamoudou DIARRA et Dr Painda THIAM:** Respectivement pharmaciens sortant et entrant de l'USAC au moment de notre étude. Franchement j'ai beaucoup appris à vos côtés et les mots me manquent pour assez vous remercier de votre humanisme sans limite.
- ❖ **A l'administration du CSRef de la commune VI.**
- ❖ **Au Dr Fadimata OUOLOGUEM:** Merci grande sœur pour ton soutien.
- ❖ **Au Dr Mady TRAORE:** Votre simplicité dans le travail fait de vous un aîné exemplaire, merci de m'avoir accepté à vos côtés pendant plusieurs années.
- ❖ **Au Dr Mamadou KEITA:** Grand homme au grand cœur, merci pour cette confiance placée en moi et m'avoir initié à certains gestes médicaux.
- ❖ **Au Dr Ibrahim TRAORE:** Grâce à vous ce travail a vu le jour, alors aucune expression ne serait immense pour vous remercier de votre gentillesse.
- ❖ **Au Med/Lt Alkhassane Ag ISMAEL:** Admirable aîné et toujours soucieux de l'avenir de ses cadets, merci pour votre soutien.
- ❖ **Aux camarades académiques:** Moussa CISSOKO et Badara Aliou CISSOKO. J'ai vraiment aimé votre collaboration et sachez que vous êtes plus que des amis pour moi.
- ❖ **A mes cadets académiques:** Mamadou KOUYATE et Boubacar NANAKASSE, merci de m'avoir épaulé durant toutes ces années.
- ❖ **A tout le personnel de l'USAC du CSRef de la commune VI:** j'ai beaucoup apprécié l'enthousiasme que vous avez dans votre groupe.
- ❖ **A tout le personnel de l'ASACODJIP,** en particulier le Médecin Directeur, les internes et externes merci à vous tous, car je fis mes débuts dans votre centre.
- ❖ **A tout le personnel de l'ASACOBOUL I,** singulièrement au Médecin Directeur : Dr Bouakar TRAORE. Merci pour la confiance que vous avez su placer en moi.

- ❖ **A tout le personnel du cabinet médical “N'DIDI MOUSSA”.**
- ❖ **A tout le personnel de la clinique “SOURCE DE VIE”.**
- ❖ **A tout le personnel de la clinique “BAFLABA”.**
- ❖ **A tous les étudiants de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie, en particulier ceux de la cinquième promotion du Numerus Clausus.**
- ❖ **A toutes les personnes vivant avec le VIH: Vous n'êtes pas seules, nous menons le combat ensemble.**

**HOMMAGES AUX  
MEMBRES DU JURY**

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY:**

### **Professeur Sounkalo DAO**

- Professeur des 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 des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT);
- Membre de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses (SAPI);
- Membre de la Société des Pathologies Infectieuses de la langue Française (SPILF).

### **Cher Maître,**

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

Votre pédagogie à transmettre vos connaissances, votre rigueur et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître admiré et respecté.

Vous faites la fierté du Mali.

Veillez recevoir ici cher maître l'expression de notre sincère reconnaissance.

## **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.

## **A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY:**

### **Docteur Oumar DOGONI,**

- Responsable de l'unité pharma-labo du CESAC;
- Consultant national;
- Détenteur d'un 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 de Paris 7.

### **Cher Maître,**

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

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'être parmi nos juges a largement contribué à renforcer la qualité de ce travail.

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

## **A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY:**

### **Docteur Mamoudou DIARRA**

- Pharmacien chargé de l'approvisionnement et de la dispensation des ARV au CNAM;
- Formateur en éducation thérapeutique;
- Membre de l'accompagnement psychosocial des enfants infectés par le VIH;
- Pharmacien à l'USAC du CSRef de la commune VI (2010-2014)

### **Cher Maître,**

Votre intégrité, 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, cher maître, l'expression de notre profond respect.

## **A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE:**

### **Docteur Mamoudou KODIO**

- Ingénieur en biologie médicale;
- Chef de service du laboratoire d'analyse biomédicale et de la pharmacie du CNAM;
- 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 Médecine et d'Odontostomatologie (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 département de médecine traditionnelle 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.

# SIGLES ET ABREVIATIONS

## **SIGLES ET ABREVIATIONS:**

**3TC:** Lamuvidine

**ABC:** Abacavir

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**ALAT:** Alanine amino-transférase

**AMM:** Autorisation de mise sur le marché

**ARCAD:** Association de recherche, de communication et d'accompagnement à domicile des PVVIH

**ARN:** Acide ribonucléique

**ARV:** Antirétroviraux

**ASAT:** Aspartate amino-transférase

**ATV/r:** Atazanavir/Ritonavir

**AZT ou ZDV:** Zidovudine

**BAAR:** Bacilles acido-alcolorésistants

**BTP:** Bâtiments et travaux publics

**CCR5:** Récepteur C-C chimiokine de type 5

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

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

**CPK:** Créatine phosphokinase

**CSCOM:** Centre de santé communautaire

**CSRef:** Centre de santé de référence

**CV:** Charge virale

**CVD:** Centre de développement du vaccin

**d4T:** Stavudine

**DCI:** Dénomination commune internationale

**DDC:** Zalcitabine

**ddI:** Didanosine

**DIU:** Diplôme inter-universitaire

**Dr:** Docteur

**EDS:** Enquête démographique de la santé

**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:** Infections opportunistes

**IP:** Inhibiteur de Protéase

**IR:** Insuffisance rénale

**IST:** Infections sexuellement transmissible

**Kg:** Kilogramme

**LAV:** Lymphadenopathy associated virus

**LCR:** Liquide céphalo-rachidien

**LPV/r:** Lopinavir /Ritonavir

**m<sup>2</sup>:** Mettre carré

**Med/Lt:** Médecin lieutenant

**mg:** Milligramme

**NFS:** Numération formule sanguine

**NVP:** Névirapine

**OH:** Oxyde d'hydrogène

**OMS:** Organisation mondiale de la santé

**PA:** Pression artérielle

**PCR:** Polymérase chain réaction

**PHA:** Phyto-hemagglutinine

**PVVIH:** Personne vivant avec le VIH

**RT:** Retro-transcription

**S/C:** Sous cutanée

**SIDA:** Syndrome de l'immunodéficience acquise

**SPSS:** Statistical package for the social science (logiciel des calculs en statistique)

**USAC:** Unité de soins, d'accompagnement et de conseil

**VHC:** Virus de l'hépatite C

**VIH:** Virus de l'immunodéficience acquise

# SOMMAIRE

## **SOMMAIRE :**

<b>I-INTRODUCION:</b> .....	<b>27</b>
<b>II-OBJECTIFS :</b> .....	<b>30</b>
2.1-Objectif principal : .....	30
2.2-Objectifs secondaires : .....	30
<b>III-GENERALITES :</b> .....	<b>32</b>
3.1-Définition du VIH : .....	32
3.2-Modes de transmission : .....	32
3.2.1-Transmission sexuelle : .....	32
3.2.2-Transmission sanguine : .....	33
3.2.2.1-Transmission par des objets souillés : .....	33
3.2.2.2-Transmission par transfusion sanguine : .....	33
3.2.3-Transmission verticale : .....	33
3.2.4-Autres modes de transmission : .....	34
3.3-Diagnostic de l'infection au VIH/SIDA : .....	34
3.3.1-Diagnostic clinique : .....	34
3.3.2-Diagnostic biologique : .....	37
3.4-Traitement : .....	38
3.4.1-Critères de mise sous traitement ARV et suivi des patients : .....	38
3.4.1.1-Indications du traitement : .....	38
3.4.1.2-Schémas thérapeutiques : .....	39
3.4.1.2.1-Schéma de première ligne : .....	39
3.4.1.2.2-Schéma de deuxième ligne : .....	41
3.4.2-Classification des ARV : .....	41
3.4.2.1-Définition des ARV : .....	41
3.4.2.2-Différentes classes d'ARV: .....	41
3.4.2.2.1-Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse: .....	42
3.4.2.2.2-Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse: .....	49
3.4.2.2.3-Inhibiteurs de la protéase: .....	54

3.4.2.2.4-Inhibiteurs d'entrée et de fusion: .....	57
3.4.2.2.5-Les inhibiteurs d'intégrase: .....	59
3.4.2.2.6-Les combinaisons fixes: .....	60
3.5-Les Effets secondaires: .....	61
3.5.1-Effets secondaires digestifs: .....	62
3.5.1.1-Nausées et vomissements: .....	62
3.5.1.2-Diarrhée: .....	62
3.5.1.3-Douleurs abdominales: .....	63
3.5.1.4-Hépatite médicamenteuse: .....	63
3.5.2-Effets secondaires cutanéomuqueux: .....	63
3.5.2.1-Sécheresse de la peau et des muqueuses: .....	63
3.5.2.2-Syndrome d'hypersensibilité: .....	63
3.5.3-Effets secondaires neuro-psychiques: .....	64
3.5.3.1-Les manifestations centrales: .....	64
3.5.3.2-Neuropathies périphériques : .....	64
3.5.4-Effets secondaires hématologiques : .....	64
3.5.5-Effets secondaires néphro-urologiques: .....	65
3.5.5.1-Lithiase urinaire: .....	65
3.5.5.2- Néphrite interstitielle : .....	65
3.5.6-Effets métaboliques: .....	65
3.5.6.1-Lipodystrophie: .....	65
3.5.6.2-Troubles glucidiques: .....	65
3.5.6.3-Troubles lipidiques: .....	66
3.5.6.4-L'acidose lactique: .....	66
3.5.7-Atteintes osseuses: .....	66
<b>IV-METHODOLOGIE : .....</b>	<b>68</b>
4.1-Cadre et lieu d'étude : .....	68
4.1.1-Organisation du CSRef de la commune VI : .....	70
4.1.2-Description de l'USAC : .....	70

4.1.2.1-Objectifs de l'USAC :	70
4.1.2.2-Ressources :	71
4.1.2.2.1-Ressources matérielles :	71
4.1.2.2.2-Ressources humaines:	71
4.1.2.3-Les niveaux de décision:	71
4.1.2.4-Les activités menées:	71
4.1.3-Organigramme de l'USAC du CSRef de la commune VI:	75
4.2-Période et type d'étude:	74
4.3-Population d'étude:	74
4.3.1-Critère d'inclusion:	74
4.3.2-Critères de non inclusion:	74
4.4-Echantillonnage:	74
4.5-Méthodes:	74
4.5.1-Techniques et déroulement de l'étude:	74
4.5.2-Variables: ;	75
4.5.2.1-Variables étudiées :	75
4.5.2.2-Définition de quelques variables et concepts:	75
4.5.3-Analyse des données:	76
4.6-Considérations éthiques:	76
<b>V-RESULTATS :</b>	<b>78</b>
5.1-Données sociodémographiques des patients:	78
5.1.1-Age et genre:	78
5.1.2-Statut matrimonial, profession et commune de résidence:	79
5.2-Profiles viro-thérapeutiques des patients:	80
5.2.1-Type de VIH:	80
5.2.2-Schémas thérapeutiques à l'inclusion:	80
5.2.3-Observance thérapeutique:	80
5.3-Effets secondaires:	81
5.3.1-Nature des effets secondaires:	81

5.3.2-Effets secondaires par système et schémas incriminés: .....	82
5.3.3-Périodes de survenue des effets secondaires: .....	85
5.4-Fréquence des modifications thérapeutiques: .....	86
<b>VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS: .....</b>	<b>88</b>
6.1-Limites: .....	88
6.2-Données sociodémographiques: .....	88
6.2.1-Sexe: .....	88
6.2.2-Tranche d'âge: .....	88
6.2.3-Statut matrimonial: .....	89
6.2.4-Provenance: .....	89
6.2.5-Profession: .....	89
6.3-profil viro-thérapeutique: .....	89
6.3.1-Type de VIH: .....	88
6.3.2-Schéma thérapeutique initial: .....	89
6.3.3-Observance: .....	89
6.4-Effets secondaires: .....	90
6.4.1-Nature des effets secondaires: .....	90
6.4.2-Période de survenue des effets secondaires: .....	90
6.5-Fréquence des modifications thérapeutiques: .....	91
<b>VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS: .....</b>	<b>93</b>
7.1-Conclusion: .....	93
7.2-Recommandations: .....	93
<b>VIII-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES: .....</b>	<b>96</b>
<b>IX-ANNEXES: .....</b>	<b>102</b>
9.1-Figures: .....	102
9.2-Fiche d'enquête: .....	104
9.3-Définitions des variables : .....	108
9.4-Fiche signalétique: .....	112

## **LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX:**

### ➤ **Les figures:**

**Figure 1:** Carte sanitaire de la commune VI du district de Bamako. (Page 69)

**Figure 2:** Organigramme de l'USAC du CSRef de la commune VI. (Page 73)

**Figure 3:** Toxidermie (syndrome de Lyell) à la NVP. (Annexe)

**Figure 4:** Toxidermie (syndrome de Steven Johnson) à la NVP. (Annexe)

**Figure 5:** Toxidermie à la NVP. (Annexe)

**Figure 6:** Toxidermie à l'EFV. (Annexe)

**Figure 7:** Lipoatrophie du visage due aux ARV. (Annexe)

**Figure 8:** Lipoatrophie du membre inférieur due aux ARV. (Annexe)

**Figure 9:** Gynécomastie due aux ARV. (Annexe)

**Figure 10:** Lipohypertrophie tronculaire due aux ARV. (Annexe)

### ➤ **Les tableaux:**

**Tableau I:** Définition clinique du SIDA de l'adulte en Afrique. (Page 73)

**Tableau II:** Posologie de la 3TC en fonction de la clairance de la créatinine. (Page 73)

**Tableau III:** Répartition des patients par tranches d'âge et par sexe. (Page 73)

**Tableau IV:** Répartition des patients par statut matrimonial, profession et lieu de résidence. (Page 73)

**Tableau V:** Répartition des patients par type de VIH. (Page 73)

**Tableau VI:** Répartition des patients par schémas thérapeutiques à l'inclusion. (Page 73)

**Tableau VII:** Répartition des patients selon une bonne observance ou non. (Page 73)

**Tableau VIII:** Répartition des patients par nature des effets secondaires. (Page 73)

**Tableau IX:** Répartition des patients par l'origine organique des effets ou du système en fonction des schémas thérapeutiques utilisés. (Page 73)

**Tableau X:** Répartition des patients par effets gastro-intestinaux observés en fonction des schémas utilisés. (Page 73)

**Tableau XI:** Répartition des patients par troubles neuropsychiques observés en fonction des schémas utilisés. (Page 73)

**Tableau XII:** Répartition des patients par effets dermatologiques en fonction des schémas utilisés. (Page 73)

**Tableau XIII:** Répartition des patients par troubles hématologiques en fonction des schémas utilisés. (Page 73)

**Tableau XIV:** Répartition des patients par troubles hépato-métaboliques en fonction des schémas utilisés. (Page 73)

**Tableau XV:** Répartition des effets selon leur temps moyen d'apparition. (Page 73)

**Tableau XVI:** Répartition des patients selon une modification thérapeutique. (Page 73)

**Tableau XVII:** Répartition des patients par nouveaux schémas après modification thérapeutique. (Page 73)

# INTRODUCTION

## **I. INTRODUCTION:**

L'infection par le VIH est une maladie virale, d'évolution chronique. Plusieurs théories scientifiques ont tenté de démontrer les origines du sida. Il a été établi que son apparition a eu lieu en Afrique Centrale et son éclosion, plus précisément, en République Démocratique du Congo à la fin des années 1950. Pour mieux comprendre, il est nécessaire de distinguer l'origine des virus et celle des épidémies. Le VIH est un virus qui s'apparente au virus d'immunodéficience simien (VIS), présent chez certains primates d'Afrique. C'est à la suite de la contamination de l'homme par le sang ou la chaire de singe infecté qu'il y a eu une mutation de ce dernier, donnant naissance au VIH [1].

Alors que la dissémination du virus est enclenchée en Afrique, le SIDA est officiellement diagnostiqué en 1981 aux États-Unis.

Et c'est en 1983 que le virus sera découvert et isolé à l'institut Pasteur de Paris (France) par le professeur Luc MONTAGNIER et ses collaborateurs [2].

Plusieurs facteurs tendent à expliquer la propagation de la maladie devenue une pandémie mondiale aujourd'hui. Cette pandémie constitue un problème majeur de santé publique et durable en Afrique sub-saharienne; car l'épidémie y est solidement implantée [3].

Les estimations de l'ONU/SIDA en 2012 montrent que le continent africain est de loin le continent le plus touché par cette maladie [3]:

- La prévalence chez les adultes: 0,8% dans le monde; 4,7% pour l'Afrique sub-saharienne et 0,9% au Mali.
- Personnes de plus de 15 ans infectées par le VIH: 32.100.000 dans le monde; dont 22.100.000 en Afrique sub-saharienne et 84.000 au Mali.
- Patients sous traitement ARV: 9.090.394 dans le monde dont 6.991.492 en Afrique sub-saharienne et 26.839 au Mali.
- Décès dus au VIH: 1.600.000 dans le monde; dont 1.200.000 en Afrique sub-saharienne et 4.900 au Mali.

La prise en charge de l'infection par le VIH a nettement évolué grâce à l'arsenal thérapeutique de plus en plus large, d'où une amélioration nette du pronostic par la réduction de la morbidité et de la mortalité [4].

Cependant, les ARV exposent à de nombreux effets secondaires dont certains peuvent compromettre la qualité de vie esthétique et le pronostic vital. Alors une surveillance clinico-biologique rigoureuse des multi-thérapies ARV est obligatoire [5].

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

En dépit de l'évolution de la science par la mise au point de nouvelles molécules et associations médicamenteuses antirétrovirales pour ralentir ou freiner la propagation de la pathologie; il serait intéressant de connaître les complications engendrées par ces dernières. Raison pour laquelle nous nous sommes proposé de mener cette étude à l'USAC (Unité de soins, d'accompagnement et de conseil) du CSRef (Centre de santé de référence) de la commune VI de Bamako; pour identifier les effets indésirables nouveaux.

# OBJECTIFS

## **II. OBJECTIFS:**

### **2.1. Objectif principal:**

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

### **2.2. 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:**

#### **3.1. Définition du VIH:**

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH<sub>1</sub> et VIH<sub>2</sub>) appartiennent à la famille des Rétroviridea (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 désoxyribonucléique) complémentaire (ADNc) dit pro viral [7].

#### **3.2. 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.

##### **3.2.1. 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 socio-économiques 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.

Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales, ou rectales lorsqu'elles rentrent en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant le 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.

### **3.2.2. Transmission sanguine:**

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

#### **3.2.2.1. Transmission par des objets souillés:** (aiguilles, lames, seringues, couteaux...) [9]

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, Europe orientale, Inde, 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 [10].

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, ....) 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].

#### **3.2.2.2. 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.

### **3.2.3. Transmission verticale:**

La transmission du VIH 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 VIH<sub>1</sub>, 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 VIH<sub>2</sub> où le risque de transmission de la mère à l'enfant serait de l'ordre de 1% [13].

### **3.2.4. 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].

### **3.3. Diagnostic de l'infection au VIH/SIDA:**

#### **3.3.1. 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 aiguë :**

Elle traduit 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 lymphadenopathie 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 6,5 et 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 en Afrique:**

Il s'agit de la classification de Bangui révisée par l'équipe tanzanienne (voir tableau ci-dessous). Dans cette classification sont définis des critères majeurs, des critères mineurs et autres signes du SIDA. Le diagnostic du SIDA exige la présence de 4 signes avec au moins un critère mineur.

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

<b>➤ CRITERES MAJEURS</b>	
	• Amaigrissement (10% ou plus)
	• Asthénie sévère
<b>➤ CRITERES MINEURS FREQUENTS</b>	
	• Diarrhée chronique □ 1mois
	• Fièvre persistante □ 1mois
<b>➤ AUTRES SIGNES</b>	
	• Kaposi agressif
	• Candidose buccale
	• Herpes cutanéomuqueux persistant
	• Zona □ 1mois
	• Prurit généralisé inexpliqué
	• Toux persistante
	• Lymphadenopathie généralisée
	• Signes neurologiques
	• Méningites à germes opportunistes
<b>Chaque signe vaut 1 point; 4 points avec au moins un critère mineur sont nécessaires pour poser le diagnostic du SIDA</b>	

Les connaissances actuelles sur le VIH ont permis de proposer d'autres définitions:

- La classification de CDC en 3 catégories clinique A, B et C.
- La classification européenne en 4 groupes cliniques 1, 2, 3 et 4.
- La classification de l'OMS en 4 stades cliniques I, II, III et IV.

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

### **3.3.2. Diagnostic biologique: [18]**

Le diagnostic biologique de l'infection au VIH est avant tout un diagnostic sérologique basé sur la recherche d'anticorps anti-VIH par méthode immunoenzymatique (ELISA) ou autre méthode immunologique de sensibilité équivalente. Ceci est dû à la présence constante des anticorps anti-VIH 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-VIH<sub>1</sub> et anti-VIH<sub>2</sub>.

Le diagnostic des infections au VIH 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 à VIH 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-VIH. 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).

### **3.4. Traitement:**

#### **3.4.1. Critères de mise sous traitement ARV et suivi des patients: [6]**

##### **3.4.1.1. Indications du traitement:**

L'indication du traitement sera en 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  $\square 500/\text{mm}^3$ , 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 (CV) quand elle est disponible ( $CV \geq$  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  $\square 500/\text{mm}^3$  et une CV  $< 100000$  copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on procédera à une surveillance des lymphocytes T CD4 et de la CV 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  $< 2100 /\text{mm}^3$**

### **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 première ligne.

#### **3.4.1.2.1. Schémas de première ligne:**

##### **- Schémas de première ligne pour le VIH<sub>1</sub>:**

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 VIH<sub>2</sub> ou co-infection VIH<sub>1</sub> et VIH<sub>2</sub> (ou patients infectés par le VIH<sub>1</sub> du groupe O):**

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH<sub>2</sub> ou sur VIH<sub>1</sub> du groupe O. On utilisera les schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse à un inhibiteur de

protéase boosté (IP/r): **2INTI + 1IP/r** ou 3 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques 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 à 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.

#### **3.4.1.2.2. Schéma de deuxième ligne:**

Le schéma de 2<sup>e</sup> 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<sup>ème</sup> ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH<sub>1</sub> et VIH<sub>2</sub> de la 1<sup>ère</sup> ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé: **2 INTI + 1 IP boosté**

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

#### **3.4.2. Classification des ARV:**

##### **3.4.2.1. Définition des ARV:**

Les ARV constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur le virus du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH<sub>1</sub> et VIH<sub>2</sub>). 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).

##### **3.4.2.2. 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.

### **3.4.2.2.1. Inhibiteurs nucleos(t)idiques 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 triphosphorylés 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 lipotrophies, 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,
- Abacavir,
- (Zidovudine 300mg + Lamivudine 150mg) en une association fixe,
- (Zidovudine 300mg + Lamivudine 150mg + Abacavir 300mg),
- (Lamivudine 300mg + Abacavir 600mg),
- Ténofovir disoproxil,
- (Ténofovir 300mg + Emtricitabine 200mg),
- (Ténofovir 300mg + Emtricitabine 200mg + Efavirenz 600mg),
- Ténofovir + Lamivudine,

- Emtricitabine.

**NB:** Stavudine et didanosine ne sont plus utilisés.

### **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 ou ZDV)

- **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 (soit 1 comprimé à 300 mg matin et soir avec un écart de 12heures entre les prises,
- Chez l'enfant > 3mois 180 mg/m<sup>2</sup> 4 fois par jour,
- Chez la femme enceinte (après 14 semaines de grossesse):
  - . 600 mg/j pendant le travail et l'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/mm<sup>3</sup>);
- 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 dapsons, 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 de la 3TC en fonction 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'alcool 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 et 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 nutritionnels : Hyperglycémie, hypertriglycémie sont fréquentes;
- Troubles hématologiques: Neutropénie et anémie sont fréquentes;

- Troubles du système nerveux (céphalées très fréquentes mais vertiges, asthénie, insomnie peu fréquents);
- 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:

- $\geq 50$  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.

**3.4.2.2. 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.

Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de VIH<sub>1</sub> inactifs sur le VIH<sub>2</sub>. 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 VIH<sub>2</sub>.

- **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 glycoconjuguées, 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 diminuer 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 oublié: Prendre la dose suivante le plus vite possible, mais pas à moins de 04heurs avant la dose suivante et ne pas doubler la prise.

- Femme enceinte: 200 mg (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 glycuconjuguées, demi-vie terminale de 25-30 heures, passage placentaire et dans le lait maternel.

○ **Principaux effets Indésirables:**

- Rashes cutanés, essentiellement dans les 6 premières semaines et pouvant être sévères (y compris 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.

o **Contre-indications:**

Hypersensibilité connue au produit, insuffisance hépatique sévère.

**3.4.2.2.3. 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 VIH<sub>1</sub> et le VIH<sub>2</sub> à des concentrations nano molaires. Contrairement aux inhibiteurs nucléosidiques la reverse transcriptase, les IP sont directement actifs sans nécessité de passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire [23].

**Les différentes molécules:**

- Indinavir,
- Ritonavir,
- Lopinavir,
- Association Lopinavir+Ritonavir,
- Fosamprenavir,

**NB:** Les quatre premières sont utilisées au Mali. Saquinavir et Amprénavir sont attendues. Nelfinavir n'est plus utilisé.

**Avantages: [19]**

- Antirétroviraux les plus actifs sur le VIH<sub>1</sub> et VIH<sub>2</sub>;
- 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).

#### • **INDINAVIR:**

##### ○ **DCI:** Indinavir

○ **Nom commercial:** Crixivan\* (Merck Sharp &Dohme-Chibret), AMM (première en octobre 1996).

##### ○ **Présentation:**

Gélules à 200mg et 400mg en boîte de 60.

##### ○ **Posologie:**

1-En association avec le ritonavir: l'aire sous la courbe de l'Indinavir est multipliée par 5, ce qui permet 2prises/jour, sans contraintes alimentaires: (Ritonavir 100 mg + Indinavir 600 à 800 mg) x 2/j.

**Attention:** Maintenir les recommandations d'hydratation et surveiller la fonction rénale. Et doser la concentration plasmatique résiduelle d'Indinavir.

2-Comme seul IP: (rapport bénéfice/inconvénients moins bon qu'en association au ritonavir):800 mg x 3/j (= toutes les 8heures).

- Sans aliments mais avec de l'eau;
- A ne pas diminuer ni répartir en deux prises par jour (risque de résistance++);
- Passer à 600 mg x 3/j si associé à l'itraconazole ou au kétoconazole, ou si insuffisance hépatique légère à modérée associée à une cirrhose.

##### ○ **Pharmacocinétique:**

Biodisponibilité de 60%, diminuée par les repas riches en calories, lipides et protides, liaison à 60% aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique par le cytochrome P450, élimination essentiellement fécale.

○ **Principaux effets secondaires:**

- Hypersensibilité [21].
- Lithiase urinaire (douleurs lombaires± hématurie);
- Insuffisance rénale;
- Anémie hémolytique aiguë;
- Sécheresse et réactions cutanées;
- Altération du goût, troubles digestifs;
- Hématomes chez les hémophiles;
- Intolérance au glucose, diabète, lipodystrophie;
- élévation des triglycérides, cholestérol, bilirubine.

○ **Précaution d'emploi:**

Il est recommandé de boire au moins 1,5 litre d'eau tous les jours pour réduire le risque de lithiases rénales.

○ **Interactions médicamenteuses:**

Les principales interactions médicamenteuses qui limitent l'emploi en clinique de l'Indinavir concernent les substrats du CYP3A4 dont l'alprazolam, le cisapride, les inhibiteurs calciques, l'astémizole, le triazolam, le midazolam, la terfénaire.

L'administration conjointe de rifampicine avec l'Indinavir n'est pas non plus recommandée.

○ **Contre-indications:**

Problèmes hépatiques et rénaux, élévation du cholestérol, hémophilie

● **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].

**3.4.2.2.4. Inhibiteurs d'entrée 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 à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes: IP, INRTI, INNRTI. Ou intolérance à ces traitements, à

utiliser en association à d'autres ARV (en tenant compte de l'histoire thérapeutique et des 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 VIH<sub>1</sub> 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) 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 incisives);
- 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].

**3.4.2.2.5. Les inhibiteurs d'intégrase:** 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 au VIH<sub>1</sub>;
- 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 (GSS 0);
- 1 comprimé (400 mg) 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;
- Elévation 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.

**3.4.2.2.6. 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 2 fois 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:** Zidovudine 600mg+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 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 2 fois/jour, au cours ou en dehors d'un repas.

### **3.5. 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 distingue:

- Les troubles digestifs,
- Les troubles neuropsychiques,
- Les troubles hématologiques,
- Les toxicités dermatologiques,
- 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.

### **3.5.1. Effets secondaires digestifs:**

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

#### **3.5.1.1. 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.

#### **3.5.1.2. 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 persistant 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.

### **3.5.1.3. 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.

### **3.5.1.4. 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 >5 fois la normale.

### **3.5.2. Effets secondaires cutané-muqueux:**

#### **3.5.2.1. 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.

#### **3.5.2.2. 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.

### **3.5.3. Effets secondaires neuro-psychiques:**

#### **3.5.3.1. 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.

#### **3.5.3.2. Neuropathies périphériques:**

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

##### **o Conduite à tenir:**

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

### **3.5.4. Effets secondaires hématologiques:**

Tous les éléments figurés du sang peuvent être atteints. Ils sont à 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).

**o Conduite à tenir:** Arrêter le médicament incriminé. La transfusion est recommandée dans les cas sévères.

### **3.5.5. Effets secondaires néphro-urologiques:**

#### **3.5.5.1. 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.

o **Conduite à tenir:**

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

**3.5.5.2. Néphrite interstitielle:**

Elle peut être induite par l'AZT

**3.5.6. Effets métaboliques:**

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

**3.5.6.1. 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).

**3.5.6.2. 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.

**3.5.6.3. 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.

○ **Conduite à tenir:**

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

**3.5.6.4. 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 diarrhée 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.

**3.5.7. 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.

○ **Conduites à tenir:**

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

# METHODOLOGIE

#### **IV. METHODOLOGIE:**

##### **4.1. Cadre et lieu d'étude:**

Notre étude s'est déroulée au Mali dans le district sanitaire de Bamako et plus précisément à l'USAC du CSRef de la commune VI.

Le CSRef de la commune VI a été créé en 1981 comme maternité puis érigé en centre de santé de référence en 1999. Ce centre est l'un des six centres de santé de référence du district de Bamako. Mais le système de référence n'a débuté qu'en juin 2004.

Il est situé dans la plus grande et plus peuplée commune de Bamako avec 8882 hectares de superficie et environ 600000 habitants en 2014. Ses limites sont les suivantes:

- A l'Est par la portion Sud du district de Bamako comprise entre son extrémité Sud-Est et le lit du fleuve Niger;
- Au Sud par la portion de la limite Sud du District comprise entre les limites Est et Ouest de la commune V;
- A l'Ouest par la commune V;
- Au Nord par la portion du fleuve Niger comprise entre la limite Est du district et la limite de la commune. La Commune VI comporte 10 quartiers dont 6 urbains et 4 ruraux. Chacun des quartiers a en son sein un CSCom.

Les principales activités menées par la population sont:

- L'agriculture, le maraîchage, la pêche, l'élevage;
- Le petit commerce, le transport et l'artisanat;
- Existence de quelques industries (alimentaire, plastique, BTP).

Bamako connaît un climat tropical de type soudanais caractérisé par une saison sèche (décembre-mai) et une saison pluvieuse (juin-novembre).

Le centre de santé de référence de la commune VI est beaucoup sollicité par la population de la dite commune mais aussi de certaines communes et villages environnants. Cette sollicitation est liée d'une part, à son accessibilité, car situé



#### **4.1.1. Organisation du CSRef de la commune VI:**

Actuellement le CSRef de la commune VI compte plusieurs services à savoir:

- Service de gynéco obstétrique,
- Service de néonatalogie,
- Service de médecine,
- Service de pédiatrie,
- Service d'ophtalmologie,
- Service d'odontologie,
- Laboratoire d'analyse,
- Unité de soins d'accompagnement et de conseils,
- Unité de prise en charge de la tuberculose,
- Une morgue,
- L'administration.

#### **4.1.2. Description de l'USAC du CSRef de la commune VI:**

L'USAC de la commune VI est une unité intégrée au CSRef de la commune VI comme une unité à part entière. Elle a été mise en place le 09 mars 2010 grâce à un partenariat entre la direction régionale de la santé et l'ONG ARCAD/SIDA avec l'appui financier du Fonds Mondial pour la mise en œuvre de sa mission de décentralisation de l'accès aux soins.

##### **4.1.2.1. Objectifs de l'USAC:**

L'objectif général de cette unité est de contribuer à la prise en charge médicale et psychosociale des personnes vivant avec le VIH dans la commune VI du District de Bamako.

Elle a pour objectifs spécifiques:

- Assurer le conseil pour le dépistage volontaire et/ou au décours d'une recherche diagnostique;
- Assurer la prise en charge médicale (IO et ARV) des personnes vivant avec le VIH;

- Assurer l'accompagnement psychologique des personnes infectées et affectées par le VIH et le SIDA;
- Faciliter le soutien social et économique des personnes infectées par le VIH;
- Instaurer un système dynamique de référence et de contre référence pour une prise en charge des PVVIH au niveau de la commune VI du district de Bamako.

#### **4.1.2.2. Ressources:**

##### **4.1.2.2.1. Ressources matérielles:**

L'USAC est un bâtiment qui contient trois bureaux (équipés de fauteuils, de tables de bureau et consultation et une armoire), une pharmacie; un petit hangar; deux ordinateurs fixes avec imprimante et une photocopieuse.

##### **4.1.2.2.2. Ressources humaines:**

L'USAC est animée d'un médecin coordinateur; une pharmacienne et deux conseillères. En somme quatre agents.

##### **4.1.2.3. Les niveaux de décision:**

Les prises de décisions sont collégiales.

##### **4.1.2.4. Les activités menées:**

Les activités de l'USAC se portent essentiellement sur trois points à savoir :

###### **- Accueil et conseil dépistage:**

Il ya une conseillère au niveau du bureau d'accueil. Elle possède un grand registre pour enregistrer les patients. Seuls les nouveaux patients s'inscrivent sans carte dans un seul motif (dépistage et retrait des résultats) alors que les patients suivis s'inscrivent avec une petite carte d'identification de leur dossier pour faire leur consultation. Le registre est composé de date, nom, prénom, sexe, nouveau, ancien et motif (dépistage, consultation, résultat).

###### **- Bureau de conseil/dépistage:**

Il est assuré par une conseillère. Pour dépister une personne, il faut bien maîtriser et connaître la maladie afin de répondre aux différentes questions posées par le patient. La séance se déroule comme telle:

- Elle montre au client que le dépistage est un acte consentant;
- Elle évalue les connaissances du patient sur l'infection au VIH;
- Elle explique les modes de transmission et de non transmission ainsi que la disponibilité et la gratuité du traitement au cas où le résultat s'avère positif;
- Elle explore la vie du malade à savoir ses comportements à risque. Un formulaire standard de dépistage doit être rempli et comportant tous les renseignements de l'entretien enfin de mieux guider le médecin dans la démarche du suivi.

Ses conseils sont les biens venus pour que la personne dépistée puisse avoir une idée sur la maladie. Quand au résultat, il peut être positif ou négatif. S'il est négatif déjà la personne tire des leçons de morales de l'entretien mais s'il est positif, elle fait savoir à la personne qu'il existe de nos jours des médicaments qui empêchent la multiplication du virus et lui permet de vivre de façon optimale avec sa maladie.

- **Bureau de consultation médicale:**

Ce bureau est occupé par le chef de l'unité et en même temps médecin coordinateur.

Il fait sortir les dossiers des patients et les reçoit un en un par ordre d'arrivée. D'autres viennent parce qu'il y a urgence (ils sont souffrants) alors que d'autres viennent pour leur rendez-vous. Le médecin prend leur température, leur poids, leur tension artérielle après il les examine et leur prescrit des ordonnances. Leur dossier contient le compte rendu de leur consultation. Le prochain rendez-vous est donné (1 mois, 2 mois, ou 3mois) dépend de la bonne prise des médicaments. Il leur explique l'avantage du traitement et les conséquences que peuvent provoquer la rupture des médicaments. Il coordonne les activités de rapportage.

- **pharmacie:**

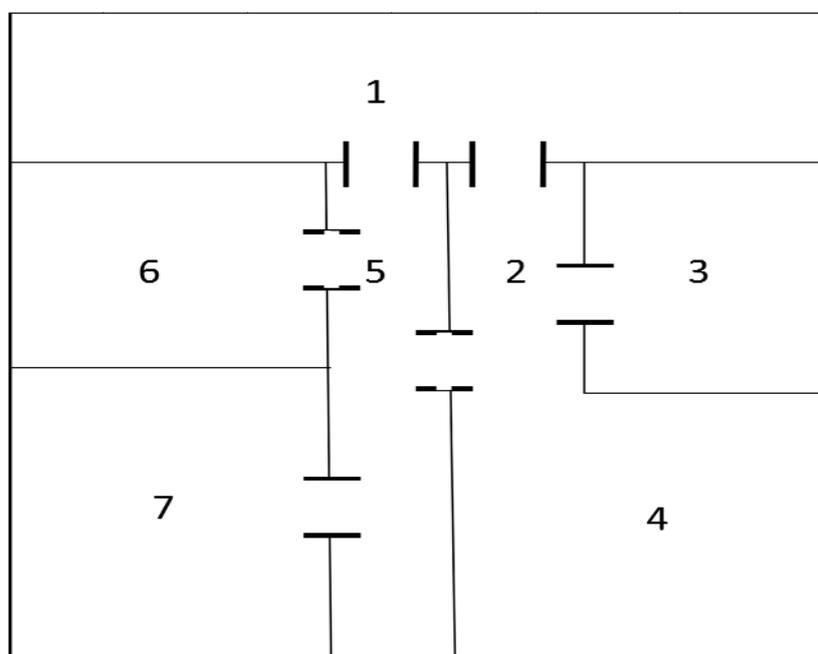
C'est l'unité de dispensation et de conseil des médicaments aux malades déjà consultés par le médecin. La confidentialité est de rigueur seule les personnes vivant avec le VIH et membres de l'unité ont l'accès à la salle.

Le traitement est gratuit. La pharmacienne assure l'approvisionnement en médicaments pour éviter la rupture de stock. Elle anime chaque semaine une séance de club d'éducation thérapeutique aux nouveaux malades qui doivent débiter leur traitement ARV.

Cette séance consiste à expliquer la maladie et le traitement.

Tout cela pour transférer le pouvoir ou la compétence requise au malade de mieux suivre sa maladie.

#### **4.1.3. Organigramme de l'USAC du CSRef de la commune VI:**



#### **Légende:**

- 1- Hangar
- 2-Accueil
- 3-Salle de conselling
- 4-Salle des dossiers
- 5- Couloir
- 6-Salle de consultation et bureau du coordinateur
- 7-Pharmacie

**Figure 5:** Organigramme de l'USAC du CSRef de la commune VI.

#### **4.2. Période et type d'étude:**

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et orientée allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2012 au 31 Décembre 2014; soit une période de 36 mois.

#### **4.3. Population d'étude:**

Patients suivis à l'USAC du CSRef de la commune VI.

##### **4.3.1. Critère d'inclusion:** Sont inclus dans notre étude:

- Patients sous traitement ARV à l'USAC;
- Patients ayant 16 ans ou plus;
- Patients ayant développé au moins un effet secondaire suite à la prise des ARV et marqué dans leurs dossiers.

##### **4.3.2. Critères de non-inclusion:** Sont exclus de notre étude:

- Patients non éligibles au traitement;
- Patients ayant des manifestations identiques aux effets secondaires des ARV.

#### **4.4. Echantillonnage:**

L'échantillonnage a été fait sur des malades répondant à nos critères d'inclusion (non aléatoire); sélectionnés à partir de l'ordre d'arrivée des patients en consultation dont la date de début du traitement est comprise entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2012 et le 31 Décembre 2014 inclus, tous les jours jusqu'à obtenir 300 dossiers et sans remise.

#### **4.5. Méthodes:**

##### **4.5.1. Techniques et déroulement de l'étude:**

L'étude s'est effectuée à partir des dossiers des patients infectés par le VIH, traités aux ARV et le fichier de dispensation.

Nous avons commencé par:

- Le choix d'un sujet de thèse suivi de la revue de la littérature;
- Un protocole de thèse corrigé par le directeur de thèse;
- Une proposition d'une fiche d'enquête approuvée par le directeur de thèse;
- La phase d'enquête suivie de la saisie des données;
- L'analyse des données puis l'exploitation des résultats.

Chaque patient avait un dossier médical comprenant une fiche de suivie ARV dans laquelle étaient indiquées les données sociodémographiques du patient, les données cliniques à l'initiation du traitement, les dates de visites des contrôles, le traitement ARV prescrit, les effets secondaires et les traitements associés aux ARV et une fiche de bilan biologique. Cette dernière comportant des données biologiques à l'initiation et au cours du traitement.

A chaque consultation de contrôle, un interrogatoire et un examen physique permettent de relever les effets secondaires des ARV, s'il y en a.

Les examens biologiques prescrits aux patients comportaient: la NFS, la numération des lymphocytes TCD4, la charge virale, la glycémie, les dosages de la créatininémie, des transaminases (ALAT/ASAT), du cholestérol des triglycérides et de l'amylase.

Notre fiche d'enquête comprenait six grandes parties. (Voir l'annexe)

Après 3 mois d'observation, notre tâche matinale consistait à aider le coordinateur à la consultation et/ou la pharmacienne à la dispensation des médicaments. Ainsi, ce n'est qu'à partir de 12 heures ou 13 heures que commençait la collecte des données car ce moment trouvait qu'il y a très peu ou pas de patients.

Les dossiers étaient rangés sur des étagères par série de centaines et par année; mais seulement les dossiers du jour des patients en consultation dont la date de début du traitement comprise entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2012 et le 31 Décembre 2014 inclus étaient exploités par ordre d'arrivée, tous les jours jusqu'à obtenir 300 dossiers et sans revenir sur un dossier déjà sélectionné.

#### **4.5.2. Variables:**

##### **4.5.2.1. Variables étudiées:**

Elles sont celles présentes sur notre fiche d'enquête (voir l'annexe).

##### **4.5.2.2. Définitions des variables et concepts:**

(Voir l'annexe).

#### **4.5.3. Analyse des données:**

Les dossiers des malades ont été exploités. Les données ont été récoltées sur des fiches d'enquête individuelle puis saisies et analysées sur les logiciels Microsoft Word 2007 et SPSS version 20.

#### **4.6. Considérations éthiques:**

Nous avons demandé et obtenu l'accord du coordinateur de l'USAC pour l'utilisation des dossiers des malades. Les dossiers ont été examinés seulement dans la salle des dossiers de l'unité. L'enquête s'est effectuée dans l'anonymat et la confidentialité, aucun nom n'a été retenu. Les résultats de ce travail ne serviront qu'à des fins scientifiques.

# RESULTATS

## V. RESULTATS:

300 dossiers des malades sous traitement ARV ayant développé des effets secondaires ont été retenus au terme de notre étude.

### 5.1. Données sociodémographiques des patients:

#### 5.1.1. Age et genre:

**Tableau III: Répartition des patients par sexe et par tranches d'âge (N=300).**

Tranches d'âge	Effectif	Féminin	Masculin
16 - 29 ans	69 (23,00)	61 (20,33)	8 (2,67)
30 - 39 ans	<b>137 (45,70)</b>	<b>113 (37,67)</b>	<b>24 (8,00)</b>
40 - 49 ans	58 (19,30)	36 (12,00)	22 (7,33)
50 ans et plus	36 (12,00)	21 (7,00)	15 (5,00)
<b>Total</b>	<b>300 (100)</b>	<b>231 (77,00)</b>	<b>69 (23,00)</b>

Le sexe féminin était le plus représenté. Le **sexe ratio= 3,35** en faveur du sexe féminin.

La tranche d'âge de **[30 – 39] ans** était la plus représentée (45,70%). L'âge moyen était de **36,46± 9,56 ans** avec des extrêmes allant de **16 ans** pour le plus jeune à **64 ans** pour le plus vieux.

### 5.1.2. Statut matrimonial, profession et commune de résidence:

**Tableau IV: Répartition des patients par statut matrimonial, profession et commune de résidence (N=300).**

Variables	Effectif (n)	Pourcentage
<b>Statut matrimonial</b>		
Mariés(es)	226	75,30
Célibataires	41	13,70
Veuf(ve)s	24	8,00
Divorcés(es)	9	3,00
<b>Profession</b>		
Ménagères	148	49,30
Commerçant(e)s	60	20,00
Secteur informel*	59	19,70
Fonctionnaires	17	5,70
Sans emploi	8	2,70
Transporteurs	8	2,70
<b>Commune de résidence</b>		
Commune VI de Bamako	255	85,00
Autres communes de Bamako	27	9,00
Hors Bamako	18	6,00

\*: Teinturières, coiffeuses, cuisinière, artistes, cultivateurs, orpailleurs, ouvriers, mécaniciens.

Environ **3/4** des patients étaient des personnes **mariées**, près de **la moitié** était des **ménagères** et la majorité résidait en **commune VI** du district de Bamako.

## **5.2. Profils viro-thérapeutiques des patients:**

### **5.2.1. Type de VIH:**

**Tableau V: Répartition des patients par type de VIH (N=300).**

Type de VIH	Effectif (n)	Pourcentage
<b>VIH<sub>1</sub></b>	<b>291</b>	<b>97,00</b>
VIH <sub>2</sub>	6	2,00
VIH <sub>1</sub> +VIH <sub>2</sub>	3	1,00
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>100</b>

La majorité était infectée par le VIH<sub>1</sub>.

### **5.2.2. Schémas thérapeutiques à l'inclusion:**

**Tableau VI: Répartition des patients par schémas thérapeutiques à l'inclusion (N=300).**

Schémas thérapeutiques	Effectif (n)	Pourcentage
<b>AZT+3TC+NVP</b>	<b>160</b>	<b>53,30</b>
TDF+3TC+EFV	79	26,30
AZT+3TC+EFV	35	11,70
TDF+3TC+NVP	14	4,70
AZT+3TC+LPV/r	9	3,00
TDF+3TC+LPV/r	2	0,70
ABC+3TC+NVP	1	0,30
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>100</b>

Le schéma **AZT+3TC+NVP** était le plus utilisé suivi de **TDF+3TC+EFV**.

### **5.2.3. Observance thérapeutique:**

**Tableau VII: Répartition des patients selon une bonne observance ou non (N=300).**

Bonne observance	Effectif (n)	Pourcentage
<b>Oui</b>	<b>230</b>	<b>76,70</b>
Non	70	23,30
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>100</b>

Environ 3/4 des patients ont eu une bonne observance.

### **5.3. Effets secondaires:**

#### **5.3.1. Nature des effets secondaires:**

**Tableau VIII: Répartition des patients par nature des effets secondaires (N=300).**

<b>Nature de l'effet</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nausées</b>	<b>51</b>	<b>17,00</b>
<b>Vertiges</b>	<b>48</b>	<b>16,00</b>
<b>Diarrhées</b>	<b>47</b>	<b>15,67</b>
Vomissements	41	13,67
Neuropathies périphériques	35	11,67
Anémie	35	11,67
Prurit généralisé	34	11,33
Toxidermie	33	11,00
Asthénie	33	11,00
Anorexie	30	10,00
Arthralgie	19	6,33
Céphalées	19	6,33
Douleurs abdominales	19	6,33
Neutropénie	18	6,00
Cauchemar	17	5,67
Insomnie	16	5,33
Augmentation des transaminases	13	4,33
Fièvre	3	1,00
Thrombopénie	2	0,67
Ictère	1	0,33
Hypercréatininémie	1	0,33

**Les nausées, vertiges et diarrhées** étaient les plus observés.

### 5.3.2. Effets secondaires par système et schémas incriminés:

**Tableau IX: Répartition des patients par l'origine organique des effets ou du système en fonction des schémas utilisés.**

Effets Schémas	Gastro- intestinaux N=188/300	Neuropsy- chiques N=187/300	Dermatolo- giques N=67/300	Hémato- logiques N=55/300	Hépto- métaboliques N=15/300
AZT+3TC+NVP	115	55	38	46	10
TDF+3TC+EFV	26	83	10	0	2
AZT+3TC+EFV	20	26	9	7	0
TDF+3TC+NVP	16	11	7	0	2
AZT+3TC+LPV/r	7	10	2	2	0
TDF+3TC+LPV/r	2	2	1	0	0
ABC+3TC+NVP	2	0	0	0	1

**NB: 2 cas de fièvre ont été observés avec le schéma AZT+3TC+NVP et 1 cas avec AZT+3TC+EFV.**

**Les effets gastro-intestinaux et neuropsychiques étaient les plus observés incriminant les schémas AZT+3TC+NVP et TDF+3TC+EFV.**

**Tableau X: Répartition des patients par effets gastro-intestinaux observés en fonction des schémas utilisés.**

Effets Schémas	Nausées N=51	Diar- rhées N=47	Vomis- sement N=41	Anore- xie N=30	Douleur abdo N=19	Total N=188
AZT+3TC+NVP	36	29	29	15	6	115
TDF+3TC+EFV	5	7	4	6	4	26
AZT+3TC+EFV	5	5	3	5	2	20
TDF+3TC+NVP	5	2	5	2	2	16
AZT+3TC+LPV/r	0	2	0	1	4	7
TDF+3TC+LPV/r	0	1	0	1	0	2
ABC+3TC+NVP	0	1	0	0	1	2

Les nausées étaient plus représentées avec 51 cas suivies des diarrhées et vomissements avec respectivement 47 et 41 cas incriminant le schéma AZT+3TC+NVP.

**Tableau XI: Répartition des patients par troubles neuropsychiques observés en fonction des schémas utilisés.**

Effets Schémas	Verti- ges N=48	Neuro- pathies N=35	Asthé- nie N=33	Arthra- lgies N=19	Cépha- lées N=19	Cauche- -mar N=17	Inso- mnie N=16	Total N=187
AZT+3TC+NVP	11	3	14	10	11	0	6	55
TDF+3TC+EFV	28	22	12	3	0	16	2	83
AZT+3TC+EFV	5	7	3	3	2	1	5	26
TDF+3TC+NVP	2	3	1	1	2	0	2	11
AZT+3TC+LPV/r	2	0	2	2	3	0	1	10
TDF+3TC+LPV/r	0	0	1	0	1	0	0	2

Les vertiges étaient dominants suivis des neuropathies périphériques avec respectivement 48 et 35 cas impliquant la molécule EFV du schéma TDF+3TC+EFV.

**Tableau XII: Répartition des patients par effets dermatologiques observés en fonction des schémas utilisés.**

Effets	Toxidermie	Prurit généralisé	Total
Schémas	N=34	N=33	N=67
AZT+3TC+NVP	18	20	38
TDF+3TC+EFV	7	3	10
AZT+3TC+EFV	6	3	9
TDF+3TC+NVP	2	5	7
AZT+3TC+LPV/r	1	1	2
TDF+3TC+LPV/r	0	1	1

Le prurit généralisé et les toxidermies étaient observés avec respectivement 34 et 33 cas impliquant l'AZT+3TC+NVP.

**Tableau XIII: Répartition des patients par troubles hématologiques observés en fonction des schémas utilisés.**

Effets	Anémie	Neutropénie	Thrombopénie	Total
Schémas	N=35	N=18	N=2	N=55
AZT+3TC+NVP	29	15	2	46
AZT+3TC+EFV	4	3	0	7
AZT+3TC+LPV/r	2	0	0	2

L'anémie était la plus représentée avec 35cas, incriminant la molécule AZT présente dans les associations AZT+3TC+NVP, AZT+3TC+EFV et AZT+3TC+LPV/r.

**Tableau XIV: Répartition des patients par troubles hépato-métaboliques en fonction des schémas impliqués.**

Effets Schémas	Elévation des transaminases N=13	Ictère N=1	Hypercréati- ninémie N=1	Total N=15
<b>AZT+3TC+NVP</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
<b>TDF+3TC+EFV</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>TDF+3TC+NVP</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>ABC+3TC+NVP</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

L'augmentation des transaminases était la plus représentée avec 13 cas, due à l'utilisation de la NVP dans l'association: AZT+3TC+NVP.

### 5.3.3. Périodes de survenue des effets secondaires:

**Tableau XV: Répartition des effets selon leur temps moyen d'apparition.**

Périodes de survenue des effets	Effectif	Pourcentage
<b>1J - 15J</b>	<b>135</b>	<b>26,21</b>
16J - 1M	126	24,47
2M - 3M	125	24,27
4M - 6M	45	8,74
7M - 12M	38	7,38
12M et plus	46	8,93

Les deux premières quinzaines étaient les plus concernées par la survenue des effets secondaires avec 261 cas sur 515 (50,68%).

#### **5.4. Fréquence des modifications thérapeutiques:**

**Tableau XVI: Répartition des patients selon une modification thérapeutique suite à la gravité et/ou à la persistance des effets secondaires.**

<b>Modification thérapeutique</b>	<b>Patients</b>	<b>Pourcentage</b>
Schéma initial conservé	266	88,70
<b>Schéma initial modifié</b>	<b>34</b>	<b>11,30</b>
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>100</b>

**La modification thérapeutique a concerné 34 patients.**

**Tableau XVII: Répartition des patients selon les nouveaux schémas suite à la survenue de l'effet secondaire (N=34).**

<b>Nouveaux schémas</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>AZT+3TC+EFV</b>	<b>11</b>	<b>32,4%</b>
AZT+3TC+NVP	7	20,6%
TDF+3TC+EFV	6	17,6%
TDF+3TC+NVP	4	11,8%
AZT+3TC+LPV/r	3	8,8%
ABC+3TC+LPV/r	2	5,9%
TDF+3TC+LPV/r	1	2,9%
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100%</b>

**AZT+3TC+EFV a été le plus utilisé avec 11 cas.**

# COMMENTAIRES ET DISCUSSION

## **VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS:**

Notre étude dont la période s'est étalée sur 36 mois (du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2014) a concerné un échantillon de 300 patients.

### **6.1. Limites:**

Quelques difficultés ont été rencontrées : la non complétude de certains dossiers; l'absence de suivi biologique ; une corrélation entre l'observance et l'apparition d'effets secondaires n'a pu être établie ; de même qu'une corrélation entre une éventuelle consommation de nourritures, boissons, ou tisanes (médicaments traditionnels) et l'apparition d'effets secondaires n'a pu être établie. Les types de toxidermies (syndrome de LEYLL, syndrome de Stevens JOHNSON, rash cutanés ...) n'ont pas été précisés; car certains dossiers n'en comportaient que le mot toxidermie seulement sans précision. Le manque d'éléments comme le poids, le taux de CD4 et la charge virale ne nous a pas permis d'étudier certains aspects des effets secondaires. Ces paramètres seraient pris en compte dans une enquête prospective.

### **6.2. Données sociodémographiques:**

#### **6.2.1. Sexe:**

Nous avons constaté une prédominance féminine avec 77% [Tableau III]. Ce résultat est comparable à ceux de RAYSSO A. [31] et de KOUDEMA W. [32] qui avaient trouvé respectivement 74,5% et 78,30%; Ce pourcentage élevé de l'infection par le VIH chez les femmes est connu et pourrait s'expliquer d'une part par la récurrence des infections génitales et la plus grande surface de contact génital [45] et d'autre part du fait que les femmes prédominent dans la société Malienne et chez les patients VIH positifs [24].

#### **6.2.2. Tranche d'âge:**

Les patients de la tranche d'âge [30 – 39] ans étaient les plus représentés avec 45,70% [Tableau III]; l'âge moyen était de  $36,46 \pm 9,56$  ans, avec des extrêmes allant de 16 à 64 ans. Ce résultat est comparable à celui de CAMARA H. F. [43] qui avait trouvé une moyenne d'âge à 36,92 ans.

### **6.2.3. Statut matrimonial:**

Trois quart (3/4) de notre population d'étude étaient des personnes mariées soit 75,30% [Tableau IV]. Ce résultat est supérieur à celui de RAYSSO A. [31] qui avait trouvé 54,34%. Ce résultat pose un problème inquiétant qui est le risque de propagation de la maladie, surtout dans les foyers polygames.

### **6.2.4. Provenance:**

Les résidents de la commune VI étaient les plus nombreux avec 85% [Tableau IV] Ceci pourrait s'expliquer par la proximité du centre aux patients de cette commune; car des centres de dépistage et de prise en charge comme le nôtre sont installés dans presque toutes les communes du district de Bamako.

### **6.2.5. Profession:**

La fréquence élevée des ménagères 49,30% [Tableau IV] dans notre population d'étude a déjà été décrite par d'autres études [4, 31,32 et 42] qui avaient trouvé respectivement 41,30%, 46,80%, 42,58% et 54%.

## **6.3. Profils viro-thérapeutique:**

### **6.3.1. Type de VIH:**

Les patients infectés par le VIH<sub>1</sub> étaient les plus représentés avec 97% [Tableau V]. Ce résultat est comparable à ceux trouvés par AHMED A. et al en Djibouti [35] et par SYLLA A. [34] avec respectivement 97,32% et 96,70%.

### **6.3.2. Schéma thérapeutique initial:**

L'association AZT+3TC+NVP était la plus représentée avec 53,30% [Tableau VI]. Ce résultat est supérieur à celui de SYLLA A. [34] qui avait trouvé 44,50% pour le même schéma. Notre résultat s'explique par le fait que l'association AZT+3TC+NVP était le schéma de première ligne pendant notre période étude selon le protocole national thérapeutique de prise en charge.

### **6.3.3. Observance:**

Les trois quarts (76,70%) des patients [Tableau VII] de notre population d'étude ont eu une bonne observance. Par contre KOUDEMA W. avait trouvé 87,3%.

## **6.4. Effets secondaires:**

### **6.4.1. Nature des effets secondaires:**

Les effets secondaires gastro-intestinaux et neuropsychiques étaient les plus représentés avec respectivement 188 et 187 cas sur 515 (36,50% et 36,30%) [Tableau IX].

Parmi les manifestations gastro-intestinales, les nausées et diarrhées étaient les plus représentées avec respectivement 51 et 47 cas sur 188 (27,11% et 25%) [Tableau X].

Les vertiges ont été dominants parmi les troubles neuropsychiques avec 48 cas sur 187 (25,70%) [Tableau XI]. Par contre KOUDEMA W. [32] et AHMED A. et al. [23] avaient trouvé une prédominance des neuropathies périphériques avec respectivement 23% et 18,20%.

La toxidermie et le prurit généralisés se sont partagé les manifestations dermatologiques avec respectivement 33 et 34 cas (49,30% et 50,70%) [Tableau XII].

L'anémie était le trouble hématologique le plus observé avec 35 cas sur 65 (63,33%) [Tableau XIII]. Ce résultat est comparable à ceux de SAMAKE F. [33], MORENO et al [40] qui avaient eu respectivement 61,10% et 60%.

L'augmentation des transaminases était la plus représentée des manifestations hépato-métaboliques avec 13 cas sur 15 (72,2%) [Tableau XIV].

Les associations AZT+3TC+NVP, AZT+3TC+EFV et TDF+3TC+EFV ont été les plus responsables d'effets secondaires.

### **6.4.2. Période de survenue des effets secondaires:**

Dans notre étude 261 cas d'effets secondaires sur 515 (50,68%) [Tableau XV] sont apparus dans les deux premières quinzaines de traitement. Par contre SAMAKE F. [33] avait trouvé 45,20% d'effets secondaires en 1 mois.

### **6.5. Fréquence des modifications thérapeutiques:**

Parmi les patients de notre population d'étude, 34 (11,33%) [Tableau XVI] ont eu une modification thérapeutique après apparition d'effets graves et/ou persistants. Par contre SAMAKE F. [33], KOUDEMA W. [32] et SYLLA A. [34] avaient eu respectivement 29%, 27% et 19,60%. Notre résultat pourrait s'expliquer par une baisse des modifications thérapeutiques causées par les effets secondaires des ARV.

# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## **VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS:**

### **7.1. Conclusion:**

Cette étude nous a montré que les effets secondaires sont transitoires pour la plupart et qu'ils sont plus fréquents au début du traitement (les deux premières quinzaines), qu'ils s'estompent graduellement au fur et à mesure que le corps s'habitue aux manifestations de la thérapie. Mais certains effets comme les troubles hématologiques apparaissent après plusieurs semaines de traitement antirétroviral.

Les manifestations gastro-intestinales et neuropsychiques sont les plus notifiées. Les associations AZT+3TC+NVP, AZT+3TC+EFV et TDF+3TC+EFV ont été les plus responsables d'effets secondaires.

Il est donc important de rapporter les effets secondaires au médecin traitant pour une notification avant de prendre la décision d'arrêter la thérapie antirétroviral.

Dans notre étude, la modification thérapeutique a concerné environ le dixième des patients (11,33%).

Alors lors du choix des ARV, l'objectif ultime est donc de sélectionner un schéma non seulement efficace, mais aussi sécuritaire.

### **7.2. Recommandations:**

- **Aux décideurs:**
- Mettre à disposition les moyens nécessaires pour le suivi clinique et biologique des patients ;
- Offrir une formation continue en pharmacovigilance et dans les bonnes pratiques de dispensation aux pharmaciens et médecins ;
- Veiller au réapprovisionnement en ARV.
- **Aux médecins:**
- Notifier les effets secondaires des ARV;
- Faire une analyse rigoureuse des bilans cliniques et biologiques avant d'initier un traitement ;

- Faire un choix judicieux de l'ARV tout en s'assurant qu'il est le plus adapté au patient ;
- Faire un suivi régulier de l'évolution clinique et biologique du malade ;
- Installer suffisamment de confiance entre eux et les patients, afin que ce dernier puisse se confesser sur ses difficultés à suivre le traitement.
- **Aux pharmaciens:**
  - Une bonne utilisation des outils de gestion des stocks d'ARV ;
  - Assurer l'approvisionnement en ARV ;
  - Faire de la pharmacovigilance ;
- **Aux patients:**
  - Un suivi rigoureux des prescriptions ;
  - Signaler à son médecin ou au pharmacien, les difficultés rencontrées dans le suivi de son traitement.

# REFERENCES

## **VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:**

### **1- PORTAIL VIH/SIDA DU QUEBEC.**

L'Essentiel du VIH/SIDA, 2<sup>ème</sup> édition. ©2012 Portail VIH/SIDA du Québec.  
ISBN 978-2-9812430-5-8. Page: 26

### **2-ONU/SIDA**

Rapport ONU/SIDA 2008.

### **3- ONU/SIDA**

Rapport ONU/SIDA 2013.

### **4-BERRICHE A. et al**

Les effets secondaires des ARV: 23<sup>e</sup> congrès national d'infectiologie à Tunis (Tunisie).

### **5-EKOUÉVI D. K.**

Bénéfices et Risques des antirétroviraux utilisés pour la prévention de la Transmission. Thèse de doctorat de médecine de l'université de Bordeaux. Page: 20

### **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. Pages: 29, 30, 39.

### **7-GOFF S.P.**

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

### **8- ONU/SIDA.**

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

### **9- FNSERM PARIS**

Dépistage, prévention, traitement hépatite virales/ Paris: INSERM, 1997. 265p.

### **10- VILLENEUVE J. P.**

Le SIDA in «[www.yahooencyclopedie.fr/sida](http://www.yahooencyclopedie.fr/sida)» consulté 05/02/10

**11-ROSENHEIM M., ITOUA –NGAPORO A.**

SIDA. Infection au VIH, Aspects en zone tropicale. Paris Ellipses, 1989: Page 336.

**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 ; page 226.

**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.**

Malin Trop Afrique, Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique. Montrouge: John LibbeyEurotext, 2002 ; page 589.

**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 de Pharmacie, Bamako, 2003.

**18-BARIN F.**

Retroviridae: Les virus de l'immunodéficience humaine. In Mamette A. Virologie médicale. Collection Asay, édition Presses Université de Lyon 2002.

**19-KATLAMA. C.H., PIALOUX. G., GIRARD. P.M.**

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

**20- DRABO Y. J.**

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

## **21-GUIDE PRATIQUE DES MEDICAMENTS**

26<sup>ème</sup> édition DOROSZ 2006.

## **22-MEMENTO THERAPEUTIQUE DU VIH/SIDA EN AFRIQUE**

2009 (2<sup>ème</sup> édition).

## **23- GIMENZ F. et al**

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

## **24- DOUMBIA M. B.**

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

## **25- INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE**

Enquête Démographique de la Santé EDS V 2012-2013 Mali.

## **26- UN ARTICLE DE WIKIPEDIA, L'ENCYCLOPEDIE**

[http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus\\_de\\_l'immunodéficience\\_humaine](http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l'immunodéficience_humaine). 18 avril 2009 à 16H

## **27-DELFRAISSY J. F.**

Prise en charge des personnes infectées par le VIH; Rapport 2004. Paris: Flammarion, 2004: page 364.

## **28-RAPPORT ONU/SIDA**

décembre 2007: Page: 1.

## **29- YENI P. G.**

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- RAYSSO A. B.**

Effets indésirables des ARV chez les patients adultes infects par le VIH.

Thèse Médecine, Bamako 2011.

**32- KOUDEMA W. L.**

Les effets secondaires des ARV chez les patients vivants avec le VIH/SIDA. Thèse Médecine, Bamako 2008. N° 08M590

**33- SAMAKE F.**

Effets secondaires de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le VIH de l'adulte. Thèse Médecine, Bamako 2005. N° 05200

**34- SYLLA A.**

Evaluation des effets secondaires cliniques rapportés au cours du traitement antirétroviral dans le service de soins d'accompagnement et de conseil du centre de santé de référence de la commune V de Bamako. Thèse, Médecine, Bamako, 2014 N° 14M43.

**35- AHMED A. A. ET LATOUNDJI S.**

Etude de la thérapie antirétroviral à Djibouti la revue de Santé de la Méditerranée orientale vol. 13. N° 6. 2007

**36- LAURENT C. et al**

The Senegalese gouvernement's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18 month follow-up study. AIDS. 2002. 16. 1363-70

**37- AKAPKO J.**

Effets indésirables des thérapies antirétrovirales chez les patients traités à Cotonou. Thèse de Médecine. Cotonou 2004. N° 1087: 87

**38- CARR A. COOPER D. A.**

Effets secondaires de la thérapie antirétrovirale. Lencet. 2000.356: 1423-30

**39- GANIOU R.**

Etude de suivi des PVVIH sous traitement antirétroviral dans le cadre de l'initiative béninoise d'accès aux ARV. Thèse de Médecine. Cotonou 2003. N° 1066: 90

**40- MORENO et al**

Toxicity profile of antiretroviral drug in first line HAART in routine clinical

Practice raon y cajal hospital, Ramon y Carl hospital Madrid Spain 14<sup>th</sup> international AIDS conference Barcelone. December 2001. ATu B4529. P 398

**41-ANDERSON K. N.**

Etude épidémiologique, clinique et économique du VIH/SIDA. Thèse de Médecine Bamako. 2004. P 40

**42- SOUGOULE S.**

Evaluation au traitement antirétroviral et de l'évolution des patients vivant avec VIH depuis au moins 24 mois. Thèse de Pharmacie Bamako. N° 10P61

**43- CAMARA H. F.**

Evaluation des effets secondaires des antirétroviraux (ARV) au service de dermatologie-vénérologie de l'hôpital national Donka CHU CONAKRY REMAO 2005.

**44- ZOUNNOU D. M. et al**

Effets indésirables des thérapies antirétrovirales observés chez les patients infectés par le VIH à Cotonou, Bénin.

**46- MINTA D. K., MAIGA M. Y., TRAORE H. A.**

Initiative malienne d'accès aux ARV. Mali médical 2002 XVII (3-4) 63-64

**47-DIARRA D.**

Circonstance de décès des patients vivants avec le VIH. Thèse de Médecine Bamako 2010.

**48-AMMARI L.**

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

**49- GREVY A., MALLARET M.**

Mécanismes d'action des effets indésirables des médicaments.

**50-GHOSN J.**

Evolution dans la prise en charge des patients infectés par le VIH<sub>1</sub>.

# ANNEXES

**IX. ANNEXES:**

**9.1. Figures : Toxidermies et dyslipidémies causées par les ARV.**



**3-Syndrome de Lyell: Toxidermie à la NVP [48]**



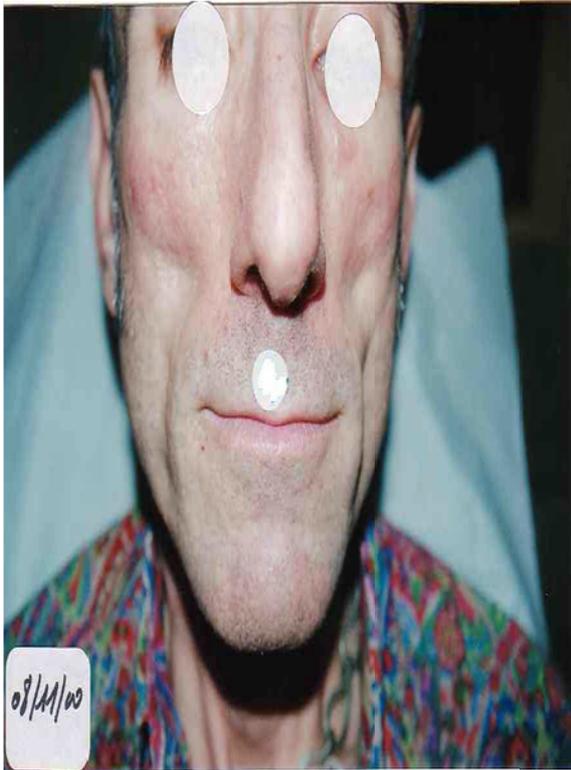
**4-Syndrome de Steven Jonhson à la NVP [49]**



**5-Toxidermie à la NVP [48]**



**6-Toxidermie à l'EFV [48]**



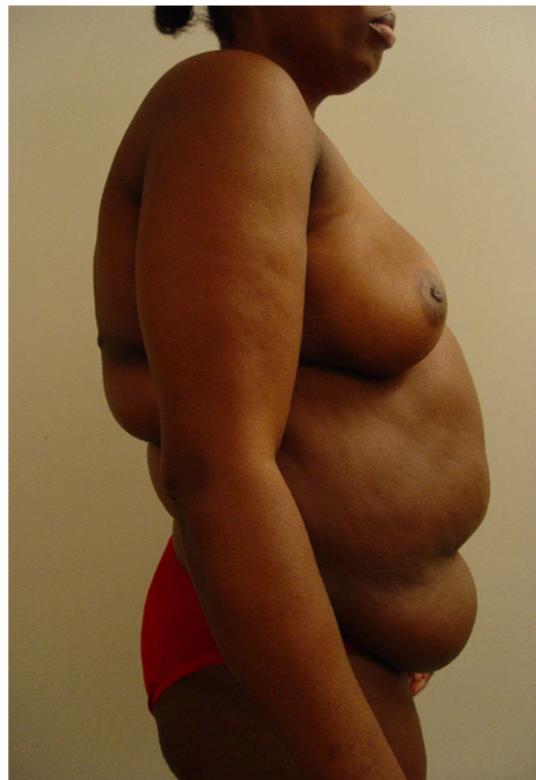
**7-Lipoatrophie du visage due aux ARV [50]**



**8-Lipoatrophie d'un membre due aux ARV [50]**



**9-Gynécomastie due aux ARV [49]**



**10-Lipohypertrophie du tronc due aux ARV [50]**





### **3- 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...../...../.....
- Autres à préciser.....                      Date...../...../.....

### **B -Les manifestations 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...../...../.....
- Hyerlipasemie        1.Oui                       2. Non                       Date...../...../.....
- Augmentation des transaminases    1.Oui                       2. Non                       Date...../...../.....
- Hypercholesterolemie    1.Oui                       2. Non                       Date...../...../.....
- Fièvre                      1.Oui                       2. Non                       Date...../...../.....
- Autres à préciser.....                      Date...../...../.....

### **C-Si effets indésirables: les quels ?**

.....

.....

.....

### **IV. La période de survenue des effets:**

1. 1J à 15J     2. 16J à 1M     3. 2M à 3M     4. 4M à 6M     5. 7M à 12M     6. 12M et plus

### **V. Appréciation immuno-virologique:**

- Echec virologique                      1.Oui                       2. Non
- Echec immunologique                      1.Oui                       2. Non

### **VI. Modification du schéma thérapeutique initial suite aux effets secondaires**

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

Molécules .....

### **9.3. Définition de quelques variables et concepts:**

- **Anémie:** Anomalie de l'hémogramme caractérisée par une diminution du taux d'hémoglobine en dessous de sa valeur normale: Valeur  $\square$  12g/dl chez l'homme et  $\square$  11g/dl chez la femme.
- **Neutropénie:** Trouble hématologique caractérisé par un taux bas de granulocytes neutrophiles dans le sang: Valeur  $\square$  1500 neutrophiles/mm<sup>3</sup>
- **Thrombopénie:** Diminution du nombre de plaquettes sanguines en dessous du seuil de 150000 plaquettes/mm<sup>3</sup>
- **Hypercréatininémie:** Trouble métabolique d'origine rénale caractérisé par une augmentation du taux de créatinine au-delà de 12mg/l.
- **Augmentation des transaminases:** Elévation de l'activité des deux enzymes (ALAT  $\square$  35UI/l et ASAT  $\square$  31UI/l) dans le sang, traduisant une cytolysé hépatique.
- **Toxidermie:** L'ensemble des lésions cutanées dues à des réactions médicamenteuses. Voir photos dans l'annexe.
- **Observance au traitement:**

L'observance thérapeutique désigne les capacités d'une personne à prendre un traitement selon une prescription donnée.

Dans notre cas elle était basée sur le comptage des comprimés emportés et ramenés à la consultation suivante car paraît plus facile à détecter les cas d'oubli, de saut de prise ...

- **Notification:**

C'est un événement indésirable rapporté par un observateur à un système de surveillance, synonyme de signalement ou de déclaration

Une déclaration en pharmacovigilance peut être définie comme une notification relative à un patient présentant un événement indésirable (ou une anomalie de laboratoire) suspectée être induite par un médicament [guide de l'OMS].

- **Effet secondaire:**

C'est un effet provoqué par un médicament qui n'est initialement pas recherché dans la prescription de celui-ci. Les effets secondaires ne sont pas forcément nocifs et sont généralement connus pour des molécules qui ont été longtemps étudiées et depuis longtemps sur le marché. Ils sont notifiés sur la notice du médicament. Certains effets secondaires peuvent être bénéfiques ou responsables de troubles incommodes: on parle dans ce cas d'effets indésirables. De nombreux effets secondaires sont bénins; cependant certains effets secondaires peuvent être sévères. Il convient ainsi de mesurer le rapport bénéfice/risque qui évalue l'intérêt du médicament en comparaison avec les effets indésirables qu'il peut présenter.

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

• **Stade clinique I:**

- Patient asymptomatique.
- Adénopathie persistante généralisée.

• **Stade clinique II:**

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

• **Stade clinique 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 organe 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
- **Définition de l'échec thérapeutique:**

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

- **Echec clinique:**

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

- **Echec immunologique:**

Si le taux de lymphocytes TCD4 reste  $< 100/\text{mm}^3$  à M12; retour du nombre de lymphocytes TCD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse; baisse de plus de 50% du nombre de lymphocytes TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

- **Echec virologique:**

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

#### **9.4. Fiche signalétique:**

**Nom:** TRAORE

**Prénom:** Mahamadou Dougoutigui

**Téléphone:** (00223)75418819/66695328

**E-mail:** mdtraore123@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 CSREF de la commune VI de Bamako de Janvier 2012 à Décembre 2014.

**Année universitaire de soutenance:** 2015 – 2016

**Ville de soutenance:** Bamako

**Pays d'origine:** Mali

**Lieu de dépôt:** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

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

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

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

Il s'agissait d'une étude transversale, rétrospective et descriptive allant de Janvier 2012 à Décembre 2014 et ayant porté sur 300 patients suivis à l'USAC du CSRef de la commune VI.

Le sexe féminin était le plus touché par les effets secondaires avec 77% des cas; dont un sexe ratio de 3,35 en faveur du même sexe. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 30-39 ans avec 45,7% dont l'âge moyen était de  $36,5 \pm 9,6$  ans avec des extrêmes allant de 16 ans pour le plus jeune à 64 ans pour le plus vieux. Les effets secondaires notifiés étaient d'origine:

- Gastro-intestinale: Les nausées et diarrhées étaient les plus représentées avec respectivement 27,1% et 25%.
- Neuropsychique: Les vertiges étaient dominants avec 25,7%
- Hépatito-métaboliques: L'augmentation des transaminases était la plus représentée avec 72,2%.
- Hématologique: L'anémie était de loin la plus représentée avec 63,3%.
- Cutanée: Le prurit généralisé et les toxidermies se partageaient les effets avec respectivement 50,7% et 49,3%.

Les associations AZT+3TC+NVP, AZT+3TC+EFV et TDF+3TC+EFV ont été les plus responsables d'effets secondaires.

La moitié (50,68%) des effets sont survenus dans les deux premières quinzaines du traitement.

Environ le dixième (11,3%) des patients de notre population d'étude ont eu une modification thérapeutique après apparition d'effet grave et/ou persistant.

**Mots clés:** VIH, SIDA, ARV, effets secondaires et USAC.

**Descriptive card:**

**Name:** TRAORE

**First name:** Mahamadou Dougoutigui

**Phone:** (00223)75418819/66695328

**E-mail:** mdtraore123@yahoo.fr

**Title of the thesis:** Notification of the secondary effects of the ARV during the treatment antiretroviral among patients of 16 years and more living with the VIH to the unit of care of accompaniment and advice of the CRH(center of reference health) of the common VI of Bamako.

**Academic year of oral examination for thesis:** 2014 - 2015

**City of oral examination for thesis:** Bamako

**Country of origin:** Mali

**Place of deposit:** Library of the Faculty of Medicine and Odonto-Stomatologie.

**Sector of interest:** Pharmacovigilance, infectious illnesses and of public health

**Summarized:** Our survey took place to the UCCA of the CRH of the common VI of Bamako, among the patients living with the VIH, under ARV treatment having developed secondary effects.

The objective was to value the secondary effects of the ARV notified during the treatment antirétroviral to the UCCA of the CRH of the common VI of Bamako. It was about an active transverse, retrospective and descriptive survey of January 2012 to December 2014 and having carried on 300 patients followed to the UCCA of the CRH of the common VI.

The feminine sex was the more touched by the secondary effects with 77% of the cases; of which a sex ratio of 3,3 in favor of the same sex. The age group the more represented was the one of 30-39 years with 45,7% whose middle age was of  $36,5 \pm 9,6$  years with extremes going from 16 years for the youngest to 64 years for the oldest.

The notified secondary effects were of origin:

- Stomach and intestinal: The nausea and diarrheas were the more represented with respectively 27,1% and 25%.
- Psychic and neurological: The dizziness were dominant with 25,7%.
- Hepato-Metabolic: The increase of the transaminases was the more represented with 72,2%.
- Hematological: Anemia was from afar the more represented with 63,3%.
- Cutaneous: The pruritus generalized and the toxidermy shared the effects with respectively 50,7% and 49,3%.

AZT+3TC+NVP, AZT+3TC+EFV and TDF+3TC+EFV associations were the most responsables of secondary effects.

Half (50,68%) of the effects occurred in the two (2) first fifteen of the treatment. The tenth (11,33%) of the patients of our survey had a therapeutic modification after apparition of serious and/or obstinate effect.

**Key words:** HIV (Human immunodeficiency virus), AIDS, antiretroviral, secondary effects and UCAA (unit of care of accompaniment and advice).

## **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 !