

MINISTRE DE L'EDUCATION
NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2004-2005

N°...../

TITRE :

**LES EFFETS SECONDAIRES DE LA TRITHERAPIE
ANTIRETROVIRALE AU COURS DE L'INFECTION
PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE
HUMAINE DE L'ADULTE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le/...../2005

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Par : M^{elle} Farima SAMAKE

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Jury

PRESIDENT : Professeur Hamar Alassane TRAORE

MEMBRES : Docteur Souleymane DIALLO

Docteur Abdoulaye KALLE

DIRECTEUR DE THESE : Professeur Moussa Y MAIGA

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE ANNEE UNIVERSITAIRE
2004 - 2005**

ADMINISTRATION

DOYEN : **MOUSSA TRAORE** -PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR **MASSA SANOGO** - MAITRE DE CONFERENCES

2^{ème} ASSESSEUR. **GANGALY DIALLO** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL. **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** - MAITRE DE
CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : **MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL** - CONTROLEUR
DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBAL y	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie. Chef de

D.E.R.

Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-obstétrique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aida SOW	Gynéco-obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABA TE	Gynéco-obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale et Thoracique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Issa DIARRA	Gynéco-obstétrique
Mr Youssouf COULIBAL Y	Anesthésie - Réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie / Réanimation
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie-traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBAL y	Orthopédie traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zanafon OUA TT ARA	Urologie

Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Adama SANGARE	Orthopédie traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie-traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie-traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
Mr Tiemoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale et minérale
Mr Siné BAYO	Anatomie-pathologie-Histoembryologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie Chef de D.E.R
Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr. Flabou Bougoudogo	Bactériologie virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdourahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie
Mr.Massa SANOGO	Chimie analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F.M. TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Macologie-Biologie animale
Mr Abdourahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bacteriologie-Virologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bacteriologie-Virologie
Mr Cheik Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Lassana DOUMBIA	Chimie organique

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie
Mr Mangara M. BAGAYOGA	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Boubacar TRAORE	Immunologie
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHAL Y	Médecine Interne
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie Chef de DER
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Hamar A. TRAORE ,	Médecine Interne

Mr Dapa Aly DIALLO

Hématologie

Mr Moussa Y. MAIGA

Gastro-entérologie - Hépatologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE

Pédiatrie

Mr Bah KEITA

Pneu mo-Phtisiologie

Mr Boubacar DIALLO

Cardiologie

Mr Somita KEITA

Dermato-Leprologie

Mr Abdel Kader TRAORE

Médecine Interne

Mr Siaka SIDIBE

Radiologie

Mr Mamadou DEMBELE

Médecine Interne

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamady KANE

Radiologie

Mme Tatiana KEITA

Pédiatrie

Mr Diankiné KAYENTAO †

Pneumo-Phtisiologie

Mme TRAORE Mariam SYLLA

Pédiatrie

Mr Adama D. KEITA

Radiologie

Mme SI DI BE Assa TRAORE

Endocrinologie

Mme Habibatou DIAWARA

Dermatologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE

Psychiatrie

Mr Bougouzié SANOGO

Gastro

Mr Saharé FONGORO

Néphrologie

Mr Bakoroba COULIBALY

Psychiatrie

Mr Kassoum SANOGO

Cardiologie

Mr Seydou DIAKITE

Cardiologie

Mr Mahamadou B. CISSE

Pédiatrie

Mr Arouna TOGORA

Psychiatrie

Mme DIARRA Assétou SOUCKO

Médecine Interne

Mr Boubacar TOGO

Pédiatrie

Mr Mahamadou TOURE

Radiologie

Mr Idrissa A. CISSE

Dermatologie

Mr Mamadou B. DIARRA

Cardiologie

Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépatogastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies infectieuses
Mr Sounkalo DAO	Maladies infectieuses

5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINDO

Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique, Chef de D.E.R.

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Mr Arouna KEITA †	Matière Médicales
Mr Drissa DIALLO	Matière Médicales

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Ababacar I MAIGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique

5. ASSISTANTS

Mme Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Mr Saïbou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA

Santé Publique

3. MAITRE DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G.TOURE

Santé Publique

Mr Adama DIAWARA

Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO

Santé Publique

Mr Massambou SACKO

Santé Publique

Mr Alassane A. DICKO

Santé Publique

5. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP

Anthropologie Médicale

Mr Seydou DOUMBIA

Epidémiologie

Mr Oumar THIERO

Bio - statistique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA

Botanique

Mr Bouba DIARRA

Bactériologie

Mr Salikou SANOGO

Physique

Mr Boubacar KANTE

Galénique

Mr Souléymane GUINDO

Gestion

Mme DEMBELE Sira DIARRA

Mathématiques

Mr Modibo DIARRA

Nutrition

Mme MAIGA Fatoumata SOKONA

Mr Mahamadou TRAORE

Mr Yaya COULIBALY

Hygiène du Milieu

Génétique

Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA

Pr. Babacar FAYE

Pr. Eric PICHARD

Pr Mounirou CISS

Pr. Amadou Papa DIOP

Bromatologie

Pharmacodynamie

Pathologie Infectieuse

Hydrologie

Biochimie

DEDICACES :

Je dédie cette thèse à :

- Allah le Tout Puissant et à son prophète Mohamed SAS ;
- Tous les malades vivant avec le VIH Sida ;
- Mon père Zantigui SAMAKE Adjudant chef de gendarmerie;
- Ma mère Alimata COULIBALY, maîtresse du second cycle ;
- Mon Tonton Amara TRAORE Adjudant chef de gendarmerie;
- Tonton Moussa Daba DIARRA;
- Tonton Mamadou CISSE, Adjudant de gendarmerie ;
- Ma tante Binta COULIBALY (Mama) ;
- Mon oncle Alou COULIBALY ;
- Toute la famille SAMAKE à la Base A, Daoudabougou, Dongorona.
- La famille KONE à Kalambankoro ;
- Tous les étudiants de la Faculté de Médecine.

REMERCIEMENTS :

Je ne saurai terminer ce long et dur parcours scolaire couronné par cette thèse sans encore une fois de plus remercier tous ceux qui, de loin ou de près, m'ont accordé leur soutien, d'abord moral, intellectuel et matériel et plus précisément :

- Allah le Tout Puissant pour m'avoir donné la force d'assimiler toutes ces connaissances que je souhaite mettre au service de l'humanité ;
- Mon père ZantiGui SAMAKE, Adjudant chef de gendarmerie. Je ne cesserai jamais de remercier les cieux pour m'avoir donné un père comme toi et j'en suis fière ;
- Ma mère Alimata COULIBALY. Toi qui a dirigé mes premiers pas et qui à chaque instant de mon évolution a été présente, ce travail te revient ;
- Mon tonton de cœur Amara TRAORE Adjudant Chef de Gendarmerie, intime ami de mon père. Tonton, tes conseils et ton amour du travail bien fait m'ont accompagnée tout le long de mon cursus primaire, secondaire et universitaire ;
- Mon oncle Alou COULIBALY. Tonton, tu restes et demeures pour moi un exemple de droiture, de rigueur, de responsabilité, et d'amour pour les autres ;
- Tonton Brehima KONE et famille, merci pour votre accueil. Je ne saurai oublier l'ambiance de votre famille ;

- Tonton Adama DIAKITE, capitaine de gendarmerie, je ne pourrai jamais oublier tout l'amour que tu me portes ;
- Mamadou CISSE Adjudant de gendarmerie, merci pour toute l'attention que tu portes sur moi ;
- Mon oncle Moussa D Diarra, je sais que tu ne doutes pas de mes sentiments envers toi, merci pour toute ton affection et soutien ;
- Mon oncle Colonel Sékou Traoré, merci pour toi et pour toute ta famille ;
- Mes généreuses tantes Binta et Maïmouna Coulibaly, que Dieu fasse que je n'oublie jamais toute l'attention que vous m'avez accordée ;
- Tante SYLLA Fatou SAMAKE, trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude ;
- Mes frères et sœurs Mohamed, Samba, Siriman, Amadi, et Aminata SAMAKE, n'oubliez jamais l'éducation que nous avons reçue de nos parents ;
- Ma sœur madame BAMBA Oumou SAMAKE, pour les soutiens que tu m'as apportés ;
- Mon amie Alamako DOUMBIA, pour toute l'affection que tu as eu pour moi ;
- Tout le personnel et les internes du service d'Hépatologie Gastro Entérologie, merci pour votre bonne et franche collaboration.

AUX MEMBRES

DU JURY

A notre Maître et Président de jury ***Professeur Hamar A. TRAORE***

Professeur d'université

Chef de service de médecine interne
et de maladies infectieuses de
l'hôpital du Point G

Responsable du cours de
thérapeutique et de sémiologie
médicale à la faculté de médecine,
de pharmacie et
d'odontostomatologie (FMPOS).

Cher Maître,

Nous ne vous remercierons jamais assez d'avoir voulu accepter la présidence de ce jury malgré vos multiples occupations. Nous avons été impressionnée par votre qualité d'accueil et d'encadrement. Homme de principe, votre rigueur scientifique, font de vous un maître exemplaire et reconnu de tous.

Nous vous prions d'accepter ici l'expression de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge

Docteur Souleymane DIALLO

Maître assistant en Bactériologie -virologie
à la FMPOS.

Chef du laboratoire d'analyses médicales de
l'hôpital Gabriel TOURE.

Cher Maître,

Nous sommes honorée de votre présence dans le jury de cette thèse.
Votre abord facile, votre simplicité, votre amabilité ont forcé notre
admiration. Permettez nous de vous adresser l'expression de notre vive
reconnaissance.

A notre Maître et juge

Docteur Abdoulaye KALLE

Spécialiste en Hépatogastroentérologie

Cher Maître,

nous ne savons comment vous témoigner notre immense gratitude. Nous avons eu la chance de figurer parmi vos élèves et de bénéficier de vos remarquables qualités d'enseignant. Vous n'avez ménagé aucun effort à nous conseiller et orienter sur les réalités de ce travail. Vos conseils et votre ouverture d'esprit nous ont rendue à tout point de vue le chemin moins épineux.

A notre Maître et directeur de thèse ***Professeur Moussa Y MAIGA***

Professeur d'Université

Chef de service de médecine de
l'hôpital Gabriel Touré,

Responsable de cours d'Hépatologie
Gastro-entérologie à la FMPOS.

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous avez fait en nous acceptant dans votre service .Au delà de vos qualités de pédagogue reconnu par tous, nous avons découvert en vous un homme plein de générosité, rigoureux dans le travail dont l'esprit scientifique ne cessera jamais d'émerveiller tant vos collaborateurs que vos étudiants.

Cher maître, la formation de qualité que vous vous êtes évertué à nous donner nous servira énormément dans notre carrière. Ce sera peut être pour nous la meilleure manière de vous dire « merci pour tout professeur, nous sommes et resterons votre débiteur ».

ABREVIATIONS

3TC	:	Lamivudine
ABC	:	Abacavir
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
ALAT	:	Alanine Amino Transférase
ARN	:	Acide ribonucléique
ARV	:	Anti Rétroviral
AZT	:	Zidovudine
CISMA	:	Conférence Internationale sur le Sida et les Maladies Sexuellement Transmissibles en Afrique
D4T	:	Stavudine
DDC	:	Zalcitabine
DDI	:	Didanosine
EFV	:	Efavirenz
HTA	:	Hypertension artérielle
ICASA	:	International Conference on AIDS and Sexual Transmitted Disease in Africa
IMAARV	:	Initiative Malienne d'Accès aux anti-Rétroviraux.
INNTI	:	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase inverse
INTI	:	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase inverse
IP	:	Inhibiteur de Protéase
IR	:	Insuffisance Rénale
M1	:	Premier mois de traitement
M6	:	Sixième mois de traitement
M12	:	Douzième mois de traitement
M18	:	Dix huitième mois de traitement
M24	:	Vingt quatrième mois de traitement

NFS	:	Numération et formule sanguine
NVP	:	Névirapine
PVVIH	:	Personnes Vivant avec le VIH
SIDA	:	Syndrome de l'Immuno Déficience Acquise.
USA	:	United States of America (Etats Unis d'Amérique)
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine

SOMMAIRE

1.	INTRODUCTION	1
2.	GENERALITES	3
2.1.	DEFINITION DES ARV	3
2.2.	CLASSIFICATION	3
2.2.1.	Les inhibiteurs de la transcriptase inverse	3
2.2.2.	Les inhibiteurs de protéase (IP)	15
2.2.3.	Les nouvelles molécules	18
2.3.	EFFETS SECONDAIRES	18
2.3.1.	Effets secondaires digestifs	18
2.3.2.	Effets secondaires cutanéomuqueux	20
2.3.3.	Effets secondaires neurologiques	21
2.3.4.	Effets secondaires hématologiques	21
2.3.5.	Effets secondaires néphro-urologiques	22
2.3.6.	Effets métaboliques	22
2.3.7.	Atteintes osseuses	24
3.	METHODOLOGIE	25
3.1.	LIEU TYPE ET PERIODE D'ETUDE	25
3.2.	PATIENTS	25
3.2.1.	Critères d'inclusion	25
3.2.2.	Critères de non inclusion	25
3.3.	METHODES	25
3.3.1.	Examen du dossier des patients	25

3.3.2.	Examen clinique	26
3.3.3.	Examens biologiques	26
3.4.	SUPPORTS	27
4.	RESULTATS	28
4.1.	DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES	28
4.1.1.	Age	28
4.1.2.	Sexe	28
4.1.3.	Profession	29
4.2.	EFFETS SECONDAIRES SELON LES SYSTEMES	29
4.2.1.	Fréquence selon les organes	29
4.2.2.	Délai d'apparition	30
4.3.	NATURE DES MANIFESTATIONS SELON CHAQUE APPAREIL	30
4.4.	DUREE MOYENNE DE L'EVOLUTION	33
4.5.	COMBINAISONS IMPLIQUEES PAR SYSTEME	34
4.6.	SUBSTITUTION DE MOLECULES	37
5.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	38
6.	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	42
7.	REFERENCES	44

ANNEXES

1. INTRODUCTION

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

Les premières tentatives de monothérapie et de bithérapie antirétrovirale (ARV) ont été sans succès. Ce n'est qu'à partir de 1996 que l'association de plusieurs molécules d'une même classe ou de classes différentes a suscité un grand espoir pour les malades et pour les praticiens [1] .

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

Les complications hématologiques sont fréquentes et sont essentiellement dûs aux Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) [1].

Les atteintes neuromusculaires, cutanées peuvent être également observées [1].

Les complications métaboliques peuvent survenir aussi au cours de ce traitement.

La lithiase rénale est favorisée par les Inhibiteurs de la Protéase (IP) [1,2].

Au Mali, la prescription des antirétroviraux (ARV) a connu un essor en 2001 avec l'Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV).

Une étude antérieure sur les effets secondaires des ARV a été déjà faite mais sur un échantillon très limité [3].

Nous avons voulu analyser les effets secondaires du traitement ARV sur un échantillon plus important et nos objectifs étaient :

OBJECTIF GENERAL

Etudier les effets secondaires liés au traitement ARV.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer la nature des effets secondaires au cours du traitement ARV.
- Déterminer leur fréquence.
- Apprécier leur évolution.
- Déterminer les molécules ou les associations les plus pourvoyeuses de ces effets secondaires.

2. GENERALITES

2.1. DEFINITION DES ARV

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immuno déficience acquise (VIH 1 et VIH2).

Il s'agit de médicaments essentiellement virustatiques qui agissent par inhibition enzymatique [4].

2.2. CLASSIFICATION [4-5]

Les principales classes thérapeutiques actuellement disponibles sont :

2.2.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse : Ils agissent sur l'enzyme permettant la synthèse de l'ADN pro viral à partir de l'ARN viral précédant son intégration dans le génome de la cellule hôte. Ils sont répartis en deux sous classes :

❖ **les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI).**

Les différentes molécules : On distingue :

La zidovudine (AZT) ;

La didanosine (DDI) ;

La stavudine (D4T) ;

La lamivudine (3TC) ;

La zalcitabine (DDC) ;
L'abacavir (ABC) ;
L'association AZT+3TC ;
La ténofovir
L'emtricitabine.

- *Zidovudine (AZT):* Retrovir®

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

Présentations : - gélule à 100 mg, 250mg, boîte de 100 gélules ;
- **gélule à 300 mg boîte de 60 gélules ;**
- **solution buvable à 100mg/10ml flacon de 200ml et 100ml.**

Indications : - infection à VIH de l'adulte et de l'enfant ;
- **traitement préventif de la transmission materno- foétale du VIH.**

Posologie : - chez l'adulte elle est habituellement de 600 mg/jour en 2 prises (300 mg toutes les 12 heures) ;

- **chez l'enfant de 3 mois la posologie initiale est de 180mg/m² de surface corporelle toutes les 6 heures ;**
- **femme enceinte (après 14 semaines de grossesse) 600 mg/jour; au début du travail, 2mg/Kg IVD en bolus puis, 1mg/Kg/heure jusqu'au clampage du cordon.**

Effets secondaires : peuvent être :

*** Cliniques :** ce sont les nausées, l'asthénie, l'anorexie, les céphalées, les douleurs abdominales, la fièvre, l'insomnie, les paresthésies, les rashes cutanés et les vomissements. Les atteintes musculaires sont essentiellement les myalgies dont il faut surveiller la survenue par le dosage sanguin des créatine phosphokinase (CPK). La lipodystrophie est parfois observée.

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

Contre indications : - hypersensibilité

- troubles hématologiques sévères.

- ***Didanosine (DDI) : Videx®***

C'est un analogue nucléosidique de la désoxy-adénosine.

Présentations : - comprimés pour suspension buvable à 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, et 200mg, boîte de 60 comprimés ;

- gélule à 125mg, 200mg, 250mg, 400mg, boîte de 30 gélules.

- poudre pour suspension buvable, flacon de 2g et 4g ;

Indication : - infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 mois.

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

- adulte de poids inférieur à 60 kg : 250mg/jour en 1 ou 2 prises ;

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

Effets secondaires : peuvent être :

* Cliniques : diarrhée, douleur abdominale, nausées, vomissements,

mitochondropathie observée après un traitement très varié : asthénie, perte de poids, hépatite, pancréatite, neuropathie périphérique etc.

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

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

- association avec la ddc (zalcitabine).

• *La Stavudine (D4T) : Stavir® ou Zerit®*

Présentations : - gélule à 15 mg, à 20 mg à 30 mg, à 40 mg, boîte de 60 gélules ;

- poudre pour solution orale à 1 mg /ml, flacon de 200 ml.

Indication : - infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 mois.

Posologie recommandée

- adulte de 60 kg ou plus : 80 mg/jour en 2prises toutes les 12 heures.
- adulte de moins de 60 kg : 60mg/jour en 2prises toutes les 12 heures.
- chez l'enfant > 3 mois : poids <30 kg : 2mg/kg/jour en 2 prises ; poids > 30 kg : posologie adulte de moins de 60 kg.

Effets secondaires : peuvent être

* **Cliniques : neuropathie périphérique dose-dépendante (15 à 20%), pancréatite (2 à 3%), mitochondriopathies observées après un traitement prolongé, des manifestations variées : asthénie, hépatite, pancréatite, neuropathie ou autres.**

* **Biologiques : augmentation des aminotransférases, neutropénie et thrombopénie.**

Contre indications : - allergie à la stavudine ou à l'un des excipients ;

- association avec la zidovudine ;
- association avec la doxorubine.

- ***La lamivudine (3TC) : Epivir® ou lamivir®***

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

Présentations :- comprimés pelliculés à 150 mg, boîte de 60 cp ;

- solution buvable à 10 mg /ml flacon de 100 ml et de 200 ml.

Indication :- infection à VIH de l'adulte et de l'enfant.

Posologie recommandée :

- adulte : 300mg/jour en 2 prises de 150 mg (toutes les 12 heures) ;

- enfant : 4 mg/kg en 2 prises toutes les 12 heures.

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

*** Cliniques : mitochondropathies observées parfois après traitement prolongé de manifestations variées : hépatite, pancréatite, neuropathies ou autre.**

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

Contre indication : allergie connue à l'un des constituants.

- *Emtricitabine (FTC) : Emtriva®*

Il s'agit d'un analogue nucléosidique (cytozine)

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

Indication : - infection de l'adulte et de l'enfant par le VIH1 en association avec d'autres antirétroviraux.

Posologie : - Adulte → 1 prise par jour selon la clairance de la

Créatinine > 50 → 200 mg (1gélule)/24 heures ;
30 à 49 → 200 mg (1gélule)/48 heures ;
15 à 29 → 200 mg (1gélule)/72 heures ;
<15(dialyse) → 200 mg (1gélule)/96 heures.

Effets secondaires :

- * Cliniques : - céphalée, vertige, asthénie, insomnie ;
- diarrhée, nausées, vomissement, dyspepsie,
douleur abdominale ;
- éruption, prurit, urticaire, dyschromie cutanée ;
- * Biologiques : - élévation dans le sang de : CPK, amylase,
lipasémie, ASAT/ALAT, glucose,
triglycérides, bilirubine ;
- neutropénie, anémie ;
- une acidose lactique et une lipodystrophie ;
- réactivation d'une hépatite B chronique à l'arrêt
de l'emtricitabine

Contre-indications : - hypersensibilité connue au produit ;
- Utilisation en monothérapie.

- *La Zalcitabine (DDC) : Hivid®*

Il s'agit d'un analogue nucléosidique de la thymidine.

Présentation : - comprimés à 0,375 mg.

Indication : - infection à VIH de l'adulte.

Effets secondaires :

- * Cliniques : neuropathie périphérique, stomatite,
pancréatite.
- * Biologiques : pancytopénie, élévation de l'amylasémie,
élévation des transaminases.

Contre indications : - association avec l'AZT ;
- association avec le d4T ;
- association avec la ddC.

- *L'Abacavir ABC* : Ziagen®

C'est un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse.

Présentations : - comprimés à 300mg, boîte de 60 comprimés ;
- **solution buvable à 20 mg/ml, flacon de 240 ml.**

Indication : - infection à VIH de l'adulte et de l'adolescent.

Posologie recommandée :

- adulte 600 mg/jour en 2 prises toutes les 12 heures ;
- adolescent de plus 12 ans : 16 mg/kg/jour en 2 prises.

Effets secondaires :

* Cliniques: réactions allergiques à type d'éruptions cutanées, fièvre, vomissements et diarrhée.

- * Biologique : lymphopénie, élévation de la créatininémie, élévation de la créatine phosphokinase.

Contre indications : - allergie connue à l'un des constituants ;
- insuffisance hépatique ;
- grossesse et allaitement ;
- insuffisance rénale.

- *Association AZT + 3TC* : Combivir® ou Duovir®

Présentation : - comprimé contenant 150 mg de lamivudine + 300 mg de la zidovudine, boîte de 60 comprimés.

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

Posologie recommandée : 1 comprimé toutes les 12 heures.

- *Association AZT+3TC+ABC* : Trizivir®

Présentation :- comprimé contenant 300 mg de zidovudine + 150 mg de lamivudine + 300 mg d'abacavir, boîte de 60 comprimés.

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

Posologie : - 1 comprimé toutes les 12 heures.

- *Association D4T+3TC+Névirapine* : Triomune®

Présentation : comprimé contenant 30 mg de stavudine + 150 mg de lamivudine + 200 mg de névirapine, boîte de 60 comprimés.

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

Posologie : 1 comprimé toutes les 12 heures.

- *Ténofovir*

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

Présentation : comprimé de 300 mg.

Indication : alternative en cas d'effets secondaires à la stavudine.

Posologie : doit être adaptée selon le niveau de la clairance

Rénale :

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

Effets secondaires : - hypophosphorémie modérée et fluctuante ;

- exceptionnellement un syndrome de FANCONI

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

Les différentes molécules : on distingue

La névirapine (NVP) ;

L'efavirenz (EFZ) ;

La délavirdine.

- *La Névirapine (NVP) : Viramine®*

C'est un dérivé de la dipyridodiazépinone.

Présentations : - comprimés à 200mg, boîte de 60 comprimés ;

- **suspension buvable 50mg /5ml flacons de 240 ml.**

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

Posologie recommandée :

- adulte : 200 mg/jour en une prise pendant 14 jours (phase initiale) puis 400 mg/jour en 2 prises toutes les 12 heures, dose définitive.

- chez l'enfant: < 8 ans ; 4 mg/kg pendant 14 jours, puis 7 mg/kg 2 x par/jour.

> 8 ans ; 4 mg/kg pendant 14 jours, puis 14 mg/kg 2 x par/j.

Effets secondaires : peuvent être :

* Cliniques: éruption cutanée, céphalées, fièvre, nausées et vomissements.

* Biologiques : anomalie des paramètres fonctionnels hépatiques dans les 6 premiers mois.

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

- insuffisance rénale ou hépatique ;
- association avec le kétoconazole et la rifampicine.

- *Efavirenz (EFZ)* : Stocrin® ou Sustiva®

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

- Présentations :
- gélule à 50 mg, boîte de 30 gélules ;
 - gélule à 100 mg, boîte de 30 gélules ;
 - gélule à 200 mg, boîte de 90 gélules.

Indication : infection à VIH1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 < à 17 ans (si > 13kg).

Posologie recommandée : - chez l'adulte : 600 mg/jour en une prise au coucher.

- chez l'enfant : 13 à 15kg, 200 mg/jour ;
15 à 20kg, 250 mg/jour ;
20 à 25kg, 300 mg/jour ;
25 à 32,5kg, 350 mg/jour ;
32,5 à 40kg, 400 mg/jour ;
> 40kg, 600 mg/jour.

Effets secondaires : peuvent être

* Cliniques : éruption cutanée cédant généralement avec la poursuite du traitement, troubles neurologiques (vertiges,

insomnie, trouble de l'attention, somnolence), troubles psychologiques (cauchemars, dépression aiguë, idées suicidaires), troubles digestifs (nausées diarrhée, douleurs abdominales)

* Biologiques : élévation des aminotransférases, élévation du cholestérol total

Contre indications : - la grossesse ;
- l'allergie connue à l'un des composants du médicament ;
- l'insuffisance hépatique et rénale ;
- l'allaitement.

- *La Delavirdine®*

Présentation : comprimés à 100 mg.

Posologie : 1200 mg/jour en 3 prises toutes les 8 heures.

Pharmacocinétique :- la biodisponibilité est de 85% ;

- la demi-vie plasmatique est de 5 à 8 heures ;
- son catabolisme est hépatique par cytochrome P450 ;
- son excrétion est de 50% rénale et 45% fécale.

Les principaux effets secondaires peuvent être:

* Cliniques : ils apparaissent en début de traitement le plus souvent. Ce sont des éruptions cutanées, légères à modérées, mais qui peuvent être plus graves si elles s'accompagnent d'autres signes notamment fièvre, douleur musculaire ou articulaire, malaise.

* Biologiques : élévation des aminotransférases.

Contre indication : l'utilisation concomitante de la terfénaire est contre indiquée.

2.2.2. Les inhibiteurs de protéase (IP): Ils agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase. Leur découverte en 1996 a constitué un élan important dans la prise en charge thérapeutique des personnes vivants avec le VIH. On distingue :

- *L'indinavir* : Crixivan®

Présentations : - gélule à 200 mg, boîte de 360 gélules ;
- gélule à 400 mg, botes de 18, de 90 et de 180 gélules.

Indication : infection à VIH de l'adulte.

Posologie : 2400 mg/jour en 3 prises de 800 mg toutes les 8 heures.

Effets secondaires : peuvent être :

* Cliniques : - troubles digestifs à type de nausées (33%), diarrhée (25%), vomissements (15%), douleurs abdominales (15%),

- céphalées, asthénie, sécheresse de la peau (15%), lithiase des voies urinaires possibles.

* Biologiques : hyperbilirubinémie non conjuguée, une augmentation des triglycérides et du cholestérol.

Contre indication : - insuffisance rénale ;
- insuffisance hépatique.

- *le Ritonavir* : Norvir®

Présentations : - gélule à 100 mg ;
- solution buvable à 80 mg/ml.

Indication : infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.

Posologie recommandée : dose croissante les 14 premiers jours.

Gélules	Solutions
Adulte : J1 et J2, 300 mg x 2/jour	J1 et J2, 3,75 ml x 2/jour
J3 à J6, 400 mg x 2/jour	J3 à J6, 5ml x 2/jour
J7 à J14, 500 mg x 2/jour	J7 à J14, 6,25 ml x 2/jour
Puis, 600 mg x 2/jour	Puis, 7,5 ml x 2/jour

Enfant : 250 mg/m² x 2/jour et augmenter de 50 mg tous les 2-3 jours jusqu'à 700 mg/m²/jour en deux prises toutes les 12 heures. Le ritonavir peut être associé à un autre IP, ce qui permet une action aussi efficace et une diminution du nombre de prises et de comprimés.

Exemple avec l'indinavir : 800 mg/jour en 2 prises d'indinavir associé au ritonavir 200 mg/jour en 2 prises.

Effets secondaires : peuvent être :

* Cliniques : troubles digestifs à type de nausées (45%), diarrhées (45%), vomissements (20%), douleurs abdominales (10%), troubles neurologiques à type de paresthésie péri-buccale, neuropathie périphérique.

* Biologiques : augmentation de l'activité des transaminases, des gamma GT, des triglycérides et du cholestérol.

Contre indications : - allergie à l'un des constituants ;
- insuffisance hépatique sévère.

- *Le Saquinavir* : Invirase®

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

Indication : infection à VIH de l'adulte.

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

Effets secondaires :

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

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

Contre-indication : association avec les anti-histaminiques ou le cisapride.

- *Le Nelfinavir* : Viracept®

Présentations : - comprimés à 250 mg, boîte de 270 comprimés ;
- poudre à 50 mg/ml, flacon de 144g.

Indication : infection à VIH de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans.

Posologie : - adulte, 750 mg x 3/jour ;
- enfant de plus de 13 ans : 750 mg x 3/jour ;
- enfant de 2 à 13 ans : 25 à 30 mg/kg x 3/jour.

Effets secondaires :

* Cliniques : diarrhée, nausées, vomissements.

* Biologiques : élévation des CPK, hyperglycémie.

Contre indication : hypersensibilité à l'un des constituants.

La prise concomitante avec terféndine (antihistaminique) peut donner une arythmie cardiaque mortelle.

- *Autres IP : Amprénavir ; Lopinavir ; Atazanavir ; Fosamprenavir*

2.2.3. Les nouvelles molécules

Il existe de nouvelles classes d'antirétroviraux, dirigées contre d'autres cibles virales.

- Les inhibiteurs de fusion : Enfuvirtide (fuzéon®), seule molécule disponible dans cette classe, bloque l'interaction entre la gp41 et la membrane des cellules cibles. Administré en monothérapie chez des patients lourdement prétraités, il entraîne une réduction transitoire de la CV.
- Les inhibiteurs de l'intégrase : **S-1360** est une molécule actuellement en phase de développement pré-clinique.
- L'immunothérapie en cours d'évaluation, utilise:
 - . les vaccins traitants ;
 - . les cytokines (IL12, IL2, TNFα...).

2.3. EFFETS SECONDAIRES

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

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

Cette toxicité est susceptible de compromettre la qualité de vie, l'efficacité des traitements et parfois même de compromettre la survie en raison de la morbidité associée. Ces risques sont à l'origine d'une nouvelle réflexion sur les stratégies thérapeutiques : délai de mise en route des traitements, débat sur les traitements séquentiels, prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement de l'historique <<viral>> mais aussi des antécédents métaboliques du patient et de ses facteurs de risque cardiovasculaire [4 -5].

2.3.1. Effets secondaires digestifs : Ils sont le plus souvent précoces, et sont très fréquents [5-6].

- **Nausées vomissements :** Ils peuvent être induits par tous les anti-rétroviraux,

Conduite à Tenir :

- * Eliminer d'abord d'autres étiologies
- * Garder le traitement si les troubles sont mineurs
- * Changer la ou les molécules incriminées si troubles graves d'emblée ou trouble mineurs mais persistants plus d'un mois.

- **Diarrhée :** La DDI et le ritonavir sont plus incriminés :

Conduite à Tenir :

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

- **Douleurs abdominales :** peuvent être dues à une pancréatite. Les médicaments en cause sont : la DDI, le Ritonavir, la D4T.

Sa mortalité reste très élevée.

Certains Facteurs prédisposent à la survenue de cette pancréatite (Alcool, tabac, antécédents de pancréatite, obésité, pentamidine, hydroxyurée).

Conduite à Tenir : changer la ou les molécules incriminées.

- **Hépatite Médicamenteuse :** les molécules les plus incriminées sont la névirapine, l’Efavirenz, l’Abacavir, l’indinavir

Conduite à Tenir : Arrêter le traitement et interdiction de la réintroduction ; le pronostic est mauvais si ALAT>5N.

2.3.2. Effets secondaires cutanéomuqueux

- **Sécheresse de la peau et des muqueuses :** Elle est très fréquente avec le traitement contenant l’IDV.

Conduite à Tenir : Boisson suffisante.

- **Syndrome d’hypersensibilité :** Il peut être modéré (six à huit semaines) et marqué par un rash, une éruption maculo-papuleuse, une fièvre ou une atteinte des

muqueuses (conjonctive, muqueuse buccale, oedème laryngé avec dyspnée). Parfois il est grave et se traduit par le syndrome de Lyell. Les médicaments les plus incriminés sont la névirapine, l'Efavirenz, l'abacavir.

Conduite à Tenir : Arrêter le traitement et interdiction de la réintroduction [5,6].

2.3.3. Effets secondaires neurologiques

- **Les manifestations centrales** : Elles sont à type de Vertiges, trouble du sommeil, cauchemars, altération de la concentration et de la mémoire, hallucinations.

Ils sont dûs le plus souvent à l'Efavirenz au début surtout.

Conduite à Tenir : Dans les cas mineurs, il faut Continuer le traitement sous surveillance. Ces effets dépassent rarement les quatre premières semaines.

L'arrêt du traitement s'impose dans les cas sévères.

- **Neuropathies périphériques** : Elles sont souvent fréquentes entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois du traitement, peuvent persister et devenir invalidantes. Elles sont sensitivomotrices ascendantes, symétriques. La D4T, la DDI en sont les plus grandes pourvoyeuses.

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

2.3.4. Effets secondaires hématologiques :

Tous les éléments figurés du sang peuvent être atteints. Ils sont dose et durée dépendantes (quatre à six premières semaines). Elles se manifestent en général par :

- ✓ Une anémie centrale macrocytaire (AZT) ou périphérique (IDV),
- ✓ une leuconéutropénie après 12-24 semaines (AZT),
- ✓ Trombopénie (AZT),
- ✓ Une hémolyse (IDV).

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

2.3.5. Effets secondaires néphro-urologiques :

- **Lithiase urinaire** : Elle est surtout favorisée par les IP (Indinavir).

Cliniquement on note une douleur du flanc, une hématurie et plus tard une insuffisance rénale (IR).

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

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

Elle est rare et entraîne une albuminurie, une créatinine élevée et persistante 3 mois après arrêt du traitement.

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

2.3.6. Effets métaboliques :

Ils apparaissent en général après plusieurs mois de traitement.

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

Les atteintes ne sont pas influencées par les règles hygiéno-diététiques. Elle semble rare chez la race noire. Il y a deux formes cliniques :

- Hypotrophie : atrophie du visage, fesses, membres
- Hypo hypertrophie : abdomen, dos, sein, viscères.

Conduite à Tenir :

- * Remplacer l'IP par la NVP ou l'ABC en cas d'hypertrophie.
- * Remplacer D4T par ABC en cas d'hypotrophie.
- * Chirurgie esthétique.

- **Troubles glucidiques** : les IP sont les plus incriminés.

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

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

- **Troubles lipidiques** : Ils se manifestent par une élévation du taux des triglycérides et du cholestérol total. Les molécules incriminées sont les IP, d'où le dosage du taux des lipides avant inclusion et une fois par an sous IP. S'il y a un facteur de risque (HTA, diabète, sédentarité, obésité, tabagisme) il faut faire le bilan lipidique tous les six mois.

Conduite à Tenir :

- * adopter un régime hypocalorique plus fibrates,

- * faire de l'exercice physique,
- * éviter le tabac et l'alcool. [8]

- **L'acidose lactique** : Elle est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les IN. [7]
Elle est une altération du catabolisme glucidique vers l'acide lactique par obstruction de la voie du cycle de Krebs. Le tableau clinique comprend souvent des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées conduisant à une altération de l'état général avec dyspnée et défaillance multi viscérale (cardiaque, rénale, hépatique ou neurologique). Dans ces acidoses lactiques sévères, la valeur du taux de lactate se situe au-delà de 5 mmol/l et le pH est inférieur à 7,37.
Le diagnostic d'acidose lactique impose l'interruption du traitement et le transfert en unité de soins intensifs pour un traitement symptomatique.

2.3.7. Atteintes osseuses :

Le rôle des ARV reste controversé

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

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

Conduite à Tenir

- * Apporter du calcium
- * Lutter contre la dénutrition

- * Faire une activité physique raisonnable [9].

3. METHODOLOGIE

3.1. LIEU TYPE ET PERIODE

Cette étude s'est déroulée d'août 2003 à décembre 2004 dans le service d'hépatogastro-entérologie. Elle a été descriptive et a comporté une phase rétrospective sur les dossiers des malades inclus de novembre 2001 à juillet 2003 et une phase prospective d'août 2003 à décembre 2004.

3.2. PATIENTS

L'étude a porté sur les adultes sous ARV et suivis dans le service d'hépatogastro-entérologie.

3.2.1. Critères d'inclusion : ont été

- ✓ Patients physiquement vus ;
- ✓ Patients inclus dans l'IMAARV ;
- ✓ Dossier disponible.

3.2.2. Critères de non inclusion : n'ont pas été inclus

- ✓ Patients sous ARV non vus pour rechercher la survenue d'effets secondaires ;
- ✓ Absence de dossier.

3.3. METHODES

3.3.1. Examen du dossier des patients : pour rechercher les effets secondaires antérieurs.

3.3.2. Examen clinique :

- ✓ Interrogatoire : Tous les malades ont bénéficié d'un interrogatoire à la recherche d'effets secondaires liés aux médicaments : nausées + vomissements, diarrhée, douleur abdominale, rash, éruption cutanée, céphalée, vertige, trouble de l'audition, anxiété, insomnie ou au contraire une hypersomnie, asthénie, faiblesse musculaire ;
- ✓ Examen physique : complet et minutieux a été fait de façon systématique pour rechercher un ictère, une pâleur conjonctivo-palmo-plantaire, une splénomégalie, une hépatomégalie, présence de plis de déshydratation, un déficit moteur ou sensitif, la répartition des graisses.

3.3.3. Examens biologiques :

Les plus systématiques ont été l'hémogramme, la créatininémie, le dosage de l'activité des aminotransférases, la glycémie, le dosage

des lipides (triglycérides, cholestérol total). La lipase a été dosée en cas d'orientation.

A la fin du premier mois, nous avons effectué le dosage de l'activité des aminotransférases à la recherche d'une cytolyse hépatique, un hémogramme à la recherche d'une anémie, une créatininémie à la recherche d'une insuffisance rénale.

A la fin du deuxième mois, au bilan du premier mois, sont associés un dosage de la glycémie à la recherche d'un diabète secondaire, un dosage du taux des triglycérides et du cholestérol total pour rechercher des troubles lipidiques. La lipase a été dosée selon l'orientation. Ce dernier bilan est répété tous les six mois.

3.4. SUPPORTS :

Les dossiers des malades ont été examinés.

Les données ont été colligées sur une fiche d'enquête puis saisies et analysées sur le logiciel Epi-Info (6.04 cfr).

4. RESULTATS

Au cours de notre étude 480 patients ont été suivis. Les effets secondaires ont été retrouvés chez 202 patients soit 42%.

4.1. DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

4.1.1. Age :

Tableau I : âge des patients

Tranches d'âge (année)	Effectif	Pourcentage
≤ 20	2	0,99
21-30	64	31,68
31-40	48	23,76
41-50	66	32,68

51 et plus	22	10,89
Total	202	100

Les tranches d'âge de 21 – 30 ans et 41 – 50 ans étaient plus représentées.

L'âge moyen était de 36 ans ± 8ans (extrême 15-68 ans)

4.1.2. SEXE

Tableau II : Sexe des patients

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	88	43,56
Féminin	114	56,44
Total	202	100

Le sex ratio était de 0,8 en faveur des femmes.

4.1.3. Profession

Tableau III : Profession des patients

Profession	Effectif	Pourcentage
Fonctionnaires	50	24,75
Commerçants	26	12,87
Ménagères	60	29,71
Sans profession	40	19,8
Autres *	26	12,87
Total	202	100

Autre * = ouvriers, étudiants, marabouts, cultivateurs.

Les ménagères étaient plus représentées.

4.2. LES EFFETS SECONDAIRES SELON LES SYSTEMES

4.2.1. Fréquence selon Les systèmes

Tableau IV : fréquence globale des effets secondaires selon les systèmes

Manifestations	Effectif des patients	pourcentage
Digestives	146	30,41
Neurologiques	97	20,2
Cutanéomuqueuses	44	9,7
Hématologiques	36	7,5
Métaboliques	16	3,3

Les manifestations digestives étaient plus fréquentes et étaient observées chez deux tiers des malades.

4.2.2. Délai d'apparition

Tableau v : délai d'apparition des effets secondaires selon les systèmes

Manifestations \ Délai	M1	M6	M12	M18	M24	PROBABILITE
Digestives n=146	130 (89%)	10 (6,8%)	4 (2,7%)	2 (1,5%)	-	P= 0,000006
Neurologiques n=97	32 (33%)	34 (35%)	11 (11,3%)	7 (7,2%)	13 (13,4%)	P= 0,00018
Cutanéo muqueuses n=44	28 (63,6%)	6 (13,6%)	4 (9,1%)	4 (9,1%)	2 (4,6)	P= 0,000006
Hématologiques n=36	10 (27,8%)	18 (50%)	8 (22,2%)	-	-	P= 0,030

Métaboliques n=16	2 (12,5%)	2 (12,5%)	4 (25%)	4 (25%)	4 (25%)	P= 0,548
-------------------	--------------	--------------	------------	------------	------------	----------

Les effets secondaires survenaient le plus souvent au cours du premier mois du traitement.

4.3. NATURE DES MANIFESTATIONS SELON CHAQUE SYSTEME

Tableau VI : Manifestations digestives

Manifestations digestives n= 146	Effectif	Pourcentage
Nausées	58	38,6
Vomissements	52	34,6
Diarrhée	6	4
Ictère	4	2,6
Hépatite	12	8,1
Douleur abdominale	12	8,1
Pancréatite	6	4

Les nausées et vomissements étaient fréquemment rapportés

Tableau VII : Manifestations neurologiques

Manifestations neurologiques n= 97	Effectif	Pourcentage
Vertiges	32	33
Bourdonnement d'oreille	6	6,2
Hypoacousie	2	2,6
Céphalées	6	6,4
Insomnie	12	12,4
Troubles psychologiques	4	4,1

Asthénie+myalgie	14	14,1
Névralgie inter-costale	2	2,6
Polynévrite sensitivo-motrice	18	18,9

Les vertiges étaient plus fréquents.

Tableau VIII : Manifestations cutané-muqueuses

Manifestations cutané-muqueuses n=44	Effectif	Pourcentage
Rash cutané	18	40,9
Eruptions maculo-papuleuses	12	27,3
Sècheresse muqueuse	14	31,8

Un rash cutané était observé chez 40,9%

Tableau IX : Manifestations hématologiques

Manifestations hématologiques n=36	Effectif	Pourcentage
Anémie	22	61,1

Neutropenie	14	38,9
-------------	----	------

Une anémie était constatée chez deux tiers des malades.

Tableau X : Manifestations métaboliques

Manifestations métaboliques n=16	Effectif	Pourcentage
Diabète secondaire	2	12,5
Insuffisance rénale	4	25
Cholestérol total élevé	6	37,5
Lithiase rénale	2	12,5
Lipodystrophie	2	12,5

Les manifestations métaboliques n'étaient pas rares.

4.4. DUREE MOYENNE DE L'EVOLUTION

Tableau XI : durée moyenne d'évolution

Evolutions	Effectif	Pourcentage
Spontanément favorable en		

1-3 semaine	53	26,2
Régression après traitement symptomatique	80	39,6
persistance après 2 mois	63	31,2
Décès	6	3

- 6 cas de décès 3%
 - 2 cas de pancréatite ; à M1 1%
 - 1 cas d'anémie sévère; à M2 0,5%
 - 2 cas d'hépatite. à M1 1%
 - 1 cas dans un tableau de diarrhée. à M2 0,5%

4.5. COMBINAISONS IMPLIQUEES PAR SYSTEME

Tableau XII : Manifestations digestives selon les molécules

Molécules	Nausées	Vomissements	Diarrhée	Douleur abdominale	Ictère	Aminotransférase élevée	Lipasémie élevée
Combivir+Efavirenz	4	4				2	
Combivir+Indinavir	20	18				2	
Zidovudine+Lamivudine +Efavirenz				2			
Zidovudine+Lamivudine +Indinavir	4	6		2		2	
Zidovudine+Didanosine +Indinavir	6	2		4		2	6
Lamivudine+Stavudine+ Efavirenz	2	2	2	2	2	2	
Lamivudine+Stavudine+ Indinavir	14	16	4	2			
Lamivudine+Didanosine +Efavirenz	2					4	
Lamivudine+Stavudine+ Indinavir	2	2					
Stavudine+Didanosine+ Indinavir	2	2			2		
Total	58	52	6	12	4	12	6

Les nausées et les vomissements étaient fréquents avec l'utilisation de l'IDV.

Une lipasémie élevée a été observée avec le DDI

Les aminotransférases augmentées ont été retrouvées avec les molécules suivantes ; AZT, DDI, EFV.

Tableau XIII : Manifestations neurologiques selon les molécules

Molécules	Vertiges	Bourdonnement d'oreille	Hypo-acousie	Céphalées	Insomnie	Trouble psychologique	Asthénie +myalgie	Névralgie intercostale	Polyneuropathie sensitive motrice
Combivir+Efavirenz	16	4	2	6			4	2	
Zidovudine+Lamivudine+Efavirenz	2	2							
Zidovudine+Lamivudine+Indinavir	2								
Zidovudine+Stavudine+Indinavir									2
Zidovudine+Didanosine+Efavirenz							4		
Zidovudine+Didanosine+Indinavir						2			6
Lamivudine+Stavudine+Efavirenz	2				12	2	4		2
Lamivudine+Stavudine+Indinavir	10					2	2		6
Stavudine+Didanosine+Indinavir									2
TOTAL	32	6	2	6	12	6	14	2	18

La neuropathie périphérique a été surtout observée avec l'utilisation des molécules : stavudine et didanosine.

Quant aux autres troubles neurologiques : les vertiges, l'insomnie, le bourdonnement d'oreille ainsi que la céphalée, ils ont été surtout dus à l'Efavirenz.

Tableau XIV : Manifestations cutanéomuqueuses selon les molécules

Molécules	Rash cutané	Eruption maculo-papuleuse	Sécheresse des muqueuses
Zidovudine+Didanosine+Indinavir	1	1	
Combivir+Indinavir	2	2	4
Zidovudine+Didanosine+Indinavir		2	4
Lamivudine+Stavudine+Efavirenz	5	9	
Lamivudine+Stavudine+Indinavir	1	1	
Lamivudine+Didanosine+Efavirenz	4		
Stavudine+Didanosine+Efavirenz	5	5	
TOTAL	18	20	8

Les effets cutanés à type d'hypersensibilité (rash et éruption) ont été surtout rapportés avec l'utilisation de l'EFV tandis que la sécheresse des muqueuses était due à l'IDV.

Tableau XV Manifestations hématologiques selon les molécules

Molécules	Anémie	Neutropénie
Zidovudine+Didanosine+Indinavir	2	6
Combivir+Efavirenz	12	2
Combivir+Indinavir	4	4
Zidovudine+Lamivudine+Indinavir	4	2
TOTAL	22	14

L'AZT était la molécule la plus pourvoyeuse d'anémie.

La neutropénie était surtout due à l'utilisation de la DDI et l'AZT.

Tableau XVI : Manifestations métaboliques selon les molécules

Molécules	Glycémie élevée	Créatininémie élevée	Cholestérol total élevé	Lithiase rénale	Lipodystrophie
Combivir+Indinavir	2				
Lamivudine+Stavudine + Indinavir			2	2	
Lamivudine+Didanosine + Efavirenz		2			
Lamivudine+Stavudine + Indinavir		2	4		2
TOTAL	2	4	6	2	2

Les troubles métaboliques ont été surtout observés au cours de traitement contenant l'indinavir .

4.6. SUBSTITUTION MOLECULES

Tableau XVII : Répartition des patients selon le changement

Changement de molécule	Effectif	Pourcentage
Oui	60	29
Non	128	64
Arrêt transitoire du traitement	14	7
Total	202	100

Les effets secondaires ont motivé le changement de molécules dans 29% des cas.

5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude a porté sur une cohorte de patients VIH positif et sous traitement antirétroviral. La phase rétrospective n'a pas permis une étude très détaillée des effets indésirables des médicaments au début de leur administration. Par ailleurs certains examens para cliniques à la recherche de troubles métaboliques ou des effets secondaires sur certains organes n'ont pas pu être effectués chez certains malades dont les moyens financiers sont limités. Néanmoins cette étude sur un échantillon relativement significatif permet une étude raisonnable sur les complications du traitement antirétroviral. Une surveillance régulière des malades a permis d'apprécier l'évolution des réactions observées.

Au terme de cette étude des effets indésirables ont été observés chez 202 patients sur 480 patients examinés soit une fréquence de 42%. Cette fréquence est inférieure à celle rapportée par DHIAKATE et al qui est de 51,7% [10]. La prévalence de ces effets secondaires a été estimée entre 30 et 62% selon les complications et selon les études [4]. Ils ont été à l'origine de changement de traitement chez 22% des patients dans l'étude de EHOLIE et al [11], et ont motivé la rupture de traitement chez 24,5% dans la série de KANGA. et al [12]. Ces différentes constatations exigent une surveillance régulière des patients sous ARV et cette surveillance méticuleuse doit être aussi bien clinique que biologique.

L'âge moyen des patients est de 36 ± 8 ans avec des tranches d'âges de 21-30 ans et 41-50 ans plus représentées. L'âge moyen de nos patients est comparable à celui de KIBANGO et al qui est de $40,61 \pm$

10 ans [13]. En effet cette constatation trouve son explication dans le fait que l'infection par le VIH est relativement fréquente à cet âge.

Les femmes étaient prédominantes (62%). Là encore la fréquence élevée de l'infection par le VIH chez la femme est classique.

Les salariés ont représenté 25% de notre échantillon ; leur fort recrutement pourrait être dû au coût des ARV qui étaient au début de notre étude achetés, facteur limitant l'accès des patients démunis à ce traitement.

Lorsqu'on analyse ces effets secondaires selon les systèmes, les manifestations digestives rencontrées chez 30,4% des patients ont été prédominantes. Pour SUNGKANUPARTH et al [14] les céphalées (21,7%) étaient plus fréquentes alors que DIOUF et al [15] ont rapporté une plus grande fréquence des neuropathies périphériques (12,7%) ; les rash cutanés ont été observés chez 13,4% par TORRALBA et al [16]. Cette disparité des fréquences peut être liée aux schémas thérapeutiques probablement différents. Dans notre étude l'administration de l'indinavir au début de la trithérapie pourrait expliquer la fréquence des troubles digestifs.

Nous constatons une apparition précoce de ces effets indésirables. Cette constatation est classique en dehors des complications métaboliques qui sont tardives.

Au sein d'un même système les effets secondaires des ARV peuvent être variés.

Les manifestations digestives les plus fréquemment rencontrées sont les nausées et vomissements. Par ailleurs 12 cas d'hépatites (8,1%)

observés méritent une attention particulière. Une hépatotoxicité a été rapportée par TORRALBA et al à 5,9% [16] dans un groupe de malades sous ARV comportant la névirapine. D'autre part une hyperlipasémie a représenté 4% des effets indésirables digestifs. Cette complication a été retrouvée dans 0,18% des cas par MANIOR et al [17]. La fréquence de cette complication était de 2,4% dans l'étude de NARCISCO et al [18]. Dans notre étude la didanosine pourrait être à l'origine des anomalies pancréatiques car l'hyperlipasémie a été exclusivement rencontrée dans les associations comportant cette molécule.

Les complications neurologiques ont été dominées par les troubles vestibulaires, l'insomnie et les polynévrites sensitivomotrices.

La fréquence des insomnies a été constatée par SUNGKANUPARTH et al à 21%[14]. Ce symptôme est fréquemment observé dans les associations comportant l'efavirenz. La polynévrite sensitivomotrice est surtout causée par la D4T et la DDI selon LECLERCQ [1].

Les manifestations cutané-muqueuses sont dominées par le prurit généralisé rencontré dans 40,9% des cas. Un rash cutané a été rapporté par SUNGKANUPARTH et al à 10% [14] et par LECLERCQ à 50% [1]. Ce rash a été observé chez 69% des patients sous NVP par MORENO et al [19].

L'anémie a été observée chez 22 patients le plus souvent au cours des associations contenant la zidovudine. Pour MORENO et al l'AZT est responsable de 60% des anémies [19].

Sur le plan métabolique deux cas de lipodystrophie ont été observés. Cette complication a été observée chez 3,6% de patients par DIOUF et al [15] et dans 12,2% des cas par NARCISCO et al [18]. Une élévation du cholestérol total observée chez six patients a également été apportée par NARCISCO et al à 15% [18].

Deux de nos patients ont présenté un diabète alors que cette complication métabolique aurait une prévalence de 6 à 10% chez les patients ayant une combinaison comportant un inhibiteur de la protéase selon LECLERCQ et al [1].

Sur le plan évolutif nous avons enregistré six cas de décès tandis que EHOLIE et al [11] ont rapporté 12 cas. Dans les autres cas les effets secondaires étaient spontanément résolutifs ou après traitement symptomatique.

6. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Dans cette étude il ressort que les effets secondaires des médicaments antirétroviraux s'observent presque chez un malade sur deux. Néanmoins dans la plupart des cas, ils sont mineurs, spontanément résolutifs. Dans d'autres cas, ces anomalies peuvent être considérées d'emblée comme graves (hépatite, pancréatite) ou entraîner à long terme une gêne fonctionnelle (neuropathie, lipodystrophie). L'anémie est également une complication de l'administration chronique de ces substances et peut aggraver le pronostic de ces malades. Ces effets toxiques peuvent être potentialisés par le terrain immunodéprimé pour lequel les médicaments sont utilisés. Il est donc nécessaire de bien analyser le tableau clinique des patients pour le choix des molécules. D'autre part le malade doit être bien informé sur ces réactions indésirables et suivi régulièrement afin d'assurer une meilleure observance.

Au terme de cette étude et compte tenu des problèmes qui peuvent survenir au cours du traitement ARV, nous recommandons :

A tous les prescripteurs :

- ⇒ Un bilan clinique et biologique rigoureux avant la prescription des ARV.
- ⇒ Un choix judicieux des molécules les plus adaptables possibles.
- ⇒ Une information du malade sur la survenue éventuelle d'effets secondaires des ARV qui doivent être signalés.

⇒ Un suivi clinique et biologique régulier du patient.

Aux autorités sanitaires :

⇒ Une formation continue des prescripteurs des ARV sur la gestion de ces effets secondaires.

⇒ En amont, un renforcement de la prévention de l'infection par le VIH.

7. REFERENCES

1- LECLERCQ P, ROUDIÈRE L, VIARD JP.

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

2- NAU JY.

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

3- MINTA D, MAÏGA MY, TRAORE HA.

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

4- DELFRAISSY JF.

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

5- YENI PG.

Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. Updated
recommendations of the international AIDS Society-USA Panel.
Jama 2002 ; 288 : 222-235.

6- THE EACS.

Euroguidelines Group European guidelines for the clinical management
and treatment of HIV- infected adults in Europe.
AIDS 2003; 17 : 3-26.

7- GUEDJ R.

Mode d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH.

Virologie 1999 ; 3 : 17-57.

8- DARIOSECQ JM, GIRARD PM.

Antiretroviraux Memento thérapeutique.

Paris : Doin, 2003 : 325p.

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

A Randomised trial to study first line combination with or without a protease inhibitor in HIV-infected patients.

AIDS 2003 17 : 987-1000.

10- DIAKHATE N, GUEYEN FN M.

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

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

11- EHOLIE SP, BISSAGNENE E, KOFFI S, KONAN R.

Evaluation de la trithérapie à Abidjan (RCI) bilan de 24 mois de prescription in CISMA Nairobi, septembre 21 st 26 th, 2003 ; [A12 DT 3-2] :P 25.

12- KANGA K, CONSTANCE I, MEMAIN-YENOU H, DIABATES.

Résultats de 2 années de suivi des patients sous ARV à l'USA/HDJCHU de Treichville Abidjan (CI).

CISMA Barcelone, December 10 th 2001 ; [A 10 PT 3-222] : P 66.

13- KIBANGOU N, TRAN-MINN T, MANKOU M, BAKALAN N, PERRIER CH, GENTILINI M.

Bilan de 6 mois de trithérapie au congo.

ICASA Nairobi, September 21 st -26 th 2003 ; [A 83380J] : P 378.

14- SUNGKANUPARPH S, MOOTSIKAPUN P.

Efavirenz-based regimen in advanced AIDS with cryptococcal meningitis: A prospective multicenter Study. Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Bangkok Thailand 14 th international AIDS Conference.

Barcelone, December 2001; [A Mo Pe 3221]: P64.

15- DIOUF LM.

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

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

16- TORALBA M, RUBIOL.

Evaluation of toxicity and adverse events related to efavirenz (EFV) and nevirapine (NVP) containing regimens in clinical practice, Hospital 12 de octubre Madrid Spain.

14 th international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A Tu Pe B 4520]:P396.

17- MANIAR JK.

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

18- NARCISO P.

Adressing issues of antiretroviral therapy (ART), Spallanzani L Rome, Italy. 14 th international AIDS Conference, Barcelona, December 2001; [A- Tu Pe B4 527] : 397-398.

19- MORENO A, PÉREZ-ELIAS MJ, CASADO JL.

Toxicity profile of antiretroviral drugs in first line HAART in routine clinical practice ramon y cajal hospital, ramon y carl hospital Madrid Spain .14 th international AIDS conference, Barcelone, December 2001; [ATu B4529] : P398.

20-NGOM G, N'DEYE F, ABRAHAM B, DIAKHATÉ ND, GUEYE PM, TOURÉ KANE NDC, DIOUF IM, SOW PS, FAYE NIANG, MA, M'BOUP S, DELAPORTE E, COULLOUD JP, N'DOYE I.

Mortalité des PVVIH après mise sous traitement par ARV : expériences de l'ISAARV (initiative Sénégalaise d'accès au antiretroviraux). CISMA Burkina, December 10 th – 13 th, 2001; [A 75 6828]:P54.

21- MARTIN MT, TUSET.

Risk of adverse reactions after restarting, abacavir, patients who had stopped the drug for reasons other than hypersensitivity, hospital clinic. Barcelona Spain.14 th international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A Tu Pe B4519]:P396.

22- TELLOL LM, SIERRA C.

Alterations in lipid metabolism and lipodystrophy related to HIV in infected children, San joan de Hospital.14 H international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A Tu Pe B4531]:P398.

23- POIZOT-MARTIN I, MARIMOUTOU C.

Follow up of glucose metabolism in cohort of HIV infected patients with HAART CISH – SUD inserm U 379, cish – Sud Hospital ste marguerite Marseille France 14 th international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A Tu Pe Bu 530]:P398.

24- BONAREK M, BONNET F, MERCIE P, DUPON M, GERMAIN MC.

Severe lactic acidosis in HIV-infected patients treated by nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors: a repport of 8 cases (aquitaine cahorts, france , 1996 – 2000).14 th international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A Tu B 4528]:P 398.

25- JOHN M, MOORE CB, JAMES IR.

Chronic hyperlactatemia in HIV infected patients taking antiretroviral therapy. AIDS 2001 15: 717-23.

FICHE D'ENQUETE

<< LES EFFETS SECONDAIRES DE LA TRITHÉRAPIE ANTIRETROVIRALE AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE DE L'ADULTE. >>

I. IDENTITE DU PATIENT

NOM : _____ PRENOM : _____ AGE : _____

SEXE 1. Féminin 2. Masculin

PROFESSION : 1. Fonctionnaire 4. Ménagère
 2. Commerçant 5. Sans emploi
 3. Transporteur 6. Autres : _____

ETHNIE : 1. Sarakolé 4. Sonrhäi
 2. Bambara 5. Peuhl
 3. Malinké 6. Autres : _____

DOMICILE : _____

II. TYPE DE SEROLOGIE

1. HIV₁ 2. HIV₂ 3. HIV₁ + HIV₂

Date du début du traitement ARV :

Molécules
initiales : _____

Schéma thérapeutique

Schéma 1 : 2 INTI + 1 INNTI
Schéma 2 : 2 INTI + 1 IP
Schéma 3 : 3 INTI

C. CUTANEO-MUQUEUSES

- * Prurit généralisé 1. Oui 2. Non Date : _____
- * Eruptions maculo-papuleuses 1. Oui 2. Non Date/_____
- * Toxidermie bulleuse 1. Oui 2. Non Date : _____
- * Autres à préciser 1. Oui 2. Non Date_____

D. HEMATOLOGIQUES

- * Anémie 1. Oui 2. Non Date : _____
- * Neutropénie 1. Oui 2. Non Date : _____
- * Thrombopénie 1. Oui 2 Non Date : _____

E. METABOLIQUES

- * Diabète secondaire 1. Oui 2. Non Date : _____
- * Insuffisance rénale (hypercréatinémie) 1. Oui 2. Non Date : _____
- * Troubles lipidiques 1. Oui 2. Non Date : _____
(triglycéride cholestérol total)
- * Autres à préciser 1. Oui 2. Non Date : _____

IV. MODIFICATION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE INITIAL SUITE AUX EFFETS SECONDAIRES

1. Oui 2. Non Date : _____

Nouveau schéma thérapeutique Date : _____

Molécules _____

Si non évolution :

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SAMAKE
Prénom : Farima
Titre de la thèse : Les effets secondaires de la trithérapie antiretrovirale au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de l'adulte.
Année Universitaire : 2004 – 2005
Ville de soutenance : Bamako
Pays d'origine : République du Mali
Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako
Secteur d'intérêt : Pharmacologie, infectiologie, médecine interne, Hépto-Gastroentérologie

RESUME

Notre objectif était d'évaluer les effets secondaires associés à la prise des antirétroviraux chez les patients vivant avec le VIH/SIDA.

Notre étude était rétrospective et prospective, réalisée pendant 18 mois. Les patients ont été interrogés et examinés. Des examens complémentaires ont été réalisés selon le contexte.

Au terme de notre travail 480 patients ont été colligés. Les effets secondaires ont été observés chez 202 patients (42%). Les tranches d'âge 21 à 30 et 41 à 50 ans étaient plus représentées avec respectivement 31% et 34%. L'âge moyen était de 36 ans \pm 8 ans. Les manifestations secondaires aux ARV étaient :

- **Digestives** : elles étaient prédominantes (30,41%), les nausées et vomissements dûs à la prise de l'IDV étaient précoces. Douze cas d'hépatite et six cas de pancréatite ont été observés.

- **Neurologiques** : 20% des cas, dominées par les troubles vestibulaires et l'insomnie avec l'EFV au début. La neuropathie sensitivomotrice permanente parfois invalidante était liée à l'utilisation de la D4T.

- **Cutanéomuqueuses** 9,7% des cas marquées par le rash cutané, prurit et sécheresse des muqueuses.

- **Hématologiques** : une anémie a été observée chez deux tiers des patients sous AZT(61%).

- **Métaboliques** : N'étaient pas rares (3,3%), comportant deux cas de Lipodystrophie, deux cas de diabète, six cas d'hypercholestérolémie

La persistance des effets secondaires a motivé un changement de molécules chez 29% des patients. Un arrêt transitoire dans 7% des cas et six décès ont été observés.

Les effets secondaires, cliniques et biologiques sont fréquents au cours du traitement antirétroviral. Une grande vigilance et une large information du malade doivent précéder toute prescription ARV.

Mots – clés : VIH/SIDA, effets secondaires, antirétroviraux.

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 partie ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

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

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

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

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

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

Je le jure