

Ministère de l'Éducation

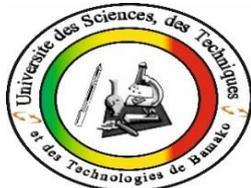
Nationale

République du Mali

Un Peuple - Un But - Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des

Technologies de Bamako



U.S.T.T-B 2018



N°.....

Faculté de Pharmacie

THEME

**Etude des effets indésirables chez les patients
sous traitement ARV au service des maladies
infectieuses du CHU du Point G**

Présentée et soutenue publiquement, le 10/1^{ER} /2019

devant la Faculté de Pharmacie de Bamako, MALI

Par : Mme MAIGA Oumou MALE

Pour obtenir le grade de
(Diplôme d'État)

Docteur en Pharmacie

U S T T B

Président : Professeur Ibrahim Izetiégouma MAIGA

Membre : Docteur BOCOUM Fatoumata DAOU

Codirectrice: Docteur DICKO Mariam SOUMARE

Directeur : Professeur Soukalo DAO



FACULTE DE PHARMACIE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Ababacar MAÏGA, Professeur

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Famalé DIONSAN, Inspecteur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
5	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
6	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
7	Moussa	HARAMA	Chimie Organique (décédé)
8	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
9	Alou A.	KEÏTA	Galénique
10	Mamadou	KONE	Physiologie
11	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
12	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie

13	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
14	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER

4	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santé environnement
---	---------	-------	----------------------------------

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie méd.
7	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
9	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
11	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
12	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Biostatistiques
15	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
16	Birama Apho	LY	Santé publique
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Issaka	SAGARA	Santé publique/ Biostatistiques
19	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
20	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Santé publique/ Biostatistiques

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
4	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
5	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
6	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
7	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
8	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
9	Yacouba	MAÏGA	Bio statistique
10	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
11	Oumar	SANGHO	Epidémiologie
12	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
7	Moussa	SANOGO	Gestion
8	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Antoine	DARA	Sciences pharmaceutiques
3	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
4	Adama	DENOU	Pharmacognosie
5	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Assitan	KALOGA	Législation
8	Ahmed	MAÏGA	Législation
9	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
10	Aboubacar	SANGHO	Législation

11	Bourama	TRAORE	Législation
12	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
13	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
14	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
15	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOOU	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
8	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
9	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
10	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Cheick F.	TRAORE	Biologie/Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
----	---------	-----	------------

1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée
---	---------	---------	------------------

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
2	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Modibo	DIARRA	Nutrition

7	Moussa I	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DJIMDE	Bromatologie
10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
13	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
14	Modibo	SANGARE	Anglais
15	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
16	Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
17	Fana	TANGARA	Maths
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies médicales
19	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Bamako, le 10 août 2018

**P/Le Doyen/PO
Le Secrétaire Principal**

**Seydou COULIBALY
Administrateur Civil**

**DEDICACES ET
REMERCIEMENTS**

Au nom d'ALLAH le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux.

Gloire à toi Seigneur de l'univers,

**Maitre du Jour de la rétribution que le nom de Ton Prophète
MOHAMED(SAW) soit béni.**

**Je te dédie ce travail en premier lieu en guise de ma reconnaissance pour
tous les bienfaits que tu m'as accordé.**

CETTE THESE EST DEDIEE

A mon père adoré Mr Bréhima MALLE qui a tout sacrifié pour mes frères et moi et que je ne remerciais jamais assez pour tout l'amour et le soutien qu'il m'a apporté durant toute ma vie qu'ALLAH te bénisse et t'accorde une longue vie.

A ma maman chérie Mme MALLE Fanta BAGAYOGO, les mots me manquent pour décrire celle qui a été mon amie, ma confidente, ma conseillère, bref mon tout, chère mère ce travail est le résultat de ton dur labeur, qu'ALLAH te garde et te fasse profiter longuement de ses bienfaits, je t'aime maman.

A mon cher et tendre époux Mr Mohamed MAIGA, fervent défenseur de mes choix et convictions, qui a été présent à chaque instant pour me soutenir, me conseiller, me redonner confiance en moi dans les moments de doute, merci pour ta confiance et ton amour inconditionnel, qu'ALLAH te récompense par le paradis.

A mes frères et sœurs (Aissata, Kadidiatou, Modibo, Aicha Joséphine MALLE) vous êtes de loin les meilleurs amis que j'ai jamais eus, merci pour votre soutien et votre confiance indéfectible en ma personne, que dieu vous protège et vous donne une longue vie.

A ma petite fille adorée Soukayna MAIGA, tu es la prunelle de mes yeux princesse qu'ALLAH te donne une longue vie pleine de bonheur, de santé, de joie et de quiétude, maman t'aime beaucoup.

A mes beaux-parents Feu Cheick Nouradine MAIGA et Feue Djénèbou TRAORE, je n'ai pas eu la chance de vous connaître mais il suffit de voir l'homme merveilleux qu'est votre fils pour savoir que vous avez été de bons parents lui apprenant le sens de l'honneur, du respect et de la moralité, chers beaux-parents que la terre vous soit légère.

A ma belle-sœur Mme MAIGA Aminata BAGAYOKO, merci pour ta présence et ton amour que le tout puissant t'accorde une vie remplie de santé et de bonheur.

A mon oncle Mr Toumani DIALLO et sa femme Mme DIALLO Mariam KONATE, merci de m'avoir accueilli chez vous durant mes premières années d'études sans rien attendre en retour, qu'ALLAH vous fasse miséricorde pour votre générosité.

A mon parrain Mr Seydou SINGARE et sa famille merci de votre immense gentillesse à mon égard que Dieu vous assiste.

A ma grand-mère et homonyme Mme DANGNOKO Oumou KEITA et sa famille, merci de votre éternelle confiance.

A ma tutrice Assan SYLLA dite YAH et sa famille qui m'ont considérés comme un membre de leur famille depuis le premier jour de notre rencontre, qu'ALLAH vous récompense et éloigne de vous les turpitudes de ce bas monde.

A tous mes oncles et tantes de la famille MALLE et BAGAYOGO merci pour de votre soutien et de votre présence qu'ALLAH vous fasse miséricorde.

A tous mes cousins et cousines je ne citerai pas de noms au risque d'oublier quelqu'un un grand merci à vous tous.

REMERCIEMENTS

Au DOCTEUR DICKO Mariam SOUMARE qui a assuré la codirection de cette thèse en me faisant bénéficier de son érudition et de ses critiques constructives.

Je tiens à vous remercier pour le meilleur accueil que vous m'avez réservé, pour l'opportunité que vous m'avez donnée en me permettant de réaliser ce travail dans votre service.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect. Merci

Qu'Allah vous récompense en bien.

Aux Docteurs : SISSOKO Yakouba, KONATE Issa, MAGASSOUBA Oumar, OUELEGUEM Douro, CISSE Tidiane, SIDIBE Assétou, KABORE, COULIBALY Bintou. Dès mon premier pas dans le service des maladies infectieuses, j'ai été impressionné par vos humanismes, rigueurs et disponibilités. Merci pour tout !

Au Major SAMAKE, merci pour votre précieuse aide.

Au corps professoral et au personnel de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie F.M.O.S et de la Faculté de Pharmacie F.A.P.H, un grand merci pour votre enseignement et éducation scientifique. En plus du savoir, vous m'avez appris le savoir-faire et le savoir être, je suis très fière d'avoir été l'une de vos élèves. Trouvez ici l'expression de toute ma gratitude.

Au Personnel de la pharmacie de l'Hôpital du Point G,

Au Professeur SEKOU BAH chef de service de la pharmacie hospitalière du point G, cher Maître merci pour tout l'effort que vous avez fourni pour le bon déroulement de ce travail. Que le Tout Puissant vous prête une longue vie au service de tous.

Au Docteur SIAKA ZANGA DEMBELE, merci pour l'encadrement reçu concernant la prise en charge des PVVIH et pour la qualité de votre collaboration pour ce travail. Que Dieu vous bénisse !

Au Dr TOURE, mes sincères remerciements pour votre courtoisie, votre soutien sans faille, votre bienveillance, votre disponibilité et vos conseils qui ne m'ont jamais fait défaut. Que Dieu vous aide à réaliser vos projets les plus chers.

Au personnel du laboratoire de biologie médicale et d'hygiène du CHU POINT G, merci pour votre professionnalisme et la qualité de votre formation.

A mes camarades thésards du service de la pharmacie et du service des maladies infectieuses du CHU du Point G, COULIBALY Seydou, SACKO Binta M, TAMBOURA Kadi, CAMARA Alhousseini, KANTE Hassane, Arboncana MAIGA, Alima TRAORE ; pour les moments agréables et inoubliables passés ensemble. Bonne carrière professionnelle à tous.
Amicalement !

A tous mes amis de la FAPH, je ne citerai pas de noms au risque d'oublier quelqu'un un grand merci à vous tous qu'Allah vous récompense par le paradis.

A Mr Madou DIARRA et sa famille, qu'Allah vous récompense pour votre soutien indéfectible.

Aux membres de la LIEEMA, pour leurs enseignements coraniques Qu'Allah vous récompense en bien.

Aux membres de mon groupe d'étude, Almadane GOITA, Alhousseini CAMARA, Thérèse KONE, Fatoumata T KONE et tous les autres, bonne chance à vous tous pour la suite.

Aux membres de la 10ème promotion d'élite de la FAPH.

**HOMMAGES AUX
MEMBRES DU
JURY**

A Notre maitre et Président du Jury

Professeur Ibrahim Izetiégouma MAIGA,

- **Professeur de Bactériologie-Virologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie ;**
- **Chef de service du Laboratoire de Biologie Médicale et Hygiène Hospitalière du CHU du Point G.**

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

Votre détermination et votre rigueur scientifique font de vous un enseignant remarquable et respecté de tous.

Cher maitre, veuillez accepter notre sincère reconnaissance.

A Notre maitre et Juge

Docteur BOCOUM Fatoumata DAOU,

- **Assistante en Pharmacologie ;**
- **Praticienne Hospitalière au CHU du Point G.**

Cher maitre,

Vos larges connaissances pharmaceutiques et votre honnêteté intellectuelle ont forgées notre admiration.

Nous sommes fiers et honorés de compter parmi vos disciples.

Veuillez accepter notre profonde gratitude et nos sincères remerciements.

A Notre maitre et Co-Directrice de thèse

Dr DICKO Mariam SOUMARE,

- ✓ **Spécialiste des maladies infectieuses et tropicales ;**
- ✓ **Microbiologiste chargé de Recherche ;**
- ✓ **Secrétaire adjointe au conflit à la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales(SOMAPIT) ;**
- ✓ **Praticienne Hospitalière au CHU du Point G.**

Cher maitre,

Vous nous avez fait honneur en acceptant l'encadrement de ce travail malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines et intellectuelles, votre simplicité, et vos qualités scientifiques nous ont impressionnés tout le long de ce travail. Veuillez croire cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude. Qu'ALLAH vous protège. Amen

A Notre maître et Directeur de thèse

Professeur Soukalo DAO

- ✓ **Professeur titulaire des maladies infectieuses à la FMOS ;**
- ✓ **Ancien chef du DER en Médecine et spécialités médicales ;**
- ✓ **Chef de Service des Maladies Infectieuses au CHU du PointG ;**
- ✓ **Président de la société Malienne de pathologies Infectieuses et tropicales (SOMAPIT) ;**
- ✓ **Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI) ;**
- ✓ **Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).**

Cher Maître Ce travail est le fruit de tous vos efforts. Les mots ne peuvent pas exprimer avec exactitude notre profonde admiration et notre profond respect. Vous nous avez suivi et guidé pas à pas dans l'élaboration de ce travail. Votre rigueur dans le travail, votre dévouement sans limite et votre générosité sont des qualités que nous nous efforcerons d'approcher. Nous vous remercions, cher Maître, pour la patience que vous avez eue à notre égard durant toute notre formation. Recevez ici notre gratitude et notre attachement. Qu'ALLAH vous donne longue et heureuse vie. Amen.

SIGLES ET ABREVIATIONS

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ABC : Abacavir

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

AZT: Zidovudine

CD4: Cluster of Differentiation 4

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CMP : Leuco encéphalopathie multifocale progressive

CMV : Cytomégalovirus

CPK: Créatines Phosphokinases

CV : Charge Viral

D4T: Stavudine

DDI :Didanosine

CD4: Lymphocytes TCD4

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

EBV : Epstein Barr Virus

EFV : Efavirenz

EI : Effet Indésirable

ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay

Etravirine : ETV

FAPH : Faculté de Pharmacie

FMOS: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FTC :Emtricitabine

Gp: Glycoprotéine

HTA : Hypertension artérielle

HTLV : Human T-Lymphocyte Virus

HPG : Hôpital Du Point G

IDV : Indinavir

IDV/r : Indinavir / ritonavir

IF : Inhibiteur de fusion

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

IN :Inhibiteurs d'Intégrase

INTI : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteur Non Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

IO: Infection Opportuniste

IP : Inhibiteur de Protéase

LPV/r : Lopinavir boosté par le ritonavir

LAV: Lymphadenopathy Associated

NFS: Numération Formule Sanguine

NFV: Nelfinavir

NVP: Névirapine

OMS : Organisation Mondial de la Santé

ONUSIDA: Programme commun des Nations Unies pour le SIDA

PEPFAR: Plan d'Urgence du Président des Etats-Unis contre le Sida

PEC: Prise en charge

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

R: Ritonavir

Rev: Regulator of expression of virion protein

SIDA : Syndrome Immunodéficience Acquise

SQV : Saquinavir

TARV : Traitement Antirétroviral

Tat : Transactivating protéine

TB: Tuberculose

TDF: Tenofovir

3TC: Lamivudine

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

Vif: Virus Infectivity Factor

JO: à l'inclusion

J15: suivi au 15ème jour

M1: suivi à un mois

M3: suivi à trois mois

M6: suivi à six mois

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Liste des ARV disponibles au Mali(21).....

Tableau II: Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS).....

Tableau III : Proposition des schémas de 1^{ere} ligne et 2^{eme} ligne.....

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

Tableau V : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....

Tableau VI : Répartition des patients selon la profession.....

Tableau VII : Répartition des patients selon la résidence.....

Tableau VIII : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique utilisé.....

Tableau IX : Répartition des patients selon le type du VIH.....

Tableau X : Répartition des patients selon les molécules initiales....

Tableau XI : Répartition des patients selon le nombre des effets indésirables présentés.

Tableau XII: Répartition des patients en fonction de la localisation des effets indésirables.....

Tableau XIII : Répartition des patients selon les troubles digestifs.....

Tableau XIV: Répartition des patients selon les troubles neurologiques.....

Tableau XV : Répartition des patients selon les troubles généraux.....

Tableau XVI : Répartition des patients selon la nature des effets indésirables.....

Tableau XVII : Modifications thérapeutiques suite à des effets indésirables.....

Tableau XVIII : Répartition des patients selon le sexe, les schémas thérapeutiques, le type de VIH, l'âge et la survenue des effets indésirables.....

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Le schéma structural du VIH(14).....
- Figure 2 : Etapes du cycle de réplication du VIH(14).....
- Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.....
- Figure 4 :Répartition des patients selon le statut matrimonial.....
- Figure 5 : Répartition des patients en fonction du grade des effets indésirables selon l’OMS.
- Figure 6 :Répartition des patients selon les molécules en cause dans les modifications du schéma thérapeutique.....

SOMMAIRE

INTRODUCTION:..... Page 01

I-GENERALITES:.....Page03

Epidemiologie analytique du VIH

Epidemiologie descriptive

1-Classification en stade clinique du SIDA selon l’OMS

2-Prise en charge thérapeutique du VIH

3-Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l’adulte et l’adolescent

4-Les effets secondaires

II-METHODES.....Page 41

1-Lieu et cadre de l’étude

2-Type et période de l’étude

3-Population d’étude

4-Echantillon

5-Définitions

6-Variables de mesure

7-Saisies et Analyse des données

8-Aspect éthique

9-Diagramme de GANTT

III-RESULTATS:.....Page 48

1. RESULTATS DESCRIPTIFS

1.1. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

1.2. DONNEES BIOLOGIQUES

1.3. DONNEES THERAPEUTIQUES

2. RESULTATS ANALYTIQUES

IV-COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....Page 55

V-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS:.....Page 59

1. Conclusion
2. Recommandations

VI-RÉFÉRENCES:.....Page 61

INTRODUCTION

L'infection à VIH, maladie virale transmissible par voie sexuelle, sanguine et materno-foetale constitue depuis son apparition une pandémie qui continue sa progression avec d'importantes disparités géographiques.(1)

Depuis la description des premiers cas de SIDA au printemps en 1981 aux états unis d'Amérique, la perception de la maladie liée au VIH s'est profondément modifiée au fil des années.(2)

Avec plus de 35 millions de morts à ce jour, le VIH continue de représenter un problème mondial majeur de santé publique .En 2017,940000 personnes sont décédées d'une ou des causes liées au VIH dans le monde.(3)

Fin 2017, on comptait dans le monde environ 36,9millions de personnes vivant avec le VIH, dont 1,8 million d'enfants.(3)

Il n'existe pas de moyen de guérir l'infection par le VIH. En revanche, des médicaments antirétroviraux (ARV) efficaces peuvent permettre de maîtriser le virus et contribuer à éviter sa transmission, de sorte que les personnes qui en sont porteuses et celles exposées à un risque d'infection substantiel peuvent bénéficier d'une vie longue, productive et en bonne santé.(3)

Les premières expériences de monothérapie et de bithérapie antirétrovirale ont montré une efficacité de courte durée. Ce n'est qu'à partir de 1996 que l'association de plusieurs molécules de classes différentes a suscité un grand espoir pour les malades et pour les praticiens.(4)

Les connaissances concernant la toxicité associée aux antirétroviraux se sont beaucoup améliorées avec l'accumulation de l'expérience des combinaisons thérapeutiques dispensées aux patients à long terme. Malgré ces succès, les patients sont exposés aux toxicités des molécules antirétrovirales. Les troubles digestifs sont les plus fréquents et les plus précoces.(5)

Les complications neuromusculaires sont également fréquentes et sont essentiellement dues aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).(4)

Les complications métaboliques, mitochondriales, la lipodystrophie peuvent survenir aussi au cours de ce traitement. Les atteintes cutanées peuvent être également observées ainsi que des accidents cardiovasculaires et

l'ostéoporose.(4) La lithiase rénale s'observe au cours du traitement par les inhibiteurs de protéases.(6)

En 2001 au Mali, la prescription des antirétroviraux (ARV) a connu un essor considérable avec l'initiative malienne d'accès aux antirétroviraux (IMAARV).(7)

Depuis cette date, des efforts remarquables ont été réalisés par le gouvernement dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH/SIDA en vue de l'amélioration de la qualité de vie des patients. La gratuité des antirétroviraux a été accordée en mars 2005 par un décret présidentiel (N°05 147 P-RM).(8)

Au Mali, les études antérieures réalisées en 2009(9) , 2012(10) et 2014(11) sur les effets secondaires des ARV se sont avérées insuffisantes à cause des échantillons limités, ce qui nous a motivés dans le choix de ce thème : **Etude des effets indésirables chez les patients sous traitement ARV dans le service des maladies infectieuses (SMI) du CHU point G.**

Pour le concrétiser nous nous sommes fixés les objectifs suivants:

OBJECTIFS

✓ OBJECTIF PRINCIPAL

- Déterminer les effets indésirables survenant chez les patients sous traitement ARV dans le SMI du CHU POINT G.

✓ OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Identifier la nature des effets indésirables.
- Déterminer les molécules ou les associations médicamenteuses en cause.
- Préciser la fréquence des changements thérapeutiques intervenus lors de l'apparition des effets indésirables.

I. GENERALITES

1. STRUCTURE DU VIRUS

En microscopie électronique le VIH-1 et le VIH-2, après avoir été libérés par bourgeonnement à la surface des cellules qui les produisent, présentent des caractéristiques morphologiques des Lentivirus avec un core excentré tronculaire et une enveloppe avec des spicules.

Ce core central est formé de deux molécules d'ARN et de trois protéines. Il contient des molécules de la transcriptase reverse (RT) et d'intégrase. La protéine de membrane (la plus externe) est associée à une troisième enzyme, la protéase. Autour de cette nucléocapside (core) se trouve l'enveloppe virale formée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire et de deux glycoprotéines virales.(13)

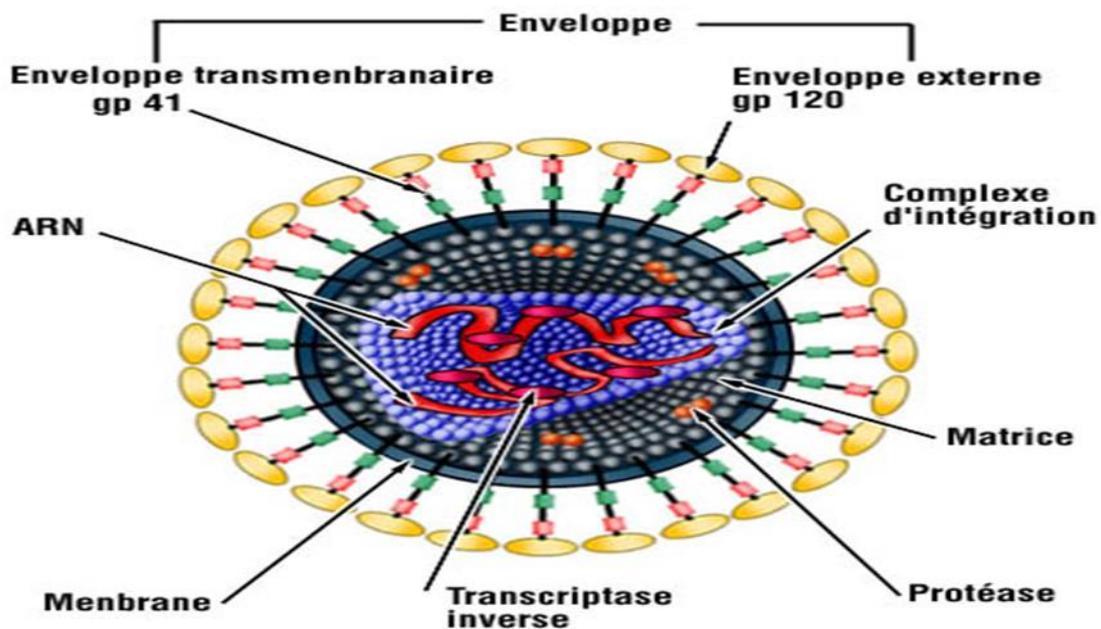


Figure 1 : Le schéma structural du VIH. (14)

2. MULTIPLICATION DU VIRUS(14)

Les différentes étapes du cycle de réplication du VIH sont essentielles à la compréhension de la physiopathologie de l'infection due au VIH, et surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapie antirétrovirale.

Les principales étapes sont les suivantes : la fixation et pénétration ; l'intégration génomique ; le cycle productif .(14)

a. Fixation et pénétration :

La fixation et l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule sont basées sur la reconnaissance entre la molécule CD4 (lymphocyte CD4) et la gp120. Cette interaction aboutit à un changement conformationnel de la gp120 qui permet la reconnaissance d'autres domaines de cette même protéine par des protéines de surface appelées co-récepteurs. Il s'agit des molécules CCR5 au niveau des macrophages et des molécules CXCR4 au niveau des lymphocytes. La gp41 permet la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique des cellules cibles.

b. Intégration génomique :

A partir de l'ARN viral simple brin, la transcriptase inverse va synthétiser un ADN double brin adapté à l'intégration dans l'ADN cellulaire. Cette intégration a lieu grâce à une enzyme l'intégrase. L'ADN viral intégré est appelé provirus, il peut rester latent sans donner des signes de sa présence pendant des mois voire des années.

c. Cycle productif :

Cette étape aboutit à la synthèse :

- **d'ARN génomiques** qui serviront de génomes pour les nouveaux virions
- **d'ARN messagers** qui seront traduits en protéines de structure et protéines enzymatiques.

L'assemblage des protéines synthétisées et de deux molécules d'ARN aboutit à la formation de nouveaux virus. Les nouveaux virus sont libérés par bourgeonnement et vont alors à leur tour infecter d'autres cellules cibles accélérant ainsi la dissémination.

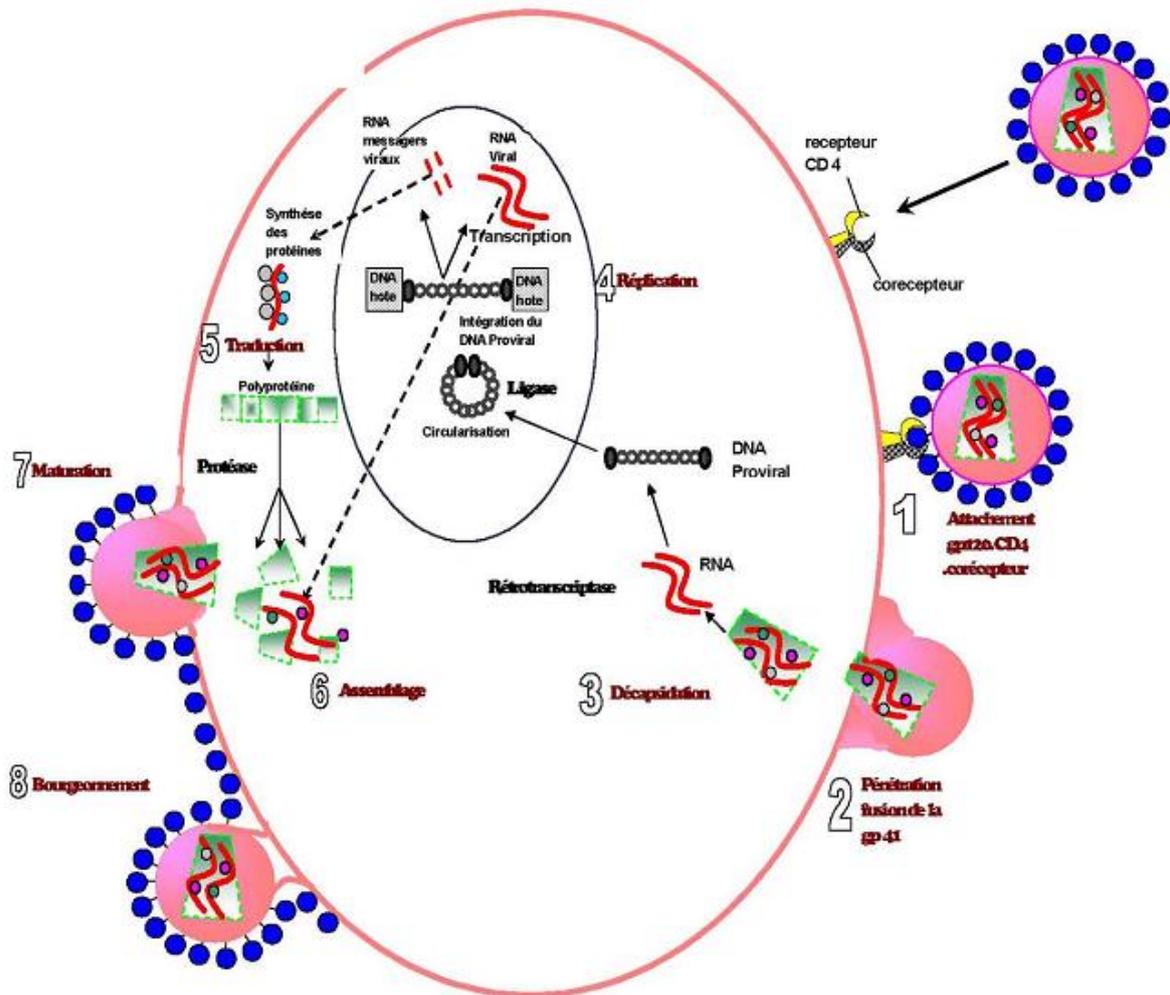


Figure 2: Etapes du cycle de répliation du VIH.(14)

3. MODE DE TRANSMISSION(13)

Il existe trois principaux modes de transmission :

- ✓ Transmission sexuelle ;
- ✓ Transmission sanguine ;
- ✓ Transmission materno-fœtale ou verticale.

- **Transmission sexuelle :**

Soixante-quinze (75) à quatre-vingt-cinq (85) % des infections par le VIH ont été acquises à l'occasion des rapports sexuels non protégés dont plus de 70% sont imputables à une transmission hétérosexuelle et 5 à 10% à la transmission homosexuelle entre hommes. Cette transmission se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales ou rectales lorsqu'elles sont en contact avec des

sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. Les facteurs favorisant cette voie sont :

- La multiplicité des partenaires ;
- L'existence des lésions génitales ;
- Les relations sexuelles occasionnelles non protégées ;
- La pratique de la sodomie ;
- Les relations sexuelles pendant les menstrues ;
- La présence d'une autre IST ou d'antécédents d'IST ;
- La pauvreté.

- **La transmission sanguine :**

Elle concerne principalement trois groupes de population : les usagers de drogues par voie intraveineuse, les hémophiles et les transfusés. Plus rarement des contaminations professionnelles en milieu des soins et laboratoires se produisent par inoculation accidentelle de sang contaminé par le VIH.

- **Transmission materno-fœtale ou verticale :**

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

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

- **Autres modes de transmission :**

En dehors du sang, du sperme, des sécrétions vaginales et du lait, le VIH a été isolé dans de nombreux liquides biologiques : la salive, les larmes, les urines, le liquide céphalorachidien et le liquide broncho alvéolaire. Mais la présence du virus n'implique pas automatiquement sa transmissibilité en raison de la faible concentration virale et de la présence éventuelle des composants inactivant le virus. Pour ces liquides biologiques, le risque de transmission est théorique et les cas anecdotiques publiés ne permettent jamais d'écarter la possibilité de souillure du liquide impliqué par du sang.(13)

✓ STATISTIQUES MONDIALES SUR LE VIH EN 2017(15)

- 36,9 millions des personnes vivaient avec le VIH en 2017 dont 35,1 millions d'adultes et 1,8 millions d'enfants de moins de 15 ans.
- 21,7 millions de personnes avaient accès à la trithérapieantirétrovirale en 2017.
- 1,8 de personnes sont devenues nouvellement infectées par le VIH en 2017 et 75% de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut VIH.
- 940000 personnes sont décédées de maladies liées au sida en 2017. Les décès liés au sida ont été réduit de plus de 51% depuis le pic de 2004.

✓ STATISTIQUES NATIONALES (17)

Les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographie et Sante au Mali(EDSM), ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1%. L'EDSM n'a pas été réalisée dans les régions touchées par la crise sociopolitique de mars 2012 (Gao, Tombouctou, et Kidal).

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU VIH

4-1- Objectif

- **Au plan clinique** : prolongation et meilleure qualité de vie des PVVIH.
- **Au plan virologique** : réduction de la charge virale au stade de l'indélectabilité (<50 copies/ml) aussi longtemps que possible.
- **Au plan immunologique** : reconstitution tant qualitative que quantitative du système immunitaire ($CD4 > 500/mm^3$).
- **Au plan thérapeutique** : atteinte virologique avec peu d'effets secondaires corollaire d'une meilleure adhérence au traitement.
- **Au plan épidémiologique** : réduction de la transmission du VIH. (17),(18)

4-2- Principes

- ❖ C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi régulier par le personnel soignant et par les organisations communautaires.

- ❖ Le traitement antirétroviral est une multithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) et / ou un inhibiteur d'intégrase ou d'autres classes thérapeutiques.
- ❖ Les combinaisons thérapeutiques fixées doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge.
- ❖ Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale de mise sur le marché et doivent être nécessairement pré-qualifiées par l'OMS et le PEPFAR.
- ❖ Le traitement prendra en compte la prise en charge des comorbidités.

4-3- Les médicaments disponibles

Il existe actuellement 19 molécules antirétrovirales disponibles pour le traitement de l'infection à VIH appartenant à 4 grandes familles :

❖ Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse : INTI

Ils sont au nombre de 7 : Zidovudine, Stavudine, Lamivudine, Didanosine, Abacavir, Emtricitabine, Tenofovir.

❖ Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse : INNTI

Ils sont au nombre de 3 : Efavirenz, Névirapine, Delaviridine.

Ces deux familles agissent sur la transcriptase inverse (enzymes nécessaires à la réplication du virus) pour fabriquer une mauvaise façon d'ADN.

❖ Les Inhibiteurs de la Protéase : IP

Ils sont au nombre de 8 : Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir, Amprénavir, Lopinavir+Ritonavir, Atazanavir, Tripanavir.

Cette famille agit sur la protéase (enzymes nécessaires à la réplication du virus) pour empêcher le clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales.

❖ **Les Inhibiteurs de la Fusion : IF**

Il n'existe qu'une seule molécule : Enfuvirtide. Cette famille empêche la fixation du virus à la cellule cible (le lymphocyte T CD4+).

❖ **Les inhibiteurs d'Intégrase : IN**

La classe des inhibiteurs de l'intégrase, ou anti-intégrase comprend à l'heure actuelle plusieurs molécules qui sont : **le raltégravir, le cabotégravir, le bictégravir.**

Ces molécules bloquent l'intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule infectée.

❖ **Les inhibiteurs du CCR5 :**

L'inhibition du corécepteur CCR5 du VIH, qui est également un récepteur de chimiokines, constitue une nouvelle approche thérapeutique antirétrovirale. De petites molécules antagonistes inhibent de façon non compétitive le corécepteur CCR5 du VIH, qui est essentiel à l'entrée du virus dans la cellule. Trois antagonistes du CCR5 ont atteint la phase III de développement clinique : **aplaviroc, vicriviroc et maraviroc.** Seul le maraviroc a déjà obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne.

4-3-1-LES ANTIRETROVIRAUX (ARV)

a. Définition des ARV :

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience humaine (VIH1 et VIH2). Il s'agit des médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique. (17)

b. Histoire de la molécule antirétrovirale :

La Zidovudine (AZT) première molécule antirétrovirale à être mise sur le marché, est une molécule connue depuis 1964 (étudiée pour ses propriétés anticancéreuses).

Son activité antirétrovirale (sur le virus du frein) fut démontrée en 1975 ; son activité contre le VIH a été démontrée au National Cancer Institute (USA) ensuite son développement clinique subventionné conduit dans un temps record aboutit à une autorisation de mise sur le marché en 1987. (19)

Molécule simple dérivée de la thymidine, en traite de la laitance de Hareng, la zidovudine a bénéficié rapidement d'un mode de production moins coûteux, à partir de D- Xylose. (19)

En 1987, la Food and Drug Administration (FDA) aux USA a homologué l'AZT. Les années suivantes, d'autres nouveaux médicaments de la même famille ont été introduits (Didanosine, Stavudine, Abacavir, Lamivudine).

Les principaux problèmes rencontrés avec tous ces produits, y compris l'AZT sont leur activité limitée, leur toxicité, et l'apparition de résistances avec le temps, ce qui diminue leur intérêt.

En 1996 une autre famille d'antirétroviraux fut disponible, les inhibiteurs de la protéase qui feront naître de nouveaux espoirs, par la trithérapie. (20)

c. Molécules disponibles au Mali(21)

Tableau I : Liste des ARV disponibles au Mali(21)

N°	Désignation	Abréviation	Dosage et Présentation
1	Abacavir	ABC	300mg comprimé, Boite / 60
2	Abacavir+Lamivudine	ABC+3TC	600mg+300mg comprimé,Boite/30
3	Atazanavir	ATV	300 mg comprimé, Boîte/ 30
4	Efavirenz	EFV	600mg comprimé, Boite / 30
5	Efavirenz*	EFV	200mg gélule, Boite / 90
6	Efavirenz*	EFV	30mg/ml Flaçon/180ml
7	Lamivudine	3TC	10mg/ml solution Flaçon/240ml
8	Lamivudine	3TC	150mg comprimé, Boite / 60
9	Lamivudine	3TC	300mg comprimé, Boite /30
10	Lamivudine+ Zidovudine+ Abacavir	(3TC+AZT+ABC)	(150+300+ 300) mg comprimé, Boite/60
11	Lopinavir + Ritonavir	(LPV+RTV)	(400mg+100mg)/5ml Flaçon/60ml
12	Lopinavir+ Ritonavir	(LPV+RTV)	(80mg+20 mg)/5ml Flaçon/60ml
13	Lopinavir+ Ritonavir	(LPV+RTV)	(100 +25) mg comprimé Boité /60
14	Lopinavir/ritonavir	LPV/r	(200+50) mg comprimé Boite/240
15	Nevirapine	NVP	50mg/5ml solution Flaçon/240ml
16	Nevirapine	NVP	200mg compBoite/60
17	Ritonavir	RTV	100mg gélule, Boite / 84
18	Ténofovir	TDF	300 mg Comprimé Bte/30
19	Ténofovir+ Lamivudine +Efavirenz	(TDF+3TC+EFV)	(300 + 300+ 600) mg comprimé Boite/60
20	Zidovudine	AZT	100mg/10ml solution Flaçon/200ml
21	Zidovudine	AZT	200 mg/20ml InjBte/5amp
22	Zidovudine	AZT	300mg comprimé,Boite/60
23	Zidovudine +Lamivudine	AZT+3TC	(300 + 150) mg, Boite / 60
24	Zidovudine+ Lamivudine+Névirapine	AZT+3TC+NVP	300mg+150mg+200mg,CompriméBoite/60
25	Raltégravir	RAL	400 mg Comprimé B/120
26	Darunavir	DRV	300 mg Comprimé B/120

d. Différentesmolécules ARV et leurs monographies :

d-1 Les Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Ils sont dérivés des nucléosides naturels et sont actifs sur le VIH1 et VIH2. Ils sont considérés comme des pro-drogues car ils sont triphosphorylés par les enzymes cellulaires en métabolites actifs analogues aux nucléosides naturels afin d'être incorporés à la transcriptase inverse dans l'ADN pro viral en formation.

Sous cette forme triphosphorylée, ils inhibent la transcriptase inverse par inhibition de l'élongation de l'ADN en se substituant aux nucléosides normaux : Leur demi-vie est courte.

MONOGRAPHIE DES INTI

d-1-1 Zidovudine (AZT)

C'est un analogue de la thymidine. L'AZT est le premier INTI dont l'efficacité a été prouvée en 1987.

Présentation :

- ❖ Gélules à 100 mg et 250 mg boîte de 100 gélules ;
- ❖ Comprimés pelliculés à 300 mg ; boîte de 60 ;
- ❖ Solution buvable à 50 mg / 5ml, flacon de 200 ml et 100 ml.
- ❖ Solution injectable dosée à 200mg/20ml flacon de 20ml.

Indications :

- Infection de l'adulte et de l'enfant ;
- Traitement préventif de la transmission materno-fœtale du VIH
- Prophylaxie après exposition.

Posologie :

- ✓ Chez l'adulte elle est habituellement de 600 mg/jour en 2 prises (300 mg toutes les 12 heures).
- ✓ En cas d'insuffisance rénale la posologie est adaptée à la clairance de la créatinine. \rightarrow 26 ml / mn : 300 mg / 12h ; \leftarrow 25 ml / mn : 150 mg / 12h
- ✓ Chez l'enfant de 3 mois la posologie initiale est de 180 mg/m²
De surface corporelle toutes les 6 heures :

- ✓ Femme enceinte (après 14 semaines de grossesse) 600 mg/jour au début du traitement, 2 mg/kg IVD (intra veineuse directe) en bolus puis, 1mg/kg/heure Jusqu'au clampage du cordon.

Effets secondaires

- **Clinique** : ce sont des nausées, asthénie, anorexie, céphalées, douleurs abdominales, fièvre, insomnie, paresthésies, rash cutané et des vomissements. Les atteintes musculaires sont essentiellement les myalgies dont il faut surveiller la survenue par le dosage sanguin des CPK (Créatine Phospho-Kinase). La lipodystrophie est parfois observée.
- **Biologique** : La toxicité la plus fréquente de l'AZT est hématologique : anémie, leucopénie à type de neutropénie. Elle est dose dépendante, elle s'observe surtout au stade avancé de l'infection à VIH lorsque le taux des lymphocytes CD4+ est inférieur à 100/ul ou lorsqu'il existe des troubles médullaires préexistants. Un hémogramme de contrôle est alors recommandé au cours du traitement. Elle est responsable aussi d'une macrocytose asymptomatique ce qui témoigne d'une bonne observance.

Contre-indications: hypersensibilité au produit, Troubles hématologiques sévères et Association à la Stavudine.

d-1-2 TENOFOVIR(TDF)

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

Présentation :

- ❖ Comprimé dosé à 300 mg

Indication :

- Alternative en cas d'effets secondaires à la stavudine

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

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

Effets secondaires :

Troubles gastro-intestinaux minimes ;

Hypophosphatémie.

d-1-3 LA LAMIVUDINE (3TC) :

C'est un analogue nucléotidique de la cytosine, énantiomère négatif de la 2 Désoxy-3 thiocytidine.

Présentation :

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

Indications :

- Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant ;
- Prophylaxie après exposition ;
- Hépatite B chronique active.

Posologie :

- ✓ Adulte : 26-49ml / mn 150mg / jour ; < 25ml / mn 150mg puis 25 à 50mg /jour
- ✓ Enfant : 4 mg / kg en 2 prises toutes les 12 heures.

Effets secondaires : la Lamivudine est, en général bien tolérée.

- **Clinique :** mitochondriopathies observées parfois après un traitement prolongé de manifestations variées ; hépatites, pancréatites, neuropathies etc.
- **Biologique :** anémie et neutropénie (surtout si association à l'AZT).

Contre-Indications : Allergie connue à l'un des constituants, association à la Zalcitabine.

d-1-4 L'ABACAVIR (ABC)

C'est un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse.

Présentation :

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

Indications :

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

Posologie :

- ✓ Adulte 600mg / jour en 2 prises toutes les 12 heures :
- ✓ En cas d'insuffisance hépatique : adapter les doses, Légère : 300mg X2 /jour ; Modérée : le traitement est à éviter ; Sévère : contre-indiqué
- ✓ Adolescent de plus de 12 ans : 16mg / kg /jour en 2 prises.

Effets secondaires

- **Clinique** : réactions allergiques à type d'éruptions cutanées, fièvres, vomissements et diarrhées ; troubles respiratoires et musculaires.
- **Biologique** : Lymphopénie, élévation de la créatinémie, élévation de la créatinine phosphokinase.

Contre-indications :

Allergie connue à l'un des constituants : insuffisance hépatique sévère, grossesse, allaitement et insuffisance rénale terminale.

d-1-5 Association : TDF+3TC+EFV

C'est le schéma préférentiel.

Présentation :

- ❖ Comprimés contenant 300mg de Ténofovir+300mg de Lamivudine+600mg d'Efavirenz, boîte de 60 comprimés.

Indication :

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

Posologie :

- ✓ 1 comprimé toutes les 12 heures.

d-1-6 Association : AZT+3TC

Présentation :

- ❖ Comprimés contenant 150mg de Lamivudine + 300mg de Zidovudine, boîte de 60 comprimés.

Indications :

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

Posologie :

- ✓ 1 comprimé toutes les 12 heures.

d-1-7 Association : AZT+3TC+ABC

Présentation :

- ❖ Comprimés contenant 300mg de Zidovudine+150mg de Lamivudine+300 mg d'Abacavir, boîte de 60 comprimés.

Indications :

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

Posologies :

- ✓ 1 comprimé toutes les 12 heures.

d-1-8 Association : D4T+ 3TC+NVP

Présentation :

- ❖ Comprimés contenant 30 ou 40mg de stavudine +150mg de lamivudine +200mg de névirapine, boîte de 60 comprimés.

Indications :

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

d-2 LES INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)

Ils sont de structure et de chimies différentes des analogues nucléosidiques. Ils sont inactifs sur le VIH2. Ils ne sont pas pro drogues et ne sont pas triphosphorylés comme les INTI. Ils se fixent directement sur le site catalytique de l'enzyme en l'inhibant. Leur demi-vie est longue, ils sont presque exclusivement métabolisés par le foie. On distingue : la névirapine (NVP), l'efavirenz (EFV) et la délavidine.

d-2-1 LA NEVIRAPINE (NVP)

C'est un dérivé de la dipyridodiazépinone.

Présentation :

- ❖ Comprimés à 200mg, boîte de 60 ; suspension buvable 50mg / 5ml flacon de 240ml et de 100ml.

Indications :

- infection à VIH1 de l'adulte et de l'adolescent de plus de 16 ans, de l'enfant de plus de 2 mois et du nourrisson dès la naissance, la grossesse.

Posologie :

- ✓ **Adulte** : 200mg / jour en une prise pendant 14 jours (phase initiale) puis 400mg / jour en 2 prises toutes les 12 heures, dose définitive.
- ✓ **Enfant - <8 ans** : 4 mg / kg pendant 14 jours, puis 7 mg / kg 2 fois / jour.
->**8 ans** : 4 mg / kg pendant 14 jours, puis 14mg / kg 2 fois / jour.

Effets secondaires :

- **Clinique** : Rash cutané pouvant être sévère (y compris le syndrome de Stevens-Johnson fatal), céphalées, fièvre, nausées et vomissements.
- **Biologique** : anomalie des paramètres fonctionnels hépatiques dans les 6 premiers mois.

Contre-indications : Allergie connue à un des constituants, insuffisance rénale ou hépatique ; l'association avec le kétoconazole et la rifampicine est possible mais nécessite une surveillance rapprochée.

d-2-2 L'EFAVIRENZ (EFV) :

C'est un inhibiteur spécifique non nucléosidique de la transcriptase inverse, sans activité sur le VIH2 ni sur les DNA polymérase humains.

Présentation :

- ❖ Gélules à 600mg boîte de 30 gélules, à 200mg boîte de 90, Solution buvable à 30mg /ml, flacon de 180 ml

Indications :

- infection à VIH1 chez l'adulte, l'adolescent, et l'enfant de plus de 3 ans.

Posologie :

- ✓ Gélules ; 600mg /jour en une prise au coucher.
- ✓ Solution orale : 720 mg (=24 ml)

Effets secondaires :

- **Clinique** : Eruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement, troubles neurologiques (vertiges, insomnies, troubles de l'attention, somnolences), troubles psychologiques (cauchemars, dépression aiguë, idées suicidaires), troubles digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales).
- **Biologique** : élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total.

Contre-indications : Pendant le premier trimestre de la grossesse, allergie connue à l'un des constituants ; insuffisance hépatique et rénale ; l'allaitement, association avec les substrats du CYP3A (dérivés de l'ergot de seigle, le cisapride, le midazolam et le triazolam).

d-3 LES INHIBITEURS DE PROTEASES (IP)

Leur découverte en 1996 a constitué un élan important dans la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH.

Ils agissent au stade tardif de la réplication virale. Ils sont actifs sur le VIH1 et le VIH2 et sont directement actifs sans passer par des étapes de phosphorylation intracellulaire. Ils agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en inhibant l'action de la protéase (enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques viraux pour la production des protéines virales). L'accès de la molécule au site actif de la protéase nécessite que des précurseurs polypeptidiques aient été préalablement synthétisés par les cellules ayant intégré l'ADN proviral. L'inhibition de cette

étape clé de la réplication virale conduit à la production de virions défectifs qui sont incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Les différentes molécules, on distingue :

Lopinavir, le ritonavir, l'atazanavir.

d-3-1 **LOPINA VIR+RITONAVIR (LPV+RTV)**

Présentation :

- ❖ Comprimés de 200mg de Lopinavir+50mg de Ritonavir,boite/240 ;
- ❖ Comprimés de 100mg de Lopinavir+25mg de Ritonavir,boite/60 ;
- ❖ Solution buvable de 80mg de Lopinavir+20mg de Ritonavir 5ml Flacon/60ml ;
- ❖ Solution buvable de 400mg de Lopinavir+100mg de Ritonavir 5ml Flacon/60ml.

Indications :

- Infection à VIH1 de l'adulte, de l'adolescent et des enfants âgés de 14 jours et plus.

Posologie :

- ✓ Adulte et adolescent de plus de 40kg :400mg de lopinavir et 100mg de ritonavir (soit 2 comprimés à 200mg/50mg ou 5ml de solution buvable) ,2fois par jour. Les doses doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale.
- ✓ Enfant de plus de 2 ans : la posologie est calculée en fonction de la surface corporelle.

Effets secondaires :

- **Clinique :** ladiarrhée, les nausées et les vomissements sont les effets indésirables les plus fréquemment liés au traitement par le Lopinavir et le Ritonavir.
- **Biologique :** l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie peuvent survenir plus tardivement.

Contre-indications :Hypersensibilité au lopinavir et au ritonavir,prématuré,nouveau de moins de 14 jours,insuffisance hépatique sévère,insuffisantrénale,grossesse,allaitement.

d-3-2 LE RITONAVIR (RTV)

Présentation :

- ❖ Gélules à 100 mg, boîte de 84 gélules ;
- ❖ Solution buvable à 80mg / ml.

Indications et Posologie :

- Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2ans :J2 – J3 : 400mg x 2 / jour ; J4 : 500 mg x 2 / jour ; J5 et suivants : 600 mg x 2 / jour.
- **Enfant** : 250 mg / m² x 2 / jour et augmenter de 50mg tous les 2-3 jours jusqu'à 700 mg / m² / jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le ritonavir peut être associé à un autre IP ce qui permet une action aussi efficace et une diminution du nombre des prises et des comprimés.

Exemple avec l'indinavir ; 800mg / jour en deux prises d'indinavir et de ritonavir 200 mg x 2 / jour.

Effets Secondaires :

- **Clinique** :digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales), Troubles neurologiques (paresthésies péri-buccales, neuropathies périphériques).
- **Biologique** : augmentation de l'activité des aminotransférases, des gammas GT, des triglycérides, du cholestérol, des CPK, et de la bilirubine.

d-3-3 ATAZANAVIR(ATV)

Présentation :

- ❖ Capsules de 150, de 200mg boîte/60 et 300mg boîte/30.

Indications :

- Infection de l'adulte par le VIH1 en association avec d'autres ARV

Posologie :

- ✓ **Adulte** : 300mg, une fois par jour, en association avec 100mg de ritonavir

Effets secondaires :

- **Clinique :** nausées, diarrhées, jaunisse, maux de tête, malaise, vertiges, somnolence, troubles du goût, essoufflement, vomissements, digestion difficile, douleurs abdominales, éruption cutanée, démangeaisons, douleurs musculaires.
- **Biologique :** augmentation de la créatinine, de la bilirubine, des transaminases et du métabolisme des sucres et des graisses.

Contre-indications : insuffisance hépatique, en association avec certains médicaments anti-ulcéreux et les médicaments contenant l'une des substances suivantes : astémizole, terfénaire, cisapride, pimozide, quinine, bupropion, triazolam, midazolam, dérivés de l'ergot de seigle, la rifampicine et en association avec les produits de phytothérapie contenant du millepertuis.

d-4 AUTRES IP : Amprénavir, l'Indinavir, Nelfinavir, Fosamprénavir.

d-5 LES INHIBITEURS D'ENTREE DU VIH DANS LA CELLULE(18)

LES INHIBITEURS DE FUSION

ENFUVIRTIDE : (fuzéon)

Seule molécule disponible dans cette classe ; il bloque l'interaction entre la GP41 et la membrane des cellules cibles. Administré en monothérapie chez des patients lourdement prétraités ; il entraîne une réduction transitoire de la charge virale.

e- Associations recommandées(21),(22) :

Le traitement initialement recommandé est une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques avec soit une anti protéase, soit un inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse :

En première ligne : TDF ou AZT+3TC+EFV ou NVP si VIH1.

En deuxième ligne : TDF+ABC ou AZT ou 3TC+LPV/r

Plus récemment une association comportant 3 inhibiteurs nucléotidiques paraît être une alternative pour le traitement de première ligne. D'autres associations médicamenteuses sont en cours d'évaluation.

f- Associations non recommandées(21),(22) :

Du fait de leurs toxicités neurologiques, hépatiques, ou leurs effets antagonistes certaines associations d'ARV sont déconseillées.

Exemple : Association stavudine+didanosine expose à une toxicité très importante (acidose lactique, lipoatrophie) ; l'association TDF+ABC+3TC présente un défaut de puissance et un risque élevé de sélection de virus résistants ; l'association stavudine+zidovudine est antagoniste (pas d'efficacité).

g-Bilan pré-thérapeutique(21),(22) :

Le bilan clinico-biologique est le suivant :

- **Examen clinique :**

-Quantifier le poids et la fièvre,

-Rechercher les opportunistes digestives, pulmonaires, ou cutanéomuqueuses, rechercher la grossesse chez la femme,

-Indice de Karnofsky.

- **Examen biologique :**

Le dosage du taux de CD4+, la charge virale, les transaminases, la glycémie, la créatinémie, la NFS (Numération Formule Sanguine), les plaquettes et le bilan lipidique.

D'autres sérologies peuvent être demandées, telles que la sérologie VHB et VHC, la sérologie toxoplasmose, la sérologie cytomegalovirus.

- **Examen radiologique :**

Radiographie pulmonaire en cas de symptomatologie pulmonaire. Intradermo-réaction à la tuberculine.

5. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES ANTIRETROVIRAUX CHEZ L'ADULTE ET L'ADOLESCENT

5.1. INDICATIONS DU TRAITEMENT (23)

« Toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic », a annoncé l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à Genève. Avec cette recommandation de « traiter tout le monde », l'OMS supprime toutes les limitations aux conditions requises pour pouvoir bénéficier du traitement antirétroviral quand on est porteur du VIH ; le traitement est désormais justifié dans toutes les populations et dans toutes les tranches d'âge. Cet usage généralisé du traitement antirétroviral s'appuie sur les résultats récents d'essais cliniques confirmant que son administration précoce permet de garder les patients en vie, en meilleure santé, et diminue le risque de transmission aux partenaires. L'OMS recommande aussi de proposer le traitement antirétroviral préventif à toute personne exposée à risque « substantiel » d'infection par le VIH.

5.2. SCHEMAS THERAPEUTIQUES

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

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1ère ligne.

5.3. Schémas de première ligne pour le VIH1

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

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

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

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

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

Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Tableau II: Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS).

ARV 1ère Ligne	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC	Réaction d'hypersensibilité	AZT ou TDF
AZT	Anémie sévère ou neutropénie < 500/mm ³	TDF ou ABC
	Intolérance gastro-intestinale sévère	ABC
	Acidose lactique	TDF ou ABC
TDF	Toxicité rénale	AZT ou ABC
EFV	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	NVP ou TDF ou ABC
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC
	Réaction d'hypersensibilité	TDF ou ABC
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	TDF ou ABC

Remarque :

- Ne pas utiliser le Tenofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR) ;
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine ;
- La Névirapine (NVP) doit être administrée à demi-dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite ;
- En cas d'arrêt de la Névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit se faire à dose progressive ;
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.

- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz (surveillance régulière) ;
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Tenofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité ;
- En cas d'association Abacavir + Névirapine /Efavirenz il faut une surveillance clinique accrue.
- En cas d'anémie et/ou de neuropathies utiliser un schéma à base d'Abacavir et Tenofovir ou d'Abacavir et Lamivudine.

Il faut proscrire les associations suivantes :

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

5.4. Cas particuliers

a- Traitement de la coïnfection VIH/TB

Le traitement antirétroviral doit être systématique chez toute personne vivant avec le VIH et présentant une tuberculose active quel que soit le taux de lymphocyte T CD4.

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

Les schémas de 1 ère ligne proposés sont :

1 ère option : Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

2 eme option : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

- ❖ Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : Commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible dans les 7-14 jours.

❖ En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement :

- Si deux INTI + EFV ne pas changer le schéma en cours ;
- Si deux INTI+ NVP substituer la NVP par EFV ou 3INTI ou continuer deux INTI + NVP en renforçant le contrôle des transaminases : J5, J15, M1, M2 et M3.

❖ En cas de tuberculose chez un patient VIH-2, utiliser préférentiellement :

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

Une ligne temporaire composée de 2INTI+1IP : TDF+3TC+LPV/r pendant les deux premiers mois pourrait être une alternative au schéma préférentiel.

Tableau III : Proposition des schémas de 1^{ère} ligne et 2^{ème} ligne.

Schéma 1 ^{ère} ligne	Schéma 2 ^{ème} ligne	
	INTI	IP
TDF +EFV +3TC	AZT+3TC	LPV/r ou ATV/r
AZT + 3TC + EFV	TDF + 3TC	LPV/r ou ATV/r
ABC+ 3TC + EFV	TDF + 3TC AZT+ 3TC	LPV/r ou ATV/r

b-

Prise en charge des patients infectés par le VIH-2 ou co-infection VIH1 et VIH2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O)

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur VIH-1 de groupe O.

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

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant:

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

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

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou

Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou

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

3.2.3 Traitement de 2ème ligne

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

a. Définition de l'échec thérapeutique

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

- **Echec clinique**

- Détérioration clinique avec apparition de nouvelles maladies opportunistes ou récurrence de maladies opportunistes autres que la tuberculose.

Survenue ou récurrence d'une affection du stade OMS III ou IV

- **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

- **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

b.Schémas proposés

- **Echec de 1ère ligne**

-Pour les échecs de 1ère ligne

Si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml :

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

Si la CV plasmatique est ≥ 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2ème ligne. Si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1ère ligne.

Le schéma de 2e 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 2ème ligne.

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

2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques+1 inhibiteur de protéase boosté

Les IP préférentiels sont :

Lopinavir-r (LPV/r)

Atazanavir-r (ATV/r)

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

Schéma 1ère ligne	Schéma 2ère ligne	
	INTI	IP
AZT +3TC + (EFV ou NVP)	(ABC ou TDF)+ 3TC	LPV/r ou ATV/r
TDF + 3TC + (EFV ou NVP)	(AZT ou ABC) + 3TC	
ABC+ 3TC + (EFV ou NVP)	3TC + (AZT ou TDF)	
AZT +3TC + (ABC ou TDF)	EFV ou NVP	LPV/r ou ATV/r

6. GENERALITES SUR LES EFFETS SECONDAIRES

DEFINITION DES EFFETS SECONDAIRES

Aussi appelés effets indésirables. Il s'agit de toute réaction nocive et non recherchée (éruptions, diarrhées, fatigue, vertiges....) survenant de façon fortuite chez certaines personnes soumises à un traitement par un ou plusieurs médicaments à des fins thérapeutiques prophylactiques ou diagnostiques (Définition OMS).

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

On peut schématiquement distinguer les effets toxiques propres des médicaments antirétroviraux (toxicité mitochondriale, troubles du métabolisme glucido-lipidique, effets sur la différenciation cellulaire et la réaction d'hypersensibilité) et les effets indirects des associations des médicaments antirétroviraux avec d'autre type de médicament (accidents cardiovasculaires liés aux troubles métaboliques).(6)

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

- ✓ Le délai de mise en route des traitements.
- ✓ Le débat sur les traitements séquentiels.
- ✓ La prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement de l'histoire << virale >> mais aussi les antécédents métaboliques et de ces facteurs de risque cardiovasculaire du patient.(24) ,(25)

On distingue :

- Les troubles digestifs
- La lipodystrophie et anomalie de la répartition des graisses
- Les troubles métaboliques
- Les toxicités mitochondriales

- Les atteintes cardiovasculaires
- Les atteintes ostéo-articulaires
- Le syndrome de reconstitution immunitaire

6.2. EFFETS SECONDAIRES DIGESTIFS

Ils sont les plus fréquents et précoces(26),(27)

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

Conduite à tenir :

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

Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement.

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

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

Conduites à tenir :

Eliminer d'abord d'autres causes de diarrhée.

Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement.

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

- ❖ **Douleurs abdominales** : peuvent être dues à une pancréatite.

Les médicaments en cause sont : le ritonavir, et la Didanosine.

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

Conduite à tenir : changer la ou les molécules incriminées.

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

Conduite à tenir : arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire ; le pronostic est mauvais si ALAT >5N.

6.3. EFFETS SECONDAIRES CUTANEO MUQUEUX

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

Conduite à tenir : maintenir une hydratation suffisante.

- ❖ **Syndrome d'hypersensibilité** : il peut être modéré (six à huit semaines) et marqué par un rash, une éruption maculo-papuleuse, une fièvre ou une atteinte des muqueuses (conjonctive, muqueuse buccale, œdème laryngé avec dyspnée).

Parfois il est grave et se traduit par le syndrome de Lyell. Les médicaments les plus incriminés sont la névirapine, l'efavirenz, l'abacavir.

Conduite à tenir : arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire.(26),(27)

6.4. EFFETS SECONDAIRES NEUROLOGIQUES

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

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

- ❖ **Neuropathies périphériques** : elles sont souvent fréquentes entre le 2e et le 6e mois du traitement et peuvent persister et devenir invalidantes. Elles sont sensitivomotrices ascendantes, symétriques. La D4T, Didanosine ou DDI en sont les plus grandes pourvoyeuses.

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

6.5. EFFETS SECONDAIRES HEMATOLOGIQUES

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

Ils se manifestent en général par : Une anémie centrale macrocytaire (AZT) ou périphérique (IDV), Une leuco neutropénie après 12 à 24 semaines (AZT), Thrombopénie (AZT), Une hémolyse (IDV).

Conduite à tenir : arrêter le médicament incriminé. La transfusion est recommandée dans les cas sévères.(27),(28)

6.6. EFFETS SECONDAIRES NEPHRO-UROLOGIQUES

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

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

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

6.7. EFFETS METABOLIQUES

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

❖ **Lipodystrophie** : Les médicaments responsables sont les IP, (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.

Conduite à tenir :

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

- Chirurgie esthétique

- Technique médicale : new fil (acide poly lactique)

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

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

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

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

- éviter le tabac et l'alcool.(29)

❖ **L'acidose lactique** : Elle est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les INTI.(28)

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

impose l'interruption du traitement et le transfert en unité de soins intensifs pour un traitement symptomatique.

6.8. ATTEINTES OSSEUSES

Le rôle des ARV reste controversé. La prévalence de l'ostéoporose chez les patients VIH positif est supérieure à celle de la population générale : 2 à 10% chez les patients VIH positif et inférieure à 2% chez les patients non infectés. Aucun cas de fracture pathologique n'a été notifié dans la littérature.

Conduites à tenir :

- Apporter du calcium
- Lutter contre la dénutrition
- Faire une activité physique raisonnable.(29)

II. METHODES

1. CADRE ET LIEU D'ETUDE(30),(31)

Notre étude s'est déroulée dans le service des maladies infectieuses du centre hospitalier et universitaire du Point G de Bamako au Mali.

a. Présentation du CHU Point G

L'hôpital du Point G existe depuis le début du siècle passé (construit entre 1906 et 1913). Il s'est constitué à partir d'un hôpital militaire issu de la période coloniale avec une superficie de 25 hectares et est situé sur une colline surplombant Bamako, nommée Point G. Il est érigé en établissement public à caractère administrative (EPA) doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion par la loi n° 92-023 du 05 octobre 1992. Conformément à la convention hospitalo-universitaire, il change de statut et devient CHU (centre hospitalier universitaire).

Dirigé par un directeur général et assisté d'un directeur général adjoint, le CHU du Point G comprend :

- Deux organes de gestion :
 - Le conseil d'administration ;
 - Le comité de direction ;
- Quatre organes consultatifs :
 - La commission médicale d'établissement (CME) ;
 - Le comité technique d'établissement (CTE) ;
 - La commission des soins infirmiers et obstétricaux (CSIO) ;
 - Le comité d'hygiène et de sécurité ;

L'organisation générale

L'organisation générale du CHU du Point G se présente comme suit :

- **L'administration générale composée de :**

Une direction ;

Une agence comptable ;

Un service d'audit interne ;

Un service de contrôle de gestion ;

Un service informatique ;

Un service social hospitalier ;

Un service de maintenance ;

Un service des ressources humaines ;

Un service financier ;

Une délégation du contrôle financier ;

Un service des soins, d'hygiène et du SIH.

- **Les Services de médecine et spécialités médicales composées :**

Il s'agit des services de :

Cardiologie ;

Hématologie oncologie ;

Maladies infectieuses ;

Médecine interne ;

Néphrologie ;

Neurologie ;

Pneumo-phtisiologie ;

Psychiatrie ;

Rhumatologie.

- **Les services de chirurgie et spécialités chirurgicales :**

Anesthésie- réanimation et urgences ;

Chirurgie générale viscérale et laparoscopie (A)

Chirurgie cardio-vasculaire et endocrinologie (B)

Gynéco-obstétrique ;

Urologie.

- **Les services du plateau technique composés de :**

Imagerie Médicale et Médecine nucléaire ;

Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques ;

Laboratoire de biologie médicale et d'hygiène ;

Bureau de la médecine légale ;

Pharmacie hospitalière.

b. Service des maladies infectieuses

Structure

Ce service est abrité par un bâtiment à deux niveaux :

- Au rez-de-chaussée, se trouvent 15 salles d'hospitalisation, 2 salles de consultations, une salle pour l'hospitalisation du jour, une salle d'accueil, les bureaux du major, des infirmiers, des médecins en spécialisation, des thésards, des techniciens de surfaces, un hall pour les patients et les accompagnants et une pharmacie. Le service a une capacité d'hospitalisation de 34 lits répartie comme suit: 7 salles de 2 lits, 4 salles de 4 lits et 4 salles d'un lit chacun.

- À l'étage, se situent les bureaux des médecins, y compris celui du chef de service, un secrétariat, une salle des archives, une salle d'unité de recherche et une salle de cours.

Ressources humaines

Ce service constitue la référence en matière de prise en charge de toutes les pathologies infectieuses et un service de niveau trois de prise en charge dans la pyramide sanitaire du Mali.

Son personnel est composé de: deux professeurs titulaires dont un chef de service, quatre maîtres assistants infectiologues, deux médecins infectiologues praticiens hospitaliers, deux médecins généralistes d'appui à la prise en charge du VIH, un technicien supérieur de santé assurant la fonction de major du service (surveillant), un infirmier d'appui à la prise en charge du VIH, quatre techniciens de surface.

En plus de ce personnel permanent, il compte de nombreux médecins en spécialisation en maladies infectieuses et tropicales, des étudiants thésards et stagiaires de différentes écoles de santé nationales.

2. TYPE ET PERIODE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique de 12 mois allant du 1^{er} juillet 2017 au 30 juin 2018.

3. POPULATION D'ETUDE

Toutes les personnes vivant avec le VIH sous ARV dans le service des maladies infectieuses durant la période d'étude.

3-1. CRITERES D'INCLUSION

Tous les patients vivant avec le VIH, hospitalisés ou suivis, qui ont présenté au moins un des effets indésirables des ARV pendant la période de l'étude, dont les dossiers médicaux étaient disponibles et exploitables.

3-2. CRITERES DE NON INCLUSION

Tous les patients vivant avec le VIH, hospitalisés ou suivis, dont les dossiers médicaux n'ont pas été exploitables pendant la période de l'étude.

4. ECHANTILLON

L'échantillon a été de type exhaustif pour tous les patients HIV+ hospitalisés ou suivis dans le service des maladies infectieuses durant la période de l'étude, et qui ont répondu aux critères d'inclusion.

5. DEFINITIONS

• Les effets indésirables :

L'effet indésirable désignait des réactions ou réponses néfastes et non souhaitées chez l'homme lors d'une prise de médicament à dose recommandée dans un but prophylactique, diagnostique ou thérapeutique.(32)

Dans notre travail, l'EI correspondait à l'ensemble des symptômes signalés par le malade ou constatés par le médecin et qui étaient liés à la prise des ARV. Un signe était considéré comme EI médicamenteux s'il apparaissait chez le patient après l'initiation du traitement, qu'il n'y avait pas une autre étiologie évidente pour expliquer sa survenue et s'il était signalé dans la littérature comme étant possible avec ce médicament.

6. VARIABLES DE MESURE OU VARIABLES INDEPENDANTES

❖ **Les données sociodémographiques** : Identité du patient (Age, Sexe, Profession, Statut matrimonial, Domicile) .

❖ **Les données cliniques** :

-Les troubles digestifs (nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale).

-Les troubles neurologiques (vertige, neuropathies périphériques, troubles psychiques).

-Les lésions cutanéomuqueuses (prurit généralisé, toxidermie bulleuse).

-Les troubles hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie).

-Les troubles métaboliques (diabète secondaire, insuffisance rénale, troubles lipidiques)

❖ **Les données biologiques** :

-Le type de VIH,

-Le taux de CD 4,

❖ **Les données thérapeutiques** :

-Date de début du traitement,

-Les molécules initiales,

- Les schémas thérapeutiques,
- Les modifications thérapeutiques,

❖ **Les données de l'observance** :(respect des posologies, ignorance, effet secondaire, oubli, voyage, lassitude).

7. SAISIES ET ANALYSE DES DONNEES

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Word et Excel 2013, les références bibliographiques ont été réalisées à l'aide du logiciel ZOTERO, puis traitées et analysées par le logiciel SPSS version 21.0.

La comparaison des proportions (variables qualitatives) a été faite à l'aide du test de χ^2 . Le seuil attendu de significativité était fixé à $p \leq 0,05$.

La variable dépendante (qualitative) appelée «effet indésirable» a été représentée par la proportion de patients qui ont présenté des effets indésirables à l'issue de notre étude.

8. ASPECT ETHIQUE

L'étude a été effectuée sur les dossiers des patients à sérologie positive au VIH sous traitement ARV qui présentaient des effets secondaires aux ARV. C'est ainsi qu'un dossier confidentiel, consignant les noms numérotés par ordre au cours de toute la période d'étude, a été élaboré pour l'ensemble de nos patients. C'est ce dossier qui nous a permis de sauvegarder l'anonymat par rapport au VIH des patients sous ARV qui ont présenté des effets secondaires.

9. DIAGRAMME DE GANTT

Activités	Janv. 2018	Fév. 2018	Mars 2018	Avr. 2018	Mai 2018	Juin 2018	Juil. 2018	Aout 2018	Sept. 2018	Oct. 2018	Nov. 2018	Déc. 2018	Janv. 2019
Protocole	●	●											
Revue Littérature	●	●	●	●	●	●	●	●					
Enquête						●	●	●	●	●	●		
Généralités	●	●	●	●	●	●	●	●					
Analyse Données										●	●	●	
Correction Thèse												●	
Soutenance												●	●

III. RESULTATS :

Au cours de notre période d'étude de douze (12) mois allant de juillet 2017 à juin 2018, 204 dossiers ont été consulté dont 75 patients répondant à nos critères d'inclusion.

3. RESULTATS DESCRIPTIFS

3.1. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Tableau V : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Age	Effectif	Pourcentage
[20-30]	9	12,0
[31-50]	55	73,4
>50	11	14,7
Total	75	100,0

Les patients âgés de 31 à 50 ans ont été les plus nombreux. L'âgemoyen aété de 40 ans, l'âge minimum de 21 ans et le maximum de 67 ans.

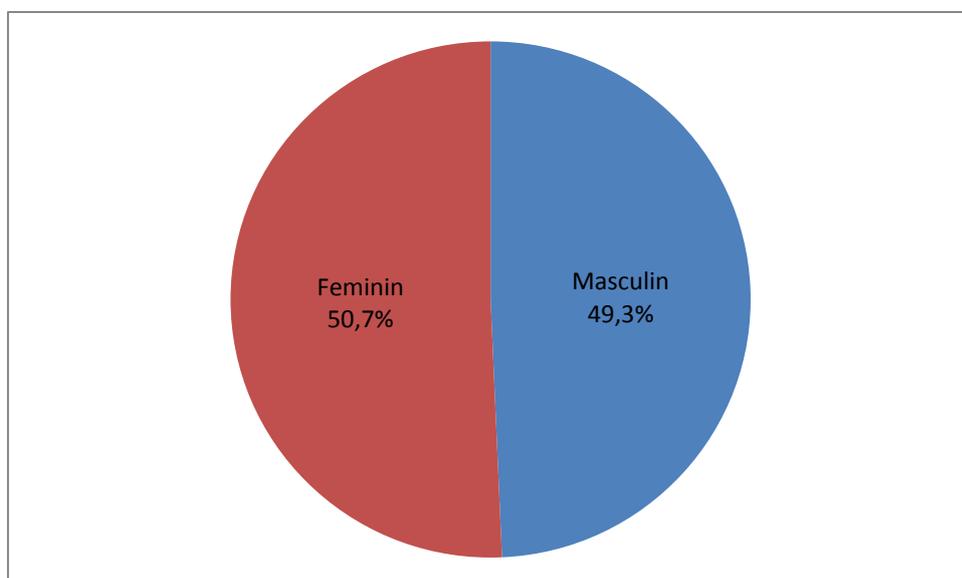


Figure 3: Répartition des patients selon le sexe.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux sexes.

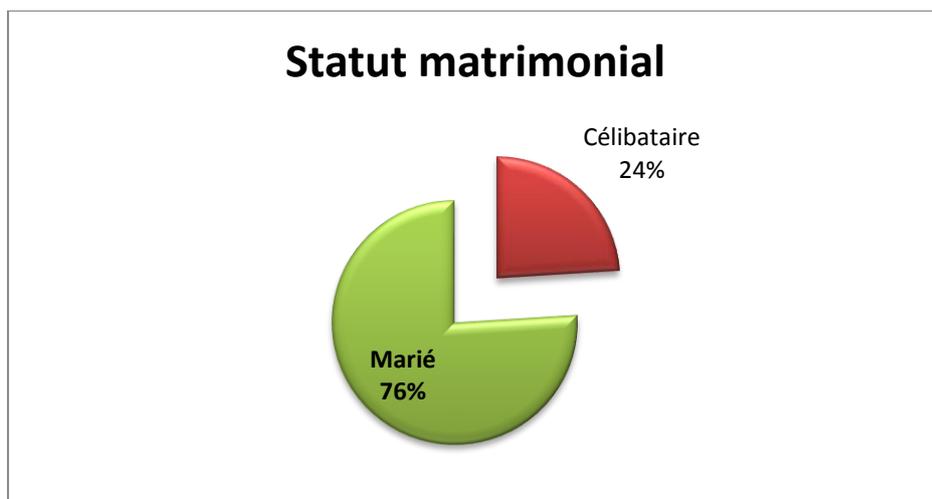


Figure 4 : Répartition des patients selon le statut matrimonial.

Les mariés ont été les plus représentés.

Tableau VI : Répartition des patients selon la profession.

Profession	Effectif	Pourcentage
Sans emploi	33	44
Commerçant	14	18,7
Fonctionnaire	9	12,0
Transporteur	9	12,0
Cultivateur	4	5,3
Ouvrier	3	4,0
Boucher	2	2,7
Etudiant	1	1,3
Total	75	100,0

Les Sans-emploient été les plus nombreux.

Tableau VII : Répartition des patients selon la résidence.

Résidence	Effectif	Pourcentage
Bamako	59	78,7
Hors de Bamako	16	21,3
Total	75	100,0

Les patients résidant à Bamako ont été les plus dominants.

3.2. DONNEES BIOLOGIQUES

Tableau VIII : Répartition des patients selon le type du VIH.

Type de VIH	Effectif	Pourcentage
VIH1	74	98,7
VIH2	1	1,3
Total	75	100,0

Le VIH1 a été le plus représenté.

3.3. DONNEES THERAPEUTIQUES

Tableau IX : Répartition des patients selon le schéma thérapeutique utilisé.

Schémas ARV	Effectif	Pourcentage
2INTI+1INNTI	68	90,7
2INTI+1IP	4	5,3
3INTI	3	4,0
Total	75	100,0

Les patients sous le schéma 2INTI+1INNTI ont été les plus nombreux.

Tableau X : Répartition des patients selon les molécules initiales.

Molécules Initiales	Effectif	Pourcentage
3TC/TDF/EFV	52	69,3
3TC/AZT/NVP	7	9,3
3TC/TDF/LPr	2	2,7
3TC/AZT/EFV	2	2,7
3TC/ABC/EFV	2	2,7
3TC/ABC/AZT	2	2,7
3TC/ABC/NVP	2	2,7
3TC/AZT/TDF	1	1,3
TDF/FTC/LPr	1	1,3
3TC/ATV/AZT	1	1,3
3TC/d4T/EFV	1	1,3
3TC/EFV/FTC	1	1,3
TDF/EFV/FTC	1	1,3
Total	75	100,0

L'association 3TC/TDF/EFV a été la plus prescrite.

Tableau XI : Répartition des patients selon le nombre des effets indésirables présentés.

Effets indésirables	Effectifs	Pourcentage
Plusieurs effets indésirables	57	76,0
Un seul effet indésirable	18	24,0
Total	75	100,0

Les patients ayant présentés plusieurs effets indésirables ont été les plus nombreux.

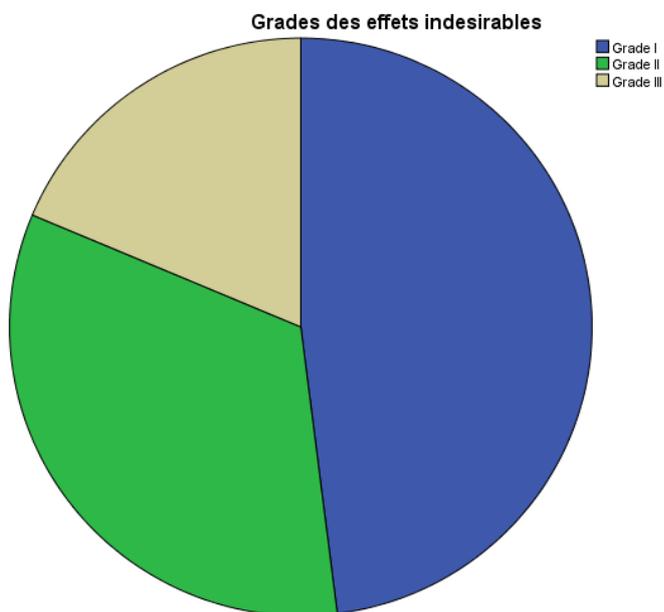


Figure 5 : Répartition des patients en fonction du grade des effets indésirables selon l'OMS.

La majorité des effets indésirables notifiés ont été de grade I selon l'OMS.

Tableau XII: Répartition des patients en fonction de la localisation des effets indésirables.

Manifestations cliniques	Effectif	Pourcentage
Troubles Digestifs	47	66,6
Troubles Neurologiques	40	53,1

Troubles Métaboliques	32	42,7
Troubles Généraux	30	39,9
Troubles Respiratoires	28	37,3
Troubles Musculo-squelettiques	7	9,4
Troubles Hématologiques	6	8
Troubles Cutanéomuqueux	5	6,7

Les Troubles Digestifs ont été les plus représentés.

Tableau XIII : Répartition des patients selon les troubles digestifs.

Troubles digestifs	Effectif	Pourcentage
Diarrhées	25	33
Vomissements	12	16
Douleurs abdominales	6	8
Dyspepsie	3	4
Nausées	1	1,3

Les diarrhées ont été le principal signe digestif.

Tableau XIV : Répartition des patients selon les troubles neurologiques.

Troubles neurologiques	Effectif	Pourcentage
Céphalées	24	18
Vertiges	6	8
Paresthésie	6	8
Confusion	3	4
Acouphène	3	4
Rêves anormaux	2	2,7
Insomnie	2	2,7

Les céphalées ont été le principal signe neurologique.

Tableau XV : Répartition des patients selon les troubles généraux.

Troubles généraux	Effectif	Pourcentage
Asthénie	28	37,3
Léthargie	1	1,3
Malaise	1	1,3

L'asthénie a été le principal signe général.

Tableau XVI: Répartition des patients selon la nature des effets indésirables.

Effet indésirable	Effectif	Pourcentage
Anorexie	32	42,7
Asthénie	28	37,3
Toux	28	37,3
Diarrhées	25	33,3
Céphalées	18	24
Vomissements	12	16
Anémie	6	8
Douleur abdominale	6	8
Paresthésie	6	8
Vertiges	6	8
Myalgie	5	6,7
Acouphène	3	4
Confusion	3	4
Dyspepsie	3	4
Prurit	3	4
Arthralgie	2	2,7
Insomnie	2	2,7
Prurigo	2	2,7
Rêves anormaux	2	2,7
Léthargie	1	1,3
Malaise	1	1,3
Nausées	1	1,3

Les principaux effets indésirables ont été l'anorexie, l'asthénie, la toux, les diarrhées, les céphalées et les vomissements.

Tableau XVII : Modifications thérapeutiques suite à des effets indésirables.

Modification du Schéma	Effectif	Pourcentage
Oui	14	18,7
Non	61	81,3
Total	75	100,0

Les modifications thérapeutiques ont été effectuées dans 18,7% des cas.

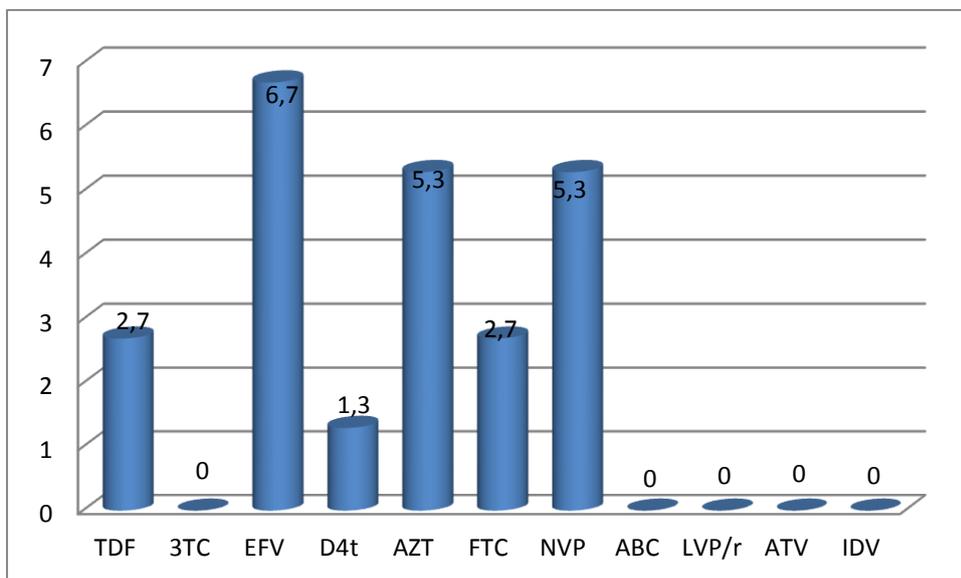


Figure6 :Répartition des patients selon les molécules en cause dans les modifications du schéma thérapeutique.

L'Efavirenz, la Névirapine et la Zidovudine ont été les molécules les plus incriminées.

4. RESULTATS ANALYTIQUES

Tableau XVIII: Répartition des patients selon le sexe, les schémas thérapeutiques, le type de VIH, l'âge et la survenue des effets indésirables.

Variables	Effectifs (N)	n (% effets secondaires)	KHI-deux	P
Sexe des patients				
Masculin	37	9 (24,3)	0,004	0,948
Féminin	38	9 (23,7)		
Schémas thérapeutiques				
2INTI+INNT	68	16 (23,5)	0,154	0,926
2INTI+1IP	4	1 (25,0)		
3INTI	3	1 (33,3)		
Type de VIH				
VIH1	74	17(23)	3,209	0,073
VIH2	1	1(100)		
Classes d'âge				
[20-30]	9	1(11)	1,823	0,610
[31-40]	29	9(31)		
[41-50]	26	6(24)		
>50	11	2(18)		

Il n'existe pas de relation statistiquement significative entre le sexe, les schémas thérapeutiques, le type de VIH, l'âge et la survenue des effets indésirables.

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre travail était une étude rétrospective descriptive et analytique qui a porté sur 75 patients. Les patients ont été colligés dans le Service des Maladies Infectieuses du CHU Point G conformément aux critères d'inclusion. Le but de notre étude était d'apporter une contribution dans la prise en charge des PVVIH sous traitement ARV manifestant des effets indésirables.

1. Les contraintes méthodologiques

Les dossiers incomplets, la méconnaissance des effets secondaires par certains patients résumant le diagnostic aux données cliniques, biologiques et thérapeutiques.

2. Les caractéristiques sociodémographiques

2.1. L'âge

La tranche d'âge de [31-50] ans a été prédominante soit 73,4%. L'âgemoyen a été de 40 ans, l'âge minimum de 21 ans et le maximum de 67 ans alors que Koudema(33), Sidibé(9), et Camara(34) ont trouvé respectivement un âge moyen de 30 ans, 32,6 ans et 36,92ans. Ces âges sont superposables à l'âge de la survenue de l'immunodépression à VIH.

2.2. Le sexe

Les deux sexes ont presque représentés le même taux contrairement à Samaké(7) qui a eu une prédominance des femmes avec un taux de 62% tout comme Sidibé(9) qui a eu 62,5% et Camara(34) 57,20%. La prédominance féminine peut s'expliquer par la fréquence de la transmission hétérosexuelle et la vulnérabilité des femmes sur le plan biologique avec une surface de contact plus étendue et un temps plus long. De même, la vulnérabilité socioéconomique des femmes les expose beaucoup plus au risque sexuel de transmission.

2.3. La profession

L'infection par le VIH touche toutes les catégories socioprofessionnelles. Mais les patients d'un niveau économique bas tels que les ménagères, les employés du secteur informel et les commerçants exerçant une activité génératrice de faible revenu ont été les plus touchés avec un taux respectif de 44% et 18,7%.

Ces caractéristiques sont notées dans d'autres publications africaines(9),(33).

2.4. La situation matrimoniale

Nous avons trouvé dans notre étude 76% de mariés. Diarra(10) a trouvé également une prédominance des mariés avec un taux de 64,6%, de même que Ouoba(35) du Burkina-Faso et Ali(36) de Djibouti ont noté une prédominance des mariés avec des fréquences respectives de 44,5% et 51,28%.

2.5. Le lieu de résidence

Le site de notre étude a été Bamako, par conséquent la majorité des patients y résidaient avec un taux de 78,7%.

5. Les données thérapeutiques et biologiques

5.1. Le protocole et les combinaisons thérapeutiques

La combinaison thérapeutique la plus utilisée a été 2INTI+1INNTI, soit 90,7%. Ali(36) et Diarra(10) ont observé les mêmes données avec respectivement une fréquence de 87,18% et 98%. De plus, les schémas à base d'INNTI ont été largement recommandés par l'OMS pour les pays africains et ont fait la preuve de leur efficacité au moins égale à celle des associations à base d'IP. L'avantage des INTI repose sur la facilité de l'observance du fait du petit nombre de comprimés à avaler et d'une plus faible proportion des complications à long terme surtout d'ordre métabolique. Certes efficaces, ces molécules ont une barrière génétique faible, d'où une plus grande précocité de l'émergence de mutants résistants.

Les dernières recommandations américaines et françaises préconisent l'emploi d'une anti-protéase boostée par le Ritonavir dans le traitement de première ligne des patients infectés par le VIH en raison d'une barrière génétique plus élevée des IP par rapport aux INNTI(37),(38). En effet, dans notre échantillon, l'association 3TC/TDF/EFVa prédominé dans la prescription de la trithérapie à l'inclusion avec un taux à 69,3% contrairement à Sylla(11) qui a trouvé 44,5% dominé par l'association AZT+3TC+NVP. Quant à Sidibé(9), il a trouvé un taux de 72,5% dominé par l'association D4T+3TC+NVP(2007-2008).

5.2. Le type de VIH

Le type I a été le plus représenté avec un taux de 98,7% légèrement supérieur à celui de Sylla(11) qui a trouvé 96,7% et Zoungrana(39) qui a observé 93,4%.

6. Les données cliniques

Notre étude a fait le bilan des plaintes dominantes des patients et des observations des médecins suite aux traitements ARV. Il n'a pas été possible de rendre compte des complications à long terme des ARV telles que la lipodystrophie. Celle-ci est décrite actuellement dans les pays occidentaux comme l'effet indésirable le plus gênant(40). Notre étude a fournie toutefois des éléments d'orientation pour guider l'action des jeunes prescripteurs dans un contexte africain.

6.1. Les effets secondaires digestifs

Les effets secondaires digestifs ont été les plus représentés dans 66,6% des cas, supérieur à celui de Sylla(11) qui a eu un taux de 38,80%. Nous avons eu une prédominance des diarrhées qui peut s'expliquer par l'utilisation de Ritonavir ou de l'abacavir contrairement à Sidibé(9) chez qui, les vomissements ont été dominants.

6.2. Les effets secondaires neurologiques

Les manifestations neurologiques fréquentes ont représentées 53,1% supérieur aux taux de Diarra(10) 40,4% et 21% pour Koudema(33). Ces effets secondaires neurologiques ont été marqués par la prédominance des céphalées qui peuvent être causées par l'efavirenz avec une fréquence de 24%, contrairement à la paresthésie observée chez Sidibé(9) et Koudema(33).

6.3. Les effets secondaires métaboliques

Quarante-deux virgule sept pour cent (42,7%) des cas ont été entièrement dominés par l'anorexie alors que les troubles lipidiques ont été observés chez 2,5% des patients par Sidibé(9) et 3,6% par Diouf(41). Les inhibiteurs de la protéase sont les plus en cause dans ces effets indésirables.

6.4. Les effets secondaires généraux

Dans notre étude, les effets secondaires généraux ont représentés un taux de 39,9% et une prédominance de l'asthénie dans 37,3% des cas contrairement à Sidibé(9) qui n'a trouvé que 2,5% d'asthénie.

6.5. Les effets secondaires respiratoires

Ces effets ont été trouvés dans 37,3% avec la toux comme seule représentante de ce groupe.

6.6. Les effets secondaires cutanéomuqueux

Ont été dominés par les prurits généralisés dans 4% des cas tandis que Sylla(11)avaient eu un taux de 14,8% avec 3 cas de toxidermie bulleuse à la NVP. Coulibaly(42)a également trouvé une prédominance pour les prurits.L'efavirenz,la névirapine et l'abacavir peuvent être à l'origine de ces effets.

6.7. Les effets secondaires hématologiques

Dominés par l'anémie à 8%, ce taux est inférieur à celui de Moreno et al.(43)et Samaké(7)qui ont trouvé chacun les mêmes résultats 60% et Sylla(11)qui a trouvé 9,7%.La zidovudine est généralement la molécule la plus incriminée.

7. Les données analytiques

Aucun des facteurs associés n'a de réel impact sur la survenue des effets indésirables chez les patients.La taille réduite notre l'échantillon peut expliquer cette faible significativité.

V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1. CONCLUSION

L'avènement des antirétroviraux a suscité un grand espoir dans la prise en charge des patients VIH positifs, espoir confirmé dans le temps.

Néanmoins, le principal danger de ces médicaments peut être la survenue d'effet secondaire indésirable pouvant quelquefois engager le pronostic vital indépendamment de l'infection.

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

Certaines molécules ont plus d'effets toxiques que d'autres. Ces effets secondaires sont variables en fonction de la classe thérapeutique, de l'état clinique et biologique du patient. Ils peuvent compromettre l'adhésion au traitement, être à l'origine de mutation de résistance et d'échec virologique, Immunologique et thérapeutique.

En somme nous dirons que :

- La nature de ces EI était en majorité dominée par les manifestations générales (asthénie), les troubles digestifs, neurologiques, respiratoires et métaboliques.
- L'efavirenz, la zidovudine et la névirapine étaient les molécules les plus incriminées dans ces effets indésirables et responsables des quelques modifications thérapeutiques survenues au cours de notre étude.

2. RECOMMANDATIONS

Aux termes de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

❖ Aux autorités

- Faciliter l'accès aux bilans biologiques pour la confirmation des effets secondaires liés aux médicaments ARV.
- Rendre disponible et gratuit les médicaments nécessaires pour la prise en charge des effets secondaires liés aux ARV.
- Maintenir et renforcer les mesures préventives de l'infection à VIH.

❖ **Aux prescripteurs**

- Faire une bonne évaluation clinique et biologique des patients sous ARV ;
- Initier le traitement antirétroviral le plus tôt que possible afin d'éviter une immunodépression sévère ;
- Choisir les ARV efficaces ;
- Faire une bonne éducation thérapeutique avec une information des patients sur les possibles effets indésirables du traitement antirétroviral qui doivent être signalés ;
- Surveiller cliniquement et biologiquement le traitement antirétroviral en vue d'une identification des effets indésirables.

❖ **Aux patients et aux accompagnants.**

- Eviter les pertes de vue ;
- Respecter les rendez-vous du médecin ;
- Etre rigoureux dans l'observance du traitement ;
- Signaler le plus tôt les EI ;
- Avoir une bonne hygiène de vie ;
- Etre courageux dans l'accompagnement des patients.

VI. REFERENCES

1. Delahaye- Larsen C. Epidémiologie et prévention du SIDA. Encycl Med Chir, Maladies infectieuses, 1998.
2. Pialoux G, Sansonetti P, Trotot P, Barré-Sinoussi F, Vazeux R, Dighiero G. SIDA et infection HIV – Encycl Med Chir, Maladies infectieuses, 1993.
3. OMS.Aide memoire actualisé en juillet 2018.www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/. Consulté 08 aout 2018 à 19h56.
4. Leclercq P, Roudière L. Complications graves des traitements antirétroviraux. Paris : Réanimation. 2004 ; 13 : 238-248.
5. Lallemand F. Toxicité des ARV. Presse Med. 1999. p28-35.
6. Rapport ONU/SIDA, décembre 2007 :1P.
7. SAMAKE F. Effets secondaires des antirétroviraux au Mali [thèse]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2005.
8. Politique et protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA.Mars 2008.28-29p.
9. Sidibé A. Les effets secondaires rapportés au cours du traitement par les antirétroviraux dans le service de médecine du CHU Gabriel Touré [Thèse].Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2009.
10. Diarra MK. Effets indésirables des ARV chez les patients adultes infectés par le VIH au CERKES et à l'Hôpital de Sikasso [Thèse].Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2012.
11. Sylla A. Les effets secondaires rapportés au cours du traitement antirétroviral dans le service de soins d'accompagnement et conseil du centre de sante de référence de la commune V [Thèse].Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2014. 2014.
12. Gentilini M, Duflo B. Médecine Tropicale, 4e éd.Paris: Flammarion, 1986.

13. Montagnier L, Rozemaum W, Gluckman JC. SIDA et infection par le VIH. Paris : Flammarion, 1989 ; 574p.
14. Guide national sur le diagnostic biologique de l'infection à VIH/SIDA. [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.sante.dz/jmsida2014/guide.nationalpdf>.
15. ONUSIDA : fiche d'information 2018, statistiques mondiales 2017 disponible sur www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet. Consulté le 08 aout 2018 à 19h38.
16. Traore A. Connaissances, attitudes et pratiques comportementales des jeunes de moins de vingt ans face aux IST/sida au Mali [Thèse]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2006.
17. Launayo JV, Yeni P. Place des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans la stratégie thérapeutique antirétrovirale. 1998.
18. Chirac P. Médecins sans frontière les enjeux économiques et réglementaires de l'accès aux antirétroviraux. *Transcriptase*. 2001; 6: 48-54.
19. Drame M. Hypercholestérolémie au cours du traitement antirétroviral au CESAC de Bamako [Thèse]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2010.
20. OMS/ONUSIDA. Module d'information module n° 1 : présentation des traitements antirétroviraux .Génève, 1998.
21. Document de la politique et protocoles de prise en charge antiretrovirale du VIH/Sida au Mali Novembre 2013.
22. Boffito MA, Costa E, Burger D. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2005; 10:375-92.
23. OMS/Traiter toutes les personnes vivant avec le VIH. [Internet]. 2015 [cité 17 déc. 2018]. Disponible sur: www.who.int/2015/hiv-treat-all-recommendation/fr/.
24. Delfraissy JF. Prise en charge des personnes infectées par le VIH rapport 2004. Paris: Flammarion, 2004; 364p.
25. NAU JY. Sida : les complications des traitements antirétroviraux. *Med Hyg*. 2002 ; 2325 : 1187.

26. Yeni P. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. Updated Recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002; 288: 222-235.
27. THE EACS. Euro Guidelines Group European Guidelines for the Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe. AIDS. 2003 ; 17 : 3-26.
28. Guedj R. Mode d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH. Virologie. 1999 ; 3 : 17-57.
29. Dariosecq JM, Girard PM. Antirétroviraux Mémento thérapeutique. Paris : Doin; 2003 : 325p.
30. Meité SI. Données actuelles du paludisme chez les PVVIH en hospitalisation dans le Services des Maladies Infectieuses au CHU du Point G[Thèse]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2016.
31. Balla Kegam GA. Facteurs associés à la mortalité du tétanos au Service des Maladies Infectieuses du CHU Point G[Thèse]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2017.
32. Benkiran R, Soulaymani R. Réflexion sur les effets indésirables des médicaments. [Internet]. [Cité 21 nov. 2018]. Disponible sur: www.pharmacies.ma.
33. Koudema WL. Les effets secondaires des antirétroviraux chez les patients vivant avec le VIH-Sida au Mali [Thèse]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2008.
34. Camara HF. Evaluation des effets secondaires des antirétroviraux (ARV) au service de dermatologie-vénérologie de l'hôpital national Donka CHU CONAKRY. REMAO 2005.
35. Ouobo CN. Etude de la compliance au traitement antirétroviral et des effets indésirables des antirétroviraux chez les PVVIH suivis au Centre Universitaire Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso)[Thèse]. Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2009.
36. Ali MS. Suivi des patients sous traitement antirétroviral dans le SMIT à l'Hôpital Général Peltier de Djibouti[Thèse]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2011.
37. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. International AIDS Society-USA panel. Treatment for

adult HIV infection: 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2006; 29:827-843.

38. Rapport 2010 sous la direction du Pr Patrick Yéni Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'expert. Paris: Flammarion ; 2010 (417p).
39. Zoungrana J. VIH et manifestations neuropsychiatriques au Mali[Thèse].Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2005.
40. Descamps D, Perrin L et Calvez V. HIV: prise en charge du traitement. In: Huraux JM, Nicolas JC, Agut H et Peigue-Lafeuille H, editors. Traité de virologie médicale. Paris: Estem, 2003; 345-63.
41. Diouf LM. Effets secondaires et complications liés aux traitements ARV in Access to care 13th. Nairobi : ICASA; 2003; [A54220J]: p132.
42. COULIBALY H. Les causes du décès des patients adultes sous traitement antirétroviral au CERKES[Thèse].Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2008.
43. Moreno A, Perez-Elias MJ, Casado JL. Toxicity profile of antiretroviral drugs in first line HAART in routine clinical practice Ramon y cajal hospital, Ramon y Carl hospital Madrid Spain. 14 th international AIDS conference. Barcelone; 2002. p398.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

N° Patient :

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

I. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Sexe :

1. Masculin

2. Féminin

Age :

Profession :

.Ethnie :

Statut matrimonial :

1. Célibataire

2.Marié(e)

Domicile :

II. DONNEES CLINIQUES ET IMMUNO-VIROLOGIQUES

Type de sérologie :

1. VIH1

2.VIH2

3.VIH1 et VIH2

Taux de CD4.....

Stade OMS :

1 .Stade1

2. Stade2

3. Stade3

4.Stade4

III. DONNEES RELATIVES AU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

Date de début du traitement ARV :...../...../.....

Schéma thérapeutique :

1.2INTI+1INNTI

2.2INTI+1IP

3.3INTI

Molécules utilisées :

IV. OBSERVANCE

Posologie respectée :

1. OUI 2. NON

Si non pourquoi ?

1. Ignorance 2. Effets secondaires 3. Oubli
4. Lassitude 5. Voyage 6. Autres à préciser

V. DIFFERENTES MANIFESTATIONS CLINIQUES

A. GASTRO-INTESTINALES :

1. Distension abdominale 2. Douleurs abdominales 3. Diarrhées
4. Dyspepsie 5. Vomissements 6. Nausées

B. NEUROLOGIQUES /PSYCHIATRIE :

1. Céphalées 2. Rêves anormaux 3. Paresthésie

C. RESPIRATOIRES :

1. Dyspnée 2. Toux

D. CUTANEO-MUQUEUSES :

1. Rash 2. Prurit 3. Urticaire 4. Œdèmes

E. HEMATOLOGIQUES :

1. Lymphopénie 2. Anémie

F. METABOLIQUES :

1. Diabète sucré 2. Anorexie

G. MUSCULO-SQUELETTIQUES :

1. Myalgie 2. Arthralgie

H. AUTRES :

1. Fièvre 2. Léthargie 3. Malaise

VI. MODIFICATION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE :

1. OUI 2. NON

Si oui

Date de début du nouveau schéma :/...../.....

Nouveau schéma thérapeutique :.....

Molécules utilisées :.....

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom :MALEMAIGA

Prénom :Oumou

Contact : Tel : 0022365515233 ; Courriel : oumoumalemaiga@hotmail.com

Titre : Etude des effets indésirables chez les patients sous traitement ARV au service des maladies infectieuses du CHU du Point G.

Secteur d'intérêt : Pharmacie, Maladies infectieuses et tropicales, santé publique.

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance :Bamako

Année de soutenance : 2019

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

RESUME

Notre objectif était d'étudier les effets indésirables survenant chez les patients sous traitement ARV dans le Service des Maladies Infectieuses du CHU Point G. Notre étude était rétrospective descriptive et analytique, réalisée pendant 12 mois.

L'enquête a été faite sur les patients sous ARV. Pour chaque patient, un dossier médical a été conçu contenant les renseignements.

Au terme de notre étude nous avons trouvé 75 patients VIH positif sous traitement ARV qui ont présentés des effets indésirables. L'âge compris entre 31-50 ans a été le plus représenté avec une moyenne d'âge de 40 ans, les deux sexes ont été représentés dans les mêmes proportions. Les manifestations secondaires rapportées aux cours du traitement ARV étaient :

- Digestives : elles ont été prédominantes dans 66,6% des cas, marquées par les diarrhées.

- Neurologiques : elles ont représentées 53,1% des cas, marquées par des céphalées.

- Métaboliques : 42,7% des cas, dominées par l'anorexie.

- Générales : ont été de 39,9% des cas, marquées par l'asthénie.

- Respiratoires : ont représentées 37,3% avec prédominance de la toux.

- Hématologiques : 8% des cas, dominées par l'anémie.

- Cutanéomuqueuses : ont été dominées par les prurits dans 4% des cas.

La persistance des effets indésirables a motivé un changement de combinaison thérapeutique chez 18,7% des patients.

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

Mots clés :

- Effets
- Indésirables
- ARV
- VIH

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de cette faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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 !