

**Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique**

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple-Un But-Une Foi

**UNIVERSITE des Sciences, des Techniques et des Technologies de
Bamako**

Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Année universitaire 2011-2012

N°..... /

Thèse de médecine

**Evaluation des effets indésirables des antirétroviraux
dans le Centre de Santé de Référence de la Commun I
du District de Bamako.**

Présentée et soutenue publiquement le 20/06/2012

Par : **Mr ALIOU KAMISSOKO**

Pour obtenir le grade de docteur en médecine
(Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr. Sounkalo DAO

Membre : Dr. Birama SANGARE

Directeur : Pr. Elimane MARIKO

Co-directeur : Dr Sékou BAH

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A **ALLAH**, le tout puissant, le miséricordieux, toutes les Louanges t'appartiennent.

Tu m'a assisté tout au long de ma vie, je vous prie Seigneur d'accepter ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance de ma foi.

Par vos beaux noms, Seigneur je vous demande de mettre de la sincérité dans ce travail afin que vous me donniez de chance, que vous m'en fassiez bénéficier dans ce monde et dans l'au-delà et que votre bénédiction soit sur Prophète(PSL), sur ces compagnons et tous ceux qui le suivent dans le bon chemin, Amen.

A mon père **FADIALA KAMISSOKO**

La réussite de tes enfants a toujours été ta préoccupation Première. Bien que j'ai pris un chemin autre que celui que vous aurez souhaité, ton soutien ne m'a pas fait défaut malgré la distance qui nous sépare . Merci d'avoir compris que la scolarisation n'était pas une vaine chose.

A ma chère Maman **M'BAFILY DANSIRA**

Chère maman, vous avez été une femme respectueuse, généreuse, courageuse et battante, vous avez joué le rôle de mère, soyez en rassurée.

Vous êtes une mère exemplaire, ce travail est le fruit de vos prières et sacrifices de tous les jours.

Je prie le tout puissant, ALLAH, pour qu'il m'aide a trouvé le chemin de la réussite afin que vous sachez que vos nuits blanches, prières et sacrifices n'ont pas été vains.

Que Dieu vous garde près de nous aussi longtemps que possible pour que vous bénéficiiez le fruit de votre dévouement.

A mon oncle **feu FAMAKAN DEMBELE**

Ton départ prématuré nous a tous affecté. Que ton âme repose en paix.

A mon grand-frère **BALLA-OULE**

Vous avez été plus qu'un grand-frère pour moi, vous m'avez toujours apporté vos soutiens sans faille tant moral que matériel. Je vous remercie infiniment pour tout ce que vous avez fait pour la réalisation de ce modeste travail, merci.

REMERCIEMENTS

Je remercie :

Mon Tonton **JEAN F KAMISSOKO** et ses épouses **JERMAINE DANSIRA** et **GNAMAFILY DANSIRA**, je ne pourrai jamais oublier tout l'amour que vous m'avez portés.

Mes tantes **TEGUETIBA DANSIRA, AWA SANGARE & TATA FALL**, que Dieu fasse que je vous oublie jamais, toute l'attention que vous m'avez accordé.

Mes frères et sœurs : **FANTA KAMISSOKO, M'BAMORY KAMISSOKO, ARMAND KAMISSOKO, PAUL F KAMISSOKO, BAMBA KAMISSOKO, EMMANUEL KAMISSOKO, BOUBACAR DEMBEVERONIQUE KAMISSOKO & ALIMA KAMISSOKO.**

Merci pour votre soutien constant et pour toute l'affection que vous m'avez toujours offerte, sachez que je ne serai rien sans vous. Soyons unis et solidaires comme nous l'avons toujours été. C'est dans cette atmosphère d'empreinte de cordialité qui nous permettra de progresser et de vivre en harmonie au sein d'une famille digne et solidaire qui est la famille «**KAMISSOKO**». Je vous adore.

Mes amis, cousins et cousines : **Dr COULIBALY SOULEYMANE, Dr SIDIBE MODIBO, Dr KALBA PELIABA, Dr KANTE SIDI dit PAPA, Dr RAKKI M'BAYE, DIARRA AMADOU, TRAORE YACOUBA N, YATTARA A MOHAMED, COULIBALY MOUSSA, KEITA ABDOULAYE H, KEITA ALFOUSSEYNI, KONATE ALICE, TROARE ABDOUL KARIM, DEMBELE JOSEPH, DEMBELE LAMINE, DEMBELE CHIAKA, KEITA SANOULE, BOCARY COULIBALY, FATOUMATA COULIBALY , FATOUMATA MAIGA & FANTA DOUCOURE.**

Merci pour vos multiples conseils et encouragements qui m'ont beaucoup servi dans la réalisation de ce travail.

Mes belles sœurs et mes beaux frères : **Mme KAMISSOKO NANSIRA KEITA, Mme KAMISSOKO SARAN DIAKITE, SACKO MOURANA, SACKO SANOUSSI.**

Le personnel de **l'UNITE DE SOINS d'ACCOMPAGNEMENT et de CONSEILS (USAC)** du Centre de Santé de Référence de la Commune I

du District de Bamako : Trouver ici l'expression de mes profondes reconnaissances. Merci.

PLAN

Introduction.....	2
1-Objectifs.....	3
2-Généralités.....	22
3-Méthodologie.....	26
4-Résultats.....	51
5-Commentaires et Discussion.....	56
6-Conclusion.....	57
7-Recommandations.....	58
8-Références.....	65
Annexes	

A notre Maître, et Co-directeur, Dr Sékou BAH

- ❖ **Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire du Point « G».**

- ❖ **Maître assistant de pharmacologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, à la Faculté de pharmacie.**

- ❖ **Titulaire d'un Master en Santé Communautaire Internationale.**

Cher maître, Ce travail est le vôtre ; le respect de la vie humaine, le sens social élevé, la faculté d'écoute, sont des vertus que vous nous incarnez et qui font de vous un grand pharmacien.

Votre courtoisie, votre disponibilité et votre exigence pour le travail bien fait, font de vous un exemple à suivre.

Veillez recevoir, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Elimane MARIKO,

- ❖ **Professeur titulaire en pharmacologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, à la Faculté de Pharmacie.**

- ❖ **Colonel major des forces des armées du Mali, chargé de mission au ministère de la défense et des anciens combattants.**

- ❖ **Ancien chef de D.E.R des sciences pharmaceutiques à la FMOS et à la FP.**

- ❖ **Coordinateur de la cellule sectorielle de lutte contre le VIH/SIDA au ministère de la défense et des anciens combattants.**

Cher maître,

C'est un grand honneur pour nous de vous voir présider comme directeur, malgré vos multiples occupations. En plus de vos expériences et compétences scientifiques, votre dévouement, votre rigueur et votre humanisme font de vous une personne ressource de la FMOS et de la FP.

Nous prions le tout puissant Allah qu'il vous garde aussi longtemps que possible au près de nous afin de toujours bénéficier de vos conseils.

Trouvez-ici, cher maître, en cet instant solennel, l'expression de notre éternelle reconnaissance.

A notre maître et juge, Birama SANGARE

Docteur en Médecine,

❖ **Diplômé de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.**

❖ **Diplômé en IST/VIH de l'Université de Paris VII.**

❖ **Médecin coordinateur de l'USAC/PVVH du CSRef CI.**

❖ **Formateur national sur la prise en charge globale du VIH au Mali.**

Cher maître,

Vous nous faites un immense honneur, en acceptant de juger ce travail. Vous inspirez, le respect par votre humanisme profond, votre modestie, votre simplicité et votre amour de l'être humain.

En nous acceptant dans votre service ; vous nous avez donné l'occasion de découvrir un maître dévoué pour la formation des étudiants.

Votre disponibilité et votre rigueur pour le travail bien fait, font de vous un exemple à suivre.

Permettez-nous, cher maître, de vous exprimer notre gratitude et notre respectueux attachement. Ce travail est le votre.

**A notre maître et président du jury,
Professeur Soukalo DAO**

- ❖ **Professeur titulaire en maladies infectieuses.**
- ❖ **Chef de DER en médecine à la FMOS.**
- ❖ **Responsable de l'enseignement des maladies infectieuses à la FMOS.**
- ❖ **Investigateur clinique au centre de recherche et de formation I sur le VIH et la tuberculose : SEREFO/FMOS/NIAID.**
- ❖ **Président de la SOMAPIT (Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales).**
- ❖ **Membre de la SAPI (Société Africaine des Pathologies Infectieuses) et SPILF (Société des pathologies infectieuses en Langue Française).**

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse.

Votre spontanéité et votre ardeur au travail, font de vous un exemple pour la jeune génération d'apprenants que nous sommes.

Vos remarques et vos suggestions ont contribué à l'amélioration de ce travail.

Permettez-nous, cher maître, de vous réitérer notre profond respect.

INTRODUCTION

Depuis sa première description à Atlanta (USA) en 1981, l'infection par le virus de l'immunodéficience Humaine (VIH) s'est rapidement propagée au point qu'elle devient une des pandémies les plus préoccupantes de ces deux dernières décennies. Les connaissances épidémiologiques, physiopathologiques et diagnostiques ont été rapidement développées.

Les premières tentatives de monothérapie et de bithérapie antirétrovirale (ARV) avaient montrées leurs efficacités limitées dans le temps. Ce n'est qu'à partir de 1996 que l'association de plusieurs molécules d'une même classe ou de classes différentes a suscité un grand espoir pour les malades et pour les praticiens [1].

Bien que ce traitement ait bouleversé le pronostic de l'infection par le VIH, il est à l'origine d'effets secondaires considérables, parfois même graves [1].

Les complications neuromusculaires sont fréquentes et sont essentiellement dues aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) [2].

Les complications métaboliques, mitochondriales, la lipodystrophie peuvent survenir aussi au cours de ce traitement. Les atteintes cutanées peuvent être également observées [2].

La lithiase rénale s'observe au cours du traitement par les inhibiteurs de protéases [2,7]. Les accidents cardiovasculaires et l'ostéoporose peuvent être également observés [2].

En 2001 au Mali, la prescription des antirétroviraux (ARV) a connu un essor considérable avec l'initiative malienne d'accès aux antirétroviraux (IMAARV) [3].

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

La gratuité des antirétroviraux a été accordée à partir du 14 juillet 2004 par un décret présidentiel.

Des études antérieures sur les effets secondaires des ARV ont été déjà réalisées [3] mais sur des échantillons très limités. Ce pendant aucune étude n'a été menée au CSRef CI du district de Bamako et aucune n'a tenue compte de l'imputabilité de ces effets, nous avons tenu à analyser la nature des effets secondaires des antirétroviraux.

1. OBJECTIFS

1.1 Objectif général :

Evaluer les effets indésirables des antirétroviraux dans le Centre de Santé de Référence de la Commune I.

1.2 Objectifs spécifiques :

- Déterminer la nature des effets secondaires.
- Déterminer leurs fréquences.
- Identifier les molécules ou les combinaisons de médicaments incriminés.
- Déterminer leur évolution.
- Etablir l'imputabilité des effets secondaires.

2. GENERALITES

2.1. Définition des ARV :

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti infectieux actifs sur le virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques [4].

2.2. CLASSIFICATION [4-5] :

2.2.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse :

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

inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase inverse.

2.2.1.1 Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la reverse transcriptase (INRT) :

- Les différentes molécules disponibles sont :

- La zidovudine (AZT)
- La didanosine (DDI)
- La stavudine (D4T)
- La lamivudine (3TC)
- La zalcitabine (DDC)

- L'abacavir (ABC)

- L'emtricitabine.

- La ténofovir(TDF)

ZIDOVUDINE (AZT) :

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

Présentations :

- Gélule à 100 mg, 250 mg, boîte de 100 gélules
- Comprimé à 300 mg, boîte de 60 gélules
- Solution buvable à 100mg/10ml, flacon de 200ml et 100ml.
- Flacon pour perfusion 200 mg/20ml.

Indications :

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

Posologie :

- Chez l'adulte elle est habituellement de 600 mg/jour en 2 prises (300 mg matin et soir) ; avec ou sans repas.
- Femme enceinte (après 14 semaines de grossesse)

500 mg/jour par voie orale ; au début du travail, 2 mg/kg/heure administrés par perfusion intraveineuse continue jusqu'au clampage du cordon.

Effets secondaires :

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

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

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

Contre indications : - hypersensibilité.

- troubles hématologiques sévères.

DIDANOSINE (DDI) :

C'est un analogue nucléosidiques précurseur de la desoxy-adénosine.

Présentations :

- Comprimés à 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, boîte de 60 comprimés.
- Gélules à 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400mg, boîte de 30 gélules.
- Poudre pour suspension buvable, flacon de 2g et 4g.

Indication :

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

Posologie : - adulte de 60kg ou plus : 400mg/jour en 1 ou 2 prises à
Jeun.

- adulte de poids inférieur à 60 kg : 250mg/jour en 1 ou 2
Prises à jeun.

- chez l'enfant inférieur à 6 mois : 200mg /m²/jour en 1 ou
2 prises.

Effets secondaires :

Cliniques : diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, mitochondropathie observée après un traitement très varié (asthénie, perte de poids, hépatite, pancréatite, neuropathie périphérique etc.).

Biologiques : altération de la fonction hépatique ; hyperuricémie ; élévation des amylases et des lipases sériques, augmentation des transaminases.

Contre-indications :

- Allergie à la didanosine.
- Association avec la ddc (zalcitabine).

STAVUDINE (D4T) :

Présentations :

- Gélule à 30 mg, boîte de 60 gélules.
- Poudre pour solution orale à 1 mg/ml, flacon de 200 ml.

Indication :

- Infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 mois.

Posologie :

- 30mg quelque soit le poids deux fois/jour chez l'adulte.

Effets secondaires :

Cliniques : neuropathie périphérique dose dépendante (15 à 20%)
pancréatite (2 à 3%), nausées, diarrhée, douleurs abdominales, des
manifestations variées (asthénie, hépatite, pancréatite ou autres).

Biologiques : augmentation des aminotransférases, neutropénie et
thrombopénie.

Contre-indications :

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

LAMIVUDINE (3TC) :

C'est un analogue nucléosidiques de la cytosine.

Présentations :

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

Indication :

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

Posologie recommandée :

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

Effets secondaires : la lamivudine est en général bien tolérée.

Cliniques : mitochondriopathie observée parfois après traitement prolongé de manifestations variées : hépatite, pancréatite, neuropathies ou autres.

Biologiques : anémie et neutropénie (surtout si association à l'AZT).

Contre-indications : allergie connue à l'un des constituants.

ABACAVIR (ABC) :

C'est un inhibiteur nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Présentations :

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

Indication :

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

Posologie recommandée :

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

Effets secondaires :

Cliniques : réactions allergiques à type d'éruptions cutanées, fièvre, vomissements, diarrhée, céphalées, anorexie.

Biologiques : lymphopénie, élévation de la créatinémie.

Contre-indications :

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

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 :

Elle 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 : Hypophosphatémie.

EMTRICITABINE (FTC) :

Il s'agit d'un analogue nucléosidique (cytosine).

Présentations :

- Gélules à 200 mg.
- Solution buvable à 10 mg/ml (attention : biodisponibilité différente : 1 gélule à 200 mg correspond à 240 mg en solution buvable).

Indication :

- Infection de l'adulte et de l'enfant par le VIH1.

Posologie :

Adulte : Adaptée selon le niveau de la clairance à la créatine rénale.

- Clairance > 50ml/min : 200 mg (1gélule)/24 heur.
- Clairance= 30-49ml/min : 200 mg (1gélule)/48 heures.
- Clairance= 15-29ml/min : 200 mg (1gélule)/72 heures.
- Clairance <15ml/min (dialyse) : 200 mg (1gélule)/96 heures.

Effets secondaires :

Cliniques : céphalée, vertige, asthénie, diarrhée, nausées, vomissement, dyspepsie, douleur abdominale ; éruption, prurit, urticaire, dyschromie cutanée ;

Biologiques : élévation dans le sang de : CPK, amylase, lipasémie, ASAT/ALAT, glucose, triglycérides, bilirubine ; neutropénie, anémie ; une acidose lactique et une lipodystrophie ; réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt de l'emtricitabine

Contre-indications : - hypersensibilité connue au produit.

-Utilisation en monothérapie.

ZIDOVUDINE /LAMIVUDINE :

Présentation :

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

Indication :

- Infection à VIH1 de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans.

Posologie recommandée :

- 1 comprimé toutes les 12 heures.

LAMIVUDINE/STAVIDINE/NEVIRAPINE :

Présentation :

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

Indication :

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

Posologie recommandée :

- 1 comprimé toutes les 12 heures.

AZT+3TC+ABC :

Présentation :

- comprimé contenant 300 mg de zidovudine + 150 mg de lamivudine + 300 mg d'abacavir, 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.

2.2.1.2. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNRT) : se sont des inhibiteurs très puissant et sélectifs de la transcriptase inverse du VIH ; ils sont inactif sur le VIH2. Les INNRT inhibent la transcriptase de façon compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme.

Les différentes molécules ; on distingue

- La névirapine (NVP)
- L'efavirenz (EFZ)
- La delavirdine (DLV)
- Etravirine(TMC)

NEVIRAPINE(NVP) :

C'est un dérivé de la dipyridodiazépinone.

Présentations :

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

Indication :

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

Posologie :

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

Effets secondaires :

Cliniques : rash, éruptions cutanées, syndrome de Lyell, troubles digestifs.

Biologiques : dysfonctionnement hépatique dans les 6 premiers mois.

Contre-indications :

- Allergie connue à l'un des constituants.
- Insuffisance rénale ou hépatique.
- Associations avec le kétoconazole et la rifampicine.

EFAVIRENZ (EFZ) :

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

Présentations :

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

Indication :

- Infection à VIH1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant.

Posologie :

- Adulte : 600 mg/jour en une prise le soir au coucher.
- Enfant : 15-20kg, 250 mg/jour.
20-25Kg, 300 mg/jour.
25-33kg, 325mg/jour.
33-40kg, 400 mg/jour.

>40kg, 600mg/jour.

Effets secondaires :

Cliniques :

- Eruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement, troubles du sommeil, troubles digestifs, troubles neurologiques.

Biologiques :

- Elévation des aminotransférases et du cholestérol total.

Contre-indications :

- La grossesse.
- L'allergie connue à l'un des constituants du médicament.
- L'insuffisance rénale et hépatique.
- L'allaitement.

2.2.1.3 Les inhibiteurs de protéase (IP) :

Ils agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase. Leur découverte en 1996 a constitué un élan important dans la prise en charge thérapeutique de personnes vivantes avec le VIH.

Ils se composent :

- L'indinavir (IDV)
- Le ritonavir (RTV)
- Le saquinavir (SQV)
- Le nelfinavir (NFV)
- Lopinavir / ritonavir (LPV/RTV)

INDINAVIR (IDV) :

Présentations :

- Gélule à 200mg boîte de 360 gélules.

- Gélule à 400mg boîte de 18, de 90 et de 180 gélules.

Indication :

- Infection à VIH de l'adulte.

Posologie :

- 800mg 3fois/jour à jeun ou 400mg 2fois/jour, si boosté avec ritonavir 100mg 2fois /jour avec ou sans repas.

Effets secondaires :

Cliniques :

- Troubles digestifs à type de nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, céphalée, asthénie, sécheresse de la peau, lithiases des voies urinaires.

Biologiques :

- Une augmentation des aminotransférases, du cholestérol, des triglycérides, et de la bilirubinémie non conjuguée.

Contre-indications :

- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance hépatique et rénale.

RITONAVIR (RTV) :

Présentations :

- Gélule à 100mg ; solution buvable à 80mg.

Indication :

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

Posologie :

- Dose croissante les 14 premiers jours.
- 1gélule 2 fois/jour à jeun ou au cour d'un repas léger.

Enfant : 250 mg / m² 2fois /jour et augmenter de 50 mg tous les 2 à 3 jours jusqu'à 700 mg/ m²/jour en 2 prises toutes les 12 heures.

Le Ritonavir peut être boosté par un autre IP, ceci permet une diminution du nombre de prises de comprimés et une action plus efficace.

Effets Secondaires :

Cliniques :

- Trouble digestif à type de nausée, vomissement, diarrhées, douleur abdominale.
- Trouble neurologique à type de paresthésie péri-buccale, neuropathie périphérique.

Biologiques :

- Augmentation des aminotransférases, des triglycérides, du gamma GT et du cholestérol.

Contre indications :

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

NELFINAVIR ((NFV) :

Présentations :

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

Indication :

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

Posologie :

- adulte, 750mg 3fois /jour.
- enfant de 2 à 13ans 25-30 mg/kg x3/jour.

Effets secondaires :

Cliniques :

- Diarrhée, nausée, vomissement.

Biologiques :

- élévation des transaminases et CPK, hyperglycémie.

Contre-indications :

- Allergie connue à l'un des constituants.

Saquinavir : Invirase®

Présentation : gélule à 200 mg, boîte de 270 gélules.

Indication : infection à VIH de l'adulte.

Posologie : 600 mg/jour en 3 prises toutes les 8 heures chez l'adulte de poids supérieur à 6 kg.

Effets secondaires :

* Cliniques : troubles digestifs tels que diarrhée, nausées, gêne abdominale, rarement les neuropathies périphériques.

* Biologiques : trouble du métabolisme glucido-lipidique (diabète, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

Contre-indication : association avec les antihistaminiques ou le cisapride.

Autres IP.

- Amprénavir
- Lopinavir
- Atazanavir
- Fosamprenavir
- Darunavir

2.2.1.4 Les nouveaux antirétroviraux :

On distingue :

- Les inhibiteurs de fusion : enfuvirtide.
- Les inhibiteurs de l'intégrase : Raltégravir.
- Les antagonistes des CCR5 : Maraviroc.

2.3. EFFETS SECONDAIRES :

Les trithérapies antirétrovirales ont entraîné une diminution spectaculaire de la mortalité liée à l'infection par le VIH. Cependant l'administration au long cours de ces médicaments n'est pas dénuée de risques. Il est donc important de connaître les complications à court, moyen et long termes des traitements antirétroviraux.

On peut schématiquement distinguer les effets toxiques propres des médicaments antirétroviraux (Réaction d'hypersensibilité, toxicité mitochondriale, effets sur la différenciation cellulaire, troubles du métabolisme glucidique et lipidique) et les effets indirects des associations des médicaments antirétroviraux (syndromes de restauration immunitaire, accidents cardio-vasculaires liés aux troubles métaboliques) [1].

Cette toxicité est susceptible de compromettre la qualité de vie, l'efficacité des traitements et parfois même de compromettre la survie en raison de la morbidité associée. Ces risques sont à l'origine d'une nouvelle réflexion 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'historique <<viral>> mais aussi des antécédents métaboliques du patient et de ses facteurs de risque cardiovasculaire [4-5].

2.3.1. Effets secondaires digestifs :

Ils sont les plus fréquents et précoces [5-6].

- ❖ **Nausées et vomissements** : ils peuvent être induits par tous les antirétroviraux.

Conduite à tenir :

- Eliminer d'abord d'autres causes de nausées et vomissements.
- Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement.
- Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus d'un mois.

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

Conduite à Tenir :

- lorsque la diarrhée est importante (plus de six selles par jour), il faut arrêter le médicament en cause.

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

Les médicaments en cause sont : la DDI, le Ritonavir et la D4T.

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'efavirenz, 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.

2.3.2 Effets secondaires cutanéomuqueux :

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

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 [5,6].

2.3.3. Effets secondaires neurologiques :

- ❖ **Les manifestations centrales** : Elles sont à type de Vertiges, trouble du sommeil, cauchemars, altération 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 2^{ème} et le 6^{ème} mois du traitement, peuvent persister et devenir invalidantes. Elles sont sensitivomotrices ascendantes, symétriques. La D4T, la DDI en sont les plus grandes pourvoyeuses.

Conduite à Tenir : substituer les médicaments en cause par d'autres molécules.

2.3.4. Effets secondaires hématologiques :

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

Ils se manifestent en général par :

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

Conduite à tenir : arrêter le médicament incriminé. La transfusion est recommandée dans les cas sévères [6-7].

2.3.5. Effets secondaires néphro-urologiques :

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

Conduite à Tenir : boire en moyenne 1,5 L d'eau par jour.

- ❖ **Néphrite interstitielle** : Elle peut être induite par l'AZT, la DDI, la D4T, la 3TC, la névirapine, l'efavirenz.

Conduite à Tenir : réadapter les doses en fonction de la clairance de la créatinine avec une surveillance régulière.

2.3.6. Effets métaboliques :

Ils apparaissent en général après plusieurs mois de traitement.

- ❖ **Lipodystrophie** : les médicaments responsables sont les IP, la D4T, l'AZT et la DDI.

Les atteintes ne sont pas influencées par les règles hygiéno-diététiques.

Elle semble rare chez la race noire. Il y a deux formes cliniques :

- Lipoatrophie : atrophie du visage, fesses, membres.
- Lipohypertrophie : abdomen, dos, sein, viscères.

Conduite à tenir :

- ✓ remplacer l'IP par la NVP ou l'ABC en cas d'hypertrophie.
 - ✓ remplacer D4T par ABC en cas d'hypotrophie.
 - ✓ chirurgie esthétique.
- ❖ **Troubles glucidiques** : les IP sont les plus incriminés. Ils associent une intolérance au glucose, un hyperinsulinisme et un diabète secondaire dans 10% des cas.

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

- ❖ **Troubles lipidiques** : Ils se manifestent par une élévation du taux 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.
- ✓ faire de l'exercice physique.
- ✓ éviter le tabac et l'alcool [8].

❖ **L'acidose lactique** : Elle est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les IN [7].

Elle est une altération du catabolisme glucidique vers l'acide lactique par obstruction de la voie du cycle de Krebs. Le tableau clinique comprend souvent des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées conduisant à une altération de l'état général avec dyspnée et défaillance multi viscérale. 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 7,37.

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

2.3.7. Atteintes osseuses :

Le rôle des ARV reste controversé.

La prévalence de l'ostéoporose chez les patients VIH positif est supérieure à celle de la population générale : 2 à 10 % chez les patients VIH positif et inférieur à 2% chez les patients non infectés.

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

Conduite à tenir :

- ✓ Apporter du calcium.

- ✓ Lutter contre la dénutrition.
- ✓ Faire une activité physique raisonnable [9].

3. METHODOLOGIE

3.1-Cadre d'étude :

Notre étude consistait à évaluer les effets indésirables des antirétroviraux chez les patients VIH positifs suivis par l'USAC du CSRef CI.

3.2-Lieu d'étude :

L'étude s'est déroulée dans l'Unité de Soins, d'Accompagnement et de Conseils(USAC) du Centre de Santé de Référence de la Commune I (CSRef CI) du district de Bamako. Le CSRef CI est situé au centre de Korofina-Nord qui est l'un des quartiers de la Commune I.

La Commune I comprend 9 quartiers répartis en dix (10) Aires de Santé dont un à cheval sur deux quartiers(ASACOKOSA).

L'unité USAC : Rattaché au Centre de Santé de Référence de la Commune I, fut créé le 19 mars 2007. L'unité comporte trois salles dont une salle pour le médecin, une salle pour le pharmacien et une autre pour les conseillères psychosociales.

Le personnel de l'unité est constitué de :

- 1 médecin.
- 1 pharmacien.
- 1 assistante sociale.
- 2 conseillères psycho-sociales.

A cela s'ajoutent deux (2) médecins stagiaires.

3.3-Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive visant à déterminer les effets indésirables des ARV au CSRef CI.

3.4-Période d'étude :

L'étude s'est déroulée sur une période de 12 mois allant de Novembre 2010 à Octobre 2011.

3.5-Taille de l'échantillon :

L'étude a regroupé 365 patients VIH positifs de tout âge et de tout sexe suivis à l'USAC du CSRef de la Commune I dont 67 patients ont développés des effets indésirables.

3.6-Critères d'inclusion :

- Dossier médical disponible et complet.
- Patients suivis à l'USAC.

3.7-Critères de non inclusion :

- Manifestations identiques aux effets secondaires des ARV.
- Prise d'autres médicaments y compris les médicaments des infections opportunistes.
- Absence de dossier médical.

3.8-Patients et Méthode :

L'étude a porté sur les patients infectés par le VIH, traités par les ARV au cours de la période définie et qui avaient un dossier complet à l'USAC.

Chaque malade devant recevoir un traitement antirétroviral à l'USAC du CSRef CI avait un dossier spécifique ; ce dossier comportait une partie pour l'initiation du traitement et une partie pour le suivi.

Après la 1^{ière} prescription d'antirétroviraux, les malades étaient revus à J15, J30, J60, J120 et enfin tous les 6mois.

A chaque consultation de contrôle, un interrogatoire et un examen physique minutieux permettaient de noter les éléments cliniques en précisant ceux en rapport avec les effets indésirables des médicaments. Les examens complémentaires effectués comportaient la numération formule sanguine(NFS), la numération des lymphocytes CD4, la glycémie, les dosages sanguins de créatinine, de cholestérol, des triglycérides et des transaminases.

La variable dépendante était la survenue d'effets indésirables des ARV.

Les variables indépendantes étaient le sexe, l'âge, ses antécédents(alcoolisme, tabagisme, hépatite, diabète, dépression, l'insuffisance rénale), l'indice de Karnofsky, le taux de CD4 et la catégorie clinique OMS au moment de la mise sous traitement, le traitement antirétroviral reçu, le moment de survenue de l'effet indésirable, les organes concernés et l'arrêt ou non du traitement antirétroviral pour cause d'effet indésirable [10].

La méthode d'imputabilité constitue un outil important pour garantir une démarche homogène et rigoureuse dans l'évaluation du lien existant entre un médicament et la survenue d'un effet indésirable [11].

Le score d'imputabilité (tableau III annexe) est la résultante d'un score chronologique (tableau I annexe) et d'un score sémiologique (Tableau II annexe).

Ce score est coté de I0 à I4 :

I0 : Imputabilité exclue

I3 : Imputabilité vraisemblable

I1 : Imputabilité douteuse

I4 : Imputabilité très vraisemblable

I2 : Imputabilité plausible

3.9-Collecte des données :

La collecte des données était effectuée en dépouillant les dossiers des malades. Les informations des dossiers ont été rapportées sur les fiches d'enquête.

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel SPSS10, 0.

Le document de thèse a été saisi sur le logiciel Word 2007.

3.10-Aspects éthique :

Notre étude, bien que rétrospective, a respecté le devoir de l'anonymat et le secret professionnel incombant à l'exercice de la médecine.

Tous les dossiers qui nous ont été remis, étaient préalablement codés en numéros anonymes. Les identités des malades ne sont connues que par les personnels soignants, les accompagnateurs psychosociaux de l'USAC parfois l'accompagnant du malade car les effets secondaires des antirétroviraux sont souvent honteux pour certains malades.

Les médicaments prescrits par le médecin pour le traitement de ses effets secondaires étaient donnés gratuitement au malade.

Les effets secondaires des ARV apparaissaient après l'administration des médicaments ARV et qui disparaissaient ou diminuaient parfois qu'après avoir donné un traitement adjuvant ; de plus on reconnaît ses effets secondaires à partir des plaintes.

3.11-Diagramme de GANTT :

Date s Activités	Octobre Novembre 2011	Novembre Décembre 2011	Décembre janvier 2012	Janvier Février 2012	Février Avril 2012	Avril Mai 2012	Juin 2012
Recherches bibliographiques du protocole	✓						
Elaboration du protocole et correction par le codirecteur		✓					
Au Service de l'USAC pour la collecte des données et rédaction			✓				

Saisie et analyses des données				✓			
Correction du document par le codirecteur et le directeur					✓		
Correction membres du jury						✓	
Soutenance							X

4. RESULTATS

Au total 365 patients étaient suivis à l'USAC du CSRef CI au cours de notre période d'étude. Les effets secondaires ont été retrouvés chez 67 patients soit 18,36%.

Tableau I : Répartition des patients ayant développé des effets indésirables à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I entre Novembre 2010 à Octobre 2011 selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Effectif n=67	Pourcentage (%)
20 – 30 ans	26	38,80
31 – 40 ans	20	29,90
41 – 50 ans	17	25,40
51 ans et plus	4	6,00
Total	67	100

La tranche d'âge la plus représentée était de 20 – 30 ans.

Tableau II: Répartition des patients ayant développé des effets indésirables à l'USAC du Centre de Santé de référence de la Commune I sur la période Novembre 2010 à Octobre 2011 selon le sexe.

Sexe	Effectif n=67	Pourcentage (%)
Féminin	45	67,20
Masculin	22	32,80

Total	67	100
-------	----	-----

Le sexe féminin était plus fréquent avec 67,20% des cas avec un sexe ratio de 2,04 en faveur des femmes.

Tableau III : Répartition des patients ayant développé des effets indésirables à l'USAC du Centre de Santé de Référence Commune I sur la période Novembre 2010 à Octobre 2011 selon la profession.

Profession	Effectif n=67	Pourcentage (%)
Ménagère	31	46,30
Commerçant	8	11,90

Fonctionnaire	6	9,00
Transporteur	4	6,00
Prostituée	1	1,50
Autres	17	25,40
Total	67	100

*ouvrier : 3 Maçon : 2 Artiste : 2 Bijoutier : 1 Coiffeuse : 1

* Elève/étudiant : 4 Transiteur : 2 Teinturière : 2

Les ménagères étaient les plus fréquentes avec 46,30% des cas.

Tableau IV: Répartition des patients ayant développé des effets indésirables sur la période Novembre 2010-Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon la situation matrimoniale.

Situation matrimoniale	Effectif n=67	Pourcentage (%)
------------------------	------------------	-----------------

Marié	45	67,20
Célibataire	9	13,40
Veuf(e)	8	11,90
Divorcé(e)	5	7,50
Total	67	100

Les mariés étaient les plus fréquents avec 67,20% des cas.

Tableau V : Répartition des patients ayant présenté des effets indésirables sur la période allant de Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon le niveau d'instruction.

Niveau d'instruction	Effectif n=67	Pourcentage (%)
-------------------------	------------------	--------------------

Non scolarisé	38	56,70
Primaire	16	23,90
Secondaire	10	14,90
Supérieur	3	4,50
Total	67	100

Les non scolarisés étaient les plus nombreux avec un taux de 56,70% des cas.

Tableau VI : Répartition des patients ayant développé des effets indésirables à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I entre Novembre 2010 à Octobre 2011 selon le type de sérologie.

Type sérologie	Effectif n=67	Pourcentage (%)
----------------	------------------	--------------------

VIH 1	64	95,50
VIH 2	2	3,00
VIH 1+2	1	1,50
Total	67	100

Le VIH1 était le fréquent avec 95,50 % des cas.

Tableau VII : Répartition des patients ayant présenté des effets indésirables entre Novembre 2010-Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon la combinaison thérapeutique.

Combinaison thérapeutique	Effectif n=67	Pourcentage (%)
3TC+AZT+NVP	28	41,80
TDF+FTC+EFV	10	14,92
3TC+AZT+EFV	9	13,43
TDF+3TC+NVP	7	10,44
3TC+TDF+EFV	6	8,95
3TC+D4T+EFV	2	2,98
3TC+AZT+LPV/RTV	2	2,98
3TC+AZT+ABC	1	1,50
3TC+ABC+EFV	1	1,50
3TC+D4T+NVP	1	1,50
Total	67	100

La combinaison thérapeutique la plus utilisée était la 3TC+AZT+NVP avec 41,80% des cas.

Tableau VIII : Répartition des patients ayant développé des effets indésirables sur la période Novembre 2010-Octobre2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon le délai d'apparition des effets secondaires.

Délai d'apparition (jour)	Effectif n=67	Pourcentage (%)
≤10	28	41,80
>10	39	58,20
Total	67	100

Les effets secondaires apparaissent le plus souvent dans un délai supérieur à 10 jours avec un taux de 58,20% des cas.

Tableau IX : Répartition des effets indésirables trouvés chez les patients entre Novembre 2010-Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon leur système atteint.

Manifestations	Effectif	Pourcentage
----------------	----------	-------------

	n=263	(%)
Digestives	81	30,80
Neurologiques	77	29,27
Hématologiques	46	17,50
Cutaneo- muqueuses	32	12,17
Métaboliques	27	10,26
Total	263	100

Les troubles digestifs étaient les plus fréquents avec un taux de 30,80% des cas.

Tableau X : Répartition des effets indésirables apparus chez les malades sur la période allant de Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les manifestations digestives.

Manifestations digestives	Effectif n=81	Pourcentage (%)
Vomissement	29	35,80
Diarrhée	25	30,86
Nausée	16	19,75
Douleur abdominale	9	11,12
Hépatite médicamenteuse	2	2,47
Total	81	100

Parmi les manifestations digestives, les vomissements étaient les plus fréquents avec un taux 35,80% des cas.

Tableau XI : Répartition des effets indésirables apparus chez les patients entre Novembre 2010-Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les manifestations neurologiques.

Manifestations neurologiques	Effectif n=77	Pourcentage (%)
Vertige	28	36,36
Troubles psychologiques	17	22,08
Polynévrites sensitivomotrice	15	19,48
Céphalée	15	19,48
Lipodystrophie	2	2,60
Total	77	100

Parmi les manifestations neurologiques, les vertiges étaient les plus représentés avec 36,36% des cas.

Tableau XII : Répartition des effets indésirables trouvés chez les patients entre Novembre 2010-Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les manifestations cutaneo-muqueuses.

Manifestations cutaneo- muqueuses	Effectif n=32	Pourcentage (%)
Prurit	24	75,00
Eruption cutanée	5	15,62
Syndrome Lyell	2	6,25
Sécheresse buccale	1	3,13
Total	32	100

Parmi les manifestations cutaneo-muqueuses, le prurit était le plus fréquent avec 75,00% des cas.

Tableau XIII : Répartition des effets indésirables apparus chez les patients entre Novembre 2010-Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les manifestations hématologiques.

Manifestations hématologiques	Effectif n=46	Pourcentage(%)
Anémie	30	65,22
Neutropénie	15	32,61
thrombopénie	1	2,17
Total	46	100

L'anémie a été la manifestation hématologique la plus représentée avec 65,22%.

Tableau XIV : Répartition des effets indésirables trouvés chez les malades entre Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les manifestations métaboliques.

Manifestations métaboliques	Effectif n=30	Pourcentage (%)
Amylasémie>80	12	40,00
Transaminases ALAT>40	10	33,33
Créatinémie>120	6	20,00
Cholestérol total>1,70	1	3,33
Lithiase rénale	1	3,33
Total	30	100

Les manifestations métaboliques n'étaient pas rares.

Tableau XV : Répartition des patients ayant développé des effets indésirables sur la période Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les modifications du schéma thérapeutique.

Schéma	Fréquence	Pourcentage
--------	-----------	-------------

thérapeutique	n=67	(%)
Schéma initial conservé	48	71,60
Schéma initial modifié	19	28,40
Total	67	100

Les patients ayant conservés le schéma thérapeutique initial étaient les plus fréquents avec 71,60% des cas.

Tableau XVI : Répartition des patients ayant présenté des effets indésirables sur la période allant de Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les molécules en cause des modifications du schéma thérapeutique

Molécules en cause	Effectif n=19	Pourcentage (%)
NVP	9	47,37

AZT	5	26,31
EFV	3	15,79
D4T	2	10,53
Total	19	100

La Névirapine était la molécule qui a causé plus des modifications du schéma thérapeutique avec un taux de 47, 37% des cas.

Tableau XVII : Répartition des molécules chez les patients sur la période allant de Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les effets secondaires.

Molécules en cause	Effets secondaires	Molécules en substitution	Effectif n=19	Pourcentage (%)
--------------------	--------------------	---------------------------	---------------	-----------------

NVP	Réaction d'hypersensibilité Cytolyse hépatique	EFV	9	47,37
AZT	Anémie	TDF	5	26,31
EFV	Troubles neuropsychiques	NVP	3	15,79
D4T	Neuropathie périphérique	AZT	2	10,53
Total			19	100

La réaction d'hypersensibilité et la cytolys hépatique étaient plus fréquentes avec un taux de 47,37% des cas.

Tableau XVIII : Répartition des effets indésirables digestifs trouvés chez les malades entre Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les molécules.

Molécules	Nausée	Vomissement	Diarrhée	Douleur abdominale	Hépatite
-----------	--------	-------------	----------	--------------------	----------

Les effets indésirables des antirétroviraux

3TC+AZT+NVP	8	7	9	3	1
TDF+FTC+EFV	4	6	3	1	0
3TC+TDF+EFV	1	5	3	0	0
3TC+AZT+EFV	2	4	1	2	0
3TC+TDF+NVP	0	1	4	1	1
3TC+AZT+LP/RTV	0	2	2	1	0
3TC+ABC+EFV	0	1	1	0	0
3TC+AZT+ABC	0	0	0	0	0
3TC+D4T+NVP	1	1	1	0	0
3TC+D4T+EFV	0	2	1	1	0
Total	16	29	25	9	2

Les troubles digestifs étaient fréquemment observés dans les combinaisons thérapeutiques contenant l'EFV.

Tableau XIX : Répartition des effets indésirables neurologiques apparus chez les patients à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I entre Novembre 2010 à Octobre 2011 selon les molécules.

Molécules	Vertige	Polynévrite sensitivomom trice	Trouble psycholo gique	Céphalée	Lipodystro phie
-----------	---------	--------------------------------------	------------------------------	----------	--------------------

Les effets indésirables des antirétroviraux

3TC+AZT+NVP	14	0	5	7	0
3TC+AZT+EFV	4	5	3	2	0
TDF+FTC+EFV	5	2	4	4	0
3TC+D4T+EFV	1	0	0	0	1
3TC+AZT+ABC	0	0	0	0	0
3TC+ABC+EFV	2	0	1	0	0
3TC+AZT+LP/R TV	1	0	0	0	0
TDF+3TC+NVP	0	0	1	0	0
TDF+3TC+EFV	2	1	2	2	0
3TC+D4T+NVP	0	6	0	0	1
Total	29	14	16	15	2

Les troubles neurologiques étaient plus constatés dans les combinaisons thérapeutiques contenant de l'AZT, D4T et EFV.

Tableau XX : Répartition des effets indésirables cutanéomuqueux trouvés chez les patients sur la période allant de Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les molécules.

Molécules	Prurit	Eruption	Syndrome	Sécheresse
-----------	--------	----------	----------	------------

Les effets indésirables des antirétroviraux

		cutanée	Lyell	buccale
3TC+AZT+NVP	3	4	2	0
TDF+3TC+NVP	2	0	1	0
TDF+FTC+EFV	7	0	0	0
3TC+AZT+EFV	5	0	0	0
3TC+AZT+LP/RTV	1	0	0	1
3TC+ABC+EFV	1	0	0	0
3TC+AZT+ABC	0	0	0	0
3TC+D4T+NVP	1	0	0	0
3TC+D4T+EFV	1	0	0	0
TDF+3TC+EFV	3	0	0	0
Total	24	4	3	1

La réaction d'hypersensibilité (prurit, éruptions) était essentiellement due à la NVP et EFV.

Tableau XXI : Répartition des effets indésirables hématologiques apparus chez les malades sur la période allant de Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les molécules.

Molécules	Anémie	Neutropénie	Thrombopénie
3TC+AZT+NVP	15	4	1
3TC+AZT+EFV	6	4	0
TDF+FTC+EFV	6	3	0
3TC+AZT+LP/RTV	2	0	0
3TC+TDF+NVP	0	1	0
TDF+3TC+EFV	0	1	0
3TC+ABC+EFV	0	0	0
3TC+AZT+ABC	1	2	0
3TC+D4T+NVP	0	0	0
3TC+D4T+EFV	0	0	0
Total	30	15	1

L'anémie était causée par FTC mais surtout par AZT.

Tableau XXII : Répartition des effets indésirables métaboliques rencontrés chez les patients sur la période allant de Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon les molécules.

Molécules	Créatinémie >120	ALAT >40	Amylas e mie >82	Cholestérol total>1,70	Lithiase rénale
3TC+AZT+NVP	0	6	3	1	0
TDF+FTC+EFV	2	2	3	0	0
TDF+3TC+NVP	2	1	0	0	0
3TC+D4T+NVP	0	1	1	0	0
TDF+3TC+EFV	2	0	0	0	1
3TC+AZT+EFV	0	0	0	0	0
3TC+D4T+EFV	0	0	2	0	0
3TC+AZT+ABC	0	0	0	0	0
3TC+ABC+EFV	0	0	0	0	0
3TC+AZT+LP/R TV	0	0	0	0	0
Total	6	10	9	1	1

L'hyper créatinémie était essentiellement observée par l'utilisation de TDF.

Tableau XXIII: Répartition des patients ayant développé des effets indésirables à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I entre Novembre 2010 à Octobre 2011 selon l'évolution des effets secondaires.

Evolution effets secondaires	Effectif n=67	Pourcentage (%)
Passagers sous schéma initial	30	44,78
Passagers sous schéma initial après traitement	18	26,86
Résolution après modification du schéma initial	19	28,36
Total	67	100

La résolution après modification du schéma initial a été observée dans 28,36% des cas.

Tableau XXIV : Répartition des patients ayant présenté des effets indésirables sur la période allant de Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'USAC du Centre de Santé de Référence de la Commune I selon l'imputabilité.

Imputabilité	Effectif n=67	Pourcentage (%)
Certaine	64	95,5
Probable	3	4,5
Total	67	100

L'imputabilité était certaine dans 95,50% des cas.

5. COMMENTAIRES & DISCUSSION

A – Les difficultés rencontrées

Au cours de notre étude nous avons été confrontés par certaines difficultés :

- Manques de données précises relatives à l'apparition et à la chronologie des effets secondaires.
- Le non retour de certains patients après l'initiation du traitement antirétroviral.

B – Le malade

1. Le sexe

Nous avons trouvés 45 femmes soit 67,2% contre 22 hommes soit 32,8% avec un sexe ratio de 2,04 en faveur des femmes. Ce résultat est proche de ceux de Bogoreh [15], Siby [16] qui ont trouvés respectivement 74,1% et 75,3% pour les femmes ; 25,9% et 24,7% pour les hommes.

La prédominance féminine peut s'expliquer par la vulnérabilité des femmes sur le plan biologique avec une surface de contact plus étendue et un temps plus long.

De même, la vulnérabilité socio-économique les expose beaucoup plus au risque sexuel de transmission

2. L'âge

La tranche d'âge la plus représentée était de 20-40 ans avec un taux de 68,66%. Ce résultat est comparable de ceux de Fofana [17] et Ouobo du Burkina Faso [18] qui ont obtenu la tranche d'âge 20-40 ans et 30- 49 ans. L'âge médian est de 30 ans.

3. La profession

L'infection par le VIH touche toutes les catégories socioprofessionnelles. Mais les patients d'un niveau économique bas telque les ménagères, commerçants exerçant une activité génératrice de faible revenu,

fonctionnaires étaient les plus touchés avec une fréquence de 46,3% ; 11,9% et 9%. Ces caractéristiques sont notées dans d'autres publications africaines comme Sidibé [19] et Koudema [20] au Mali ; Ouobo du Burkina Faso [18] et Ali Mohamed de Djibouti [21] ont trouvés 41,3%, 54%, 85,5% et 50,60% pour les ménagères. De même au Sénégal N'Diaye [22] et Modou [23] ont eu des résultats similaires.

4. La situation matrimoniale

Les mariés représentaient 67,2% de notre échantillon, ce résultat est comparable à celui obtenu par Diaby [24] et Idrissa [25]. Ceci pose un problème inquiétant à cause du risque de propagation du VIH/SIDA dans les familles polygames.

5. La combinaison thérapeutique

La combinaison thérapeutique la plus utilisée comportait l'association 3TC+AZT+NVP dans 41,8%. Ce résultat est différent de ceux rapportés par Keita [26] et Koudema [20] qui ont utilisés 3TC+D4T+NVP dans 70,58% et 84,9% des cas.

Cette différence s'explique par le retrait progressif de la Stavudine au début de l'année 2010, à cause de sa neurotoxicité comme l'ont rapporté Leclercq et al [1]. Ce retrait est conforme à la nouvelle recommandation nationale de la prise en charge de l'infection par le VIH/SIDA.

C – Les effets indésirables

Nous avons colligés 67 patients sur 365 patients examinés soit une fréquence de 18,36%. Ce résultat est inférieur de ceux rapportés par

Akakpo [12] du Benin ; Laurent et al du Sénégal [13], Ahmed et al [14] de Djibouti qui ont trouvé respectivement 51,7%, 75,4% et 84%.

Les effets indésirables apparaissaient le plus souvent dans un délai supérieur à 10 jours avec une fréquence de 58,2%.

a. Les effets indésirables digestifs

Les troubles digestifs représentaient 30,8% dominés par les vomissements à 35,8%. Sidibé [19] et Modou [23] avaient trouvé 22% et 11,7% des manifestations digestives marquées par les nausées et vomissements. Aussi Samaké [32] a noté 30,41% des manifestations digestives ; les nausées et vomissements étaient les plus fréquents dus à l'utilisation de l'indinavir (IDV).

Dans notre étude l'augmentation du taux des vomissements pourraient s'expliquer par l'utilisation fréquente des associations médicamenteuses contenant l'EFV.

b. Les effets indésirables neuropsychologiques

Les vertiges et les troubles psychologiques étaient les plus fréquents avec 36,36% et 22,08% respectivement.

Dans notre étude, 100% des vertiges et 62,5% des troubles psychologiques ont été observés avec la prise de l'efavirenz. Ces résultats sont semblables à ceux rapportés par Ouobo [18], N'Diaye [22] et Modou [23].

En 2005, une étude sur les effets indésirables du traitement ARV au CHU-YO a montré que 81,3% des vertiges étaient observés chez les patients traités par les associations ARV contenant l'EFV [27].

Plusieurs études sur l'EFV ont montré que les principaux effets indésirables sont d'ordre neuropsychiatrique [28]. L'EFV est alors responsable des sensations vertigineuses, des troubles de la concentration et du syndrome dépressif [1].

c. Les effets indésirables cutanéomuqueux

Les manifestations cutanéomuqueuses ont été marquées par cinq cas d'éruption soit 15,62% et deux cas de syndrome de Lyell soit 6,25%.

Dans notre étude, tous les cas des éruptions cutanées, syndrome de Lyell et 25% des prurits ont été observés chez les patients sous un protocole incluant la névirapine. Sidibé [19] avait noté 23,58% des prurits généralisés dus à la névirapine ; Sungkauparth & al [30], Moreno & al [31] ont trouvé respectivement 10% et 69% des rashes cutanés dus à cette même molécule. Ouobo [18] avait constaté que 83,2% des éruptions cutanées étaient liées à la prise de la névirapine et 8,4% à l'ABC.

Au CHU du Point G, une étude portant sur la tolérance clinique et biologique de la névirapine avait obtenu 17% des cas de prurits [29].

d. Les effets indésirables hématologiques

Les manifestations hématologiques 17,5% étaient dominées par l'anémie 65,22% essentiellement due à l'AZT. Samaké [32], Moreno et al [31] ont trouvé chacun 60%.

L'anémie associée à la prise de l'AZT a été démontrée par d'autres études africaines comme Ouobo [18], Modou [23] et Bogoreh [15].

L'AZT est en effet connue pour être le plus myelosuppresseurs parmi les molécules ARV [1].

e. Les effets indésirables métaboliques

Les manifestations métaboliques étaient marquées par une hyper amyliasemie à 40%. Cette complication est différente de celle rapportée par Manior & al [33], Narcisco & al [34] et Samaké [32] avaient trouvé respectivement 0,18%, 2,4% et 4% de cas d'hyperlipasemie. Cette différence s'explique par le type de molécules utilisées.

L'élévation de transaminases a été constatée dans 33,33% de cas alors que Toralba & al [35] ont trouvé 5,9% dans un groupe de patients sous ARV comportant la névirapine.

Dans notre étude la névirapine et l'efavirenz ont été les molécules incriminées dans l'augmentation des aminotransférases chez les patients traités par les associations ARV contenant ces molécules.

Sur le plan évolutif, on n'a noté aucun décès alors que Samaké [32] et Sidibé [19] ont rapporté six cas et deux cas de décès respectivement ; l'ensemble des effets indésirables ont eu une évolution favorable avec une modification du schéma thérapeutique initial chez 28,36% des patients.

La relation de cause à effet était certaine dans 95,5% alors que Sidibé M [36] a obtenu 91,5%.

6. Conclusion et Recommandations

Conclusion

Notre étude a porté sur les effets indésirables des antirétroviraux utilisés à l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil du Centre de Santé de Référence de la Commune I du District de Bamako de Novembre 2010 à Octobre 2011. Il s'agissait d'une étude rétrospective qui a porté sur 365 patients dont 18,36% ont développé des effets indésirables.

Ils peuvent survenir à tout âge, avec une prédominance féminine.

L'association médicamenteuse Lamivudine+Zidovudine+Névirapine était la plus utilisée avec 41,80%.

Le prurit et l'anémie étaient les plus fréquents avec respectivement 75% et 65,22%.

La névirapine et la zidovudine étaient les molécules qui ont causées plus d'effets indésirables avec 47,37% et 26,31%.

L'ensemble des effets indésirables ont évolués favorablement avec modification du schéma thérapeutique initial chez 28,36% des patients.

Recommandations

Au terme de cette étude nous recommandons :

Au ministère de la Santé :

- Eviter les ruptures de stock de médicaments.
- Rendre les moyens disponibles (ressources humaine, matérielle et financière) pour la pérennité des tests de génotypage.
- Assurer le maintien et le renforcement des mesures préventives de l'infection à VIH.

Aux prescripteurs :

- Une bonne évaluation clinique et biologique des patients sous traitement antirétroviral.
- Une initiation du traitement antirétroviral aussi tôt que possible afin d'éviter une immunodépression sévère.
- Un choix plus adapté des antirétroviraux pour les patients.
- Une bonne éducation thérapeutique avec une information des patients sur les possibles d'effets indésirables du traitement antirétroviral qui doivent être signalés.
- Une surveillance régulière clinique et biologique du traitement antirétroviral afin de dépister plus tôt et de prendre en charge précocement ces effets indésirables.

Aux malades :

- Respecter les rendez-vous donnés par le médecin.
- Bien assimiler les posologies prescrites par le médecin avant de rentrer chez soi.
- Rigueur dans l'observance.

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. LECLERCQ P, ROUDIERE L, VIARD JP.

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

2. NAU JY.

Sida : les complications des traitements antirétroviraux. Med et hyg
2002; 2325: 1187.

3. MINTA D, MAÏGA MY, TRAORE HA.

Initiative malienne d'accès aux antirétroviraux. Mali Médical 2002 ;
XVII (3-4) : 63-64.

4. DELFRAISSY JF.

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

5. SERGE PE, PIERRE MG, HAMAR AT et AL

Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique, 2009, 2 :90-138.

6. THE EACS.

Euro Guidelines Group European Guidelines for the Clinical
Management and treatment of HIV-infected adults in Europe.
AIDS 2003 ; 17 : 3-26.

7. GUEDJ R.

Mode d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH. Virologie 1999 ; 3 : 17-57.

8. DARIOSECQ JM, GIRARD PM.

Antirétroviraux Mémento thérapeutique. Paris : Dion, 2003 : 325p.

9. KATLAMA C, VAN FEEUWEN R, MURPHY RL.

A Randomized trial to study first line combination with or without a protease inhibitor in HIV-infected patients. AIDS 2003 17: 987-1000.

10. DIAKHATE N, GUEYEN FN.

Faisabilité, efficacité, observance, toxicité et résistance au traitement antirétroviral en Afrique : leçons de l'initiative sénégalaise.

CISMA Burkina, December 10th 2001; [A 10 DT 3-5]: P26-27.

11. L'agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé : Consulté le 29 novembre 2011 à l'adresse : www.a/ssps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/44bded4b190a64e83368e75f4295e.pdf.

12. AKAKPO J.

Les effets indésirables des thérapies antirétrovirales chez les patients traités à Cotonou(Benin). These Med, Cotonou, 2008, N°1087.

13. LAURENT C et AL.

The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18 month follows up study. AIDS, 2002; 16:1363-70.

14. Ahmed AA et al.

Etude pilote de la thérapie antirétrovirale à Djibouti, volume13, N°6, 2007, consulté le 09 Janvier 2012 à l'adresse www.emro.who.int/Publications/emhj/1306/article_7.htm.

15. RAYSSO A B.

Effets secondaires des antirétroviraux chez les patients adultes infectés par le VIH au CESAC de Bamako. Thèse Med, Bamako, 2011, N°313.

16. SIBY M.

Suivi de l'observance des patients sous traitement antirétroviral dans le service de Médecine de l'hôpital Gabriel Toure (Bamako). Thèse Pharm. Bamako, 2006, N°248.

17. Fofana Y.

Les effets indésirables de la multi thérapie antirétrovirale chez l'adulte : Thèse Med, Bamako, 2011, N°181.

18. OUOBO CARINE N.

Etude de la compliance au traitement antirétroviral et les effets indésirables des antirétroviraux chez les PVVIH suivis au Centre Universitaire Yalgado Ouedrago, Burkina Faso. Thèse Pharm. Dakar, 2009, N°80.

19. SIDIBE A.

Effets indésirables des antirétroviraux. Thèse Med, Bamako, 2009, N°33.

20. KOUDEMA W L.

Effets indésirables des antirétroviraux chez les patients vivants avec le VIH/SIDA. Thèse Med, Bamako, 2008, N°590.

21. ALI MOHAMED S.

Suivi des patients sous traitement antirétroviral dans le Service de SMIT à l'hôpital Général Peltrier de Djibouti. Thèse Med. Bamako, 2011.

22. N'DIAYE A.

Etude de la tolérance de la trithérapie antirétrovirale de première intention chez les patients infectés par le VIH à Dakar. Thèse Med. Dakar, 2009, N°43.

23. MODOU S.

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement antirétroviral dans un contexte de décentralisation : Expérience de l'hôpital régional de Thiès. Thèse Med. Dakar, 2009, N°20.

24. DIABY D.

Evaluation de l'efficacité immunovirologique des traitements antirétroviraux en usage dans trois centres de soins accrédités en Côte d'Ivoire dans le CHU de Yopougon. Thèse, pharm. Bamako, 2003, N°26.

25. IDRISSE A.

La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte. Thèse Med, Bamako, 2005.N°205.

26. KEITA J.

Le circuit d'approvisionnement des antirétroviraux et les problèmes liés à leur utilisation à l'hôpital Gabriel Toure. Thèse Pharm. Bamako 2004, N°124.

27. ALACOQUE C.

Suivi des effets indésirables des antirétroviraux et de l'observance au traitement des patients infectés par le VIH au CHU Yalgado Ouedrago de Ouagadougou (Burkina Faso). Thèse Pharm. Université Claude Bernard, Lyon(France), 2006.

28. LOCHET P, PEYRIERE H, LOTTHE A et AL.

Long terme des effets indésirables neuropsychiatriques associés à l'EFV. HIV Med. 2003; 4:62-6.

29. COULIBALY SM, OUMAR AA, ABOUBACRINE S et AL.

La tolérance clinique et biologique de la névirapine chez les patients HIV sous traitement antirétroviral à l'hôpital du point G (Bamako). MALI MEDICAL Tome XXII. N°3.

30. SUNGKANUPARTH S, MOOTSIKAPUN P.

Efavirenz-based regimen in advanced AIDS with cryptococcal meningitis: A prospective multicenter Study. Department of Medecine, Ramathibodi Hospital, Bangkok Thailand 14th international AIDS Conference, Barcelone, December 2001; [A Mo Pe 3221]: P64.

31. 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. 14th international AIDS Conference, Barcelone, December 2001; [ATu B4529]: P398.

32. SAMAKE F.

Effets secondaires des antirétroviraux. Thèse Med. Bamako, 2005, N°220.

33. MANIOR JK.

Addressing issue of antiretroviral therapy in India. Grant Medical College, Bombay India 14th international AIDS Conference, Barcelone, December 2001; [A Mo Pe 3219]: P64.

34. NARCISCO P.

Addressing issues of antiretroviral therapy (ART), Spallanzani L Rome, Italy. 14th international AIDS Conference, Barcelona, December 2001; [A-Tu Pe B4527]: 397-398.

35. TORALBA M, RUBIOL.

Evaluation of toxicity and adverse events related to efavirenz (EFV) and névirapine (NVP) containing regimens in clinical practice, Hospital 12 de October Madrid Spain. 14th international AIDS Conference, Barcelona, December 2001; [A Tu Pe B4527]:P396.

36. SIDIBE M.

Etude des effets indésirables des médicaments dans le Service de Medecine Interne de l'hôpital du point G. Thèse Med. Bamako, 2006, N°47.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : KAMISSOKO
Prénom : ALIOU
Date et lieu de naissance : 01 janvier 1986 à Sagabary (C/Kita)
Titre de la thèse : Evaluation des effets indésirables des antirétroviraux à l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils(USAC) du Centre de Santé de Référence de la Commune I du District de Bamako.
Année Universitaire : 2011-2012
Ville Soutenance : Bamako
Pays d'origine : République du Mali
Lieu dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Medecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.
Secteur d'intérêt : Pharmacologie, Antirétroviraux.

RESUME

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 12 mois allant de Novembre 2010 à Octobre 2011 à l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils(USAC) du Centre de Santé de Référence de la Commune I du District de Bamako. L'objectif général était d'évaluer les effets indésirables des antirétroviraux à l'USAC du CSRef CI. Les patients ont été interrogés et examinés.

Au terme de notre étude nous avons trouvés 67 patients VIH positif ayant présentés des effets indésirables soit 18,36%, l'âge compris entre 20-40ans était le plus fréquent, les femmes représentaient 67,2%, nous avons obtenu 95,5% des cas de VIH1, l'association médicamenteuse la plus fréquente était 3TC+AZT+NVP avec 41,8% des cas.

Les effets indésirables rapportés étaient digestifs dans 30,8% des cas marqués par les vomissements et la diarrhée ; neurologiques qui représentaient 29,27% dominés par les vertiges dans 36,36% des cas ; cutanéomuqueux dominés par le prurit chez 75% des patients ; hématologiques où 17,5% marqués par l'anémie à 65,22% des cas et métaboliques chez 10,26% dominés par une élévation de l'amylasémie dans 40% des cas. La persistance des effets indésirables a motivé un changement de molécules chez 28,36% des patients. L'imputabilité était certaine dans 95,5% des cas.

Les effets indésirables, cliniques et biologiques sont fréquents au cours du traitement antirétroviral. Une grande vigilance et information du malade doivent être de règle avant toute prescription antirétrovirale.

Mots clés : VIH/SIDA, Antirétroviraux, Effets indésirables

ANNEXES

ABREVIATIONS

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine amino-transférase

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviral

AZT : Zidovudine

D4T : Stavudine

EFV : Efavirenz

TDF : Ténofovir

DDI : Didanosine

FTC : Emtricitabine

NVP : Névirapine

IP : Inhibiteur de protéase

LPV : Lopinavir

RTV : Ritonavir

SQV : Saquinavir

CISMA : Conférence internationale sur le sida et les maladies sexuellement transmissibles en Afrique

IMAARV : Initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux

INNTI : Inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse

INTR : Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

NFS : Numération formule sanguine

PVVIH : Personnes vivants avec le VIH

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

USAC : Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils

Tableau I : Imputabilité intrinsèque : score chronologique

Les effets indésirables des antirétroviraux

Administration du médicament	Délai d'apparition de l'événement						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible*
Arrêt du médicament :	administration du médicament (A)						
	A+	A0	A-	R+	A0	A-	
. Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
. Evolution non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
. Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

A+ : administration positive ; A0 : non faite ; A- : négative

C3 : chronologie vraisemblable ; C2 : plausible ; C1 : douteux ; C0 : incompatible

Tableau II : Imputabilité intrinsèque : score sémiologique						
Sémiologie (clinique ou para clinique)	Evocatrice du rôle du médicament			Autres éventualités sémiologiques		
Autre explication	Examen complémentaire spécifique (L)					
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
. Absente après bilan approprié	S3	S3	S1	S3	S2	S1
. Possible (non recherchée ou présente)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L+ : examen positif ; L0 ; non disponible ; L- : négatif

S3 : sémiologie vraisemblable ; S2 : plausible ; S1 : douteux

Tableau III : Imputabilité intrinsèque*			
Score chronologique	Score sémiologique		
	S1	S2	S3

C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable ; I3 : vraisemblable

I2 : plausible ; I1 : douteuse ; I0 : exclue

Fiche d'enquêtes

N°fiche.....

N°dossier.....

I- Identité du patient

a) Age.....

b) Sexe

1. Féminin /...../

2. Masculin /...../

c) Profession

1. Fonctionnaire /...../

4. Ménagère /...../

2. Commerçant /...../

5. Prostituées /...../

3. Transporteur /...../

6. Autres /...../

d) Ethnie

1. Bambara /...../

4. Sonrhäï /...../

2. Malinké /...../

5. Peulh /...../

3. Sarakolé /...../

6. Autres /...../

e) Situation matrimoniale : 1. Célibataire /.../ 2. Marié(e) /.../ 3. Divorcé(e) /.../
4. Veuf(e) /.../

g) Domicile.....

II - Type de sérologie 1. HIV1 /.../ 2. HIV2 /.../ 3. HIV1+HIV2 /.../

III - Molécules

initiale.....

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

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

V - Schéma thérapeutique Schéma 1 : 2INTI + 1INNTI /.../

Schéma 2 : 2INTI + 1IP /.../

Schéma 3 : 3INTI /.../

VI- Les différentes manifestations

A. Digestives

a) Gastro-intestinales

- Nausées 1. Oui /.../ 2. Non /.../
- Vomissements 1. Oui /.../ 2. Non /.../
- Diarrhée 1. Oui /.../ 2. Non /.../

b) Pancréatique

- Douleur abdominale 1. Oui /.../ 2. Non /.../
- Lipase mie 1. Oui /.../ 2. Non /.../

B- Neurologiques

- Vertige 1. Oui /.../ 2. Non /.../
- Polynévrites sensitivomotrices 1. Oui /.../ 2. Non /.../
- Trouble psychique 1. Oui /.../ 2. Non /.../
- Autres à préciser.....

C- Cutaneo-muqueuses

- Prurit généralisé 1. Oui /.../ 2. Non /.../
- Toxidermie bulleuse 1. Oui /.../ 2. Non /.../
- Autres à préciser.....

D- Hématologique

- Anémie 1. Oui /.../ 2. Non /.../
- Neutropénie 1. Oui /.../ 2. Non /.../

SERMEN D'HYPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure

SUMMARY

This is a retrospective study over a period of 12 months from November 2010 to October 2011 at the Care Unit of Support and Tips (USAC) of the Health Center of Reference of the Joint District I Bamako. The overall objective was to assess adverse effects of antiretroviral in the USAC CSRef CI.

Patients were interviewed and examined. At the end of our study we found 67 HIV-positive patients who experienced side effects or 18.36%, age between 20-40 years was the most prevalent, women accounted for 67.2%, we obtained 95.5 % of cases of HIV-1, the most common drug combination was 3TC + AZT + NVP with 41.8% of cases. Side effects reported were gastrointestinal in 30.8% of cases marked by vomiting and diarrhea; neurological representing 29.27% dominated by dizziness in 36.36% of cases dominated by cutaneous pruritus in 75% of patients , where 17.5% hematological anemia marked by 65.22% and 10.26% metabolic dominated by an elevation in serum amylase in 40% of cases. The persistence of adverse events prompted a change of molecules in 28.36% of patients. Accountability was 95.5% in some cases. Adverse events, clinical and laboratory are frequent during antiretroviral therapy. Great care and patient information should

be the rule before any antiretroviral prescription.

Keywords: HIV / AIDS, antirétroviral drugs, side effects.