

**Ministère de L'Enseignement République du Mali Supérieur et de
la Recherche Scientifique Un Peuple – Un But – Une Foi**

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



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015-2016

THESE N°.....

TITRE

**Les effets indésirables liés à la prise des antirétroviraux chez
les enfants infectés par le VIH à l'unité de soins
d'accompagnement et de conseils du centre de santé de
référence de la commune V**

Présentée et soutenue publiquement le 04/02/2016
devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
Par Mme SIDIBE Djenebou MARIKO
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)
JURY

PRESIDENT : Pr Boubacar TOGO

MENBRES:DrYacouba Aba COULIBALY

CO-DIRECTEUR : Dr Aboubacar Alassane OUMAR

Dr Zoumana DIARRA

DIRECTEUR DE THESE : Pr Soukalo DAOU

DEDICACES

Au nom de Dieu

Clément et Miséricordieux

Louange à ALLAH !

Le Souverain du monde que nous adorons et dont nous implorons La très Haute Bénédiction.

Louange à ALLAH et à son prophète Mohammad (P. S. L)

Qui a fait que je sois de ce monde et qui m'a apporté un soutien sans faille et le courage nécessaire pour venir à bout de ce travail. Que Sa Bénédiction et Sa Protection soient sur nous tous.

Amina.

Je dédie ce travail :

A ma mère : Kadiatou DIARRA

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager durant mes études. Tes prières et tes bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien et réaliser mes études.

Aucune dédicace n'est assez profonde pour exprimer ce que tu mérites. C'est grâce aux nombreux sacrifices que tu as fait depuis notre naissance que nous, tes enfants nous avons su faire les bon choix dans notre vie et mener à bien notre étude.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, et je prie ALLAH le tout puissant, pour qu'il te préserve, t'accorde une longue vie et te maintienne en bonne santé.

A mon père : Amadou MARIKO

Merci pour les valeurs que tu nous as inculquées.

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour que j'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Que Dieu te préserve longtemps.

A mon mari : Djigui SIDIBE

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin.

Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises.

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes Etudes.

Sans ton aide tes conseil et tes encouragements ce travail n'aurait pas vu le jour.

Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mes frères et sœurs : Ramata ; Youssouf ; Rokia ; Fanto Ibrahim ; Aminata ; Cheick Mohamed Larabi MARIKO

Rien ne vaut la chaleur familiale. Que notre famille se maintienne et demeure unie à jamais. Votre soutien, votre assistance et vos bénédictions tout au long de ce parcours m'ont été d'un réconfort inoubliable.

Que ce travail qui est aussi le vôtre, témoigne de toute mon affection.

A ma chère belle-mère Aichata DIALLO et mon beau père Brehima SIDIBE :

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je vous porte.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheurs, de sante et de réussite.

A toute la famille MARIKO, DIARRA, TRAORE, SIDIBE et DIALLO

Ce travail est le vôtre. Que l'amour du travail bien fait anime davantage notre volonté. Toute ma reconnaissance.

A mes amis (e) et camarades de classe :

Merci pour votre compréhension et m'avoir montré le droit chemin.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur

A tous ceux qui souffrent de VIH/SIDA :

Puisse ce travail contribuer aux voies et moyens vers l'apaisement de vos maux et de prise de décision pour l'amélioration de la prise en charge des patients !

REMERCIEMENTS

J'adresse mes vifs remerciements

AU TOUT PUISSANT ALLAH

Pour m'avoir permis de faire face aux nombreux obstacles déjà franchis et pour avoir guidé mes pas.

Au décanat et au corps enseignant de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie : Pour la qualité de la formation reçue ainsi que vos précieux conseils.

A tout le personnel de l'USAC de la commune V : Veuillez accepter tous ici toutes mes expressions les plus distinguées, pour la qualité de vos prestations, pour l'amour d'un travail bien fait, pour votre entière disponibilité à notre égard malgré vos multiples occupations.

A tout le personnel du CS Réf de la commune V et III ;

A Cheick Mohamed Safi DIARRA; Aboubacar TIMBO ainsi que tous les musulmans du monde ;

A mon cher biologiste Abdallah Amadou DIALLO :

Ce travail est le vôtre. Qu'Allah vous bénisse et vous donne une longue vie afin que vous profitiez du fruit de ce modeste travail pour la réalisation auquel vous vous êtes donné beaucoup de peine.

A tonton Yoro SIDIBE pour ces conseils et appuis ;

A tous mes maîtres depuis l'école primaire : merci pour la formation que vous m'avez donné et pour vos soutiens moraux et encouragements.

A tous ceux qui, de près comme de loin nous ont aidé dans la réalisation de ce travail.

Recevez notre sincère gratitude !

A notre maître et Président du jury :

Professeur Boubacar TOGO :

- ✓ **Maître de conférences agrégé à la FMOS,**
- ✓ **Pédiatre et hémato-oncologue,**
- ✓ **Chef de l'Unité d'oncologie pédiatrique.**

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse, malgré vos multiples occupations. Nous avons été marqués par votre humilité et votre disponibilité.

Vos suggestions ont énormément contribué à l'amélioration de ce travail.

Permettez-nous, cher Maître, de vous exprimer ici nos vifs remerciements et notre profond respect. Votre discernement et votre facilité à transmettre la connaissance ne sont plus à prouver. Malgré votre grande modestie, vos qualités humaines et professionnelles ne peuvent passer inaperçues.

Recevez ici cher Maître l'expression de notre profonde reconnaissance

A notre Maître et Membre du Jury :

Dr Yacouba Aba COULIBALY

- ✓ **Médecin pédiatre au CHU du Gabriel Touré**
- ✓ **Pédiatre responsable de la prise en charge des enfants infectés par le VIH au centre d'excellence pédiatrique du CHU du Gabriel Touré**

Cher Maître,

Accepter de juger ce travail, nous gratifie car vous l'avez fait malgré vos multiples préoccupations. Homme de principe, votre rigueur scientifique est connue de tous. Votre souci du travail bien fait nous a amené à croire à nos propres capacités. Nous voulons en ce jour, vous témoigner l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Co-directeur :

Docteur Zoumana DIARRA

- ✓ **Médecin**
- ✓ **Coordinateur du service de soins d'accompagnement et de conseils des personnes infectées par le VIH et le SIDA du CSRéf (centre de sante de Référence) de la commune V du district de Bamako.**

Cher Maître,

Mes sincères remerciements à vous qui m'avez fait très bonne impression dès les premiers contacts. Votre gentillesse et humanisme, nous ont beaucoup aidés dans la réalisation de ce travail. Par ailleurs, l'esprit d'écoute, la patience, le respect et la compétence sont des vertus que nous avons admirées chez vous, et qui nous serviront tout le long de notre carrière professionnelle.

Permettez-moi de vous adresser nos remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de codiriger ce travail. Votre disponibilité et votre rigueur scientifique nous ont été d'une aide capitale. Vos remarques ont été appréciées à leur juste valeur et ont contribué à améliorer la qualité de ce travail. Ce travail est aussi le votre.

Trouvez ici cher Maître l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Co-directeur :

Docteur Aboubacar Alassane Oumar

- ✓ **Assistant en pharmacologie clinique à la FMPOS.**
- ✓ **Chercheur senior au Programme SEREFO**
- ✓ **Membre de l'international Society of Pharmacovigilance (ISOP)**
- ✓ **Candidat Ph D en Pharmacologie clinique à l'université Paul Sabatier Toulouse III.**

Cher Maître,

Permettez-nous de vous adresser nos remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de codiriger ce travail. Nous avons été séduits par la qualité de vos conseils et votre disponibilité durant ce travail. Rigueur, assiduité et dynamisme au travail sont des valeurs que vous incarnez au quotidien, et qui font de vous un modèle.

C'est l'occasion pour nous de vous signifier notre gratitude pour tout ce que vous avez fait dans le cadre de ce travail. Les mots nous manquent pour mesurer à juste valeur tout ce que vous avez fait. Votre compétence et votre disponibilité n'ont jamais fait défaut pendant tout le processus ayant abouti au résultat auquel nous avons abouti. Ce travail

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

A notre Maître et Directeur de Thèse :

Professeur Soukalo DAO :

- ✓ **Professeur titulaire des Maladies Infectieuses et Tropicales**
- ✓ **Chef de Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G**
- ✓ **Chef du Département d'Enseignement et de Recherche (DER) de Médecine et des Spécialités Médicales à la FMOS**
- ✓ **Président de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)**
- ✓ **Directeur Adjoint du programme SEREFO**
- ✓ **Membre de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).**

Cher Maître,

Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Homme de principe d'une simplicité extraordinaire, votre rigueur scientifique fait de vous un maître exemplaire, reconnu et admiré de tous

Veiller accepter cher Maître l'expression de notre profonde reconnaissance

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : Abacavir

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALAT : Alanine Amino Transférase

ARN : Acide Ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

ASAT : Aspartate Amino Transférase

AZT : Zidovudine

D4T : Stavudine

DDC : Zalcitabine

DDI : Didanosine

CD4 : cluster de différenciation 4

CDC : Center for Disease Control

CES : Certificat d'Etude Spécialisée

CMV : Cytomégalovirus

CPK : Créatine Phosphokinase

CREDOS : Centre de Recherche d'Etude et de Documentation pour la Survie de l'Enfant

CVD : Centre pour le Développement des Vaccins

CV : Charge Virale

EBV : Virus Epstein-Barr

ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

HTLV : Human T-Lymphocyte Virus

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

IN : Inhibiteur nucléosidique

INN : Inhibiteur non nucléosidique

INNRT : Inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase

INRSP : Institut National de la Recherche en Santé Publique

IND : Indinavir

IP : Inhibiteur des protéases

LPV/r : Lopinavir boosté par le ritonavir

NFS : Numération Formule Sanguine

NFV : Nelfinavir

NVP : Nevirapine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PCR : Polymérase Chain Réaction

PVVIH : Personnes Vivants avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SIV : Simien Immunodeficiency Virus

SQV : Saquinavir

3TC : Lamivudine

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

TP : Taux de Prothrombine

VGM : Volume Globulaire Moyen

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des patients selon les groupes d'âges

Figure 2 Répartition des patients selon le sexe

Figure 3 : Fréquences des types de molécules utilisées

Figure 4 : Fréquences des mesures de l'observance selon les rendez-vous

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Répartition des sujets d'étude en fonction de l'âge de traitement et Sexe

Tableau II : Répartition des sujets d'étude en fonction que le taux de CD4 soit ≤ 350 ou > 350

Tableau III : Répartition des sujets d'étude en fonction que le taux de CD4 soit ≤ 350 et > 350 en fonction des groupes d'âge de traitement

Tableau IV : Fréquences des schémas thérapeutiques en fonction du taux de CD4 des sujets d'étude

Tableau V: Variation de la charge virale plasmatique en fonction du taux de CD4 des sujets d'étude

Tableau VI : Variation du schéma thérapeutique reçu en fonction du groupe d'âge de traitement

Tableau VII : Variation de la fréquence des stades cliniques de la maladie selon l'OMS

Tableau VIII : variation du traitement prophylactique des infections opportunistes

Tableau IX : Variation des degrés de toxicités selon l'OMS en fonction des différents effets secondaires cliniques observés chez les patients

Tableau X : Variation des degrés de toxicités selon l'OMS en fonction des différents effets secondaires biologiques observés chez les patients

Tableau XI: Fréquences des différents schémas thérapeutiques

Tableau XII : Fréquences des allergies cutanées en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XIII : Fréquences des toxicités cutanées en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XIV : Fréquences des bronchospasmes en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XV : Fréquences des nausées en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XVI : Fréquences des dysphagies en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XVII : Fréquences des diarrhées en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XVIII : Fréquences des douleurs neuromusculaire cérébelleux en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XIX : Fréquences des humeurs en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XX : Fréquences des paresthésies en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XXI : Fréquences des myalgies en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XXII : Fréquences des céphalées en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XXIII : Fréquences des fièvres en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XXIV : Fréquences des taux hémoglobines en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XXV : Fréquences des taux de leucocytes en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XXVI : Fréquences des neutrophiles en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XXVII : Fréquences des plaquettes en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XXVIII : Fréquences des transaminases en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XXIX : Fréquences des créatinémie en fonction des schémas thérapeutiques

Tableau XXX : Fréquences des hypoglycémies en fonction des schémas thérapeutiques

I. INTRODUCTION

Depuis sa première description jusqu'au jour d'aujourd'hui la pandémie du sida demeure un problème de santé publique (1). Vers la fin 2012, dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, 9,7 millions de personnes étaient sous traitement antirétroviral (TAR). Leur nombre s'est accru de 1,6 million en 2012. Au cours des dix dernières années, l'extension du TAR dans les pays à revenu faible ou intermédiaire a, selon les estimations, permis de sauver 4,2 millions de vies et d'éviter 800 000 cas d'infection chez les enfants (2). L'application des nouvelles lignes directrices de l'OMS pourrait permettre d'éviter jusqu'à trois millions de décès liés au sida et 3,5 millions de nouvelles infections par le VIH entre 2013 et 2025 (3).

La diminution des nouvelles infections à VIH est plus forte chez les enfants. De 2001 à 2012, le nombre d'enfants nouvellement infectés par le VIH a chuté de 52 %, de 550000 [500000-620000] en 2001 à 260000 [230000-320000] en 2012. En Afrique subsaharienne, on a compté 1 million d'infections à VIH en moins en 2012. C'est une baisse de près de 40% de 2001 2,6 millions [2,4–2,8 millions] à 2012 1,6 million [1,4–1,8 million] (4).

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 Santé au Mali (EDSM V), ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays à épidémie généralisée du VIH à prévalence basse avec tendance à la stabilisation (5).

La découverte des anti rétroviraux a changé le pronostic de l'infection à VIH qui a passé d'une maladie rapidement fatale à une maladie chronique .Elle a permis la réduction du coup les taux de mortalité et de morbidité liés à cette infection. L'initiative malienne d'accès aux ARV (L'IMAARV) grâce aux ressources de l'état Malien a permis par la gratuité des ARV en 2004, l'accès aux traitement à un grand nombre de personnes vivant avec le VIH (PV VIH) et l'amélioration de leur qualité de vie (6). Les multi thérapies antirétrovirales (ARV) ont considérablement amélioré le pronostic de l'infection à VIH. Parallèlement à l'augmentation de la durée de vie des malades, et à la diminution de la morbidité et de la mortalité liées à cette maladie, des effets indésirables plus ou moins graves apparaissent. Ces effets indésirables hypothèquent lourdement la qualité de vie des malades et compromettent leur santé. Les ARV permettent d'obtenir une charge virale basse et de maintenir le système immunitaire en élevant le nombre de lymphocytes TCD4+. Ils permettent de réduire la fréquence des complications, améliorer l'état de santé, prolonger la survie des patients (7).

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 (8).

Malgré ces succès, les patients sont exposés aux toxicités des molécules antirétrovirales. Les troubles digestifs sont les plus fréquents et les plus précoces. Les atteintes neurologiques peuvent persister et devenir invalidantes. L'hépatotoxicité est dose et durée dépendante (9).

La fréquence globale de ces effets indésirables des ARV dans les essais était estimée à 20 à 80 % selon les associations (9).

En 2005 une étude réalisée chez 300 enfants sous ARV dans le CHU Gabriel Touré a permis de révéler que 35,3% des enfants ont présenté des effets secondaires (10).

En 2010, 30,6% des enfants sous ARV ont présenté des effets secondaires dans une étude réalisée à Ségou à propos de 36 cas (11). Oumar et al. ont décrit les effets indésirables des antirétroviraux chez les enfants VIH suivis à Sikasso. Ils ont trouvé que 13 enfants avaient des effets indésirables dont un des grades 3 (12). Cette étude présente des lacunes par rapport aux nombres de cas notifiés des effets indésirables et rapport à la taille de l'échantillon.

Dans le souci d'améliorer la prise en charge des enfants, nous avons donc jugé nécessaire de réaliser ce travail.

II. OBJECTIFS

1. Objectif général

Evaluer les effets indésirables liés à la prise des antirétroviraux chez les enfants infectés par le VIH à l'USAC commune V.

2. Objectifs spécifiques

1. Déterminer la fréquence des effets indésirables au cours du traitement antirétroviral.
2. Identifier la nature des effets indésirables et déterminer leur gravité selon la classification de l'OMS.
3. Identifier les molécules ou les associations les plus incriminées dans ces effets indésirables.
4. Apprécier l'évolution de ces effets indésirables.

III. GENERALITES

1. Virus de l'immunodéficience humaine

1.1. Classification des rétrovirus

Le VIH appartient à la famille des rétrovirus. Cette famille recouvre toute particule virale possédant une transcriptase inverse (13). Elle est divisée en trois sous-groupes selon les critères de pathogénie et les paramètres génétiques : Ce sont les oncovirus, les lentivirus et les spumavirus.

Le VIH fait partie du sous-groupe des lentivirus. Ces virus provoquent des maladies à évolution lente (13).

1.2. Structure des VIH

Les rétrovirus VIH1 et VIH2 sont produits par bourgeonnement à la surface des cellules infectées. Le virus possède une enveloppe, une nucléocapside dense, excentrée, quelquefois en forme de trapèze ou de barreau (13).

➤ organisation génétique

Le génome des rétrovirus est constitué d'au moins trois régions appelées *gag*, *pol* et *env*. La région *gag* code pour les antigènes de la nucléocapside, la région *pol* code pour les enzymes nécessaires à la réplication, la région *env* code pour les protéines de surface du virion(14)(15).

Une même séquence de taille variable (LTR) est présente à chaque extrémité de l'ADN proviral.

En plus des trois gènes classiques, il existe deux régions entre *pol* et *env*, puis à la suite de *env*, qui contiennent au moins six gènes viraux supplémentaires dénommés *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* et *nef*. Ils sont impliqués dans les phénomènes de régulation de l'expression des protéines virales et par là même, de la multiplication du virus (13).

➤ Variabilité génétique des VIH

L'organisation génétique des VIH1, VIH2, et du SIV est similaire (14). Mais le gène *vpu* est absent dans le VIH2 et le SIV. Tandis que le gène *vpx* est présent dans le VIH2 et le SIV et n'existe pas dans le VIH1. Les variations génétiques entre les deux types de virus humains sont prédominantes dans la région *env*.

Le VIH1 est classé en 3 groupes distincts : M, N, O (14) (16).

M (majoritaire) regroupe au moins 9 sous-types désignés de A à J. Le sous-type C est majoritaire au niveau mondial et le sous-type B est prédominant en France.

O (outlier) est rare, mais présent au Cameroun et au Gabon (13).

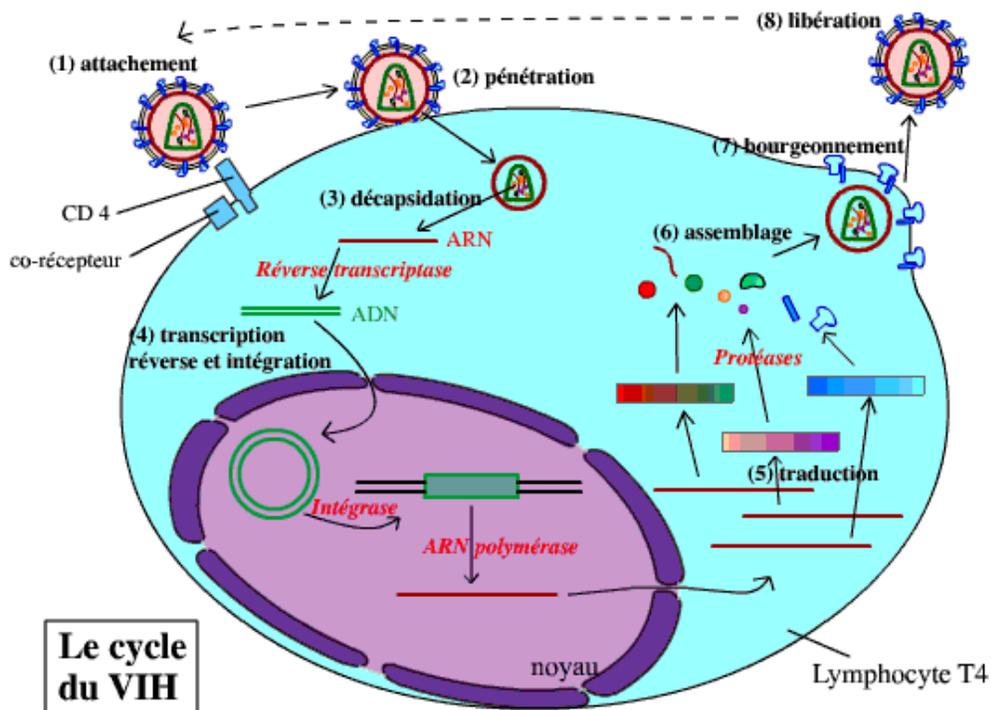
N a été identifié au Cameroun. Des phénomènes de recombinaison génétique chez des sujets co-infectés par des sous-types VIH1 distincts sont également à l'origine de nouveaux virus recombinants.

Le VIH2 est classé en sous-types génétiques distincts. L'infection VIH2 résulterait d'une introduction chez l'homme d'un SIV de mangabé dans le passé (14).

Les rétrovirus ont une diversité génétique et cela constitue un des obstacles à l'élaboration d'un vaccin efficace (13).

1.3. Cycle de réplication du VIH (14) (17)

La première étape de ce cycle correspond à l'absorption et à la pénétration du virus dans la cellule. La seconde étape comporte plusieurs phases : la synthèse de l'ADN proviral résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse et l'intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule hôte. Les étapes suivantes conduisent à l'expression des nouvelles particules virales.



CYCLE DU VIH

Légende de la figure	
<p>(1) attachement Le virus se fixe sur le lymphocyte T4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un co-récepteur).</p>	<p>(5) traduction Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.</p>
<p>(2) pénétration Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside (les deux capsides + le matériel génétique, etc.) du virus dans le cytoplasme.</p>	<p>(6) assemblage Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associés pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.</p>
<p>(3) décapsidation Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.</p>	<p>(7) bourgeonnement Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).</p>
<p>(4) réverse transcription et intégration Grâce à la réverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.</p>	<p>(8) libération Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T4.</p>

1.4. Cellules cibles du VIH

Ce sont des cellules qui expriment à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs (CXCR4 et CCR5) .Il s'agit:

Des lymphocytes T CD4 + helper, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de langherans, et les cellules microgliales du cerveau . Dans d'autres cellules, les virus sont simplement emprisonnés sans se répliquer. C'est le cas des cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions (18) (19).

2. Modes de transmission du VIH chez l'enfant

2.1. Transmission mère-enfant ou verticale

C'est la première voie de contamination chez l'enfant (20). En l'absence de prévention le taux de transmission représente 20-25% pour le VIH1 et 1-4% pour le VIH2 (21). Sans traitement, les facteurs de risques ont été identifiés :

- In utéro, le virus peut passer la barrière placentaire dès la 15ème semaine de vie foetale (22).L'absence de mortalité néonatale et la normalité des paramètres immunologiques à la naissance pour les nouveaux nés infectés peuvent suggérer un passage plus tardif du virus.Le risque de transmission est accru lorsque le taux de CD4 est bas et la charge virale élevée chez la mère. Cela dépend du niveau de charge virale >10.000 copies /ml et du déficit immunitaire avec CD4<200 (22).

-Pendant l'accouchement, le mode d'accouchement ne modifie pas le risque de transmission malgré la détection du virus dans les glaires cervicales (22). Les

principaux facteurs de risque obstétricaux sont : la rupture prolongée de la poche des eaux, l'accouchement prématuré, la chorio-amnionite.

-Au cours de l'allaitement, le risque de transmission materno-fœtale varie entre 10-15% en fonction de l'état immunitaire virologique maternel et de la durée de l'allaitement.

Dans l'enquête périnatale française, le taux de transmission mère-enfant varie entre 1-2% sous traitement. Cela est dû à une prise en charge tardive un accouchement prématuré, un défaut d'observance, un test initial négatif ou une contamination durant la grossesse (22).

Des cas de transmission materno-fœtale sous traitement ARV en France sont observés.

Les taux sont les suivants : 6% avec une monothérapie à base AZT, 1,6% avec une bithérapie (AZT+3TC), 1% en cas de trithérapie associant un inhibiteur de protéase (22).

2.2. Transmission par transfusion sanguine

La contamination chez les hémophiles et les transfusés est due à l'utilisation des facteurs de coagulation, et des produits extraits du sang ou du sang total. Le dépistage obligatoire des anticorps anti-VIH pour tout don de sang a considérablement diminué le risque de contamination par transfusion. Il persiste toutefois un risque lorsque le donneur est encore séronégatif, si la contamination est récente (6 semaines). Lors de la transfusion des produits labiles tels que les composants cellulaires, il ya un risque de contamination, car il est impossible de

traiter ces produits. Ce mode de transmission représente 3 à 6% des cas pédiatriques (20).

2.3. Transmission par voie sexuelle

C'est une voie de contamination peu courante chez l'enfant. De rares cas dus à des abus sexuels ont été décrits (20). Cependant chez les adolescents infectés la transmission a été retrouvée dans un tiers des cas (20). Dans nos pays où le premier rapport sexuel est de plus en plus précoce (23), l'augmentation de la transmission sexuelle est à craindre.

2.4. Autres

Circoncision, excision, percée d'oreilles, matériels médicaux souillés.

3. Aspects cliniques de l'infection à VIH chez l'enfant

3.1. Profil évolutif

La caractéristique de la maladie de l'enfant est l'existence de deux profils évolutifs différents :

- **La forme rapidement évolutive** où la transmission se fait in utéro concerne environ 15% des enfants infectés et se caractérise par la constitution, en quelques mois, d'un déficit immunitaire sévère qui touche l'immunité cellulaire et l'immunité humorale. Les premiers symptômes apparaissent entre 1 et 3 mois. Ce sont une hépatosplénomégalie parfois associée à des adénopathies notamment axillaires (24). Les complications infectieuses sévères de type opportuniste telles que la mycose oesophagienne ou la pneumocystose pulmonaire sont précoces, voire

inaugurales. Mais la complication principale de cette situation est l'encéphalopathie sévère (25).

- **La forme lentement évolutive** concerne 85% des enfants infectés et dans ce cas, la contamination se fait en per partum ou en post partum. Les perturbations immunitaires significatives n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution, parfois même après l'âge de 10 ou 15 ans. La symptomatologie clinique peut débuter précocement, avant l'âge de 6 mois, sous forme d'une poly adénopathie, avec ou sans hépato splénomégalie, mais ces symptômes resteront stables ou même disparaîtront pour faire place à une longue période asymptomatique. Les infections bactériennes, ORL ou bronchiques, sont observées dans un premier temps puis, lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est effondré, surviennent des infections opportunistes identiques à celles de l'adulte (24). Dans cette forme, des atteintes viscérales telles que une pneumopathie interstitielle lymphoïde, une néphropathie, une cardiopathie sont observées. Un sarcome de Kaposi et un lymphome sont décrits, mais leur fréquence est faible chez l'enfant (24).

3.2. Signes cliniques (26)(27)

- Amaigrissement
- Hépatomégalie
- Diarrhée chronique
- Splénomégalie
- Candidose buccale
- Fièvre prolongée
- Muguet buccal persistant
- Toux persistante
- Syndromes neurologiques
- Dermatose prurigineuse
- Adénopathies
- Retard psychomoteur

3.3. Infections opportunistes (24)

Les infections opportunistes jouent un rôle essentiel dans l'aggravation clinique, biologique et dans la mortalité par sida. Elles sont la cause de la mort de la majorité des patients séropositifs et contribuent significativement à la pathogénie du sida.

3.3.1. Infection à *Pneumocystis carinii*

Elle est observée à tout âge et dès 2 à 3 mois de vie. C'est une pneumopathie fébrile d'évolution rapide avec une image radiologique interstitielle ou le plus souvent alvéolo-interstitielle. Son risque de survenue est lié au taux de lymphocytes T CD4+ circulants. Le diagnostic est établi sur l'isolement du pneumocystis dans le liquide alvéolaire obtenu par fibroaspiration.

3.3.2. Infection à *Mycobacterium tuberculosis*

Elle est fréquente (10-15%) dans les régions d'endémie et de précarité. Elle survient souvent à un niveau de déficit immunitaire moins sévère que pour les autres infections opportunistes. Les localisations sont multiples : pulmonaire et extra-pulmonaires (ganglionnaire, hépatique, splénique, osseuse, cérébrale).

Le traitement dure 6 (dans la forme isolée) à 18 mois dont 2mois de rifampicine + isoniazide + pyrazinamide + éthambutol et 4mois de rifampicine + isoniazide. Il n'y a pas de prophylaxie secondaire

3.3.3. Infection à *Candida albicans*

Elle correspond au banal muguet mais celui-ci s'étend rapidement à l'œsophage en cas de déficit immunitaire sévère. La dysphagie est alors le principal symptôme ;

chez le très jeune enfant, une hématomèse peut en être le signe majeur. La fibroscopie oesophagienne est souvent superflue et le traitement par les dérivés imidazolés est rapidement efficace.

3.3.4. Infection à Cytomégalovirus

La chorioretinite est exceptionnelle chez les nourrissons mais possible à partir de l'âge de 4-5ans. Avant cet âge, il s'agit avant tout d'hépatite associée à des cytopénies (thromboses, neutropénie). Les signes respiratoires sont le plus souvent discrets, associés à un infiltrat interstitiel. Des encéphalopathies liées au CMV ont été décrites.

3.3.5. Infection à Cryptosporidie

L'infection concerne en règle l'enfant de plus de 4-5ans et entraîne une diarrhée chronique douloureuse pouvant aboutir à un syndrome cachectique. Les oocystes de cryptosporidie ne sont pas toujours excrétés dans les selles et peuvent n'être vus qu'à l'analyse d'un fragment de biopsie jéjunale. Il n'y a pas de traitement pour cette pathologie.

3.3.6 Infection à Isospora belli

C'est une infection se traduisant par une diarrhée aqueuse, profuse et prolongée responsable de dénutrition associée à une fièvre. L'examen parasitologique des selles permet le diagnostic. Le traitement par le cotrimoxazole est efficace.

3.3.7. Infection à *Toxoplasma gondii*

Elle est observée avec l'avancement en âge des enfants et leur rencontre avec les microorganismes. Elle est marquée par des céphalées, fièvre, somnolence, épilepsie, déficit moteur. Au scanner, il y a des abcès souvent multiples et un œdème péri lésionnel.

Les autres localisations sont pulmonaires, rétinienne, cardiaque et disséminées. Son traitement est à base de sulfadiazine + pyriméthamine et l'acide folinique pendant 6 semaines.

3.4 Manifestations cliniques (24) (28)

❖ La pneumopathie lymphoïde

Elle atteint 20 à 30% des enfants de plus de 3ans. La définition est histologique, marquée par un infiltrat lymphocytaire massif dans les septa interalvéolaires. Le diagnostic est établi sur la constatation d'image radiologique d'un syndrome interstitiel franc, l'absence du germe (notamment mycobactéries) et l'hyperlymphocytose du liquide de fibro-aspiration. Le rôle du EBV a été suggéré, ainsi que celui de lymphocytes CD8+ cytotoxiques ayant un effet cytopathogène sur les macrophages alvéolaires infectés par le VIH.

❖ Atteintes viscérales

✓ Atteinte rénale

Les atteintes rénales ont été décrites chez l'enfant mais leur incidence n'est pas connue avec précision. Elle se manifeste par une protéinurie pouvant évoluer vers un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale chronique. Une sclérose segmentaire et focale est souvent notée.

✓ Atteinte neurologique.

Des anomalies du système nerveux sont notées dans 50% à 90% des enfants atteints d'infection par le VIH. La symptomatologie associée à des degrés divers deux ensembles de signes : des troubles moteurs fonctionnels et une atteinte du développement intellectuel. Le syndrome moteur consiste en une hypertonie pyramidale, une altération du maintien postural et parfois et parfois une dyspraxie bucco faciale. Il précède souvent l'arrêt puis la régression des acquisitions psychomotrices. L'étude du LCR peut montrer une sécrétion intrathécale d'anticorps anti-VIH ou la présence de l'antigène p24, mais ces recherches sont souvent négatives, surtout en présence d'une encéphalopathie sévère. Le scanner est longtemps normal avant l'apparition d'images d'atrophie corticale et de calcification des noyaux gris centraux.

✓ Atteinte cardiaque

La cardiomyopathie est rare mais connue chez l'enfant sidéen. Elle se manifeste généralement par une cardiomégalie avec une hypertrophie ventriculaire gauche. L'insuffisance cardiaque avec tachycardie et hépatomégalie peut survenir.

✓ Atteinte hépatique

Une hépatomégalie et une augmentation des transaminases sont fréquemment rapportées et peuvent être transitoires. Cependant une hépatite chronique active est décrite avec infiltration des régions portales et lobulaires.

❖ Atteinte hématologique

Elles sont fréquentes et peuvent être le mode de révélation. Il s'agit essentiellement de cytopénie auto-immune à moelle riche portant sur les plaquettes et, avec une moindre fréquence, sur les polynucléaires. Elles se distinguent nettement des hypoplasies médullaires, responsables d'une pancytopenie plus ou moins profonde, observées après plusieurs années d'évolution dans un contexte de déficit immunitaire sévère.

❖ Tumeurs

Le sarcome de Kaposi reste exceptionnel dans les pays où il n'est pas endémique. La pathologie lymphomateuse était en revanche en augmentation croissante avant l'ère des multithérapies. Il s'agit le plus souvent de lymphome non hodgkinien de type B, où l'EBV joue un rôle évident. D'autres types de tumeurs ont été décrits, notamment de type léiomyosarcome, possiblement liés à l'EBV.

3.5. Classifications cliniques et immunologiques pédiatriques

CLASSIFICATION SELON LES CRITERES DE L'OMS (1989) (29)

Stade I :

- Asymptomatique
- Lymphadénopathie généralisée

Stade II :

- Diarrhée chronique inexpliquée >1 mois
- Candidose récurrente ou persistante
- Perte de poids ou incapacité à prendre du poids inexpliquée

- Fièvre prolongée inexpliquée >1 mois
- Infections bactériennes graves récurrentes autre que septicémie ou méningite (ex : pneumonie, abcès, ostéomyélite)

Stade III :

- Infections opportunistes définissant le SIDA
- Retard staturo-pondéral sévère : perte de poids persistante >10% du poids de base ou <5^{ème} -percentile sur 2 mesures consécutives à >1 mois d'écart sans étiologie retrouvée
- Encéphalopathie progressive
- Cancer
- Septicémie ou méningite récurrente.

CLASSIFICATION CLINIQUE PEDIATRIQUE CDC 1994 (26)

Catégorie N : Asymptomatique

Catégorie A : Symptômes mineurs :

- lymphadénopathie
- hépatosplénomégalie
- dermatose
- parotidite
- infections ORL ou bronchites récidivantes

Catégorie B : Symptômes modérés :

- infection bactérienne
- pneumopathie interstitielle lymphoïde
- thrombopénie, anémie, neutropénie
- zona, candidose ou herpès buccal récidivant
- néphropathie
- cardiopathie
- léiomyosarcome

Catégorie C : Symptômes sévères :

- infection opportuniste
- infection bactérienne sévère répétée
- encéphalopathie
- lymphome ou cancer
- cachexie

CLASSIFICATION PEDIATRIQUE CDC 1994 :

Evaluation Immunologique (24)

<i>Taux de CD4 (nombre absolu et pourcentage)</i>			
	0 à 11 mois	1 à 5 ans	6 à 12 ans
1. Absence de déficit immunitaire	> 1500 (> 25%)	> 1000 (> 25%)	> 500 (> 25%)
2. Déficit modéré	750-1499 (15 à 24%)	500-1000 (15 à 24%)	200-499 (15 à 24%)
3. Déficit sévère	< 750 (< 15%)	< 500 (< 15%)	< 200 (< 15%)

4. Méthodes de diagnostic chez l'enfant

❖ Avant 18 mois :

- 2 PCR positives
- Antigenémie p24 positive
- Détection de l'ARN VIH plasmatique

Ce sont des techniques de détection du virus lui-même

Le diagnostic sérologique chez l'enfant, à la naissance est difficile du fait de la présence d'IgG d'origine maternelle. Ces anticorps disparaissent progressivement durant la première année de vie : en l'absence d'infection, cette disparition complète peut prendre 14 à 16 mois.

❖ Après 18 mois :

- 2 sérologies positives

Le diagnostic repose sur la sérologie par ELISA ou Western blot. Ce sont des techniques de détection d'anticorps anti-VIH qui permettent d'identifier le VIH1 et le VIH2.

5. Vaccinations (24)

Le calendrier vaccinal mérite d'être légèrement modifié chez l'enfant né de mère séropositive. Mais cette restriction ne concerne pas les pays en voie de développement, où le programme élargi de vaccination doit être maintenu quelque soit le statut immunitaire de l'enfant.

Les vaccins (diphtérie, tétanos, coqueluche, polio injectable, pneumocoque, *haemophilus influenzae*, grippe, hépatite B) ne posent aucun problème même en cas de déficit immunitaire.

Les vaccins vivants atténués (poliomyélite orale, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune, BCG) posent des problèmes dans un contexte de déficit immunitaire. Le BCG est proposé aux enfants devenus séronégatifs après 15 mois ou plus précocement sur deux PCR négatives réalisées après l'âge d'un mois en cas de risque élevé de tuberculose dans l'environnement familial. Au contraire, si l'enfant est infecté par le VIH, il est préférable de ne pas le vacciner par le BCG. En cas de risque de contagio tuberculeux, il faudra avoir recours à la chimioprophylaxie. Le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR) peuvent être pratiqués sans danger car le virus vaccinal ne persiste pas dans l'organisme.

6. Traitement antirétroviral

6.1. Buts

- Réduire la charge virale au maximum et de façon durable
- Restaurer l'immunité
- Diminuer l'émergence des résistances

6.2. Mécanisme d'action (30)

6.2.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

Ils agissent au stade précoce de la réplication virale.

Ils bloquent la transformation de l'ARN viral en ADN par inhibition de la transcriptase inverse.

Il existe deux classes d'inhibiteurs de la transcriptase inverse : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

✓ Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ils sont dérivés des nucléosides naturels et sont actifs sur le VIH1 et le VIH2.

Ils sont considérés comme des prodrogues, car ils sont triphosphorylés par les enzymes cellulaires en métabolites actifs analogues aux nucléotides naturels afin, d'être incorporés à la transcriptase inverse dans l'ADN proviral en formation.

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

✓ Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ils sont de structure et de chimie différentes des analogues nucléosidiques. Ils sont actifs sur le VIH1 et sont inactifs sur le VIH2.

Ils ne sont pas des prodrogues et ne sont pas triphosphorylés comme les INTI.

Ils se fixent directement sur l'ADN en inhibant la transcriptase inverse.

Leur demi-vie est longue.

Ils sont presque exclusivement métabolisés par le foie.

6.2.2 Les inhibiteurs de protéase

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. 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.

6.3. Les molécules antirétrovirales chez l'enfant (30)

6.3.1. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Zidovudine (AZT) : Retrovir

Présentation: gélules: 100 et 250 mg; comprimé: 300 mg; solution buvable: 100mg/10ml goût fraise

Posologie:-Nouveau-né : 4 mg/kg x 2/J toutes les 8 heures à débiter 6 à 12 heures après la naissance et à poursuivre pendant la semaine (6 semaines si la mère n'a pas reçu d'ARV pendant le travail)

- Enfant de plus de 3 mois: 5 mg/kg en 3 prises par jour ou 7,5mg/kg à 10mg/kg en 2 prises par jour
- Max : 13 ans : $180 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 2 / \text{j}$: 300mg=30ml x 2/J

Métabolisme et Elimination: l'AZT est métabolisé au niveau du foie et éliminé par le rein.

Demi-vie plasmatique: 1,1 heure

Effets secondaires: Hématologiques (anémie, leuconéutropénie), myalgies, céphalées, insomnie, nausées, vomissements, hépatomégalie, stéatose hépatique, hyperpigmentation de la peau et surtout des ongles (en rayures), acidose lactique.

Contre-indications: Taux d'hémoglobine inférieur à 7,5 g/dl, et polynucléaires neutrophiles inférieurs à 750/mm³

Didanosine (DDI): Videx

Présentation: Comprimés de 25, 150, 200 mg (croquer ou diluer dans l'eau)

Gélule gastro résistante : 125, 200, 250, 400 mg

Goût mandarine A jeun

Poudre pour solution buvable 2 a 4 g/flacon 1 ml=10 mg

Posologie: .Enfant= 5mg/kg/2prises/jour. 10mg/kg/1prise /jour

120 mg/m² x 2 /j ou 240mg/m² x 1/j

Dose max : 13 ans ou >60 kg : 200mg x 2 /j ou 400mg x 1 /j

Métabolisme et Elimination: la DDI est métabolisée au niveau hépatique et éliminée par le rein

Demi-vie plasmatique: 1,6 heure

Effets secondaires: pancréatite, neuropathies périphériques, altération de la fonction hépatique, hépatomégalie, stéatose hépatique, troubles digestifs (ballonnement et crampes abdominales, diarrhée modérée), acidose lactique, hyperuricémie, xérostomie.

Contre-indications: Hypersensibilité, association DDI-D4T est toxique

Conservation : Réfrigérateur

Repas : à jeun

Lamivudine (3 TC): Epivir

Présentation: solution buvable: 10 mg=1ml

Goût fraise banane

Posologie: comp 150mg

- Enfant >30j = 2mg/kg 2fois/Jour
- Enfant < 30j = 4mg/kg 2fois/Jour

Métabolisme et Elimination: le 3 TC est métabolisé au niveau du foie et éliminé par le rein, l'absorption digestive est de 80-86 %.

Demi-vie plasmatique : 3-6 heures

Effets secondaires: asthénie, nausée, et une élévation des transaminases, peu fréquents et peu sévères, mais pancréatite et neuropathie périphériques; réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt, hyperlactatémie artérielle, acidose lactique avec défaillance multiviscérale pouvant aboutir au décès

Contre-indications: hypersensibilité, éviter l'association 3TC et DDC

Abacavir (ABC): Ziagen

Présentation: solution buvable 20 mg/ml

Goût fraise banane

Posologie: Enfant : 8mg/kg en 2 prises /jour

< 16 ans ou < 37,5kg

Dose max : 300 mg x 2 /j

Métabolisme et Elimination : il est métabolisé au niveau du foie et éliminé par le rein

Demi-vie plasmatique: 1-2 heures

Effets secondaires: risque d'intolérance cutanée avec rash, lésions muqueuses et d'intolérance systémique avec fièvre, céphalées, diarrhée, myalgie cytolysse hépatique, pancytopenie

Contre-indications: hypersensibilité, insuffisance hépatique, insuffisance rénale

6.3.2. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Nevirapine (NVP): VIRAMUNE

Présentation: solution buvable 10mg /ml

Comprimé 200mg (sécable/écrasable)

Posologie: Nouveau-né :1 dose orale de 2mg/kg au cours des 72 premières heures de vie

Début : ½ dose Max : 400mg=40ml/j

Enfant : < 8 ans=4mg/kg/1f /J pendant 15J ; puis 7mg/kg/2f/J ; 120mg/m² x2 /J

Enfant : >8 ans=4mg/kg/1f /J pendant 15J ; puis 4mg/kg/2f/J; 200mg/m² x2 /J

Métabolisme et Elimination: elle est métabolisée au niveau du foie par le cytochrome p450 et éliminée à 80 % par le rein. L'absorption digestive est supérieure à 90 %.

Demi-vie plasmatique: 20-40 heures

Effets secondaires: rashes cutanés: Steven Johnson (3 premières semaines), fièvre, nausées, vomissements, céphalées, hépatite.

Contre-indications: hypersensibilité, insuffisance hépatique ou rénale.

Efavirenz : Stocrin, Sustiva

Présentation: Sirop : 1ml=30mg Goût acceptable

Gélule de 50, 100, 200 et 600mg

Posologie: A partir de 3 ans : 6-20ml/prise 1f/J Max : 600mg=40ml/j=40kg

Métabolisme et Elimination: métabolisé au niveau du foie par le cytochrome p et éliminé à 80 % par le rein. L'absorption digestive est supérieure à 50-60 %.

Demi-vie plasmatique: 55 heures

Effets secondaires: troubles neuropsychiques (vertiges, insomnies, troubles du sommeil, céphalées troubles de la concentration), risque d'intolérance cutanée avec rash, hépato toxicité

Contre-indications: hypersensibilité, affection hépatique sévère,

6.3.3. Les inhibiteurs de protéase (IP)

La demi-vie des IP est courte (2-9 heures). L'élimination est intestinale (ce qui explique une faible biodisponibilité pour certains) et hépatique par les cytochromes p - 45 03A (cyp3A)

La Rifampicine est contre-indiquée avec les IP

Ritonavir (RTV): Norvir

Présentation: capsule a 100 mg, solution buvable 600 mg/7,5 ml,

Suspension orale a 100 mg/1,25ml (solution alcoolique)

Conservation 30 jours à la température < 25⁰

Posologie: 600 mg, deux fois par jour à atteindre progressivement en 15 jours si possible au cours du repas

L'absorption: est de 80 %

Demi-vie plasmatique: 5 heures

Effets secondaires: nausées, vomissements, douleurs abdominale, anorexie, agueusie, neuropathies périphériques, érythème, lipodystrophie, augmentation des transaminases, lipide augmente, diabète.

Contre-indications: hypersensibilité, insuffisance hépatique sévère.

Lopinavir/Ritonavir(LPV/r) : Kaletra

Présentation: Gélules à 133,3 mg de Lopinavir + 33 mg de Ritonavir

Sirop 80mg + 20mg/ml

Posologie: A partir de 6 mois

$225 \text{ mg/m}^2 \text{ (LPV) / } 57,5 \text{ mg/m}^2 \text{ (r) } \times 2 \text{ /j}$

7 à 15kg : 12mg+3mg/kg x 2/j

15 à 40kg : 10mg+2,5mg/kg x 2/j

> 40 kg : Dose maximum: 400mg+100mg(5ml) x 2/j

3 gél ou 5 ml x 2/j

La biodisponibilité du Lopinavir seul est basse 25 %

Effets secondaires

- troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales)

- hypercholestérolémie, hypertriglyceridemie, les dyslipidemies semblent plus fréquentes et plus sévères lors de l'utilisation du Lopinavir qu'avec les autres IP.

- Les associations d'antirétroviraux

Combivir (AZT 300 mg + 3TC 150 mg) en comprimé; >13 ans ou >=35kg

Trizivir (AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ABC 300 mg) en comprimé

INDICATIONS DES ANTIRETROVIRAUX CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT (5)

1. Enfants de moins de 3 ans

L'option thérapeutique préférée en première ligne est une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur de protéase (IP)

Le régime préférentiel: 2 INTI + 1IP

Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Kaletra (LPV/r)

Le régime alternatif sera 2INTI + 1INNTI :

Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

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

NB : En cas d'indéfectabilité après une période sous IP, celui-ci pourra être remplacé par la Névirapine

2. Enfants âgés de 3 ans à 10 ans et les adolescents de moins de 35 Kg

L'option thérapeutique préférée en première ligne est une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Le schéma préférentiel en première ligne :

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles:

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

Le traitement des adolescents de plus de 35 Kg est celui de l'adulte.

En cas de contre-indication ou de toxicité à une molécule du schéma préférentiel de première ligne, on substituera la molécule incriminée par une autre molécule.

Substitution en cas de toxicité ou de contre-indication

ARV 1ère ligne	TOXICITE LA PLUS FREQUENTE	CHANGEMENT
ABC	Réaction hypersensibilité	AZT ou TDF
AZT	Anémie sévère ou neutropénie Acidose lactique Intolérance gastro-intestinale sévère	ABC ou TDF
TDF	Acidose lactique Stéatose hépatique Déméralisation osseuse	ABC ou AZT
EFV	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère Téatogénicité (adolescente au 1er trimestre de grossesse ou en âge de procréer sans contraception adéquate)	NVP, Ou IP si intolérance NVP
NVP	Hépatite Réaction d'hypersensibilité Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	EFV Ne pas donner EFV, Préférer IP boosté A défaut 3 INTI

Eviter l'AZT en cas d'anémie sévère (<7.5 g/dl) et/ou de neutropénie sévère (<500 /mm³)

6.4. Indications du traitement antirétroviral (5)

L'initiation précoce du traitement ARV est recommandée.

Nourrissons :

Initier le traitement ARV chez tous les nourrissons infectés diagnostiqués dans la 1ère année de vie, quel que soit le taux de CD4 ou le stade clinique OMS.

Enfants :

Initier le traitement ARV chez tous les enfants infectés âgés de moins de cinq ans, quel que soit le taux de CD4 ou le stade clinique OMS.

Initier le traitement ARV chez tous les enfants infectés âgés de 5 ans et plus avec un nombre de CD4 ≤ 500 /mm³ (comme chez l'adulte) quel que soit le stade clinique OMS.

Initier le traitement ARV chez tous les enfants infectés avec un stade clinique OMS 3 et 4 quel que soit le taux ou le nombre de CD4.

Initier le traitement ARV chez tout enfant âgé de moins de 18 mois avec un diagnostic clinique présomptif d'infection à VIH et une sérologie positive (si les tests virologiques ne sont pas disponibles).

7. Effets indésirables du traitement antirétroviral

La prise en charge des enfants infectés par le VIH fait appel aux ARV, qui constituent actuellement le seul espoir pour les PVVIH. Malgré l'efficacité de ce traitement, les ARV s'avèrent fortement toxiques et produisent divers effets indésirables d'intensité variable.

Les expériences de médicaments ARV dispensées aux patients se sont multipliées et les effets secondaires répertoriés selon les médicaments sont les suivants (30):

Zidovudine :

La principale toxicité est hématologique, il s'agit de l'anémie et de la neutropénie. Elle est dose-dépendante et s'observe surtout aux stades avancés de la maladie, lorsque le taux de lymphocytes T CD4⁺ est bas (< 100 /mm³) ou lorsqu'il existe une anémie et /ou une neutropénie initiale.

Une myopathie particulière due à l'inhibition de la réplication de l'ADN mitochondrial survient chez 6 à 18 % des patients ayant reçu de l'AZT pendant plus de 6 à 12 mois. Cette myopathie est cliniquement muette. Lorsqu'elle se manifeste, il s'agit de myalgies d'effort, de faiblesse inhabituelle et/ou d'une fonte musculaire progressive qui prédomine à la racine des membres. Dans ce cas le taux de créatine-kinase s'élève mais l'exercice physique peut être aussi responsable de cette élévation. Donc ce n'est que lorsque nous constatons une rémission complète à l'arrêt de l'AZT, après 4 à 6 semaines de traitement qu'il faut incriminer l'AZT comme étant responsable de cette myopathie.

Des nausées s'observent surtout au début du traitement.

Une hyperpigmentation de la peau et surtout des ongles en rayures est observée parfois.

Les effets tels que les céphalées et l'insomnie ont été rapportés.

Didanosine :

Sa toxicité hématologique est minime. Une neuropathie périphérique survient chez 9% patients ; elle est plus fréquente sous fortes doses et est liée aux doses cumulées. Paresthésies, crampes, faiblesse musculaire, et douleurs des membres inférieurs s'observent plus souvent chez des patients qui ont des antécédents de ce type. Pour obtenir une régression complète de ces signes, il faut arrêter la didanosine. Il est parfois difficile distinguer la neuropathie induite par la didanosine des autres neuropathies dues au VIH ou CMV, et qui surviennent aux stades avancés de la maladie.

Une pancréatite survient chez 5 à 10% des patients, allant d'anomalies biologiques isolées à la forme typique, qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Les patients présentant des antécédents de pancréatite aiguë ou qui présentent une atteinte rénale y sont particulièrement exposés. L'amyplasémie doit être surveillée pendant le traitement. Les élévations minimales en l'absence de signes cliniques n'impliquent pas un arrêt automatique de traitement, d'autant que les macroamyplasémies sont fréquentes chez les patients infectés par le VIH. Le dosage de la lipémie est un critère biologique de pancréatite plus spécifique que l'amyplasémie.

Une hyperuricémie est banale, sans conséquences cliniques.

Les inconforts digestifs tels que la xérostomie, la diarrhée, les ballonnements et les crampes abdominales sont fréquents.

Lamivudine :

L'asthénie, les nausées et une élévation des transaminases sont rares et peu sévères. Il est rare qu'ils conduisent à un arrêt du traitement.

Abacavir :

Des réactions hypersensibilité surviennent dans 3-5% des cas dans les 6 premières semaines. Leur survenue impose l'arrêt définitif de l'ABC.

Les symptômes les plus fréquents sont : fièvre, éruption cutanée, signes digestifs, signes généraux à type de sensation de malaise et d'asthénie intense. Des manifestations respiratoires (dyspnée, toux, pharyngite) peuvent survenir alors que les signes de bronchospasme sont exceptionnels.

Il ne faut jamais réintroduire ABC après son arrêt, car plusieurs décès sont survenus tous lors de la réintroduction du médicament au décours de manifestations d'hypersensibilité.

Nevirapine :

Les effets secondaires principaux sont la survenue d'un rash (environ 10-15%), habituellement modéré, limité, apparaissant au cours des deux premières semaines de traitement. En cas de rash, la posologie ne doit pas être augmentée, et le traitement doit même être arrêté s'il existe des signes de sévérité tels que fièvre élevée, atteinte muqueuse, atteinte cutanée extensive ; des cas de cytolysse hépatique ont également été rapportés. Dans environ la moitié des cas, le rash peut disparaître spontanément sans qu'il soit besoin d'arrêter le traitement. Des formes graves de toxidermie, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell ont été observées. Des allergies croisées peuvent survenir entre EFV et NVP.

Efavirenz :

Chez 50 à 80% des patients sont observés des troubles neuropsychologiques ou de troubles du sommeil (rêves actifs, cauchemars, hypersomnie ou troubles de l'endormissement, vertiges, sensation d'ébriété, troubles de la concentration). Ces troubles durent en moyenne 1 à 2 semaines et régressent spontanément; leur persistance, la survenue ou l'accentuation d'un tableau dépressif peuvent cependant conduire à l'arrêt du traitement.

Des rashes cutanés sont observés dans 20-30% des cas dans les 10 à 15 jours suivant l'initiation du traitement.

Les patients présentant une éruption modérée peuvent conserver l'EFV ; mais il faut l'interrompre en cas d'éruption sévère (3 à 5% des cas) avec atteinte muqueuse, ulcération, ou en cas de persistance de l'éruption après plusieurs jours.

Ritonavir :

Les effets secondaires surviennent principalement à pleine dose, qui n'est plus utilisée actuellement :

- troubles gastro-intestinaux
- neuropathie périphérique sensitive et paresthésie péri-buccale ;
- vasodilatation, érythème, pharyngite ;
- asthénie ;
- céphalées
- élévation des transaminases (3 à 15% des cas avec l'association ritonavir+saquinavir suivant le dosage) ;
- hématome et hémarthrose (chez les hémophiles) ;
- hypertriglycémie (2 à 8% des cas)
- intolérance au glucose ;
- hypercholestérolémie (**2% des cas**).

Lopinavir :

Les effets secondaires sont :

- douleurs abdominales (6 à 13% des cas) ;
- diarrhée (12 à 25% des cas)
- nausées, vomissements (6 à 30% des cas)
- hypercholestérolémie ;
- hypertriglycémie ;

Les dyslipidémies semblent plus fréquentes et plus sévères avec le lopinavir qu'avec les autres IP.

IV. METHODOLOGIE

1. Cadre de l'étude :

Notre étude s'est déroulée à Bamako, capitale de la République du Mali. Le site ayant abrité notre étude est le centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako qui occupe le niveau 2 de la pyramide sanitaire au Mali. Il comprend en son sein sept services médicaux et seize unités dont celle de l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils pour les personnes vivant avec le VIH et le SIDA (USAC/PVVIH). Cette unité a été créée le 25 juillet 2006. Son objectif est d'assurer la prise en charge globale des personnes vivant avec le VIH et le SIDA.

1-1. Situation géographique du cadre de l'étude

Le centre de santé de référence de la commune V a été créé en 1993. Il est situé sur la rive droite du fleuve Niger. La commune V est limitée au Nord-ouest par le fleuve, à l'Est par la commune VI et au Sud-ouest par la commune de Kalaban-Koro (cercle de Kati). Elle couvre une superficie de 41 km² pour 252797 habitants. Comme infrastructures sanitaires, cette commune comporte en plus du centre de santé de référence, onze centres de santé communautaires (CSCOM) opérationnels.

1-2. Organisation de l'unité

L'USAC de la commune V est constituée de deux salles de consultation, d'un secrétariat, d'une salle de prélèvement, d'une salle de conseils, d'un magasin et d'une pharmacie communautaire. En annexe il existe un hangar qui abrite les groupes de parole et l'activité culinaire; et un hangar qui fait office de salle d'attente.

Le personnel est composé de :

- deux (2) médecins, le coordinateur et son assistant
- un (1) pharmacien,
- deux (2) infirmiers,
- deux (2) CPS dont une fait office de personnel d'accueil,
- un (1) manœuvre,
- un (1) chauffeur,

2. Type d'étude :

Nous avons fait une étude descriptive rétrospective (recueil des données des malades à partir des bases de données informatisées du centre) et prospective (recueil des données auprès des malades avec l'aide des questionnaires préétablis).

3. Période d'étude :

Notre étude à été réalisée sur une période de trois mois (Mai, Juin et Juillet 2014)

4. Population d'étude :

La population était composée de tous les patients de 0 à 14 ans sous traitement ARV depuis au moins 6 mois au moment de l'inclusion.

4.1. Critères d'inclusion

- Patient âgé de 0 à 14 ans ayant aux moins 6 mois de traitement sous ARV et qui a initié son traitement à l'USAC commune V, présence d'effets indésirables après initiatives du traitement ARV.

4.2. Critères de non inclusion

- Tout patient n'ayant pas 6 mois de traitement ARV;
- Patient ayant initié son traitement dans une autre structure
- Tout patient perdu de vue

- Tout patient transféré.
- Tout patient n'acceptant pas de participer à l'étude

5. Techniques d'études et collecte des données

5.1. Échantillonnage:

L'échantillonnage sera exhaustif et portera sur tous les patients âgés de 0 à 14 ans suivis pendant au moins 6 mois de traitement et qui venaient à l'USAC pour leur rendez-vous de traitement, et dont les parents ou les tuteurs légaux acceptent de répondre au questionnaire.

5.1.1. Taille d'échantillon:

Nous avons suivie 146 enfants réguliers depuis 6 mois à l'USAC de la commune V.

5.1.2. Collecte des données :

Le recueil de données sur les effets secondaires s'est basé principalement sur les informations recueillies auprès des parents des malades et leurs bilans biologiques qui venaient à l'USAC pour leur rendez-vous de dispensation des ARV. Des entretiens individuels semi structurés seraient donc conduits à l'aide d'un questionnaire (annexe).

Les données seront recueillies à partir du fichier informatisé d'utilisation des ARV de la pharmacie de l'USAC et des dossiers de suivi des patients. Ces données seront reportées sur les fiches d'enquête individuelles et complétées par l'entrevue du patient.

Les données sociodémographiques seront vérifiées avant de commencer l'entrevue avec les parents des malades.

Les données biologiques (taux des CD4 et charge virale) recueillies à partir de bases de données informatisées de l'USAC seront servi pour l'évaluation de l'évolution biologique des malades. Des paramètres cliniques tels que le poids, l'état clinique et le stade OMS seront servi à l'évaluation de l'évolution clinique ainsi la mesure du poids corporel.

- **Les effets indésirables :**

L'effet indésirable désigne 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 (31).

Dans notre travail, l'EI correspond 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.

Nous avons utilisé la **méthode de graduation** selon l'OMS des effets indésirables des médicaments pour évaluer la toxicité liée aux ARV et le score

- **Certain:** un évènement clinique ou biologique, survenant dans un délai compatible avec la prise du médicament, ne pouvant • être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. La régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament (déchallenge). L'évènement doit • être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une ré-administration si nécessaire.

- **Probable**: un événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament (déchallenge). L'information sur la ré-administration (rechallenge) n'est pas nécessaire pour répondre à la définition.
- **Possible**: un événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise du médicament, pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire.
- **Improbable**: le délai d'apparition de l'évènement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable. Par ailleurs, l'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique est à l'origine d'une explication plausible.
- **Conditionnelle / non classée**: un événement clinique ou biologique rapporté comme étant un effet indésirable, nécessitant plus d'informations pour être imputé ou bien les données supplémentaires sont à l'étude.
- **Non évaluable /non classée**: une notification suggérant un effet indésirable qui ne peut être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires, et qui ne peuvent être ni complétées ni vérifiées.

6. Aspects éthiques:

L'assentiment éclairé des parents des enfants ou ceux qui en ont leur garde a été obtenu pour chaque individu (il est expliqué clairement à tous les parents ou personnes ayant la garde de l'enfant qu'aucune somme ne leur sera donnée et que leur participation est libre et volontaire, mais aussi que les informations recueillies seront soutenues et présentées publiquement devant les maîtres de la faculté et cela dans la plus grande confidentialité).

V. RESULTATS

Les tableaux et figures ci-dessous correspondent à nos résultats descriptifs de façon générale et spécifique.

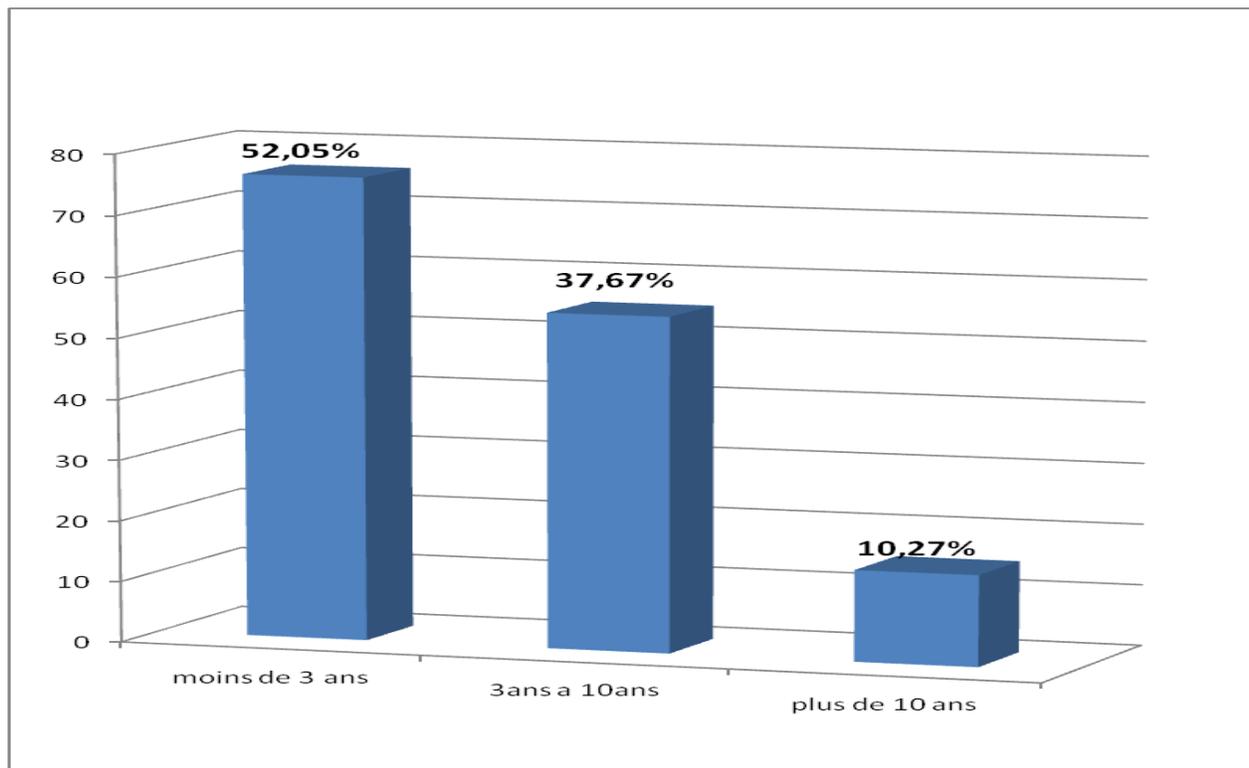


Figure 1: Répartition des patients selon la tranche d'âge

Les enfants de moins de 3 ans étaient les plus représentés (52,05%, N=146) dans les tranches d'âge

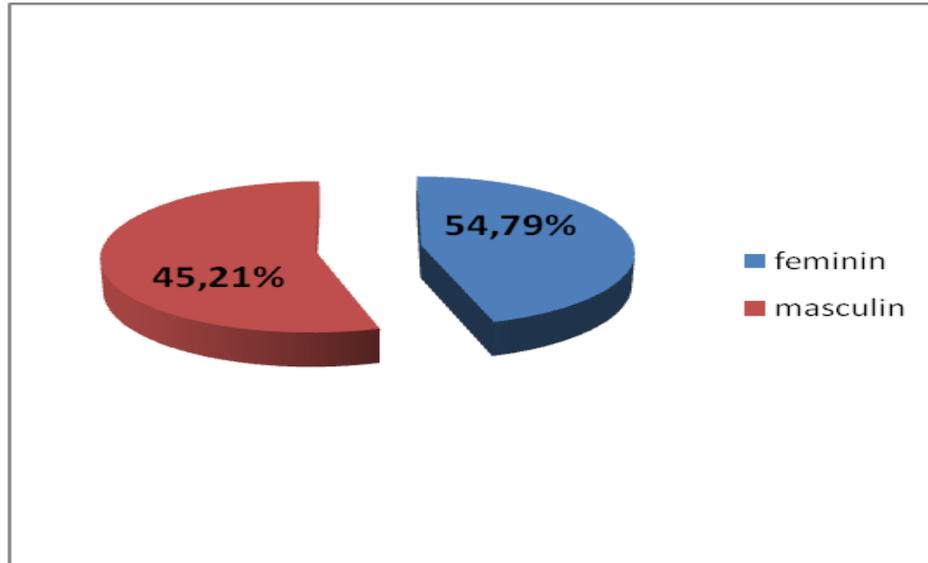


Figure 2: Répartition des patients selon le sexe

La majorité de nos sujets était de sexe masculin avec 57,79 % (N= 146).

Tableau I: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et du sexe

Sexe \ Age	Féminin		Masculin		Total
	N	%	N	%	
< 3 ans	34	44.7	42	55.3	76
3 – 10 ans	26	47.3	29	52.7	55
> 10 ans	6	40.0	9	60.0	15
Total	66	45.2	80	54.8	146

$\text{Khi}^2 = 0.2657$, ddl=2, P=0,88

Nous avons observé qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la répartition du sexe ($\text{Chi}^2 = 0.2657$, ddl = 2, P=0,88) en fonction des tranches d'âge.

Tableau II : Répartition des patients en fonction du taux de CD4

Taux de CD4	Fréquence	Pour cent
≤350	76	52.05
350 et plus	70	47.94
Total	146	100

Nous avons observé que 52,05 % (N=146) des patients avaient un taux de CD4 inférieur à 350/ cellule /mm³.

Tableau III : Répartition des patients en fonction du taux de CD4 et de la tranche d'âge

Taux de CD4	≤350		> 350		Total
	N	%	N	%	
Tranches d'âge					
< 3 ans	28	36.84	48	63.16	76
3 – 10 ans	36	65.45	19	34.55	55
> 10 ans	12	80.00	3	20.00	15
Total	76	52.05	70	47.95	146

$$\text{Khi}^2 = 15,7 ; \text{ddl} = 2 ; P = 0,00039$$

Nous avons observé qu'il y avait une différence statistiquement significative dans la répartition du taux de CD4 en fonction des tranches d'âge (Chi²= 0.2657, ddl = 2, P=0,88).

Tableau IV : répartition des patients en fonction du schéma thérapeutique et du taux de CD4

Schéma thérapeutique	≤350		>350		Total
	N	%	N	%	
ABC+3TC+Lop/Rit	5	55.56	4	44.44	9
ABC+3TC+NVP	0	0.00	3	100.00	3
AZT+3TC+EFV	2	100.00	0	0.00	2
AZT+3TC+Lop/Rit	14	53.85	12	46.15	26
AZT+3TC+NVP	25	40.98	36	59.02	61
D4T+3TC+Lop/Rit	1	33.33	2	66.67	3
D4T+3TC+NVP	18	62.07	11	37.93	29
DDI+3TC+AZT	1	100.00	0	0.00	1
DDI+3TC+Lop/Rit	1	100.00	0	0.00	1
DDI+3TC+NVP	0	0.00	1	100.00	1
DDI+ABC+Lop/Rit	1	100.00	0	0.00	1
TDF+3TC+EFV	6	100.00	0	0.00	6
TDF+3TC+Lop/Rit	1	100.00	0	0.00	1
TDF+3TC+NVP	1	50.00	1	50.00	2
Total	76	52.05	70	47.95	146

Fisher exact test : P= 0,09375

Notre constat a été qu'il n'y avait pas de différence statistique dans la répartition du schéma thérapeutique en fonction du taux de CD4 (Fisher exact test : P= 0,09375). Le schéma thérapeutique AZT+3TC+NVP était le plus nombreux en fonction du taux de CD4.

Tableau V: Répartition des patients en fonction de la charge viral et du taux de CD4

Charge viral	Taux de CD4 ≤350		Taux de CD4 >350		Total
	N	%	N	%	
≤ à 100 000 copies	3	4.35	66	95.65	69
> à 100 000 copies	73	94.81	4	5.19	77
Total	76	52.05	70	47.95	146

$\text{Khi}^2 = 119,3$; ddl=1 ; $P < 10^{-6}$

Il y avait une différence statistiquement significative ($\text{Chi}^2=119,3$; ddl=1; $P<10^{-6}$) entre le nombre de copie viral plasmatique en fonction du taux de CD4.

Tableau VI : Répartition des patients en fonction du schéma thérapeutique et de la tranche d'âge

Tranches d'âge schéma thérapeutique	< 3 ans		3 - 10ans		> 10ans		Total
	N	%	N	%	N	%	
ABC+3TC+Lop/Rit	5	55.56	2	22.22	2	22.22	9
ABC+3TC+NVP	3	100.00	0	0.00	0	0.00	3
AZT+3TC+EFV	0	0.00	2	100.00	0	0.00	2
AZT+3TC+Lop/Rit	21	80.77	4	15.38	1	3.85	26
AZT+3TC+NVP	35	57.38	23	37.70	3	4.92	61
D4T+3TC+Lop/Rit	2	66.67	1	33.33	0	0.00	3
D4T+3TC+NVP	9	31.03	16	55.17	4	13.79	29
DDI+3TC+AZT	0	0.00	1	100.00	0	0.00	1
DDI+3TC+Lop/Rit	0	0.00	1	100.00	0	0.00	1
DDI+3TC+NVP	1	100.00	0	0.00	0	0.00	1
DDI+ABC+Lop/Rit	0	0.00	0	0.00	1	100.00	1
TDF+3TC+EFV	0	0.00	3	50.00	3	50.00	6
TDF+3TC+Lop/Rit	0	0.00	1	100.00	0	0.00	1
TDF+3TC+NVP	0	0.00	1	50.00	1	50.00	2
Total	76	52.05	55	37.67	15	10.27	146

Le schéma thérapeutique AZT+3TC+NVP était le plus représenté dans les tranches d'âge.

Tableau VII: Répartition des patients en fonction des stades cliniques de la maladie selon l'OMS

stade clinique de la maladie selon l'OMS	N	%
Stade 1	24	16.44
Stade 2	52	35.62
Stade 3	53	36.30
Stade 4	17	11.64
Total	146	100

Nous avons constaté que les stades cliniques OMS II et III de la maladie étaient les plus observés chez de sujets de l'étude avec respectivement 35,62% et 36,30% (N=146).

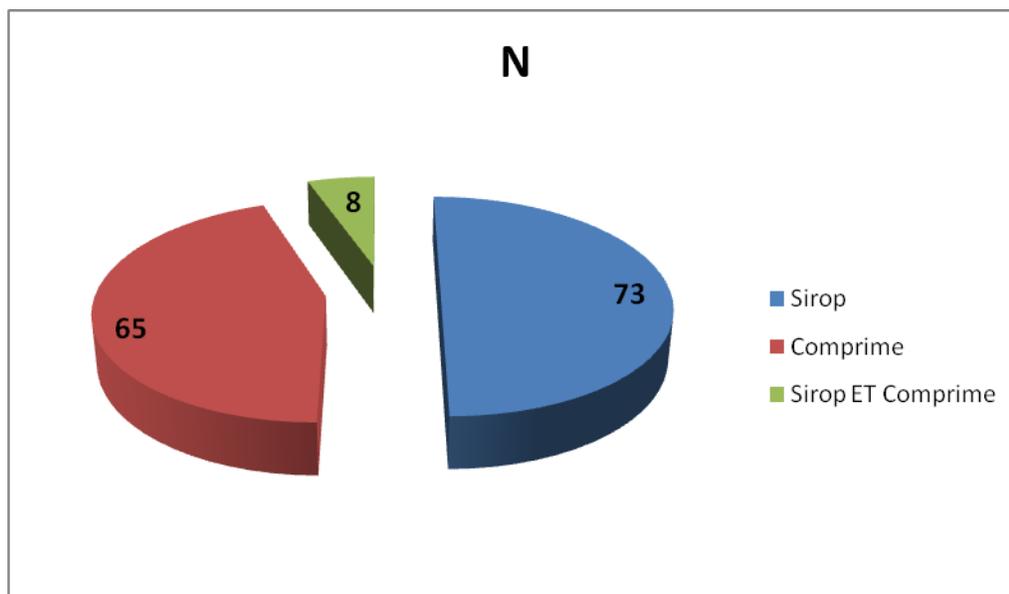


Figure 3 : répartition des patients en fonction du type de molécules utilisées.

La combinaison de sirop et de comprimés a été moins utilisée avec 5,49%.

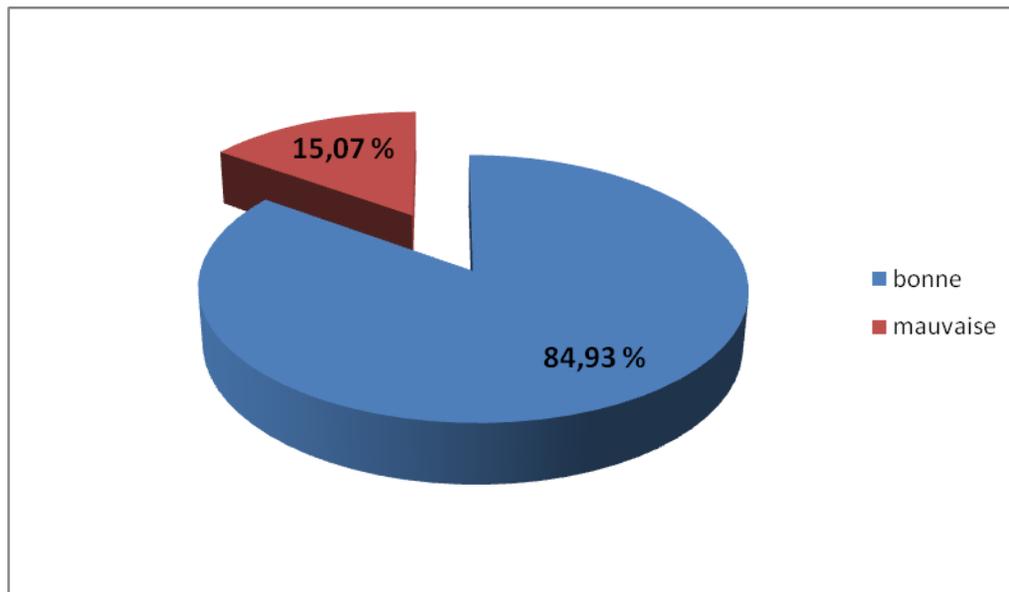


Figure 4 : répartition des patients en fonction de l'observance au traitement
15,0% des patients avaient une mauvaise observance.

Tableau VIII: Répartition des patients selon le traitement prophylactique au cotrimoxazole

Traitement prophylactique au cotrimoxazole	N	%
Oui	114	78.08
Non	32	21.92
Total	146	100

78,08 % (N=146) des patients ont reçu un traitement prophylactique contre les infections opportunistes.

Tableau IX: Répartition des patients selon la classification de l'OMS et les effets secondaires cliniques

Degrés de toxicité	absence	Degré 1	Degré 2	Degré 3
Evénements cliniques	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
allergie cutané	107 (73.28)	14 (9.59)	22 (15.1)	3 (2.05)
toxicité cutané	97 (66.43)	15 (10.27)	31 (21.23)	3 (2.054)
Bronchospasmes	82 (56.16)	4 (2.73)	58 (39.72)	2 (1.36)
Nausée	143 (97.94)	2 (1.36)	1 (0.68)	0 (0)
Vomissement	123 (84.24)	3 (2.055)	20 (13.69)	0 (0.0)
Dysphagie	122 (83.56)	21 (14.38)	3 (2.05)	0 (0.0)
Diarrhée	117 (80.13)	1 (0.68)	26 (17.8)	2 (1.36)
Troubles Cérébelleux	144 (98.63)	1 (0.68)	1 (0.68)	0 (0.0)
Troubles de l'humeur	141 (96.57)	1 (0.68)	4 (2.73)	0 (0.0)
Paresthésies	144 (98.63)	0 (0.0)	2 (1.36)	0 (0.0)
Myalgies	144 (98.63)	0 (0.0)	2 (1.36)	0 (0.0)
Céphalées	129 (88.35)	2 (1.36)	14 (9.58)	1 (0.68)
Fièvres	106 (72.6)	6 (4.1)	31 (21.23)	3 (2.05)
Hémorragie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

P < 10-3

Les effets secondaires cliniques étaient absents chez environ 80 % des patients. Il y avait une différence statistiquement significative entre les degrés de toxicité et les effets secondaires clinique (Fisher exact test P < 10-3). La toxicité de degré 2 était la plus fréquente au cours des différents événements cliniques.

Tableau X : Répartition des patients selon la classification de l'OMS et les effets secondaires biologiques

Degrés de toxicité	degré 0	degré 1	degré 2	degré 3	degré 4
Evénements					
biologique	N (%)				
Taux d'hémoglobines	42 (28.76)	43 (29.45)	30 (20.54)	14 (9.58)	17 (11.64)
Leucocytes	94 (64.38)	22 (15.06)	12 (8.21)	16 (10.95)	2 (1.36)
Neutrophiles	121 (82.87)	15 (10.27)	4 (2.73)	6 (4.1)	0 (0.0)
Plaquettes	99 (67.8)	13 (8.9)	9 (6.16)	21 (14.38)	4 (2.73)
Transaminases	128 (87.67)	8 (5.47)	8 (5.47)	2 (1.36)	0 (0.0)
Créatinémie	126 (86.3)	9 (6.16)	8 (5.47)	3 (2.05)	0 (0.0)
Hypoglycémie	117 (80.13)	23 (15.75)	5 (3.42)	1 (0.684)	0 (0.0)
Hyperglycémie	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Les effets secondaires biologiques étaient absents chez environ 20 % des patients.

Il y avait une différence statistiquement significative entre les degrés de toxicité et les événements biologique (Fisher exact test $P < 10^{-3}$).

Tableau XI: Répartition des patients en fonction des schémas thérapeutiques

schémas thérapeutiques	Fréquence	Pour cent
2 INTR+1 INNTR	99	67.80
2 INTR+1 IP	47	32.19
Total	146	100

Le 2 INTR+1 INNTR fut le schéma thérapeutique le plus utilisé (67,80 %, N=147).

Tableau XII : Répartition des patients en fonction des effets indésirables de type 'allergies cutanées' et schémas thérapeutiques

Allergie cutané Schémas thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Degré 3		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	67	68.36	11	11.22	18	18.37	3	3.06	99
2 INTR+1 IP	40	85.11	3	6.38	4	8.51	0	0	47
Total	107	73.29	14	9.59	22	15.07	3	2.05	146

Dans les schémas thérapeutiques composés de 2 INTR+1 INNTR, les allergies cutanées ont été les plus marquées dont 3,06% de cas sévères, contrairement aux schémas composés de 2 INTR+1IP où il ya pas de toxicités cutanées.

Tableau XIII : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'toxicités cutanées' et schémas thérapeutiques

Toxicité cutané Schémas thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Degré 3		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	61	61.61	9	9.18	27	27.55	2	2.04	99
2 INTR+1 IP	36	76.60	6	12.77	4	8.51	1	2.13	47
Total	97	66.44	15	10.27	31	21.23	3	2.05	146

Dans le schéma thérapeutique composé de 2 INTR+1 INNTR, la toxicité cutanée a été la plus marquée dont 2,04 % de cas sévère. Par contre dans le schéma composé de 2INTR+1 IP elle est moins marquée mais nous observons 2,13% de cas sévères.

Tableau XIV : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'bronchospasmes' et schémas thérapeutiques

Bronchospasmes Schémas thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Degré 3		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	55	56.12	3	3.06	40	40.40	1	1.02	99
2 INTR+1 IP	27	57.45	1	2.13	18	38.30	1	2.13	47
Total	82	56.16	4	2.74	58	39.73	2	1.37	146

Les différents degrés des effets indésirables de type bronchospasme ont été les plus marqués dans le schéma thérapeutique 2 INTR+1 INNTR dont 40,40% de cas modérés et 1,02% de cas sévères.

Tableau XV : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'nausées' et schémas thérapeutiques

Nausée Schémas thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Total
	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	97	97.97	1	1.02	1	1.02	99
2 INTR+1 IP	46	97.87	1	2.13	0	0.00	47
Total	143	97.95	2	1.37	1	0.68	146

Nous n'avons pas enregistré de cas de nausée sévère dans aucun des schémas thérapeutiques. Par contre 1,02 % de cas de nausée modéré fut enregistré dans le schémas thérapeutique 2 INTR+1 INNTR.

Tableau XVI : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'dysphagies' et schémas thérapeutiques

Dysphagie Schémas thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Total
	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	86	86.86	12	12.24	1	1.02	99
2 INTR+1 IP	36	76.60	9	19.15	2	4.26	47
Total	122	83.56	21	14.38	3	2.05	146

Nous n'avons pas enregistré de cas de dysphagie sévère dans aucun des schémas thérapeutiques.

Tableau XVII : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'diarrhées' et schémas thérapeutiques

Diarrhée Schémas Thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Degré 3		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	80	80.80	1	1.02	17	17.35	1	1.02	99
2 INTR+1 IP	37	78.72	0	0.00	9	19.15	1	2.13	47
Total	117	80.14	1	0.68	26	17.81	2	1.37	146

2,13% de cas sévère de nausées ont été enregistrés dans le schéma 2INTR+1 IP.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'trouble cérébelleux' et schémas thérapeutiques

Schémas thérapeutiques	Trouble cérébelleux		absent		Degré 1		Degré 2		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	97	97.97	1	1.02	1	1.02	99		
2 INTR+1 IP	47	100.00	0	0.00	0	0.00	47		
Total	144	98.63	1	0.68	1	0.68	146		

Aucun cas de trouble cérébelleux n'a été enregistré dans le schéma thérapeutique 2INTR+1IP. Par contre nous avons enregistré quelques effets indésirables moins sévères dans les schémas 2INTR+1INNTR.

Tableau XIX : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'troubles de l'humeur' et schémas thérapeutiques

Schémas thérapeutiques	Troubles de l'humeur		absent		Degré 1		Degré 2		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	95	95.95	1	1.02	3	3.06	99		
2 INTR+1 IP	46	97.87	0	0.00	1	2.13	47		
Total	141	96.58	1	0.68	4	2.74	146		

Dans le schéma thérapeutique 2 INTR+1 INNTR les troubles de l'humeur ont été les plus marqués dont 3,06% de cas modérés.

Tableau XX : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'paresthésies' et schémas thérapeutiques

Paresthésies Schémas thérapeutiques	absent		Degré 2		Total
	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	97	98.98	2	2.02	99
2 INTR+1 IP	47	100.00	0	0.00	47
Total	144	98.63	2	1.37	146

La paresthésie est exclusivement retrouvée dans le schéma thérapeutique 2 INTR+1 INNTR.

Tableau XXI : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'myalgies' et schémas thérapeutiques

Myalgies Schéma thérapeutiques	absent		Degré 2		Total
	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	97	98.984	2	2.02	99
2 INTR+1 IP	47	100	0	0	47
Total	144	98.63	2	1.37	146

Nous avons enregistré 2 cas de myalgie modéré dans le schéma thérapeutique 2 INTR+1 INNTR.

Tableau XXII : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'céphalées' et schémas thérapeutiques

Céphalées Schémas Thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Degré 3		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	84	85.71	2	2.04	12	12.12	1	1.02	99
2 INTR+1 IP	45	95.74	0	0.00	2	4.26	0	0.00	47
Total	129	88.36	2	1.37	14	9.59	1	0.68	146

Les différents degrés de céphalées ont été les plus marqués dans le schéma thérapeutique 2 INTR+1 INNTR dont 1,02 % (n=98) de cas sévère.

Tableau XXIII : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'fièvres' et schémas thérapeutiques

Fièvres Schémas thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Degré 3		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	66	67.35	6	6.12	26	26.26	1	1.02	99
2 INTR+1 IP	40	85.11	0	0.00	5	10.64	2	4.26	47
Total	106	72.60	6	4.11	31	21.23	3	2.05	146

La fièvre a été observée dans tous les schémas thérapeutiques.

Tableau XXIV : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'Anémie' et des schémas thérapeutiques

Anémie Schémas Thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Degré 3		Degré 4		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	28	28.57	33	33.67	19	19.39	10	9.09	9	8.16	99
2 INTR+1 IP	14	29.79	10	21.28	11	23.40	4	8.51	8	17.02	47
Total	42	28.77	43	29.45	30	20.55	14	9.59	17	11.64	146

L'anémie de degré 4 a été observée dans tous les schémas thérapeutiques ; soit 17,16% des patients sous le schéma 2 INTR+1IP et 8,16% des patients sous 2INTR+1INNTR.

Tableau XXV : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'Leucopénie' et schémas thérapeutiques

Leucopénie Schémas thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Degré 3		Degré 4		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	61	62.24	19	19.39	10	10.20	7	7.07	2	2.04	99
2 INTR+1 IP	33	70.21	3	6.38	2	4.26	9	19.15	0	0	47
Total	94	64.38	22	15.07	12	8.22	16	10.96	2	1.37	146

La leucopénie de degré 4 a été observée dans tous les schémas thérapeutiques.

Tableau XXVI : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'Neutropénie' et schémas thérapeutiques

Neutropénie Schémas thérapeutiques	absent		Degré 1		Degré 2		Degré 3		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	83	84.69	13	13.13	0	0.00	3	3.06	99
2 INTR+1 IP	38	80.85	2	4.26	4	8.51	3	6.38	47
Total	121	82.88	15	10.27	4	2.74	6	4.11	146

La neutropénie de grade 1 est observée dans tous les schémas thérapeutiques.

Toutefois, aucun cas de menace vital (degré 4) ne fut enregistré.

Tableau XXVII : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'Thrombopénie' et schémas thérapeutiques

Thrombopénie Schémas thérapeutiques	degré 0		degré 1		degré 2		degré 3		degré 4		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	66	67.35	11	11.11	8	8.16	12	12.24	2	2.04	99
2 INTR+1 IP	33	70.21	2	4.26	1	2.13	9	19.15	2	4.26	47
Total	99	67.81	13	8.90	9	6.16	21	14.38	4	2.74	146

Les différents degrés de thrombopénie sont enregistrés dans les schémas 2 INTR+1 INNTR et 2 INTR+1 IP.

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'hypertransaminasémie' et des schémas thérapeutiques

Hypertransaminasémie Schémas thérapeutiques	degré 0		degré 1		degré 2		degré 3		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	89	89.89	7	7.14	2	2.04	1	1.02	99
2 INTR+1 IP	39	82.98	1	2.13	6	12.77	1	2.13	47
Total	128	87.67	8	5.48	8	5.48	2	1.37	146

Nous n'avons pas enregistré de menace vitale hépatique liée à la prise des antirétroviraux.

Tableau XXIX : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'hyper créatininémie' et schémas thérapeutiques

Hyper créatininémie schémas thérapeutiques	degré 0		degré 1		degré 2		degré 3		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	87	87.87	7	7.14	3	3.06	2	2.04	99
2 INTR+1 IP	39	82.98	2	4.26	5	10.64	1	2.13	47
Total	126	86.30	9	6.16	8	5.48	3	2.05	146

Nous n'avons pas enregistré de menace vitale rénale liée à la prise des antirétroviraux.

Tableau XXX : Répartition des patients selon les effets indésirables de type 'hypoglycémie' et schémas thérapeutiques

Schémas thérapeutiques	Hypoglycémie degré 0		degré 1		degré 2		degré 3		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2 INTR+1 INNTR	76	77.55	19	19.19	3	3.06	1	1.02	99
2 INTR+1 IP	41	87.23	4	8.51	2	4.26	0	0.00	47
Total	117	80.14	23	15.75	5	3.42	1	0.68	146

Il n'y avait pas de menace vitale dans aucun des schémas thérapeutiques.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Au cours de notre étude nous avons enregistré 146 enfants sous traitement ARV. Le but de l'étude était d'évaluer les effets indésirables liés à la prise des antirétroviraux chez les enfants infectés par le VIH à l'USAC commune V.

1. Difficultés rencontrées :

Quelques insuffisances ont été observées:

- Souvent des changements fréquents de protocole thérapeutique liés à des ruptures de stock de médicament.
- Irrégularités des enfants sous ARV.
- Les dossiers étaient incomplets
- Les moyens d'évaluation dont nous disposions étaient insuffisants

Au terme de cette étude, nous avons obtenu les données suivantes :

2. Données sociodémographiques

- **Sexe :** Le sexe masculin était le plus représenté avec 57,79 % (N= 146) que le sexe féminin 45,21% avec un sexe ratio en faveur du sexe masculin. Cette prédominance masculine a été retrouvée par de nombreux auteurs(32) (33) (34).
- **Age :** les tranches d'âge les plus représentés étaient les moins de 3 ans soit 52,05%, N=146 des cas. Ces résultats sont superposables à ceux de KOMME(33), KOUMAKPAI et al(35) et KOFFI (32). AYEVA en 2003 (36) a trouvé une représentation plus importante des enfants de 5-9 ans. Cette différence s'explique certainement par un diagnostic et une prise en charge tardifs.

- Le taux de CD4 et la charge virale plasmatique :

Le dosage du taux de CD4 est systématique dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH. Il permet de déterminer le statut immunitaire. Nous avons repartit notre sujet d'étude selon que le taux de CD4 soit ≤ 350 ou > 350 Cellules/mm³. Nous avons observé que 52,05 % (N=146) des sujets d'étude avaient un taux de CD4 inférieur à 350 Cellules/mm³ et 47,94% (N=146) avait un taux de CD4 supérieure à 350 Cellules/mm³. Ces résultats sont proches de ceux de Touré D (37).

La charge virale permet de suivre la progression de l'infection au VIH et l'efficacité du traitement.

Soit (94,81%) avait une charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies dans le groupe ayant un taux de CD4 ≤ 350 . Nous avons observé une situation contraire dans le groupe ayant un taux de CD4 > 350 mm³

Ces données témoignent une immunodépression et l'augmentation de la quantité du virus dans le sang conséquence d'un diagnostic très tardif.

- Stade clinique de la Maladie selon OMS

Nous avons constaté que les stades cliniques 2 et 3 de la maladie étaient les plus observés chez les sujets d'étude avec respectivement 35,62% et 36,30% (N=146). Cela explique que la majorité de nos patients étaient symptomatique à l'inclusion ; ce taux est proche de celui de Touré D (37).

3. Traitement en cours

Les patients sur schémas thérapeutiques AZT+3TC+NVP étaient les plus représentés dans les 3 groupes d'âge de traitement avec les moins de 3 ans (57,38%) ; 3ans à 10ans (37,70%) et 10 et plus (4,92%). Ce même résultat était observé dans des nombreuses études faites au Mali notamment chez Diarra Y. (38) au CESAC de Mopti en 2006 et Traoré D. (39).

En Côte d'ivoire, KOFFI (32) dans son étude avait 85,14% d'enfants qui associaient dans leur traitement du nelfinavir et 34,65% de l'efavirenz. Cette différence est due au fait que la névirapine faisait partie du schéma de première intention chez l'enfant et était le seul inhibiteur non nucléosidique que nous utilisons au Mali chez les enfants. Ce schéma était recommandé en première ligne par le protocole national de prise en charge du Mali.

4. Classification OMS des effets secondaires

Les antirétroviraux ne sont pas des médicaments anodins. Ils présentent tous une certaine toxicité pour l'organisme, responsable d'effets indésirables plus ou moins marqués à court, à moyen et à long terme. Ces effets indésirables sont variés, bénins ou graves et diffèrent selon le moment de leur apparition et la classe ou le type de molécule utilisée. Ils peuvent inciter le patient à arrêter le traitement.

4.1. Effets indésirables cliniques:

4.1.1. **Cutané** : La période située après 2 semaines de traitement recensait la majorité des troubles cutanés. L'urticaire localisé était retrouvé dans 15,1% des cas et les macules, papule et desquamation sèche chez 21,23% .

4.1.2. Il est apparu uniquement chez les enfants qui avaient une trithérapie associant la névirapine. En effet, de nombreux auteurs (30) ont identifié la névirapine comme étant responsable des effets indésirables cutané. Une étude (30) a rapporté environ 10-15% de cas des effets indésirables dû à la névirapine.

4.1.3. **Gastro-intestinal** : les troubles digestifs apparaissaient généralement dans les 3 mois qui suivaient la mise sous traitement. Dans notre étude 2 personnes présentaient des nausées avec gêne modéré, limitation de l'alimentation. Nous avons enregistré 13,69% d'épisode modéré de vomissement, supérieure à 3 épisodes par jour ou durée supérieure à une semaine. La dysphagie présentait 14,38% avec des gênes légères, pas de difficulté à avaler. La diarrhée modérée ou persistance, 5 à 7 selles par jour ou diarrhée supérieure à une semaine présentait 17,8%. ZENGUET (40) a obtenu 31,42% de troubles digestifs. MUGABO au Rwanda (41) retrouve la diarrhée dans 21% des cas. KOFFI a obtenu 20,45% de cas de diarrhée (32). La DDI entraîne fréquemment des inconforts digestifs à type de diarrhée (30). Une étude sur le viracept a démontré qu'il était responsable de vomissements et de nausées dans 3% des cas, et de diarrhée dans 16-20% des cas. La DDI a entraîné la pancréatite chez 5 à 10% des patients (30) et KOFFI (32) dans son étude a retrouvé 6,81% de cas de pancréatite. Nous n'avons pas rencontré de pancréatite dans notre étude car nous ne faisons pas de lipasémie, ni d'amylasémie. Nous ne pouvons pas ainsi retrouver l'étiologie des troubles digestifs observés.

4.2. Effets indésirables biologiques:

Les effets indésirables biologiques étaient absents chez environ 20 % des sujets d'étude. Il y avait une différence statistiquement significative des degrés de toxicité dans les événements biologique enregistrés.

De nombreux auteurs (32) (29) ont retrouvé l'anémie parmi les effets indésirables. L'AZT est le principal responsable de l'hémato-toxicité ainsi que la DDI dans une moindre mesure. K.LECOINTRE (42) a démontré dans son étude que sur 53 enfants nés de mères traitées par l'AZT, 7 ont eu une anémie à la naissance ou à l'âge de 1 mois. La mauvaise observance due aux effets indésirables était rencontrée surtout au début du traitement, parce que la majorité des effets indésirables survenait 2-3 semaines après la mise sous ARV.

Face aux effets indésirables, nous avons adopté certaines mesures stratégiques. Après un mois de traitement, nous avons dû remplacer des ARV. Nous avons été obligés d'interrompre momentanément le traitement antirétroviral afin de résoudre le problème que constituait l'effet indésirable.

VII. CONCLUSION

Nous avons fait une étude descriptive transversale. Elle portait sur les effets indésirables liés à la prise des antirétroviraux chez les enfants infectés par le VIH à l'USAC commune V à propos de 146 cas. Il ressort que :

Les enfants ont manifesté des effets indésirables cliniques dans 74,6% des cas. Les effets indésirables biologiques dans 93,8% des cas, les enfants avaient ces effets.

La nature de ces EI était en majorité les troubles digestifs (nausée), les troubles cérébelleux, les paresthésies, les myalgies et l'anémie.

La toxicité de degré 2 était la plus fréquente au cours des effets indésirables cliniques. La toxicité de degré 3 était observée dans les effets secondaire cutanées (3cas) ; dans les allergies (3cas) ; dans les bronchospasmes (2cas) ; dans les diarrhées (2cas) ; dans les céphalées (1cas) ; et dans les fièvres (3cas). La toxicité de degré 4 était surtout observée dans les effets indésirables biologiques au niveau du taux d'hémoglobine (17cas d'anémie).

Le schéma AZT+3TC+NVP était plus incriminé dans les effets indésirables.

Il est primordial d'assurer un suivi régulier des enfants recevant ces ARV, afin de dépister et de traiter les complications associées à ces thérapies.

VIII. RECOMMANDATIONS

AUX AUTORITES SANITAIRES (Ministère de la santé)

- Redynamiser le système de pharmacovigilance du Mali.
- Encourager et étendre la PTME à tous les niveaux de la pyramide sanitaire.
- Pérenniser la politique de subvention des antirétroviraux et l'étendre à la totalité des examens complémentaires.
- Assurer la diversification et la mise à disposition de molécules antirétrovirales dans les sites de prescription accrédités.

AU PERSONNEL MEDICAL

- Sensibiliser les mères au dépistage systématique en vue de la prévention de la transmission verticale et de la prise en charge précoce des enfants nés de mères VIH positif.
- Être particulièrement attentif aux symptômes rapportés par les enfants ou leurs parents au cours du traitement.
- Organiser des séances d'éducatives psychologiques de ceux qui ont la garde des enfants
- Comprendre les malades et être disponible à tout moment afin de les encourager pour une bonne prise en charge.

AUX POPULATIONS

- Ne pas stigmatiser les personnes vivant avec le VIH/SIDA, car la solidarité et l'entraide permettent aux malades de mieux vivre leur maladie.
- Ne pas faiblir face aux effets secondaires du traitement, mais plutôt faire confiance à leurs médecins en rapportant tout signe constaté afin de bénéficier d'une bonne prise charge.
- Se faire dépister volontairement.
- Changement de comportement pour minimiser les risques de transmission.
- Consulter les services spécialisés en cas de séropositivité.

IX. REFERENCES

1. Guyader M., Emerman M., Sonigo P., Clavel F., Montagnier L. et Alizon M. Historique sur le VIH, 1983. [Internet]. [Cité 15 janv 2014]. Disponible sur: www.pasteur.fr/actu./presse/com./dossiers/Sida/découverte.htm
2. OMS | Nouvelles lignes directrices de l'OMS sur les antirétroviraux en 2013 [Internet]. WHO. [Cité 22 oct. 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/15facts/fr/>
3. Pierre-Yves Comtois. Portail VIH / sida du Québec. Disponible sur: <http://pvsq.org/2013/07/actualites-frequence-vih-26-juillet-2014>
4. JC2571_AIDS_by_the_numbers_fr_1.pdf [Internet]. [Cité 2 nov. 2015]. Disponible sur: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2571_AIDS_by_the_numbers_fr_1.pdf
5. MINISTERE DE LA SANTE ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE. Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA [Internet]. [Cité 2 nov. 2015]. Disponible sur: <http://www.aidsspace.org/getDownload.php?id=2158>
6. thérapie antirétrovirale pour les enfants [Internet]. [Cité 2 nov. 2015]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19962fr/s19962fr.pdf>
7. LECLERQ P ROUDIÈRE L VIARD JP. Complication graves du traitement antirétroviral. Réanimation. 2014;13: 238-48.
8. LALLEMAND F. Toxicité des ARV. Press Med. 1999;28:35.
9. BRUNO S. Observance du traitement antirétroviral: GIRARD PM, KATLAMA CH, PIALOUX G, eds. 6^e éd. Paris: Doin; 2004. 315-7 p.
10. BALENG MAAHBERNADETTE. Les effets secondaires des antirétroviraux au service de pédiatrie de l'Hôpital Gabriel Touré [Thèse médecine 05M229]. [Bamako]; 2004.

11. TOURE A. Evaluation de l'observance au traitement antirétroviral chez les enfants de 0 à 15 ans infectés par le VIH à l'ONG WALE de Ségou : à propos de 36 cas [Thèse médecine 10M536]. [Bamako]; 2009.
12. Oumar AA, Diallo K, Dembele JP, et al. Adverse Drug Reactions to Antiretroviral Therapy: Prospective Study in Children in Sikasso (Mali). *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012. 17(4):382-8.
13. Barré-Sinoussi F. Virologie fondamentale de l'infection VIH. In. In: P.M.Girard, Ch.Katlama, G.Pialoux VIH. Paris: Doin Editeurs; 2004. p. 3-6.
14. Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet*. 1996; 348: 31-5.
15. Coffin JM. Structure and classification of retroviruses. In: Levy JA, ed *The Retroviridae*. New York: Plenum; 1996. p. 19-50.
16. Simon F, Mauclore P, Roques P et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and O. *Nature Med*. 1988; 4: 1032-7.
17. Rothe M, Israël N, Barré-Sinoussi F. Mécanismes de la replication virale des VIH. *Médecine Thérapeute*. 1996; 2: 12-8.
18. Levy JA. Acute HIV infection and cells susceptible to HIV infections. In: Levy JA, ed *HIV and the pathogenesis of AIDS*. 2^e éd. Washington DC: ASM press; 1988. p. 75-96.
19. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. Mechanisms of disease: the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1993; 328:327-36.
20. Ram Y ; Ellen G. C. Acquired immunodeficiency syndrome (Human Immunodeficiency Virus). In: Richard EB; Robert MK; Hal B.j Nelson *Text book of Pediatrics*. 16^e éd. W.B. Saunders company; 2001. p. 1022-1032.
21. Mandelbrot L, Tubiana R, Matheron S. Grossesse et infection par le VIH. In: PMGirard, ChKatlama, GPialoux VIH. Paris: Doin Editeurs; 2004. p. 442-443.
22. J-F.Delfraissy (dir). Grossesse. In: Rapport 2004: Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Flammarion; 2004. p. 187.

23. Faria I. Développement pubertaire et comportement sexuel des garçons en milieu scolaire bamakois [Thèse de médecine]. [Bamako]; 1998.
24. S Blanche. L'enfant infecté par le VIH. In: VIH. Edition 2004; p. 463-7.
25. Tardieu M, Le Chenadec J, Persoz L A et al. HIV-1. related encephalopathy in infants compared with children and adults. French Pediatric HIV Infection Study and the SEROCO Group. Neurology 2000. 54: 1089-95.
26. S Blanche. Profil évolutif et suivi de la maladie. In: SBlanche L'infection à VIH de la mère et de l'enfant Médecine-Sciences. Flammarion; 1998. p. 77-87.
27. S Blanche. Infection à VIH chez l'enfant. In: PMGirard, ChKatlama,GPialoux VIH. Paris: Doin Editeurs; 2001. p. 287-299.
28. N. Lapointe, C.Hankins, J.Samson. Aspects cliniques de l'infection à VIH de l'enfant en zone tropicale. In: SIDA Infection à VIH Aspects en zone tropicale Universités Francophones Uref. Ellipses/Aupelf; p. 104-105.
29. Tévi-Bénissan C, Bélec L. Définition du Sida Pédiatrique pour l'Afrique subsaharienne : analyses et critiques des définitions cliniques. TB&VIH. 1995; (2): 25-27.
30. Médicaments antirétroviraux. In: PMGirard, ChKatlama,GPialoux VIH. Paris: Doin Editeurs; 2004. p. 301-321.
31. BENKIRAN R., SOULAYMANI R. Réflexion sur les effets indésirables des médicaments [Internet]. [cité 3 févr 2014]. Disponible sur: www.pharmacies.ma
32. A.M.Timité-Konan, P.Fassinou, L.Adonis-Koffi. Les antirétroviraux chez l'enfant VIH positif en milieu tropical : Un bénéfice certain. In: Lettres à la rédaction /Archives de pédiatrie 10. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS; 2003. p. 831-832.
33. Komme H. Evolution de la séroprévalence du VIH dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de 1999 à 2002 [Thèse de médecine]. [Bamako]; 2004.

34. Dicko f. Profil hématologique des enfants infectés par le VIH suivis au centre de référence pédiatrique national au CHU de Yopougon [Mémoire de CES de Pédiatrie]. [Abidjan]; 2003.
35. Koumakpai S, Dan V, Hazume F A, Ayivi B. Le sida pédiatrique à Cotonou. Notre expérience à propos de 10 cas. Méd. Afri. Noire 1992. 39(7): 510-513.
36. Ayéva-Adam H. Etat nutritionnel des enfants infectés par le VIH et suivis au centre national de prescription des antirétroviraux (ARV) pour les enfants du CHU de Yopougon. Mémoire de CES de pédiatrie. Abidjan; 2003.
37. Touré D. Suivi des enfants sous traitement antirétroviral dans le service de pédiatrie du CHU-GT [Thèse de médecine]. [Bamako]; 2009.
38. Diarra Y. Les changements thérapeutiques chez les patients sous traitements antirétroviraux au CESAC de Mopti de janvier 02006 à décembre 2007 [Thèse de médecine]. [Bamako]; 2006.
39. Traoré D. Suivi de l'observance au traitement des ARV chez les enfants au service de pédiatrie du CHU Gabriel Toué [Thèse de médecine]. [Bamako]; 2006.
40. N'goko-zenguet V. Effets secondaires des antirétroviraux chez les patients vivant avec le VIH suivis à l'Hôpital National du Point G [Thèse de Pharmacie]. [Bamako]; 2004.
41. Mugabo J, Twagirumukiza M. ESTHER Rwanda-Luxembourg. Adherence to HAART among advanced-stage indigent patients. Santé tropicale. Le guide de la médecine et de la santé au Rwanda. [Internet]. [cité 15 Mai 2014]
42. K.Lecointre et coll. Hématotoxicité de l'AZT chez des enfants nés de mères infectées par le VIH. J Pharm Clin. 1997;(16):121-4.

X. ANNEXES

1. Diagramme de gants

Activités	Janvier 2014	Février 2014	Mars 2014	Avril 2014	Mai 2014	Jun 2014	Juillet 2014	Août 2014	Septembre 2014	Octobre 2014	Novembre 2014	Décembre 2014	Janvier 2015	Février 2015	Mars 2015	Avril 2015	Mai 2015	Jun 2015	Juillet 2015	Aout 2015	Septembre 2015	Octobre 2015	Novembre-Décembre	Janvier 2016
Recherche bibliographique	×																							
Rédaction méthodologie		×	×																					
Rédactions générales				×	×																			
Enquête					×	×	×																	
Rédaction thèse								×	×	×	×					×	×	×	×					
Correction				×							×								×	×	×	×	×	
Soutenance																								×

2. Questionnaire sur la tolérance des Antirétroviraux

Consentement éclairé du patient ?? Oui

Age du patient /____/

Sexe /____/ 1-Masculin 2-Féminin

Poids /____/ kg

Taux CD4/____/ Charge Virale Plasmatique /____/

Stade clinique de la Maladie selon OMS /____/

Traitement en cours

Dose nombre de prises par jour

Traitement prophylactique d'infections opportunistes ?? /____/ oui Non

Mesure de l'observance selon les rendez vous /____/ Bonne Mauvaise

Depuis que vous êtes sous le traitement antirétroviral actuel, parmi les symptômes suivants, lesquels présentez-vous de façon habituelle et régulière ?

Classification OMS des effets secondaires cliniques

EVENEMENTS CLINIQUES	TOXICITE DE DEGRE 1 FAIBLE	TOXICITE DE DEGRE 2 MODEREE	TOXICITE DE DEGRE 3 SEVERE	TOXICITE DE DEGRE 4 MENACE VITALE
---------------------------------	---	--	---	--

Cutané

Allergie				
Toxicité cutanée				

Cardiaque

Hypertension				
Hypotension				

Respiratoire

Bronchospasme				
----------------------	--	--	--	--

Gastro-intestinal

Nausées				
Vomissements				
Dysphagie				
Diarrhée				

Neurologique/Neuromusculaire

Cérébelleux				
Humeur				
Paresthésies				
Myalgies				
Céphalées				

Divers

Fièvre				
Hémorragie				

Classification OMS des effets secondaires biologiques

EVENEMENTS BIOLOGIQUES	TOXICITE DE DEGRE 0 NORMAL	TOXICITE DE DEGRE 1 FAIBLE	TOXICITE DE DEGRE 2 MODEREE	TOXICITE DE DEGRE 3 SEVERE	TOXICITE DE DEGRE 4 MENACE VITALE
-----------------------------------	---	---	--	---	--

Hémoglobine g/dl					
Leucocytes					

Neutrophiles					
Plaquettes					

Transaminases ALAT					
-------------------------------	--	--	--	--	--

Créatininémie					
Hypoglycémie mmol/l					
Hyperglycémie mmol/l					

3. FICHE SIGNALETIQUE

Nom : MARIKO

Prénom : Djénébou

Section : Médecine

Titre : Les effets indésirables liés à la prise des antirétroviraux chez les enfants infectés par le VIH à l'unité de soins d'accompagnement et de conseils du centre de santé de référence de la commune V

Année : 2015-2016

Pays : Mali

Lieu de dépôt: bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto- Stomatologie (FMOS).

E-mail : Djeni0903@yahoo.fr

Secteur d'intérêt : Pédiatrie, Maladies infectieuses

Résumé en français

L'objectif de notre étude était d'évaluer les effets indésirables liés à la prise des antirétroviraux (ARV) chez les enfants VIH+ à l'USAC commune V de Bamako.

L'étude s'est déroulée à l'USAC commune V de Bamako du 1er Mai 2014 au 31 Juillet 2014. Il s'agissait d'une étude descriptive transversale. Nous avons inclus les enfants âgés de 2 ans à 14 ans ayant aux moins 6 mois de traitement sous ARV et qui a initié son traitement à l'USAC commune V, présentant des effets indésirables (EI) ou non.

Le recueil de données s'est basé sur les informations recueillies auprès des parents et les bilans biologiques. L'assentiment des parents avait été obtenu avant l'inclusion. La méthode de graduation de l'OMS a été utilisée.

La tranche d'âge des moins de 36 mois était la plus représentée (52,5%). Le sexe masculin était prédominant (54,7%). Les stades cliniques OMS 2 et 3 étaient les plus observés avec respectivement (35,6% et 36,3%). Une mauvaise observance au moment de l'étude était observée (15,0%). Le taux de CD4 était inférieur à 350 Cellules /mm³ (52,05%) au moment des effets indésirables. Le taux de charge virale plasmatique inférieur de moins de 100 000 copies/mm³ était présent (47,3%) au moment de l'effet indésirable. Nous n'avons pas enregistré d'effets indésirables cliniques chez environ 80 % des enfants. Il y avait une différence statistiquement significative des degrés de toxicité dans les effets indésirables cliniques (Fisher exact test $P < 10^{-3}$). La toxicité du grade 2 était la plus fréquente des événements cliniques. Les effets indésirables biologiques étaient absents chez environ 20 % des enfants. Il y avait une différence statistiquement significative des degrés de toxicité dans les événements biologiques (Fisher exact test $P < 10^{-3}$). La toxicité du grade 4 de l'OMS a été observée surtout dans 17 cas d'anémies.

Un effet indésirable était fréquemment rencontré. La nature des ces EI était en majorité les troubles digestifs (nausée), les cérébelleux, les paresthésies, les myalgies et l'anémie. Il est primordial d'assurer un suivi régulier des enfants recevant ces ARV, afin de dépister et de traiter les complications associées à ces thérapies.

Mots clés : effets indésirables, HIV, enfant, Pharmacovigilance, USAC Bamako.

Summary in English

The aim of our study was to assess the adverse effects associated with taking antiretrovirals (ARVs) among HIV + to common USAC V of Bamako.

The study took place in Bamako common USAC V 1 May 2014 to 31 July 2014. It was a cross-sectional descriptive study. We included children aged 2 to 14 with at least 6 months of treatment and ARV treatment who initiated the joint USAC V, presenting adverse reactions (ARs) or not. Data collection was based on information collected from parents and biological assessments. The parental consent was obtained before inclusion. The WHO grading method was used. The age group of under 36 months was most represented (52.5%). Male gender was predominant (54.7%). WHO clinical stages 2 and 3 were observed with the more respectively (35.6% and 36.3%). Poor adherence when the study was observed (15.0%). CD4 count was below 350 cells / mm³ (52.05%) when side effects. The lower plasma viral load levels of less than 100 000 copies / mm³ was present (47.3%) at the time of adverse effects. We have not recorded clinical adverse reactions in 80% of children. There was a statistically significant difference in the degrees of toxicity in clinical adverse events (Fisher exact test $P < 10^{-3}$). The toxicity of grade 2 was the most frequent clinical events. Biological side effects were absent in about 20% of children. There was a statistically significant difference in the degrees of toxicity in biological events (Fisher exact test $P < 10^{-3}$). The toxicity of WHO grade 4 was observed especially in 17 cases of anemia.

An adverse event was frequently encountered. The nature of these AEs were mostly digestive disorders (nausea), cerebellar, paresthesias, myalgias and anemia. It is essential to ensure regular monitoring of children receiving these ARVs to detect and treat complications associated with these therapies.

Keywords: side effects, HIV, child, Pharmacovigilance, USAC Bamako.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
II. OBJECTIFS	19
1. Objectif général	19
2. Objectifs spécifiques	19
III. GENERALITES	20
1. Virus de l'immunodéficience humaine	20
1.1. Classification des rétrovirus	20
1.2. Structure des VIH	20
1.3. Cycle de réplication du VIH (14) (17)	22
1.4. Cellules cibles du VIH	24
2. Modes de transmission du VIH chez l'enfant	24
2.1. Transmission mère-enfant ou verticale	24
2.2. Transmission par transfusion sanguine	25
2.3. Transmission par voie sexuelle	26
2.4. Autres	26
3. Aspects cliniques de l'infection à VIH chez l'enfant	26
3.1. Profil évolutif	26
3.2. Signes cliniques (26)(27)	27
3.3. Infections opportunistes (24)	28
3.4 Manifestations cliniques (24) (28)	30
3.5. Classifications cliniques et immunologiques pédiatriques	32
4. Méthodes de diagnostic chez l'enfant	35

5. Vaccinations (24)	35
6. Traitement antirétroviral	36
6.1. Buts	36
6.2. Mécanisme d'action (30)	36
6.3. Les molécules antirétrovirales chez l'enfant (30)	38
6.4. Indications du traitement antirétroviral (5)	46
7. Effets indésirables du traitement antirétroviral	47
IV. METHODOLOGIE	53
1. Cadre de l'étude :	53
2. Type d'étude :	54
3. Période d'étude :	54
4. Population d'étude :	54
5. Techniques d'études et collecte des données	55
6. Aspects éthiques:	58
V. RESULTATS	59
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	79
1. Difficultés rencontrées :	79
2. Données sociodémographiques	79
3. Traitement en cours	81
4. Classification OMS des effets secondaires	81
4.1. Effets indésirables cliniques:	81
4.2. Effets indésirables biologiques:	83
VII. CONCLUSION	84
VIII. RECOMMANDATIONS	85

IX. REFERENCES	87
X. ANNEXES	91
1. Diagramme de gants	91
2. Questionnaire sur la tolérance des Antirétroviraux	92
3. FICHE SIGNALETIQUE	96
4. SERMENT D'HIPPOCRATE	102

1. SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Admise 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.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

Je le jure !

