

# OUTIL DE MISE EN ŒUVRE DE LA SURVEILLANCE DE LA TOXICITÉ DES NOUVEAUX ANTIRÉTROVIRAUX ET ANTIVIRAUX DANS LES PROGRAMMES VIH ET HÉPATITE VIRALE

OCTOBRE 2018





# **OUTIL DE MISE EN ŒUVRE DE LA SURVEILLANCE DE LA TOXICITÉ DES NOUVEAUX ANTIRÉTROVIRAUX ET ANTIVIRAUX DANS LES PROGRAMMES VIH ET HÉPATITE VIRALE**

OCTOBRE 2018

Outil de mise en oeuvre de la surveillance de la toxicité des nouveaux antirétroviraux et antiviraux dans les programmes VIH et hépatite virale [WHO implementation tool for monitoring the toxicity of new antiretroviral and antiviral medicines in HIV and viral hepatitis programmes]

ISBN 978-92-4-251423-0

© Organisation mondiale de la Santé 2018

Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence Creative Commons Attribution – Pas d'utilisation commerciale – Partage dans les mêmes conditions 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO ; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Aux termes de cette licence, vous pouvez copier, distribuer et adapter l'œuvre à des fins non commerciales, pour autant que l'œuvre soit citée de manière appropriée, comme il est indiqué cidessous. Dans l'utilisation qui sera faite de l'œuvre, quelle qu'elle soit, il ne devra pas être suggéré que l'OMS approuve une organisation, des produits ou des services particuliers. L'utilisation de l'emblème de l'OMS est interdite. Si vous adaptez cette œuvre, vous êtes tenu de diffuser toute nouvelle œuvre sous la même licence Creative Commons ou sous une licence équivalente. Si vous traduisez cette œuvre, il vous est demandé d'ajouter la clause de non responsabilité suivante à la citation suggérée : « La présente traduction n'a pas été établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). L'OMS ne saurait être tenue pour responsable du contenu ou de l'exactitude de la présente traduction. L'édition originale anglaise est l'édition authentique qui fait foi ».

Toute médiation relative à un différend survenu dans le cadre de la licence sera menée conformément au Règlement de médiation de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle.

**Citation suggérée.** Outil de mise en oeuvre de la surveillance de la toxicité des nouveaux antirétroviraux et antiviraux dans les programmes VIH et hépatite virale [WHO implementation tool for monitoring the toxicity of new antiretroviral and antiviral medicines in HIV and viral hepatitis programmes]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Catalogage à la source.** Disponible à l'adresse <http://apps.who.int/iris>.

**Ventes, droits et licences.** Pour acheter les publications de l'OMS, voir <http://apps.who.int/bookorders>. Pour soumettre une demande en vue d'un usage commercial ou une demande concernant les droits et licences, voir <http://www.who.int/about/licensing>.

**Matériel attribué à des tiers.** Si vous souhaitez réutiliser du matériel figurant dans la présente œuvre qui est attribué à un tiers, tel que des tableaux, figures ou images, il vous appartient de déterminer si une permission doit être obtenue pour un tel usage et d'obtenir cette permission du titulaire du droit d'auteur. L'utilisateur s'expose seul au risque de plaintes résultant d'une infraction au droit d'auteur dont est titulaire un tiers sur un élément de la présente œuvre.

**Clause générale de non responsabilité.** Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'OMS aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'OMS ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé en Suisse

# TABLE DES MATIÈRES

<b>ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES</b> .....	<b>vi</b>
<b>DÉFINITIONS</b> .....	<b>vii</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 INTRODUCTION</b> .....	<b>01</b>
1.1 Contexte .....	01
1.2 Structure et objectifs du présent outil .....	02
1.3 Public cible .....	02
1.4 Méthodes de surveillance de la toxicité et orientations pour le VIH, la tuberculose et l'hépatite B et C .....	02
<b>2 PARTIE 1: SURVEILLANCE SYSTÉMATIQUE DE LA TOXICITÉ DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX ET DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX</b> .....	<b>05</b>
2.1 Généralités .....	05
2.2 Outils de collecte et de notification des données standardisés pour la surveillance systématique de la toxicité .....	06
2.3 Surveillance systématique de la toxicité pour l'hépatite B et C .....	14
<b>3 PARTIE 2 : SURVEILLANCE ACTIVE DE LA TOXICITÉ DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX</b> .....	<b>15</b>
3.1 Généralités .....	15
3.2 Méthodes .....	18
3.3 Collecte et notification des données .....	19
3.4 Gestion et analyse des données .....	26
3.5 Confidentialité des données et considérations éthiques .....	26
3.6 Examen et contrôle de la qualité des données .....	26
3.7 Diffusion et utilisation des données .....	27
3.8 Implication, rôles et responsabilités des parties prenantes .....	28
3.9 Formation .....	29
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>31</b>
<b>ANNEXE 1</b> .....	<b>33</b>
Formulaire de notification pour les effets indésirables médicamenteux associés au dolutégravir et/ou le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire chez les adultes, les adolescents et les enfants	
<b>ANNEXE 2</b> .....	<b>37</b>
Exemple de formulaire de notification d'effets indésirables associés au dolutégravir : Brésil	
<b>ANNEXE 3</b> .....	<b>39</b>
Dictionnaire des données pour le formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux associés au dolutégravir	
<b>ANNEXE 4</b> .....	<b>47</b>
Fiche modèle OMS pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite B ou C chronique	

# ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

---

<b>AAD</b>	antiviraux à action directe
<b>aDSM</b>	système actif de contrôle et de gestion de l'innocuité des médicaments antituberculeux
<b>ARV</b>	antirétroviral
<b>EDS</b>	système de données amélioré
<b>EFV</b>	éfavirenz
<b>DRV/R</b>	darunavir/ritonavir
<b>DTG</b>	dolutégravir
<b>NASCOP</b>	programme national de lutte contre le sida et les infections sexuellement transmissibles
<b>NVP</b>	névirapine
<b>RAL</b>	raltégravir
<b>TAR</b>	traitement antirétroviral
<b>TB</b>	tuberculose
<b>TLD</b>	association à dose fixe de fumarate de ténofovir disproxil / lamivudine / dolutégravir

---

# DÉFINITIONS

**Surveillance active de la toxicité.** Système dans lequel des mesures actives sont prises pour détecter la présence ou l'absence d'effets indésirables médicamenteux survenant pendant ou après l'exposition à un produit pharmaceutique. Les effets indésirables médicamenteux peuvent être détectés en interrogeant les patients, en réalisant des études et des enquêtes spécifiques ou en consultant les dossiers médicaux des patients.

**Système actif de contrôle et de gestion de l'innocuité des médicaments antituberculeux (aDSM).** Évaluation clinique et biologique, active et systématique, des personnes mises sous traitement pour une tuberculose pharmacorésistante, ou traitées par de nouveaux médicaments antituberculeux ou par des schémas thérapeutiques novateurs pour la tuberculose multirésistante, afin de détecter, prendre en charge et notifier des toxicités médicamenteuses présumées ou avérées.

**Manifestation ou événement indésirable.** Signe médical fâcheux qui peut se présenter au cours du traitement par un produit pharmaceutique mais qui n'a pas obligatoirement un lien de cause à effet avec ce traitement.

**Effet indésirable médicamenteux, ou réaction indésirable aux médicaments.** Réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la modification d'une fonction physiologique. Un effet indésirable médicamenteux, à la différence d'une manifestation indésirable, est caractérisé par la suspicion d'un lien causal entre le médicament et le signe apparu : ce qui veut dire qu'il est considéré comme possiblement lié au traitement d'après la notification qui en a été faite ou d'après un professionnel de santé qui l'a analysé.

**Pharmacovigilance.** Science et activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments.

**Surveillance systématique de la toxicité.** Surveillance des toxicités des médicaments antirétroviraux limitant le traitement (voir définition plus bas) intégrée dans le suivi et l'évaluation des programmes nationaux de traitement anti-VIH à l'aide d'outils de suivi des patients et de systèmes de notification.

**Signal.** Information notifiée concernant une relation de cause à effet possible entre un événement indésirable et un médicament, relation qui était auparavant inconnue ou incomplètement documentée. En règle générale, il faut plus d'une notification pour donner lieu à un signal, selon la gravité de l'événement et la qualité de l'information.

**Toxicité limitant le traitement.** Effet indésirable grave d'un médicament, qui entraîne l'arrêt du traitement ou la substitution du médicament dans le traitement. On inclut dans les effets indésirables médicamenteux graves : toute réaction indésirable susceptible de mettre en jeu le pronostic vital ou d'avoir l'une des conséquences suivantes : décès, hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation, handicap ou lésions permanentes, ou anomalie congénitale ou malformation de naissance. De plus, toute réaction qui entraîne une interruption de traitement ou impose un changement de médicament ou de schéma thérapeutique en raison d'un effet indésirable médicamenteux est également considérée comme un effet indésirable médicamenteux grave.

# REMERCIEMENTS

Françoise Renaud et Hiwot Haile-Selassie du Département VIH et du Programme mondial de lutte contre l'hépatite de l'OMS ont élaboré cet outil sous la direction de Daniel Low-Beer. Nous remercions vivement pour leurs contributions techniques Andrew Ball (Département VIH de l'OMS), Marc Bulyterys (Programme mondial de lutte contre l'hépatite de l'OMS), Dennis Falzon (Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS), Christine Halleux (Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales de l'OMS), Yvan Hutin (Programme mondial de lutte contre l'hépatite de l'OMS), Fuad Mirzayev (Programme mondial de lutte contre la tuberculose de l'OMS), Judith Van Holten (Programme mondial de lutte contre l'hépatite de l'OMS), et Marco Vitoria (Département VIH de l'OMS).

L'OMS remercie également chaleureusement pour leur dévouement et leur expertise tous les contributeurs cités ci-dessous ainsi que les organisations qui ont fourni des données et des exemples d'expériences acquises dans les pays et ont réalisé l'évaluation technique de cet outil :

- Cynthia Batista, Département IST/sida et hépatites virales, et Agence brésilienne de réglementation sanitaire (ANVISA), Ministère de la Santé (Brésil)
- Karen Cohen, Université du Cap-Occidental (Afrique du Sud)
- Herb Harwell, Initiative Clinton pour l'accès à la santé (États-Unis d'Amérique)
- Caroline Middlecote, Initiative Clinton pour l'accès à la santé (États-Unis d'Amérique)
- Nandita Sugandhi, ICAP à l'Université Columbia (États-Unis d'Amérique)
- Maureen Syowai, ICAP à l'Université Columbia (États-Unis d'Amérique)
- Claire Townsend, consultant, OMS.

L'OMS remercie David Breuer pour l'édition technique de ce document et Formato Verde pour la mise en page et la conception graphique.

Ce travail a bénéficié d'un généreux financement octroyé par le Plan d'urgence du Président des États-Unis pour la lutte contre le sida (PEPFAR). En outre, l'OMS remercie les institutions tierces qui ont contribué à l'élaboration de cet outil, en termes notamment de temps consacré par leur personnel.

Veillez adresser tout commentaire ou suggestion sur cet outil à [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Contexte

L'extension du traitement antirétroviral (TAR) à l'échelle mondiale, dans une démarche de santé publique fondée sur l'emploi de schémas thérapeutiques standardisés et simplifiés, a permis d'accomplir des progrès importants, en élargissant l'accès au traitement pour des millions de patients et en réduisant le nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH et le nombre de celles exposées à la mortalité et la morbidité associées au VIH. À la fin du premier semestre 2017, 20,9 millions de personnes bénéficiaient d'un TAR, et la couverture thérapeutique en 2016 atteignait 53 % des personnes vivant avec le VIH (1).

Les lignes directrices unifiées sur l'utilisation des médicaments antirétroviraux (ARV) publiées en 2016 par l'OMS (2) recommandaient la mise en route du TAR à un stade plus précoce, ainsi que de nouvelles alternatives thérapeutiques de première intention telles que le dolutégravir (DTG) et l'éfavirenz à la dose plus basse de 400 mg ((EFV 400). Ces lignes directrices recommandent également le darunavir/ritonavir (DRV/r) et le raltégravir (RAL) en tant que médicaments ARV alternatifs pour le traitement de deuxième intention. En mai 2018, plus de 50 pays à revenu faible ou intermédiaire avaient inclus ou prévoyaient d'inclure le dolutégravir (DTG) en traitement de première intention dans leurs lignes directrices nationales (3). De plus, des pays tels que le Cambodge, la Chine, la République-Unie de Tanzanie et le Zimbabwe envisageaient d'introduire l'EFV 400 pour le TAR de deuxième intention (4).

Avec la nouvelle mise à disposition d'une association générique fixe de dolutégravir / ténofovir / lamivudine (TLD) et les récents accords sur les prix qui ont significativement diminué son coût, les pays sont plus nombreux à envisager de passer au DTG comme option privilégiée pour mettre en route un TAR de première intention. À ce jour, les données sur l'innocuité du DTG et des autres nouveaux médicaments ARV restent insuffisantes dans certaines sous-populations importantes, notamment les enfants en bas âge, les femmes enceintes, les personnes coinfectedes par le VIH et la tuberculose, et les personnes malades à un stade avancé. Dans la population générale, il existe actuellement peu de données obtenues en conditions réelles sur l'innocuité des nouveaux médicaments ARV, notamment le DTG, dans les grands programmes de traitement mis en place par les pays. Qui plus est, des effets indésirables médicamenteux touchant le système nerveux central, en particulier l'insomnie, ont été rapportés dans des cohortes observationnelles chez des individus sous DTG (5,6). Des rapports d'études de cohortes signalant un risque accru de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire chez des personnes recevant des inhibiteurs de l'intégrase (7,8) ont également soulevé des inquiétudes en matière de sécurité. Par conséquent, les

premiers pays utilisateurs mettent actuellement en place des méthodes pour surveiller la toxicité, avec l'appui de partenaires qui sont mentionnés dans les chapitres suivants de cet outil.

Compte tenu du contexte actuel d'expansion rapide du traitement, d'exposition prolongée aux médicaments antirétroviraux et de transition vers de nouveaux antirétroviraux, il devient clairement nécessaire de surveiller la toxicité des ARV afin de mieux comprendre leurs risques en conditions réelles d'utilisation. Grâce au recueil systématique d'informations sur les médicaments utilisés dans une population bien définie, il sera plus facile de s'assurer que les médicaments ont un profil de sécurité acceptable et sont convenablement utilisés. Pour combler ces lacunes dans les données d'innocuité, l'OMS a recommandé de renforcer les activités de surveillance de la toxicité, dans une mise à jour technique récente du guide (en anglais) sur la transition vers de nouveaux médicaments ARV dans les programmes de lutte contre le VIH, du point de vue clinique et programmatique (4).

Le présent outil de mise en œuvre s'appuie sur ce guide ainsi que sur les lignes directrices unifiées sur les informations stratégiques relatives à l'infection à VIH dans le secteur de la santé publiées en 2015 par l'OMS (9), les lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH publiées en 2016 (2) et les lignes directrices unifiées sur le suivi des patients infectés par le VIH et la surveillance des cas selon une approche centrée sur la personne publiées en 2017 (10). Il décrit plus en détail les approches recommandées en matière d'activités de surveillance systématique de la toxicité intégrées au système national de suivi et d'évaluation, et des approches ciblées permettant de surveiller la toxicité et de renforcer la surveillance et la notification des toxicités limitant le traitement, en appui à la mise en œuvre des pays et la production de données locales. En plus de reconnaître l'existence de liens, populations coinfectedes et points communs entre la tuberculose, l'hépatite B et l'hépatite C, et dans le but de favoriser l'intégration, cet outil pointe également les approches recommandées en matière de surveillance de la toxicité et les outils existants pour l'ensemble de ces domaines thérapeutiques. Les approches présentées dans le présent outil décrivent les méthodes et les moyens qui peuvent être utilisés pour surveiller les toxicités limitant le traitement associées aux nouveaux antirétroviraux. Dans cette version, les outils de notification présentés dans les annexes concernent prioritairement la surveillance de la toxicité du DTG, car bon nombre de pays sont en passe de l'adopter dans les schémas thérapeutiques de première intention. Par la suite, des annexes et des outils supplémentaires seront développés au fur et à mesure que les pays approuveront et/ou adopteront de nouveaux antirétroviraux, et l'OMS les publiera en ligne.

## 1.2 Structure et objectifs du présent outil

Le présent outil de mise en œuvre a pour but d'aider les pays à recueillir des informations sur les toxicités limitant le traitement liées à l'utilisation de nouveaux médicaments ARV, notamment le DTG, d'une façon structurée et systématique qui permettra à ces informations d'être diffusées et utilisées à des fins décisionnelles, et donc d'améliorer la qualité des soins et la sécurité des programmes ARV. Il ne couvre pas la surveillance épidémiologique des issues défavorables de la grossesse et de l'accouchement associées aux antirétroviraux, étant donné qu'une méthodologie bien établie avec un protocole existant et des outils d'accompagnement a été développée et peut être exploitée par les pays. Plus précisément, l'OMS a mis en place un registre central pour la surveillance mondiale de l'innocuité des médicaments pendant la grossesse, qui inclut les médicaments ARV et qui devrait être utilisé pour la surveillance des nouveaux médicaments ARV. Des modèles de formulaires de notification génériques, des matériels pédagogiques et un programme de saisie de données permettant d'aider les pays à regrouper les données provenant des registres nationaux sur la grossesse et des projets de surveillance des issues de l'accouchement sont disponibles à des fins d'adaptation nationale (11).

Cet outil de mise en œuvre destiné à la surveillance de la toxicité porte donc plus particulièrement sur les méthodes de surveillance à mettre en place dans le cadre des programmes de traitement nationaux, ce qui inclut les femmes enceintes mais n'inclut pas la surveillance des anomalies congénitales, couverte quant à elle par la surveillance de l'innocuité des médicaments pendant la grossesse évoquée ci-dessus. Dans cet outil, deux méthodes de surveillance de la toxicité sont recommandées pour soutenir l'introduction de nouveaux médicaments ARV dans les programmes de lutte contre le VIH. Cet outil se présente donc en deux parties, consacrées chacune à ces deux méthodes. La partie 1 met l'accent sur la surveillance systématique des toxicités, intégrée au système national de suivi et d'évaluation, et mise en œuvre dans tous les sites de TAR. La partie 2 porte sur la surveillance active des toxicités mise en œuvre dans des sites choisis, pour compléter la surveillance systématique et permettre

la collecte d'informations plus détaillées sur les toxicités limitant le traitement liées à de nouveaux antirétroviraux particuliers, sur la prise en charge des effets indésirables médicamenteux et sur la prise en compte de leur impact. De plus, des orientations ainsi que des ressources et des outils disponibles pour la surveillance active et systématique de la toxicité des médicaments utilisés dans le cadre du traitement de la tuberculose et de l'hépatite B et C sont également proposés pour apporter un soutien aux pays qui mettent en œuvre ces méthodes de surveillance et les adaptent à ces maladies et, dans la mesure du possible, pour favoriser l'intégration des systèmes de collecte de données et de notification.

En résumé, cet outil de mise en œuvre vise à fournir un appui aux pays pour leur permettre:

- d'améliorer les connaissances sur l'innocuité des nouveaux médicaments ARV, en proposant des outils (pour le DTG) et des orientations destinés à faciliter l'identification et à établir la prévalence et la sévérité des toxicités limitant le traitement connues;
- de suivre l'impact des toxicités liées aux nouveaux médicaments ARV sur l'observance et sur les critères de jugement relatifs au traitement, notamment l'interruption du traitement, les handicaps ou incapacités, l'hospitalisation du patient ou la prolongation d'une hospitalisation existante, les affections potentiellement mortelles et les décès;
- de déterminer l'impact des comorbidités ainsi que celui des médicaments pris en concomitance (notamment ceux ayant des profils de toxicité qui se chevauchent), y compris les médicaments traditionnels et les compléments alimentaires, sur l'incidence, la nature et/ou la sévérité des toxicités liées aux nouveaux médicaments ARV ; et
- de recenser les types de toxicité rares ou inattendus, associés à l'usage à long terme des nouveaux médicaments ARV et qui n'ont pas été identifiés auparavant.

## 1.3 Public cible

Le présent outil s'adresse essentiellement aux administrateurs de programmes de TAR au niveau national et infranational et aux autres membres du personnel associés à la conception et à l'utilisation des systèmes de suivi et d'évaluation, à la pharmacovigilance, à la surveillance de la toxicité, à la surveillance et aux outils destinés à la collecte, l'analyse et l'utilisation des données du secteur de la santé sur l'infection à VIH et l'hépatite virale.

Cet outil peut également intéresser les partenaires techniques et les autres principales parties prenantes qui participent aux efforts de conception et de mise en œuvre des systèmes de suivi et d'évaluation du secteur de la santé concernant l'infection à VIH et l'hépatite, tout particulièrement le suivi des patients et de la toxicité.

## 1.4 Méthodes de surveillance de la toxicité et orientations pour le VIH, la tuberculose et l'hépatite B et C

L'introduction de nouveaux médicaments dans les programmes de lutte contre le VIH, la tuberculose et l'hépatite C, et l'usage à long terme (pendant toute la vie) des antiviraux actuels pour le traitement de l'hépatite B, ont créé un besoin évident de mettre en place une surveillance de la toxicité des médicaments sur l'ensemble de ces domaines thérapeutiques. L'imbrication étroite des fardeaux de ces maladies, et leurs nombreux points communs dans les différents programmes, sont autant d'opportunités d'intégration des activités de surveillance de la toxicité, notamment pour les sujets coinfectés. Lors du lancement de nouveaux médicaments, il conviendrait de passer en revue les méthodes existantes de surveillance de la toxicité et les activités de collecte de données utilisées dans ces domaines

thérapeutiques, qui font partie soit du suivi systématique des patients, soit d'activités de surveillance active plus renforcées, en cherchant à savoir s'il serait possible d'employer ces méthodes et ces activités après avoir adapté les outils ainsi que l'infrastructure et les systèmes de notification existants. Parallèlement, les besoins particuliers de certains programmes et les différences entre les maladies pourraient nécessiter l'emploi de méthodes différentes ou une adaptation des outils pour certaines catégories de population. Le Tableau 1 présente certains éléments clés des méthodes de surveillance de la toxicité, des orientations et des outils et ressources disponibles pour le VIH, la tuberculose, et l'hépatite B et C, afin de faciliter leur adaptation et leur utilisation par les pays.

**Tableau 1. Méthodes de surveillance de la toxicité et orientations pour le VIH, la tuberculose et l'hépatite B et C**

	VIH	Tuberculose	Hépatite B	Hépatite C
<b>Durée du traitement</b>	Toute la vie	Varie [6-20 mois] (12)	Toute la vie	3 mois [varie 2-6 mois]
<b>Besoins et exigences spécifiques des programmes</b>	Données d'innocuité absentes pour le DTG chez les femmes enceintes, les enfants et les personnes coinfectées par la tuberculose et le VIH	L'OMS a publié des documents d'orientation provisoires concernant l'utilisation de deux nouveaux médicaments, la bédaquiline et le délamanide, respectivement en 2013 et 2014, et a recommandé un schéma thérapeutique de durée plus courte contre la tuberculose multirésistante pour un groupe précis de patients tuberculeux en 2016 : un système actif de contrôle et de gestion de l'innocuité des médicaments antituberculeux (aDSM) est l'une des conditions fixées pour la mise en œuvre de ces orientations.	Surveillance à la fois des toxicités limitant le traitement, et des effets indésirables médicamenteux à long terme	Surveillance des toxicités limitant le traitement liées aux médicaments antiviraux à action directe nouvellement introduits
<b>Principales préoccupations concernant la toxicité</b>	Réactions d'hypersensibilité, anomalies électrocardiographiques, ictère clinique, toxicités rénales, anémie, lipodystrophie, acidose lactique ou hépatomégalie sévère, toxicité hépatique, réactions d'hypersensibilité, réactions cutanées sévères et réactions d'hypersensibilité sévères, toxicité pour le SNC, diarrhée, baisse de la densité minérale osseuse (2)	Nausées et vomissements, diarrhée, arthralgie, étourdissements et vertiges, troubles de l'audition, céphalées, troubles du sommeil, déséquilibre électrolytique, douleurs abdominales, anorexie, gastrite, neuropathie périphérique, dépression, acouphènes, réaction allergique, éruption cutanée, troubles visuels, convulsions, hypothyroïdie, psychose, idées suicidaires, toxicité hépatique, insuffisance rénale et anomalies électrocardiographiques (13)	<b>Ténofovir</b> : toxicité rénale, notamment dysfonction tubulaire ; de légères diminutions de la densité minérale osseuse avec ostéopénie ou ostéoporose pendant les phases précoces de traitement ont également été rapportées <b>Entécavir</b> : la dysfonction tubulaire proximale est moins fréquente qu'avec le ténofovir	Les médicaments antiviraux à action directe sont bien tolérés, avec des effets indésirables médicamenteux minimes ; les événements indésirables les plus couramment observés sous antiviraux à action directe sont la fatigue, les céphalées, l'insomnie et les nausées Médicaments antiviraux à action directe non recommandés pendant la grossesse
<b>Méthodes recommandées pour surveiller la toxicité</b>	Surveillance <b>systématique</b> de la toxicité de tous les médicaments ARV utilisés, au moyen du système de suivi des patients, complétée par une surveillance <b>active</b> de la toxicité pour soutenir l'introduction sans risques de nouveaux médicaments ARV spécifiques	Surveillance <b>active</b> de l'innocuité des médicaments antituberculeux et prise en charge des patients traités pour tuberculose multirésistante	Surveillance <b>systématique</b> de la toxicité au moyen du système de suivi des patients	Surveillance <b>systématique</b> de la toxicité au moyen du système de suivi des patients Les pays peuvent aussi envisager de mettre en place une surveillance active de la toxicité pour les nouveaux médicaments antiviraux à action directe afin de compléter les activités de surveillance systématique de la toxicité
<b>Outils et ressources disponibles pour la surveillance de la toxicité</b>	1) Outils et orientations 2017 de l'OMS pour le suivi des patients (10) 2) Mise à jour technique sur la transition vers de nouveaux antirétroviraux dans les programmes de lutte contre le VIH - Aspects cliniques et programmatiques (en anglais) (4) 3) Outil de mise en œuvre de l'OMS pour la surveillance de la toxicité des nouveaux médicaments antirétroviraux dans les programmes de lutte contre l'infection à VIH et l'hépatite virale (en anglais, version française à venir) ( <a href="http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en">www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en</a> ) 4) Diapositives didactiques de l'OMS pour la surveillance de la toxicité des nouveaux médicaments antirétroviraux dans les programmes de lutte contre l'infection à VIH et l'hépatite virale ( <a href="http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/fr">www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/fr</a> ) 5) Répertoire centralisé des données sur le DTG relatives à la toxicité géré par l'OMS ( <a href="http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/fr">www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/fr</a> )	1) Cadre de mise en œuvre pour l'aDSM (en anglais) (14) 2) Module de formation pour l'aDSM (en anglais) (13) 3) Base de données mondiale GTB-TDR pour l'aDSM gérée par l'OMS (en anglais) ( <a href="http://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/adsm/en">www.who.int/tdr/research/tb_hiv/adsm/en</a> )	Fiche générique de suivi des patients atteints d'hépatite, qui couvre la toxicité et les effets indésirables médicamenteux liés aux médicaments contre l'hépatite B (annexe 4)	Fiche générique de suivi des patients atteints d'hépatite, qui couvre la toxicité et les effets indésirables médicamenteux liés aux médicaments contre l'hépatite C (annexe 4)

## 2. PARTIE 1 : SURVEILLANCE SYSTÉMATIQUE DE LA TOXICITÉ DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX ET DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX

### 2.1 Généralités

La surveillance de la toxicité des antirétroviraux est une composante essentielle des systèmes de suivi des patients. Les connaissances accumulées sur la prise en charge des effets indésirables médicamenteux liés à l'utilisation de nouveaux médicaments ARV, et sur les facteurs de risque tels que les autres maladies et affections et les interactions avec d'autres médicaments, produiront des données d'innocuité absolument nécessaires pour améliorer les soins et les issues du traitement. L'OMS recommande que les pays utilisent une méthode standardisée pour intégrer la surveillance de la toxicité dans les systèmes nationaux de suivi et d'évaluation (9, 15). Cette recommandation s'applique à tous les médicaments antirétroviraux utilisés dans les programmes de traitement, notamment les médicaments nouvellement introduits tels que le DTG.

La surveillance systématique de la toxicité fournit des données sur la prévalence et l'importance clinique des toxicités graves. Dans les lignes directrices unifiées sur les traitements antirétroviraux publiées en 2013 et en 2016 par l'OMS (2), il était recommandé que le suivi biologique de l'innocuité et de la

toxicité des schémas de TAR soit basé sur une approche guidée par les symptômes. Les lignes directrices unifiées de 2017 sur le suivi des patients infectés par le VIH et la surveillance des cas selon une approche centrée sur la personne (10) vont plus loin dans ces orientations, en définissant l'indicateur principal de prévalence de la toxicité à collecter (Tableau 2) et en fournissant des outils de suivi des patients pour prendre en compte les toxicités limitant le traitement dans le cadre de la notification de routine (Encadré 1).

Le présent chapitre décrit ces outils et définit l'indicateur de prévalence de la toxicité recommandé pour la surveillance de la toxicité des médicaments ARV dans les lignes directrices de 2017 relatives au suivi des patients (10). Cet indicateur n'a pas vocation à être exhaustif ni à permettre le suivi de toutes les questions clés en rapport avec la toxicité des médicaments ARV. Il n'est pas conçu non plus pour déterminer si les objectifs de cet outil de surveillance ont été remplis. Il s'agit plutôt, à travers la démarche proposée, de définir un ensemble minimal de données servant à rendre compte de l'ampleur des toxicités et de leur impact sur l'interruption du traitement (16).

**Tableau 2. Indicateur national de toxicité des médicaments ARV**

Indicateur	Pertinence pour le programme et interprétation
Prévalence de la toxicité : pourcentage des patients sous TAR chez lesquels a été observée une toxicité limitant le traitement	Mesure l'impact des toxicités sur les issues du traitement. Aide à orienter la politique nationale sur les schémas thérapeutiques de TAR, le diagnostic, les stratégies de prévention des toxicités, la formation des agents de santé et la rétention dans les soins

Source : Lignes directrices unifiées sur les informations stratégiques relatives à l'infection à VIH dans le secteur de la santé (9).

#### Encadré 1. Facteurs facilitant la mise en œuvre de la surveillance systématique de la toxicité des nouveaux médicaments ARV

Il est possible de faciliter la surveillance systématique de la toxicité des nouveaux médicaments ARV en renforçant le système national de suivi des patients, en instaurant un nouvel indicateur sur la proportion de patients sous TAR chez lesquels a été observée une toxicité limitant le traitement et en veillant à ce que ce nouvel indicateur soit intégré dans le système de suivi et d'évaluation, en mettant en place des dossiers médicaux électroniques pour faciliter les déclarations, en actualisant les outils standard de collecte de données, notamment la fiche de patient VIH et les registres de TAR pour les enfants et les adultes, et en s'assurant que les nouveaux codes pour les principaux types de toxicité et les substitutions ou interruptions de traitement soient inscrits dans les outils de suivi des patients et utilisés.

## Dispositions particulières pour les enfants<sup>1</sup>

Les données sur la toxicité des médicaments ARV chez l'enfant sont limitées. Les enfants doivent suivre un traitement à vie, et sont exposés aux antirétroviraux pendant une durée toujours croissante sur toute la période postnatale de croissance et de développement. Une toxicité cumulée peut apparaître après de longues périodes d'exposition seulement. C'est la raison pour laquelle la surveillance systématique de la toxicité des

antirétroviraux chez l'enfant est cruciale. Pour l'hépatite C, les lignes directrices sur le traitement qui viennent d'être publiées préconisent de retarder le traitement jusqu'à l'âge de 12 ans<sup>2</sup>. Les outils de notification et les indicateurs décrits dans ce chapitre seront également à utiliser pour surveiller et rendre compte de la toxicité des médicaments ARV chez les enfants dans le cadre du système de suivi-évaluation de routine.

## 2.2 Outils de collecte et de notification des données standardisés pour la surveillance systématique de la toxicité

### Fiche de traitement et de soins du VIH

La fiche patient pour les soins et le traitement de l'infection à VIH est destinée à être complétée pour toutes les personnes qui entrent dans une filière de soins en établissement ; elle constitue la principale source de données pour le suivi des patients. Cette fiche contient l'ensemble minimal de données relatives au VIH et indique les liens vers d'autres services que consulte le patient. La Fig. 1 présente les éléments de données et les codes relatifs à la toxicité des antirétroviraux à utiliser pour remplir la fiche VIH. La première page de la fiche contient les motifs des substitutions de médicaments ARV et de l'interruption de traitement, notamment les toxicités, et la page de rendez-vous permet de consigner les toxicités limitant le traitement et les effets indésirables

médicamenteux à chaque consultation au moyen des codes de toxicité normalisés, ainsi que les motifs de non-observance, qui incluent également la toxicité et les effets secondaires. La toxicité est prise en compte dans trois sections de la fiche VIH : (1) substitution dans le traitement de première, deuxième ou troisième intention (page de garde) ; interruptions de TAR (page de garde) ; et (3) motifs d'omissions de doses (page de rendez-vous). Les pays doivent veiller à ce que les adaptations nationales et les versions de la fiche VIH et du registre de TAR contiennent les éléments déclaratifs décrits ci-dessous pour permettre la notification systématique des toxicités des ARV limitant le traitement.

### Encadré 2. Éléments nouveaux sur la fiche de patient VIH pour la surveillance de la toxicité des médicaments ARV

- Révision de « Effets secondaires potentiels » en « Toxicités/Effets indésirables des médicaments limitant le traitement ».
- Ajout du code 1 pour la toxicité en tant que motif (entre autres) de substitution de médicaments ARV ou d'arrêt du TAR, et du code 1 pour une mauvaise observance due à la toxicité.
- La liste des principaux types de toxicité a été révisée et accompagnée d'un codage individuel pour prendre en compte les principaux types de toxicité des médicaments ARV tels que définis dans les lignes directrices sur les médicaments antirétroviraux publiées en 2016 par l'OMS (2) (Fig. 1).

1. Les enfants et les nourrissons sont définis comme suit : un enfant est âgé de 1 à 9 ans. Un nourrisson est un enfant âgé de moins d'un an.

2. Directives pour les soins et le traitement des personnes diagnostiquées avec une infection chronique par l'hépatite C. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018.

# Fig. 1. Fiche patient des soins et traitement du VIH

## Fiche VIH des soins et traitements: Page de garde

Statut au moment de l'inscription: Maladie symptomatique: <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N		Transfert au sein de l'établissement: <input type="checkbox"/> sous TAR <input type="checkbox"/> échec/interruption du Tx <input type="checkbox"/> novice		
Numéro unique: □□□□□□□□		District sanitaire:	Unité médical:	Équipe médicale/clinicien:
Nom:		Clinique Pt n°:	Date de naissance:	Âge:
Sexe: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		Situation conjugale:		
Adresse:		District:	Téléphone (de qui):	
Accompagnateur du traitement/chargé du retrait des médicaments en cas de maladie du patient? <input type="checkbox"/> O <input type="checkbox"/> N		Si oui, qui:		
Adresse:		Téléphone (de qui):		
Soins à domicile dispensés par:				

Situation de famille				Suivi du nourrisson exposé au VIH						
Lien avec le patient	VIH P/N	Numéro unique	Date du décès	Nourrisson exposé (Nom/ n°)	Date de naissance	Modes d'alimentation du nourrisson à 3 mois	Début de la CTX avant 2 mois	Test de dépistage de l'infection à VIH	Statut Final	(Si séropositif et confirmée) Identifiant unique
			__/__/__							
			__/__/__							
			__/__/__							
			__/__/__							
			__/__/__							

Date	Traitement de l'infection à VIH			
__/__/__	Premier test positif pour l'infection à VIH			
__/__/__	Test positif pour l'infection à VIH	Confirmé VIH <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Test virologique/ anticorps	Lieu
__/__/__	Inscrit dans les soins de l'infection à VIH / carte du patient VIH établi	<input type="checkbox"/> transfert dans l'établissement pour des soins de l'infection à VIH en provenance de		

Allergies médicamenteuses	Antécédants chroniques pertinents	Médicaments concomitants

Statut par rapport à la tuberculose		Numéro de reg TB:		
Date de début du traitement préventif de la tuberculose:	Apparition des symptômes de la TB + date:	Type de test de dépistage (entourage)   résultat:	Date de début de la Rx TB:	
__/__/__	__/__/__	S C X	__/__/__	
Date d'arrêt du traitement préventif de la tuberculose:	Date d'investigation:	<input type="checkbox"/> TB +	Date d'arrêt de la Rx TB:	
__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/> MDR-TB	__/__/__	

# Fig. 1. Fiche patient des soins et traitement du VIH

## Fiche VIH des soins et traitements: Page de garde

Exposition antérieure aux ARV				
Y (✓)	Exposition antérieure à un ARV	Date		
	Aucun			
	ARV reçus pendant la grossesse ou l'allaitement	___/___/___	Où:	ARV:
	Prophylaxie aux ARV du nourrisson exposé au VIH	___/___/___	Où:	ARV:
	Antécédent d'ARV mais patient non transféré d'un autre établissement	___/___/___	Où:	ARV:
	ARV pour PPrE ou PPE	___/___/___	Où:	ARV:

TAR		COHORTE (mois/ année): ___/___	
___/___/___	Transfert du TAR dans l'établissement en provenance de	ARVs:	Last VL:
___/___/___	Schéma thérapeutique de 1ère ligne au début du TAR		
A la mise en route du TAR:	CI. Stade: <input type="checkbox"/> HBsAg+ <input type="checkbox"/> VHC ARN+	CD4: <input type="checkbox"/> TB+ <input type="checkbox"/> Rx TB <input type="checkbox"/> Enceinte <input type="checkbox"/> Postpartum	<input type="checkbox"/> nourrisson exposé - TB <input type="checkbox"/> Allaitement
Substitution dans le traitement de 1ère ligne			
___/___/___	Nouveau traitement	Motif:	
___/___/___	Nouveau traitement	Motif:	
Passage au traitement de 2ème ligne (ou substitution dans le traitement de 2ème de ligne)			
___/___/___	Nouveau traitement	Motif:	
___/___/___	Nouveau traitement	Motif:	
Passage au traitement de 3ème ligne (ou substitution dans le traitement de 3ème de ligne) (ajouté)			
___/___/___	Nouveau traitement	Motif:	
___/___/___	Nouveau traitement	Motif:	

Les motifs de substitution de médicaments ARV dans le TAR de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention sont indiqués ici. Les codes pour les substitutions sont les suivants :

1. Toxicité ou effets secondaires
2. Grossesse
3. Récent diagnostic de tuberculose
4. Nouveau médicament disponible
5. Rupture de stock de médicaments
6. Autre raison (préciser)

Interruptions de traitement TAR -- ARRÊT ou oubli du retrait des médicaments						
Date	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Pourquoi						
Date si remise en route	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___

Les motifs d'arrêt du traitement sont indiqués ici. Les codes des motifs d'arrêt du TAR sont les suivants :

1. Toxicité ou effets secondaires
2. Maladie grave, hospitalisation
3. Rupture de stock de médicaments
4. Moyens financiers insuffisants du patient
5. Diagnostic d'infection à VIH éliminé chez le nourrisson
6. Autres

Statut du suivi	Date					
Perdu de vue	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Transféré vers un autre établissement	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
-- vers où						
Décédé	___/___/___					

## Fig. 1. Fiche patient des soins et traitement du VIH

### Fiche VIH des soins et traitements: Page de rendez-vous

N° unique □□□□□□□□		CARTE PATIENT VIH				Nom:			
Date	Date de suivi	Durée en mois depuis la première mise en route du TAR /depuis le début du schéma en cours	Poids/taille	Grossesse/choix de SG-PF	TB Statut (Voir Codes)	Informations liées à l'hépatite	Toxicités/effets indésirables des médicaments limitant le traitement	Comorbidités et coinfections (y compris les nouvelles infections opportunistes, les IST et les principales maladies non transmissibles)	
Cocher si la visite était prévue. Indiquer la solution alternative de retrait en cas de maladie Taille à la première visite pour les adultes Pour les enfants noter poids/ taille,+/- oedème Pour les enfants noter le MUAC (périmètre brachial) Inscrire l'âge en mois. Si le nourrisson a ≤59 mois Vaccination Pour les enfants, inclure les problèmes de nutrition									
Données de Base									
<input type="checkbox"/>									
<input type="checkbox"/>									
<input type="checkbox"/>									

La toxicité limitant le traitement doit être indiquée ici à l'aide des codes en gras suivants :

- ➔ **GI** (gastro-intestinal : nausées, diarrhée, douleur abdominale, vomissements)
- ➔ **Neuropathie Périphérique** (brûlures, engourdissement ou picotements)
- ➔ **SNC** (système nerveux central : étourdissements, anxiété, cauchemars, dépression, convulsions)
- ➔ **Troubles de la fonction hépatique** (jaunisse)
- ➔ **Troubles hématologiques** (anémie, neutropénie)
- ➔ **Fatigue**
- ➔ **Céphalées**
- ➔ **Troubles Osseux** (fractures, ostéopénie)
- ➔ **Troubles Métaboliques** (changements au niveau de la graisse corporelle, hyperglycémie, dyslipidémie)
- ➔ **Troubles de la fonction Rénale** (lithiase rénale, insuffisance rénale)

## Fig. 1. Fiche patient des soins et traitement du VIH

### Fiche VIH des soins et traitements: Page de rendez-vous

Co-trim-oxazole Observance? Dose/ jours	Traitement préventif de la tuberculose  Inscrire le début ou la fin (date)	Autres médicaments administrés  (y compris TB/TB-MR, médecine traditionnelle, suppléments nutritionnels, traitement de substitution aux opiacés)	TAR		Investigations  (Noter quand les tests ont été demandés et les résultats reçus dans les lignes pertinentes de la date de visite)			Transfert ou consultation ou lien/  (incluant le soutien nutritionnel et l'alimentation du nourrisson)  (utiliser la page de l'éducation suivi de notes)  En cas d'hospitalisation nombre de jours
			Nombre de doses oubliées/ Motif	Schéma thérapeutique/ dose/no de jours dispensés	CD4 Si <5 ans, noter le % de CD4	Charge virale	Hgb, RPR/TPHA, VHC, ARN, Radio Pulm., examen des crachats/Xpert, sérologie VIH/test virologique du nourrisson, autre	

**Les motifs de non-observance** (toute omission de dose(s)) doivent être indiqués ici à l'aide des codes suivants:

- |  |   |
|--|---|
| <b>1. Toxicité ou effet secondaire</b> | 11. Trop de comprimés à prendre                       |
| 2. Oubli                               | 12. Se sentait mieux                                  |
| 3. S'est endormi                       | 13. Dépression  |
| 4. Est occupé                          | 14. Abus d'alcool/ substances psychoactives           |
| 5. Changement de routine               | 15. Problèmes de stigmatisation ou de confidentialité |
| 6. Coût du déplacement                 | 16. Manque de nourriture                              |
| 7. Distance de l'établissement         | 17. Manque d'appétit                                  |
| 8. Stock du patient perdu ou épuisé    | 18. Autres (préciser)                                 |
| 9. Rupture de stock                    |   |
| 10. Trop malade                        |   |

## Figure 2. Registre de TAR - Éléments de données sur la toxicité des antirétroviraux à compléter

Registre de TAR : Le registre de TAR contient un sous-ensemble d'informations clés figurant sur la fiche de patient VIH, notamment les toxicités limitant le traitement. Ce registre doit être complété pour tous les médicaments ARV, notamment le DTG (Fig. 2).

District:		Établissement de santé:						Année concernée:				Mois:				
Enregistrement et informations personnelles						Statut au démarrage du TAR			Enceinte (inscrire « E » comme statut de suivi)				Sous le schéma de première ligne	Sous le schéma de deuxième ligne	Sous le schéma de troisième ligne	
Date de démarrage de la TARV	Identifiant unique	ID clinique du patient	Nom Nom de famille Prénom	Sexe	Âge	Enceinte Allaitante	TB+	CD4 (% si Moins5)	Enceinte 1	Enceinte 2	Enceinte 3	Enceinte 4	Schéma de départ	Substitution 1re intention : Motif/date 2e intention : Motif/date	Changements et substitutions 1re intention : Motif/date 2e intention : Motif/date	Changements et substitutions 1re intention : Motif/date 2e intention : Motif/date
1																
2																
3																
4																

Totaux partiels								
Adultes/adolescents Schémas de première ligne	Enfants <10 ans Schémas de première ligne	Adultes/adolescents Schémas de deuxième ligne	Enfants <10 ans Schémas de deuxième ligne	Adultes/adolescents Schémas de troisième ligne	Enfants <10 ans Schémas de troisième ligne	Motifs de la substitution	Motif du passage au schéma de 2e ou de 3e ligne	Toxicité limitant le traitement
1a = TDF-3TC-EFV 1b = TDF-FTC-EFV 1c = ... 1d = Autre	4a = ABC-3TC-EFV 4b = ABC-3TC-LPV/r 4c = AZC-3TC-LPV/r 4d = ... 4e = Autre	2a = TDF-3TC-ATV/r 2b = TDF-FTC-ATV/r 2c = TDF-3TC-LPV/r 2d = TDF-FTC-LPV/r 2e = AZT-3TC-ATV/r 2f = AZT-3TC-LPV/r 2g = ... 2h = Autre	5a = AZT-3TC-RAL 5b = ABC-3TC-RAL 5c = AZT-3TC-EFV 5d = AZT-3TC-RAL 5e = TDF-3TC-EFV 5f = TDF-3TC-RAL 5g = ... 5h = Autre	3a = DRV/r-DTG-??? 3b = DRV/r-RAL-??? 3c = DTG-??? 3d = RAL-??? 3e = DVR/r-??? 3f = ... 3g = Autre	6a = DRV/r-??? 6b = DRV/r-DTG 6c = DRV/r-RAL 6d = ... 6e = Autre	1. Toxicité/effets secondaires (enregistrer le code pour la toxicité) 2. Grossesse 3. Nouveau traitement antituberculeux 4. Nouveau médicament disponible 5. Médicaments en rupture de stock 6. Autre motif (préciser)	7. Échec du traitement clinique 8. Échec immunologique 9. Échec virologique	1. GI 2. Peau 3. SNC 4. Dysfonct. hépatique/jaunisse 5. Dysfonct. hématologique 6. Fatigue 7. Dysfonctionnement osseux 8. Dysfonct. métabolique 9. Mal de tête 10. Dysfonct. rénal

- ➔ Inscrire les codes ci-dessus entourés en rouge pour les motifs de substitution dans les colonnes entourées en bleu, en utilisant le code 1 pour la toxicité.
- ➔ Écrire le code adéquat pour la toxicité limitant le traitement (codes entourés en vert) à côté de celui-ci ; par exemple, pour des effets indésirables médicamenteux gastro-intestinaux, on écrira le code 1.

## Instructions concernant les indicateurs clés relatifs à la prévalence de la toxicité des médicaments ARV

L'indicateur clé pour la surveillance de la toxicité des médicaments ARV dans l'ensemble minimal de données relatives au suivi des patients infectés par le VIH, selon les lignes directrices unifiées sur le suivi des patients infectés par le VIH et la surveillance des cas selon une approche centrée sur la personne publiées en 2017 par l'OMS

(10), est la toxicité limitant le traitement (voir Fig. 3 et la section des définitions pour en savoir plus). Le Tableau 3 décrit l'indicateur et donne des consignes pour les calculs. Il est recommandé d'enregistrer cet indicateur par l'intermédiaire de systèmes électroniques en utilisant les dossiers médicaux électroniques.

### Tableau 3. Instructions concernant les indicateurs relatifs à la prévalence de la toxicité des médicaments ARV

Code et nom de l'indicateur	ART.12 Prévalence de la toxicité
<b>Définition de l'indicateur</b>	Pourcentage des patients sous TAR chez lesquels a été observée une toxicité limitant le traitement
<b>Vue d'ensemble</b>	<p>Cet indicateur mesure l'impact des toxicités sur les issues du traitement.</p> <p>La toxicité associée aux médicaments ARV fait partie des raisons les plus fréquemment citées pour expliquer une mauvaise observance du TAR, l'arrêt du TAR ou la substitution d'ARV. La surveillance systématique fournira des données sur la prévalence et l'importance clinique des types graves de toxicité, et sur leur impact sur le taux d'attrition et l'évolution de l'état de santé des patients. Il s'agit d'un nouvel indicateur conçu pour le suivi des programmes nationaux dans les lignes directrices unifiées sur les informations stratégiques relatives à l'infection à VIH dans le secteur de la santé publiées en 2015 par l'OMS (9).</p>
<b>Niveau de priorité</b>	National, infranational, établissement
<b>Numérateur</b>	<p><b>Définition :</b> nombre de personnes vivant avec le VIH et sous TAR au cours des 12 derniers mois qui ont interrompu ou abandonné le traitement ou changé de schéma thérapeutique en raison d'une toxicité.</p> <p><b>Sources de données :</b> Fiche de patient VIH, registre de TAR</p> <p><b>Éléments de données :</b> Date de mise en route du TAR, statut de suivi du TAR, schéma ARV, date de substitution (dans le schéma de 1ère, 2ème ou 3ème intention), motif de la substitution, toxicité ou effet indésirable grave du médicament, nombre de doses d'ARV oubliées, motif de la mauvaise observance du TAR</p>
<b>Dénominateur</b>	<p><b>Définition :</b> ART.3. Numérateur : nombre de personnes vivant avec le VIH actuellement sous TAR [au terme de la période étudiée].</p> <p><b>Source de données :</b> Registre de TAR</p> <p><b>Éléments de données :</b> Statut de suivi du TAR</p>
<b>Méthodologie de collecte des données</b>	<p><b>Dénominateur :</b> il s'agit du numérateur utilisé pour ART.3 Couverture du TAR (10)</p> <p><b>Numérateur :</b> pour chaque patient identifié dans le dénominateur, prendre la première page du registre de TAR et regarder les dernières colonnes intitulées « substitutions » dans les schémas de première, deuxième et troisième intention. Comptabiliser les personnes si elles ont eu une substitution d'ARV dans l'un quelconque des schémas pendant la période de notification (voir date) et si le motif est « toxicité ou effets graves du médicament » (code = 1). De la même façon, parcourir les mois de suivi concernés sur le registre de TAR (remarque : les colonnes des mois seront différentes d'une cohorte à l'autre ; par exemple, il pourra s'agir des mois 0-11 pour une cohorte mise sous TAR en janvier 2015 ou des mois 11-22 pour une cohorte mise sous TAR en janvier 2014) et comptabiliser chaque patient présentant une interruption de traitement (pour lequel aucun code de schéma ARV n'a été enregistré). Pour ces personnes, sortir leurs fiches de patient VIH correspondantes et trouver le motif de leur mauvaise observance (colonne Nombre de doses oubliées/motif). Comptabiliser les patients pour lesquels le motif « toxicité ou effets secondaires » (code=1) a été enregistré.</p>
<b>Fréquence</b>	Il est plus efficace de décompter cet indicateur à la fin de l'année, au moment du décompte de ART.3 Couverture du TAR
<b>Désagrégation</b>	<p>Pour chaque personne, inscrire le sexe, l'âge et le traitement antituberculeux en cours sur la page 1 du registre de TAR. Inscrire également le type de schéma thérapeutique ARV (code) que la personne recevait au moment où son médicament ARV a dû être changé pour cause de toxicité, ainsi que la ou les catégories de toxicité enregistrées.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexe</li> <li>• Âge (moins de 15 ans, ou 15 ans et plus)</li> <li>• Coinfection tuberculose/VIH</li> <li>• Schéma thérapeutique antirétroviral</li> <li>• Catégories de toxicité sélectionnées dans l'ensemble minimal de données</li> </ul>

Source : Lignes directrices unifiées sur les informations stratégiques relatives à l'infection à VIH dans le secteur de la santé (9).

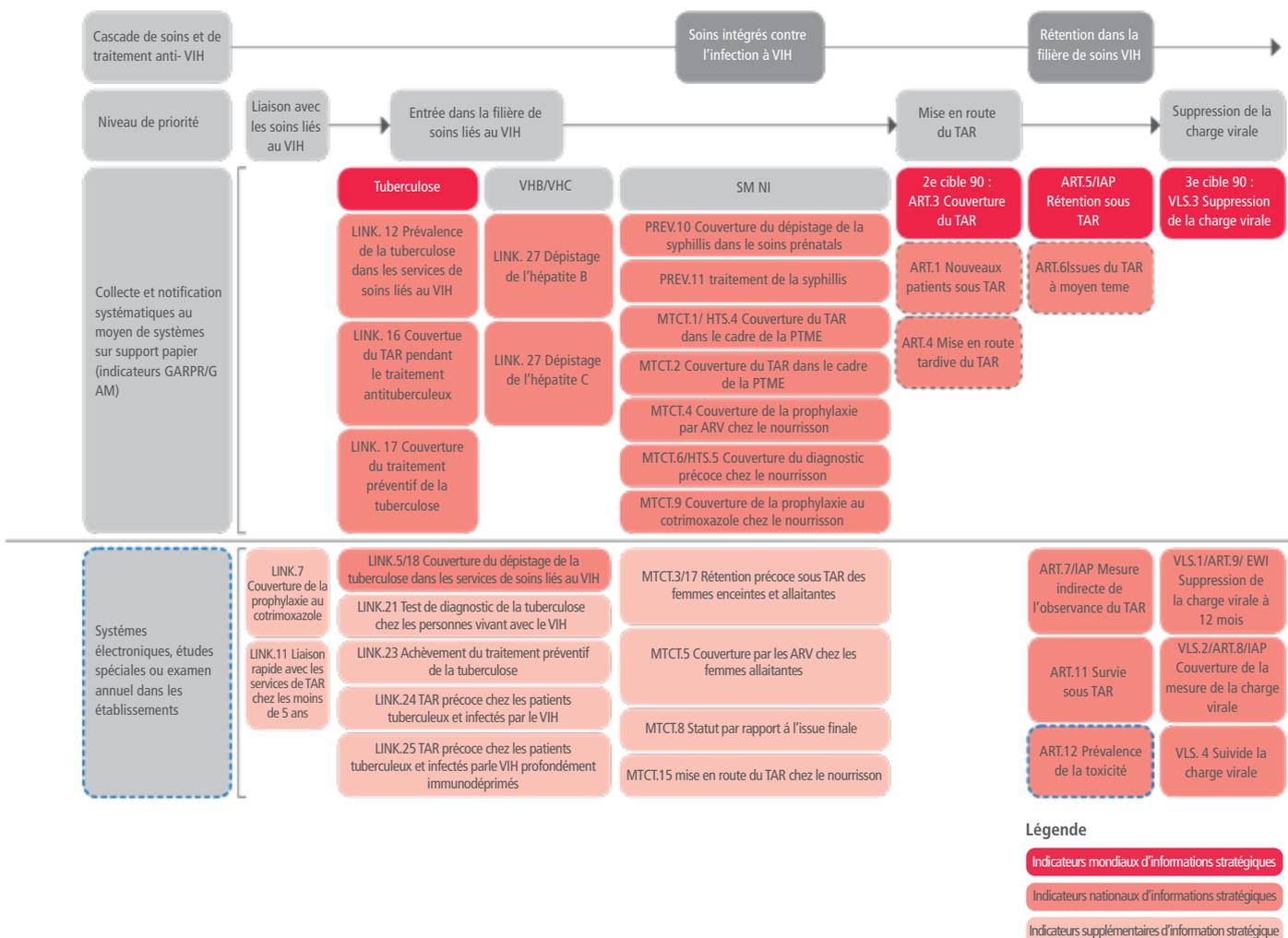
Lorsqu'il y a un signal d'alerte, des recherches et des analyses plus poussées peuvent être effectuées au niveau de l'établissement, notamment l'analyse des suites et des

conséquences des effets indésirables médicamenteux, afin de faciliter le suivi et les actions correctives et de compléter les informations fournies par l'indicateur ci-dessus.

### Encadré 3. Éléments nouveaux

- La définition du dénominateur a été révisée pour inclure tous ceux « actuellement sous TAR » au lieu de « sous TAR au cours des 12 derniers mois » pour qu'il y ait correspondance avec le numérateur de ART.3 Couverture du TAR.
- Une définition de la toxicité limitant le traitement a été ajoutée à l'ensemble minimal de données et adaptée pour être intégrée au modèle générique de la fiche de patient VIH.

**Fig. 3. Aperçu des indicateurs mondiaux, nationaux et autres, extraits du système de suivi des patients infectés par le VIH**



Source : Lignes directrices unifiées sur le suivi des patients infectés par le VIH et la surveillance des cas selon une approche centrée sur la personne (10).

## 2.3 Surveillance systématique de la toxicité pour l'hépatite B et C

La méthode de surveillance systématique de la toxicité via les outils et le système de suivi des patients, décrite dans ce chapitre, est également applicable à la surveillance des toxicités limitant le traitement associées aux médicaments antiviraux recommandés par l'OMS pour le traitement de l'infection causée par le virus de l'hépatite B (ténofovir et entécavir) et de l'infection causée par le virus de l'hépatite C (antiviraux à action directe). Le ténofovir est également utilisé pour le traitement des patients coïnfectés par le virus de l'hépatite B et le VIH.

En général, les personnes atteintes d'une infection par le virus de l'hépatite C tolèrent bien les médicaments antiviraux à action directe nouvellement mis sur le marché, avec un traitement limité à 12 semaines (bien que cette durée puisse varier de 8 à 24 semaines en fonction du statut de cirrhose et du type de médicaments antiviraux à action directe utilisés) et seuls quelques effets indésirables mineurs signalés. Les événements indésirables les plus couramment associés aux antiviraux à action directe comprennent la fatigue, les maux de tête, l'insomnie et les nausées. Une revue systématique récente réalisée pour éclairer les lignes directrices 2018 de l'OMS sur le traitement de l'hépatite C actuellement en cours d'élaboration a constaté que l'arrêt du traitement pour cause d'événements

indésirables était très rare : moins de 1 % chez les patients atteints d'hépatite C avec ou sans cirrhose dans les schémas pan-génotypiques sofosbuvir + velpatasvir, glécaprévir + pibrentasvir et sofosbuvir + daclatasvir (17).

Concernant le traitement de l'hépatite B, une toxicité rénale a été rapportée, notamment une dysfonction tubulaire proximale et des diminutions de la densité minérale osseuse dans les premières phases du traitement par ténofovir. La dysfonction tubulaire est moins fréquente avec l'entécavir qu'avec le ténofovir (18).

Compte tenu des éléments ci-dessus et de l'importance de produire des données d'innocuité pour orienter les programmes nationaux de lutte contre l'hépatite B au moment de l'introduction de nouveaux médicaments, il est recommandé, comme pour l'infection à VIH, d'effectuer une surveillance systématique à l'aide des fiches de suivi des patients. L'OMS a mis au point un modèle de fiche de prise en charge des patients atteints d'hépatite B ou C chronique, qui permet de saisir et de notifier les toxicités limitant le traitement d'une manière normalisée (voir l'annexe 4). Les pays peuvent adapter ce modèle aux besoins nationaux.

# 3. PARTIE 2 : SURVEILLANCE ACTIVE DE LA TOXICITÉ DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

## 3.1 Généralités

Les lignes directrices unifiées sur les informations stratégiques relatives à l'infection à VIH dans le secteur de la santé publiées en 2015 par l'OMS (9) et la mise à jour technique de l'OMS (en anglais) sur la transition vers de nouveaux antirétroviraux dans les programmes de lutte contre le VIH, du point de vue clinique et programmatique (4) recommandent aux pays de mettre

en œuvre, outre une surveillance systématique de la toxicité (telle que présentée dans le chapitre précédent), des méthodes actives de surveillance de la toxicité afin de répondre aux besoins des programmes de prévention et de traitement antirétroviral tout en réalisant la transition vers de nouveaux antirétroviraux. L'Encadré 4 récapitule ces méthodes.

### Encadré 4. Méthodes recommandées par l'OMS pour surveiller la toxicité des médicaments ARV

1. Surveillance active de la toxicité des médicaments (objet de ce chapitre)
2. Surveillance de la toxicité des médicaments ARV pendant la grossesse grâce à un registre des expositions aux médicaments ARV pendant la grossesse et à la surveillance des anomalies congénitales (couverte par la surveillance de l'innocuité des médicaments au cours de la grossesse) (19)
3. Surveillance active de la toxicité des médicaments ARV chez les paires mère-enfant pendant l'allaitement au sein (jusqu'à 24 mois)<sup>3</sup>

Source : Lignes directrices unifiées sur le suivi des patients infectés par le VIH et la surveillance des cas selon une approche centrée sur la personne (10).

Concernant la surveillance active de la toxicité des médicaments antirétroviraux, l'OMS (9) recommande l'usage de cette méthode pour surveiller les questions de toxicités émergentes et/ou les nouveaux antirétroviraux qui nécessitent une surveillance renforcée des effets indésirables graves potentiels associés au DTG sur le système nerveux central, et notamment le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. La surveillance active de la toxicité devrait se faire en liaison avec les systèmes de pharmacovigilance existants dans les pays et, dans la mesure du possible, devrait utiliser ces systèmes pour compléter et intensifier les déclarations et promouvoir l'utilisation sans risque des nouveaux médicaments ARV. L'intégration des activités et des données générées par les autorités de réglementation pharmaceutique et les programmes de traitement anti-VIH sous l'égide du Ministère de la santé est essentielle ; elle pourra être favorisée par l'adoption d'identifiants uniques, en veillant également à ce que les systèmes soient interopérables en service.

La surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV doit servir à compléter la surveillance systématique de la toxicité, en fournissant une méthode peu onéreuse mais robuste qui s'ajoute au suivi de routine des patients pour prendre en compte les toxicités limitant le traitement à la fois connues et inconnues (Tableau 4). Elle facilite la surveillance spécifique des effets indésirables médicamenteux associés à des médicaments ARV particuliers, ainsi que d'autres facteurs tels que les interactions entre médicaments et les comorbidités. Elle constitue également une initiative supplémentaire pour notifier et quantifier la fréquence et la sévérité des effets indésirables médicamenteux attendus et inattendus chez les patients traités à vie par de nouveaux médicaments ARV. Qui plus est, cette approche vise à résoudre certains problèmes tels que la sous-notification due à des systèmes de santé et des agents de santé débordés, au manque de moyens et à une capacité limitée des laboratoires pour identifier les effets indésirables médicamenteux, tout en cherchant à préserver la simplicité d'utilisation, le coût peu élevé et les liens avec les systèmes de suivi et d'évaluation existants.

3. Ce suivi peut être enregistré dans le registre des grossesses, ou des études ou des cohortes particulières peuvent être mises en place pour suivre les femmes allaitantes et leurs nourrissons.

## Tableau 4. Données supplémentaires et spécificités prises en compte par la surveillance active de la toxicité

Élément de données	Surveillance systématique de la toxicité	Surveillance active de la toxicité
Prise en charge des effets indésirables médicamenteux	En partie (substitutions de médicaments suite à une toxicité déclarée)	✓
Gravité des effets indésirables médicamenteux	✗	✓
Suites et conséquences des effets indésirables médicamenteux (ont disparu, nécessitent ou prolongent une hospitalisation, entraînent un handicap, un décès, etc.)	✗	✓

### Méthodes actuellement en place dans les pays pour la surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV

Plusieurs pays précurseurs qui ont introduit le DTG dans leurs schémas de TAR de première intention, soit dans des projets pilotes (tels que le Nigéria et l'Ouganda), soit en déploiement national (Botswana, Brésil et Kenya), ont

mis en œuvre ou développent actuellement des méthodes de surveillance active de la toxicité. Le Tableau 5 résume les principales caractéristiques de ces méthodes.

## Tableau 5. Récapitulatif de la stratégie de surveillance active de la toxicité associée au DTG dans les pays précurseurs

Pays	Principaux partenaires et responsables de la mise en œuvre	Nombre de patients débutant un traitement par DTG	Surveillance active de la toxicité	Principales caractéristiques et difficultés
Brésil	Département IST/sida et hépatites virales, et Agence brésilienne de réglementation sanitaire (ANVISA) – Ministère de la santé	73 000 ayant commencé à prendre du DTG à compter de novembre 2017 (en première et troisième intention)	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Questionnaire complété par le personnel de pharmacie recueillant des informations sur le type et la durée de toute réaction indésirable à un médicament, la sévérité de la réaction, le statut clinique avant l'apparition de la réaction indésirable au médicament, les comorbidités et l'utilisation d'autres médicaments lors de l'administration du médicament (annexe 2).</li> <li>Données enregistrées sur le questionnaire saisies en ligne dans la base de données du système national de contrôle logistique des médicaments et reliées aux dossiers des patients.</li> <li>Formation dispensée au personnel sur la gestion des questionnaires.</li> <li>Projet pilote mis en œuvre dans 10 sites sentinelles dans cinq régions sélectionnées sur la base du nombre de nouveaux patients mis sous TAR au cours des 12 derniers mois et du principe de représentation régionale entre avril et juin 2017.</li> <li>Surveillance active de la toxicité du DTG étendue à tous les sites de TAR à partir de juillet 2017.</li> </ul>
Kenya	Ministère de la santé, ICAP à l'Université Columbia, Initiative Clinton pour l'accès à la santé		✓	<p>Le programme de lutte contre le VIH est en train d'être révisé dans les lignes directrices qui le concernent sur le traitement de l'infection à VIH, afin d'inclure le DTG comme schéma de première intention de choix et comme schéma de deuxième intention pour des populations spécifiques. Une surveillance active de la toxicité pour le DTG est actuellement mise en œuvre comme suit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La formation des agents de santé et les documents d'information mis au point sur l'optimisation de l'administration des antirétroviraux incluent la pharmacovigilance pour les ARV.</li> <li>Les nouveaux indicateurs de suivi et d'évaluation destinés à suivre l'introduction des nouveaux ARV comprennent des indicateurs sur les effets indésirables médicamenteux.</li> <li>Vingt-quatre sites ont été retenus pour piloter un système amélioré des données incluant la surveillance active de la toxicité au moyen d'un outil de dépistage clinique et d'évaluation des effets indésirables médicamenteux</li> <li>Un outil d'évaluation des sites, qui comprend des questions sur la notification des effets indésirables médicamenteux par les établissements au Pharmacy and Poisons Board, permettra de comprendre comment est utilisé le système national de pharmacovigilance existant et comment il peut être renforcé.</li> </ul>

**Tableau 5. Récapitulatif de la stratégie de surveillance active de la toxicité associée au DTG dans les pays précurseurs**

Pays	Principaux partenaires et responsables de la mise en œuvre	Nombre de patients débutant un traitement par DTG	Surveillance active de la toxicité	Principales caractéristiques et difficultés
Nigéria	Ministère de la santé, Initiative Clinton pour l'accès à la santé			<p>Deux formes de surveillance de la toxicité sont en place</p> <p><b>Surveillance active</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Des recherches opérationnelles avec une surveillance accrue de la toxicité au sein d'une cohorte choisie sont actuellement en cours pour rassembler des données qui permettront d'aider à la transposer plus tard au niveau national.</li> <li>Les patients sont soumis à une évaluation des effets indésirables médicamenteux aux mois 2, 10 et 16 après avoir commencé la prise de DTG.</li> <li>Les dossiers médicaux sont passés en revue pour détecter les anomalies biologiques, la charge virale, les CD4, les changements de schéma thérapeutique, les réactions indésirables aux médicaments, les infections opportunistes, la rétention dans le traitement et l'observance.</li> <li>Les prestataires de soins de santé sont également interrogés aux mois 2, 10 et 16 sur leur perception de la tolérance au traitement.</li> <li>L'accent est plus particulièrement mis sur la détection des effets indésirables médicamenteux d'ordre neuropsychiatrique et du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire.</li> <li>Les femmes qui débutent une grossesse seront changées de traitement, mais seront suivies jusqu'à l'accouchement pour évaluer les issues défavorables de la grossesse.</li> </ul> <p><b>Pharmacovigilance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Système national pour la surveillance des effets indésirables des médicaments.</li> <li>Déclarations remplies par le personnel clinique pour tous les effets indésirables de grade 3 ou 4, <sup>4</sup> compilées par les pharmaciens des établissements, qui les transmettent à l'organisme étatique de réglementation pharmaceutique. Les organismes étatiques les envoient ensuite à l'agence nationale de réglementation, qui est chargée de procéder à l'analyse et de faire une rétroinformation si nécessaire.</li> </ul>
Ouganda	Ministère de la santé, Initiative Clinton pour l'accès à la santé			<p>Deux formes de surveillance de la toxicité sont en place.</p> <p><b>Surveillance active</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Des recherches opérationnelles avec des mesures de surveillance accrues au sein d'une cohorte choisie sont actuellement en cours pour rassembler des données qui permettront d'aider à transposer plus tard cette surveillance au niveau national.</li> <li>Les nouveaux patients mis sous TAR et ceux recevant un TAR mais présentant des effets secondaires sont soumis à une évaluation des effets indésirables médicamenteux aux mois 1 et 6 après avoir commencé la prise de DTG.</li> <li>Les dossiers médicaux sont passés en revue pour détecter les anomalies biologiques, la charge virale, les infections opportunistes, les changements de schéma thérapeutique, les réactions indésirables aux médicaments, la rétention dans le traitement et l'observance.</li> <li>Les prestataires de soins de santé sont également interrogés aux mois 1 et 6 sur leur perception de la tolérance au traitement.</li> <li>L'accent est plus particulièrement mis sur la détection des effets indésirables médicamenteux d'ordre neuropsychiatrique et du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire.</li> <li>Les femmes qui débutent une grossesse seront changées de traitement, mais seront suivies jusqu'à l'accouchement pour évaluer les issues défavorables de la grossesse.</li> </ul> <p><b>Pharmacovigilance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Système national pour la surveillance des effets indésirables des médicaments.</li> <li>Déclarations remplies par le personnel clinique pour tous les effets indésirables médicamenteux de grade 3 ou 4, à l'aide d'un système en ligne avec les versions papier envoyées aux centres coordinateurs régionaux.</li> <li>Une analyse centralisée des données est réalisée et communiquée à l'OMS, à l'Autorité nationale des médicaments, à l'industrie et aux autres organismes concernés.</li> <li>Un rapport annuel est établi et déposé sur le site Web de l'Autorité nationale des médicaments.</li> </ul>

3. Effet indésirable médicamenteux de grade 3 : défini comme sévère mais ne mettant pas en jeu le pronostic vital ; hospitalisation nécessaire ; limitation de la capacité du patient à se prendre en charge dans ses activités quotidiennes habituelles. Effet indésirable médicamenteux de grade 4 : défini comme une menace pour le pronostic vital ; impose une intervention d'urgence.

**Tableau 5. Récapitulatif de la stratégie de surveillance active de la toxicité associée au DTG dans les pays précurseurs**

Pays	Principaux partenaires et responsables de la mise en œuvre	Nombre de patients débutant un traitement par DTG	Surveillance active de la toxicité	Principales caractéristiques et difficultés
Botswana	Ministère de la santé ; partenariat Botswana - Harvard; université de Pennsylvanie ; Botswana–University of Maryland School of Medicine Health	50 000	✘	<p>Une surveillance active de la toxicité pour les patients nouvellement mis sous DTG n'a pas encore été instaurée, mais les activités suivantes ont été mises en œuvre pour surveiller les effets indésirables du DTG au moyen d'autres approches :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Surveillance des anomalies congénitales et des issues de grossesse</b> : réalisée pour tous les médicaments ARV y compris le DTG et soutenue par le partenariat Botswana-Harvard.</li> <li>• <b>Botswana Epidemiological ART Treatment Study Cohort (cohorte d'étude épidémiologique de traitements antirétroviraux au Botswana)</b> : cette étude de cohorte a été mise en place par le Ministère de la santé et assure le suivi prospectif pendant trois ans des patients débutant ou basculant vers des schémas thérapeutiques contenant du DTG comparativement à des schémas contenant de l'EFV.</li> <li>• <b>Recherches sur les effets indésirables médicamenteux chez les sujets tuberculeux</b> : Programme national de lutte contre la tuberculose du Botswana travaille en étroite collaboration avec des partenaires de recherche pour surveiller tout effet indésirable inattendu du DTG.</li> </ul>

### Dispositions particulières pour les enfants

L'OMS recommande le DTG en TAR de première intention alternatif pour les adolescents vivant avec le VIH, mais ne recommande pas le DTG pour les enfants (2). En juin 2016, la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique a approuvé l'utilisation du DTG chez l'enfant de six ans et plus (pesant au moins 30 kg) et l'Agence européenne des médicaments chez l'enfant pesant plus de 15 kg. Les données sur l'innocuité du DTG chez les enfants en bas âge sont limitées, et il existe peu de formulations disponibles pour les enfants (4). Cependant, puisque

l'on attend les résultats d'essais en cours et que de nouvelles formulations pour les enfants vont devenir disponibles, il serait bon de mettre en place une surveillance active de la toxicité pour les nouveaux antirétroviraux et les nouvelles formulations destinées aux enfants. Les cohortes prospectives d'enfants jouent en particulier un rôle important dans la surveillance des effets indésirables médicamenteux à court et à long terme, et permettent de calculer l'incidence et d'analyser la relation entre les événements et les facteurs de risque.

## 3.2 Méthodes

La surveillance active de la toxicité des nouveaux antirétroviraux s'inscrit dans le cadre stratégique suivant : mise à profit des systèmes de suivi et évaluation et de pharmacovigilance existants, pérennité de la méthode, engagement et bonne volonté des parties prenantes, et moyens d'action des sites de TAR et des agents de santé pour mettre en œuvre la méthode et en faire rapport. L'utilisation des structures de suivi et évaluation et de pharmacovigilance existantes, complétées par un ensemble d'outils et de formations, offre plusieurs avantages tels qu'un meilleur rapport coût/efficacité et permet d'améliorer la documentation des pratiques cliniques. Concernant la pérennité, la méthode facilitera l'intégration dans le programme de TAR et les systèmes de suivi des patients et emploiera un ensemble normalisé de variables de base afin de pouvoir harmoniser les données entre les pays et procéder à des analyses groupées et des comparaisons. La surveillance active de la toxicité est d'un coût abordable, réalisable et pérenne dans les milieux où les ressources financières et humaines sont limitées.

La toxicité des nouveaux médicaments ARV peut faire l'objet d'une surveillance active dans un certain nombre de sites de TAR au sein d'un pays, sélectionnés pour des raisons tenant à la mise en œuvre telles que la faisabilité, le coût, la capacité, les ressources ainsi que la représentativité. Par exemple, une surveillance active de la toxicité pourrait être mise en œuvre dans les sites de TAR qui adhèrent déjà à un programme solide de suivi et évaluation, car ces sites disposent généralement d'un système fiable pour enregistrer les données cliniques et de toxicité. De plus, les critères présentés dans l'Encadré 5 pourront également aider les pays à sélectionner les sites dans lesquels mettre en place une surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments antirétroviraux. Dans certains contextes, la répartition géographique des sites de TAR sélectionnés peut également être un élément à prendre en compte si la représentation régionale est une priorité pour le pays.

## Encadré 5. Critères à considérer lors du choix des sites de TAR pour la surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV

### Critères clés de sélection des sites pour la surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV

- Nombre de patients démarrant un traitement par le DTG ou d'autres nouveaux médicaments ARV : sites de TAR avec le maximum de patients démarrant ou basculant vers le DTG ou d'autres nouveaux médicaments ARV
- Disponibilité des dossiers médicaux électroniques : pour favoriser l'enregistrement et la notification des données
- Capacité en ressources humaines : disponibilité, volonté et engagement, ainsi que moyens d'action des agents de santé pour identifier, enregistrer et notifier les toxicités limitant le traitement associées aux nouveaux médicaments ARV

### Autres critères à prendre éventuellement en compte lors de la sélection des sites

- Surveillance en laboratoire : pour la détection, l'identification et la confirmation des effets indésirables médicamenteux et l'évaluation de l'efficacité du traitement
- Gestion des données et tenue des dossiers : disponibilité d'identifiants uniques, liens avec les bases de données des pharmacies et les données longitudinales des patients, notamment les traitements médicamenteux, les données cliniques et les données sur les effets indésirables médicamenteux
- Confirmation des résultats cliniques et suivi : il est important de suivre les patients recevant de nouveaux médicaments ARV, notamment les populations clés, les femmes enceintes et les enfants, et de pouvoir dûment étayer les résultats cliniques, car les perdus de vue sont une source de biais de sélection et d'évaluation lorsqu'il s'agit d'évaluer les effets indésirables médicamenteux associés aux nouveaux médicaments ARV

## 3.3 Collecte et notification des données

En cas de mise en place d'une surveillance active de la toxicité, les professionnels de la santé qui prennent en charge les personnes débutant un traitement par de nouveaux médicaments ARV seront tenus de faire rapport sur les toxicités limitant le traitement (voir la section des définitions pour en savoir plus), mais seront aussi sensibilisés et formés à ce type de notification. En ciblant des effets indésirables médicamenteux bien précis identifiés comme préoccupants pour la sécurité, il est possible de simplifier les déclarations sans nuire à la qualité. L'OMS a mis au point un formulaire générique de notification des effets indésirables médicamenteux pour le DTG (annexe 1) que les agents de santé

travaillant sur les sites de TAR peuvent utiliser pour notifier les toxicités, les interactions médicamenteuses et les comorbidités d'une façon standardisée, avec des éléments de données qui permettent d'enregistrer différentes réactions indésirables aux médicaments au niveau du système nerveux central, ainsi que le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, qui ont été rapportés dans la littérature et reliés à l'utilisation du DTG ou d'inhibiteurs de l'intégrase. Des outils et annexes complémentaires seront proposés pour d'autres nouveaux médicaments ARV, et seront mis à la disposition des pays pour qu'ils puissent les utiliser et les adapter.

### Formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux

La section suivante fournit des conseils sur la façon de remplir le formulaire générique de notification d'effets indésirables médicamenteux pour le DTG pour la notification active des toxicités limitant le traitement associées au DTG. Ce formulaire de notification doit être complété pour les adultes, les adolescents et les enfants chez lesquels a été observée une toxicité limitant le traitement ou un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire en lien avec l'utilisation du DTG. Deux réactions indésirables aux médicaments au maximum peuvent être déclarées sur un formulaire, et chacune doit

être enregistrée séparément. Pour les sujets présentant plus de deux réactions indésirables aux médicaments, il convient de remplir un deuxième formulaire d'effets indésirables médicamenteux dus au DTG.

La partie 1 du formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux pour le DTG enregistre les données démographiques, le statut clinique et les comorbidités, ainsi que des détails sur l'indication de l'utilisation du DTG et des ARV et d'autres médicaments au moment de la survenue de la réaction indésirable aux médicaments.

**Fig. 4. Partie 1 du formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux pour le DTG**

Nom de l'établissement dispensant le traitement anti-VIH :	Code du site déclarant :
<p>Pour faciliter l'identification s'il s'avérait nécessaire de se référer à la carte du patient</p>	Code du formulaire de notification élaboré par le centre des effets indésirables médicamenteux :
	<p>Destiné à collecter les facteurs de risque liés au statut clinique qui pourraient être associés à l'apparition des effets indésirables médicamenteux</p>
ID Patient :	Statut clinique à la mise en route du traitement par le DTG :
Date de naissance : __/__/____ <input type="checkbox"/> Enfant (<10 ans)	Maladie symptomatique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Transgenre	Résultats de laboratoire pour le suivi du TAR (si disponibles) :
Poids : (kg) Taille : (cm)	Numération CD4 à l'instauration du DTG : Date : __/__/____
Numéro ID du cas :	Dernier nombre de CD4 connu : Date : __/__/____ Dernière charge virale (la plus récemment mesurée) : Date : __/__/____

<b>Indication pour l'utilisation du DTG :</b>	<b>Tuberculose active :</b>
<input type="checkbox"/> Mise en route du TAR (schéma de première intention)	<input type="checkbox"/> Oui (date du diagnostic : __/__/____) <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Substitution pour cause de toxicité ou d'intolérance de l'EFV ou de la NVP	<b>Grossesse:</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<input type="checkbox"/> Schéma de troisième intention	Si enceinte : date des dernières règles : __/__/____
<input type="checkbox"/> Substitution proactive suite à l'introduction du DTG	Semaine de grossesse au début de l'événement : (semaines)
<input type="checkbox"/> Autres (préciser)	Semaine de grossesse à l'instauration du DTG : (semaines)
<p>Applicable aux pays qui décident de changer le traitement de tous les sujets sous EFV ou NVP pour les passer sous DTG en première intention pour des raisons programmatiques plutôt que pour cause d'intolérance ou de toxicité</p>	<p>Pour ventiler et permettre la surveillance des effets indésirables médicamenteux pour le DTG chez les femmes enceintes et les patients coinfecteds par la tuberculose, pour lesquels on manque actuellement de données d'innocuité</p>

<b>Comorbidités préexistantes ?</b>		
<input type="checkbox"/> Diabète	<input type="checkbox"/> Maladie cardiovasculaire	<input type="checkbox"/> Coinfection hépatite B
<input type="checkbox"/> Coinfection hépatite C	<input type="checkbox"/> Insuffisance rénale (aiguë ou chronique)	<input type="checkbox"/> Insuffisance hépatique
<input type="checkbox"/> Trouble mental (préciser) :		
<input type="checkbox"/> Autres (préciser) :		
<p>Pour identifier et enregistrer les comorbidités qui être associées à l'apparition de l'effet indésirable médicamenteux notifié</p>		

Pour consigner les résultats des analyses de laboratoire effectuées dans le but d'évaluer l'effet indésirable médicamenteux

<b>Résultats de laboratoire complémentaires (si disponibles) :</b>		
ALT : (μmol/L)	AST : (μmol/L)	Autres (préciser) :

ARV OU MÉDICAMENTS CONCOMITANTS LORS DE LA SURVENUE DE L'EFFET INDÉSIRABLE MÉDICAMENTEUX			
Nom du médicament ARV	Dose	Date de début	Date de fin
Autres médicaments	Dose	Date de début	Date de fin

Pour identifier et enregistrer d'autres médicaments ou interactions médicamenteuses qui pourraient être associés à un effet indésirable médicamenteux notifié

La partie 2 du formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux pour le DTG recueille des informations sur les réactions indésirables aux médicaments, en se concentrant notamment sur le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et les réactions indésirables touchant le système nerveux central, car ce sont les réactions indésirables aux médicaments associées au DTG les plus fréquemment observées. Chaque réaction indésirable aux médicaments

doit être déclarée séparément, avec un maximum de deux déclarées par formulaire de notification. Les effets indésirables médicamenteux sur le système nerveux central sont énumérés et décrits afin d'aider les agents de santé à les identifier et à éviter ainsi une sous-notification. Les résultats de laboratoire complémentaires sont également consignés dans cette partie pour accompagner le diagnostic clinique des effets indésirables médicamenteux.

**Fig. 5. Partie 2 du formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux pour le DTG**

Le formulaire de notification permet de déclarer jusqu'à deux réactions indésirables. S'il y en a plus de deux, remplir un formulaire de notification supplémentaire

Divers effets indésirables fréquemment observés sur le système nerveux central sont précisés ici pour faciliter leur identification et leur notification

Autres réactions indésirables aux médicaments à

Des détails supplémentaires ou des éclaircissements à propos de la gravité d'un effet indésirable médicamenteux peuvent être précisés ici

Pour recueillir des informations permettant d'évaluer les résultats associés à diverses stratégies de prise en charge et produire des données afin d'optimiser la prise en charge des effets indésirables médicamenteux dus au DTG

**Compléter séparément pour chaque réaction indésirable aux médicaments. Deux réactions indésirables aux médicaments au maximum peuvent être déclarées sur un même formulaire.**

**RÉACTION INDÉSIRABLE AUX MÉDICAMENTS N°1**

Date de début : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Date de fin : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  En cours

<p><b>ÉVÉNEMENTS NEUROPSYCHIATRIQUES :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Rêves anormaux ou cauchemars</p> <p><input type="checkbox"/> Anxiété</p> <p><input type="checkbox"/> Confusion ou troubles de la pensée</p> <p><input type="checkbox"/> Dépression ou changements d'humeur</p> <p><input type="checkbox"/> Étourdissements, tournis (« tête qui tourne ») ou vertiges</p> <p><input type="checkbox"/> Fatigue, lassitude ou faiblesse</p> <p><input type="checkbox"/> Insomnie ou problèmes de sommeil</p> <p><input type="checkbox"/> Mauvaise concentration ou problèmes de mémoire</p> <p><input type="checkbox"/> Paresthésie ou neuropathie douloureuse</p> <p><input type="checkbox"/> Idées suicidaires</p> <p><input type="checkbox"/> Autres (préciser) :</p>	<p><b>RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Éruption cutanée/réaction d'hypersensibilité</p> <p><b>TOXICITÉ HÉPATIQUE :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Taux d'ALT/AST élevé</p> <p><b>AUTRE RÉACTION INDÉSIRABLE AUX MÉDICAMENTS :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Autres (préciser) :</p>
---	---

**Gravité de la réaction indésirable aux médicaments n°1**

<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Nécessite ou prolonge une hospitalisation	<input type="checkbox"/> Anomalie congénitale ou malformation de naissance
<input type="checkbox"/> Met en jeu le pronostic vital	<input type="checkbox"/> Handicap ou lésions permanentes	<input type="checkbox"/> Non grave

**Remarques :**

**Prise en charge de la réaction indésirable aux médicaments n°1**

Ajustement de dose  Abandon du médicament ARV

Changement de schéma thérapeutique : nouveau schéma : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Date du changement de schéma : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Autre médicament utilisé pour prendre en charge la réaction indésirable aux médicaments (préciser) :

Autres (préciser) :

**Résultats après traitement de la réaction indésirable aux médicaments n°1**

<input type="checkbox"/> Décédé à cause de la réaction indésirable aux médicaments	<input type="checkbox"/> Pas encore rétabli	<input type="checkbox"/> Rétabli avec séquelles	<input type="checkbox"/> Inconnu
<input type="checkbox"/> Décédé pour une raison autre que la réaction indésirable aux médicaments	<input type="checkbox"/> Rétablissement en cours	<input type="checkbox"/> Rétabli sans séquelles	

**Fig. 5. Partie 2 du formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux pour le DTG**

SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE (SIRI) (voir la définition à la fin du formulaire de notification)	
Une maladie opportuniste s'est-elle déclarée après la mise sous DTG? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Si OUI, cocher et/ou décrire :</b>	
<input type="checkbox"/> Tuberculose <i>Date du diagnostic : __/__/____)</i>	<input type="checkbox"/> Méningite à cryptocoque <i>Date du diagnostic : __/__/____)</i>
<input type="checkbox"/> Toxoplasmose cérébrale <i>Date du diagnostic : __/__/____)</i>	<input type="checkbox"/> Rétinite à CMV <i>Date du diagnostic : __/__/____)</i>
<input type="checkbox"/> Sarcome de Kaposi <i>Date du diagnostic : __/__/____)</i>	
<input type="checkbox"/> Autres (préciser) :. <i>Date du diagnostic : __/__/____)</i> <i>Date du diagnostic : __/__/____)</i> <i>Date du diagnostic : __/__/____)</i> <i>Date du diagnostic : __/__/____)</i>	

Définition du SIRI donnée pour aider les agents de santé à reconnaître les affections associées au syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et à faciliter les déclarations

La partie 3 du formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux pour le DTG recueille les informations essentielles sur l'agent de santé qui a rempli le formulaire afin de faciliter l'examen de la qualité des données et de pouvoir suivre et résoudre les problèmes liés aux données.

Des consignes sont également données sur la fréquence de notification, la date de soumission des formulaires complétés et l'interlocuteur privilégié à qui doit être retourné le formulaire de notification.

**Fig. 6. Partie 3 du formulaire de notification des effets indésirables médicamenteux pour le DTG**

### Partie 3 : Consignes pour la notification

Rempli par :	Fonction :		
Courriel :	Téléphone :		
Signature :	Date de notification : __/__/____		
<b>Veillez notifier même si :</b> Vous n'êtes pas sûr que le produit a causé l'événement OU vous n'avez pas tous les détails.			
<b>Personne à qui notifier :</b> Médecin, pharmacien ou personnel infirmier.			
<b>Moment où notifier :</b> Tous les formulaires de notification doivent être complétés dès que possible et envoyés à XXX avant le jour XXX chaque mois. Le personnel désigné saisira les données dans le tableur désigné et fera l'envoi à xxx avant le xième jour de chaque moi.			
<b>Personne à qui l'envoyer :</b> Nom :                      Tél. :                      Télécopie :                      Courriel :			
<b>Pour en savoir plus, contacter:</b> Nom :                      Tél. :                      Télécopie :                      Courriel :			

En plus de ce qui précède, les pays peuvent aussi décider de passer en revue des dossiers cliniques des patients chez lesquels un nouveau médicament ARV a été abandonné ou substitué sans raison dûment étayée, afin d'augmenter les données collectées à l'aide des outils de notification d'effets

indésirables tels que celui ci-dessus. Recourir à cette méthode complémentaire de capture de données est une décision qui est à prendre au niveau de chaque pays, en fonction de critères tels que la faisabilité et la disponibilité des ressources, notamment le coût et la charge de travail des agents de santé.

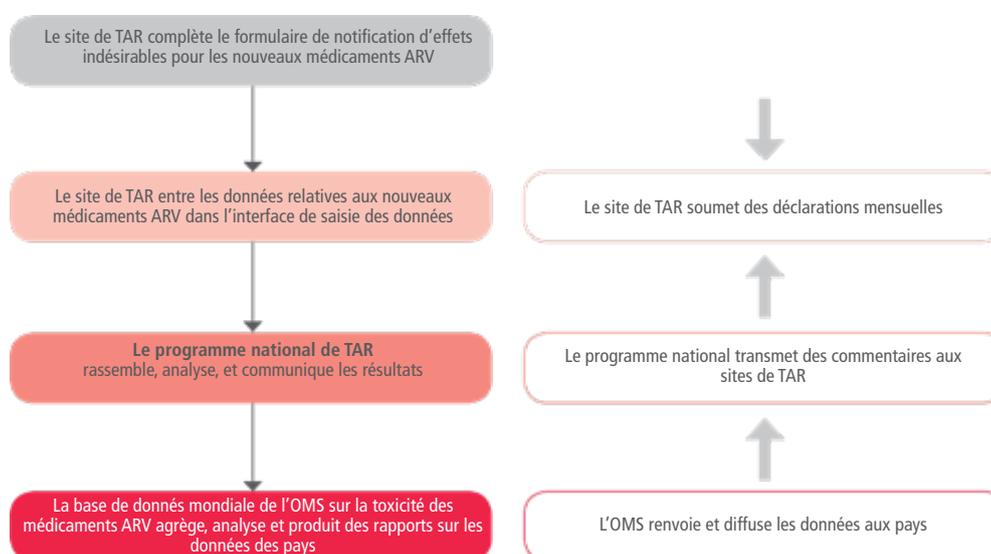
## Encadré 6. Récapitulatif du processus de collecte et de notification des données pour la surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV

- Tous les professionnels de la santé associés à la prise en charge des patients sont sensibilisés aux effets indésirables médicamenteux graves associés aux nouveaux médicaments ARV, et sont tenus de poser des questions à ce sujet et de rechercher ces effets indésirables à chaque rendez-vous avec les patients dans le cadre des soins de routine.
- Les effets indésirables médicamenteux graves englobent toute manifestation indésirable susceptible de mettre en jeu le pronostic vital ou d'avoir pour conséquence un décès, un handicap, une anomalie congénitale ou une malformation de naissance, de nécessiter une hospitalisation, ou d'entraîner une interruption de traitement ou un changement de médicament ou de schéma thérapeutique.
- Un formulaire de notification normalisé est mis à la disposition des sites de TAR pour qu'ils l'utilisent pour notifier les effets médicamenteux indésirables dus au DTG (annexe 1).
- Le formulaire de notification est accompagné de guides spécifiques (dictionnaire des données, et matériels pédagogiques) qui donnent des informations sur le bon moment pour le remplir, avec des détails sur les codes à utiliser pour notifier les effets indésirables médicamenteux de manière standardisée.
- La notification se fait sur toute la durée du traitement.
- On peut réduire la charge de travail que représente ces déclarations pour les agents de santé en ciblant un seul médicament et des effets indésirables médicamenteux bien précis.
- Tous les sites notificateurs doivent entrer l'ensemble des formulaires complétés dans une base de données électroniques pour agrégation et analyse (voir section 3.3 sur la gestion des données)..

La Fig. 7 résume l'organisation de la collecte et de la notification des données entre les niveaux engagés dans la surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV. Les déclarations doivent être soumises tous les mois par

les sites de TAR sélectionnés, et le programme national de TAR ou l'unité de pharmacovigilance doit rassembler, analyser et renvoyer les résultats aux différents sites.

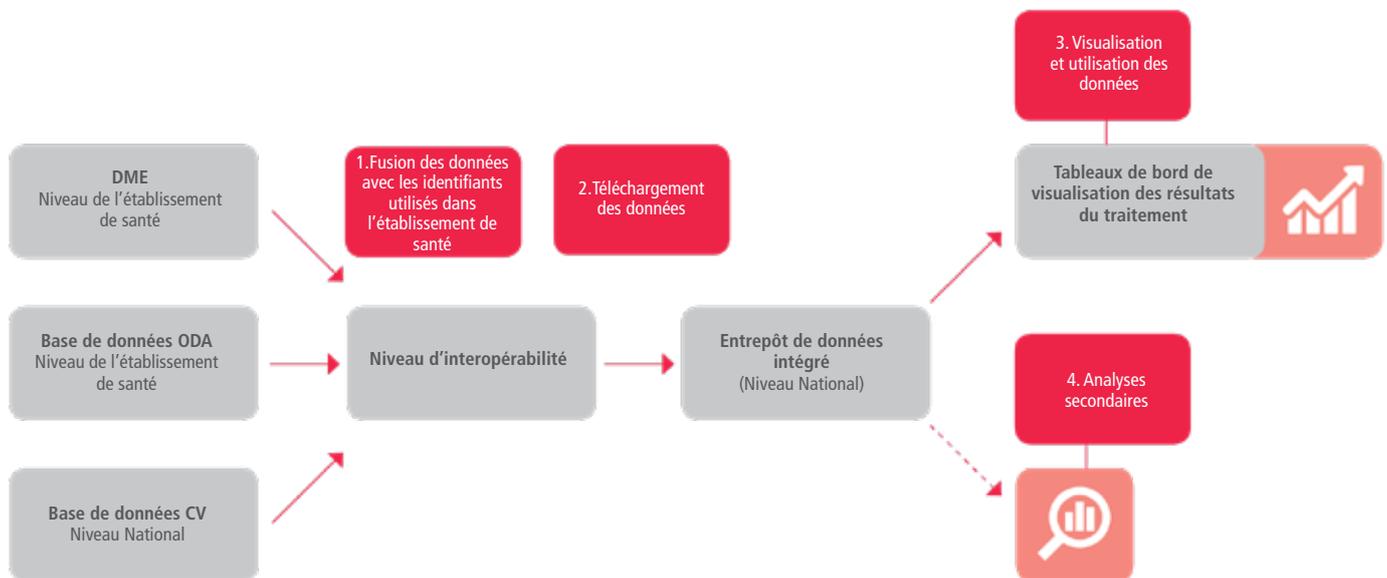
## Fig. 7. Processus de collecte et de notification des données pour la surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV



## Encadré 7. Surveillance de l'administration de nouveaux ARV et des résultats cliniques, notamment des effets indésirables médicamenteux, à l'aide des données recueillies en routine au Kenya

Le système de données amélioré (EDS) au Kenya triangule les données recueillies en routine provenant des bases de données cliniques, des laboratoires et des pharmacies, pour permettre la surveillance en temps réel des indicateurs clés relatifs à l'introduction de nouveaux médicaments ARV, notamment les effets indésirables médicamenteux et les issues chez les patients. En collaboration avec le Programme national de lutte contre le sida et les infections sexuellement transmissibles (NASCOP) et Palladium, l'ICAP à l'Université Columbia renforce actuellement ce système EDS en développant une couche d'interopérabilité pour mettre en relation les données cliniques issues des dossiers médicaux électroniques, avec les informations sur la distribution d'ARV issues de l'Outil de distribution des antirétroviraux et les données de charge virale issues de la base nationale de données sur la charge virale. Le dossier patient complet résultant sera dépersonnalisé et téléchargé dans la base de données EDS, dans la Banque nationale de données intégrées. Un tableau de bord permettant de visualiser des indicateurs particuliers et de suivre ainsi les pratiques de prescription et les résultats cliniques chez les patients recevant de nouveaux médicaments ARV sera mis au point avec le soutien de l'ICAP à l'Université Columbia, et sera accessible aux diverses parties prenantes (Fig. 8). Pour renforcer la surveillance de la toxicité, un formulaire de dépistage des effets indésirables médicamenteux a également été mis au point (Fig. 9) et sera intégré aux dossiers médicaux électroniques. Actuellement, 24 établissements ont été retenus pour piloter l'EDS et l'emploi du formulaire d'effets indésirables médicamenteux, avec comme objectif d'étendre ce système dans tout le pays. Pour renforcer la capacité des agents de santé à passer les patients sous nouveau traitement ARV et à surveiller l'apparition de manifestations indésirables et les évolutions cliniques, des matériels pédagogiques ont été élaborés et sont actuellement utilisés dans les établissements ciblés où la surveillance est accrue.

**Fig. 8. Gestion des données et notification des données recueillies en routine sur l'administration des ARV et les issues cliniques, notamment les effets indésirables médicamenteux au Kenya**



ODA: Outil de dispensation des ARV ; CV: charge virale ; DME: dossier médical électronique.

**Fig. 9. Liste de contrôle pour le dépistage des symptômes d'effets indésirables médicamenteux associés aux médicaments ARV au Kenya**

Formulaire de dépistage d'effets indésirable/réactions indésirables aux médicaments				
Renseignements sur les patients tels qu'indiqués dans le DME		Date de consultation : __/__/____		
Schéma de TAR : <input type="checkbox"/> TLE600 <input type="checkbox"/> TLE400 <input type="checkbox"/> Utilisation d'un TAR à base de DTG <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Mise en route d'un TAR (schéma de 1<sup>re</sup> intention)</li> <li><input type="checkbox"/> Substitution pour cause de toxicité ou d'intolérance de l'EFV</li> <li><input type="checkbox"/> Substitution de la NVP</li> <li><input type="checkbox"/> Schéma de 3<sup>e</sup> intention</li> <li><input type="checkbox"/> Substitution d'ATV/r chez les consommateurs de drogues par injection</li> <li><input type="checkbox"/> Substitution d'IP/r en 2<sup>e</sup> intention en présence de tuberculose</li> <li><input type="checkbox"/> Autres (préciser) :</li> </ul> <input type="checkbox"/> TLD en association à dose fixe				
Tableau d'enquête sur les symptômes après mise en route du TAR				
Symptôme	Avez-vous ressenti l'un des symptômes suivants depuis que vous êtes sous TAR? (Indiquer Oui ou NON)	Ressentez-vous actuellement le symptôme ? (Indiquer Oui ou Non)	Observance : Avez-vous déjà sauté une dose à cause de ces symptômes ? (Indiquer Oui ou Non)	Sévérité du symptôme Indiquer s'il est : <input type="checkbox"/> Léger (grade 1) <input type="checkbox"/> Modéré (grade 2) <input type="checkbox"/> Sévère/intense (grade 3) <input type="checkbox"/> Met en jeu le pronostic vital (grade 4)
Rêves anormaux ou cauchemars (rêves effrayants ou désagréables)				
Anxiété				
Confusion ou troubles de la pensée				
Dépression ou changements d'humeur (sentiment fréquent de mal-être)				
Étourdissements, tournis (« tête qui tourne ») ou vertiges				
Fatigue, lassitude ou faiblesse				
Insomnie (manque de sommeil la nuit) ou problèmes de sommeil				
Mauvaise concentration ou problèmes de mémoire				
Sensation de brûlure et fourmillement dans les membres / Paresthésie ou neuropathie douloureuse				
Idées suicidaires (envie de mettre fin à sa vie)				
Eruption cutanée ou réaction d'hypersensibilité				
Gêne abdominale ou douleur abdominale				
Nausées ou vomissements				
Diarrhée				
Ictère (jaunisse)				
Modifications de la masse grasse ou lipodystrophie ou lipohypertrophie				
Gynécomastie				
Maux de tête				
Anémie ou pancytopenie				
Défaillance rénale ou insuffisance rénale				
Autres, préciser :				
Mesures immédiates prises :	<input type="checkbox"/> Schéma changé	<input type="checkbox"/> Schéma non changé	<input type="checkbox"/> Schéma arrêté	
Autres mesures prises :	<input type="checkbox"/> Demande d'analyses biologiques, préciser			
Évolution clinique (suites et conséquences des EIM)	<input type="checkbox"/> Rétablissement, ou disparition de l'effet, en cours	<input type="checkbox"/> Nécessite ou prolonge une hospitalisation		<input type="checkbox"/> Rétabli/Effet disparu
	<input type="checkbox"/> A entraîné une anomalie congénitale	<input type="checkbox"/> Nécessite une intervention pour éviter des lésions permanentes		<input type="checkbox"/> Décédé à cause de l'EIM
	<input type="checkbox"/> Décédé pour une raison autre que l'EIM			
Veuillez notifier même si : Vous n'êtes pas sûr que le produit a causé l'événement OU vous n'avez pas tous les détails				

### 3.4 Gestion et analyse des données

Les données sur les effets indésirables médicamenteux liés à l'utilisation de nouveaux médicaments ARV, recueillies au niveau des établissements sur des imprimés papier, doivent être saisies dans une base de données électroniques spéciale pour faciliter leur analyse. L'OMS a mis au point un dictionnaire des données (annexe 3) correspondant au formulaire générique de notification d'effets indésirables médicamenteux pour le DTG, que les pays peuvent adapter et utiliser selon leurs besoins.

Il sera étendu pour intégrer d'autres nouveaux médicaments ARV et mis à la disposition des pays. Il revient au programme national

de TAR de superviser et de coordonner la gestion des données. La saisie des données issues de toutes les déclarations de toxicité en rapport avec les nouveaux médicaments ARV dans une seule et même base de données électroniques permettra de regrouper plus facilement les données et d'analyser les données agrégées sur les toxicités limitant le traitement associées aux nouveaux médicaments ARV. La base de données peut servir à générer des rapports qui fourniront des informations sur les fréquences des effets indésirables médicamenteux, des renseignements démographiques, et une analyse descriptive de la prise en charge et des suites et conséquences des effets indésirables médicamenteux.

### 3.5 Confidentialité des données et considérations éthiques

Il est capital d'assurer la sécurité des données et de préserver la confidentialité des informations sur les patients. Le personnel participant à l'établissement des déclarations doit être formé, et guidé par des modes opératoires normalisés, sur les mesures de sécurisation des données et de protection de la confidentialité des informations sur les patients. Les personnes non autorisées doivent avoir un accès limité aux formulaires de notification d'effets indésirables médicamenteux complétés pour les nouveaux médicaments ARV. Tous les systèmes informatiques utilisés, y compris le programme de l'interface de saisie des données destiné à la notification des toxicités limitant le traitement, doivent être contrôlés par des mots de passe, au niveau de la saisie et au niveau de l'analyse. Les données publiées, y compris les déclarations, ne doivent contenir aucune information permettant d'identifier les patients et doivent être dépersonnalisées avant agrégation au niveau national.

La surveillance de la toxicité et de l'innocuité des nouveaux médicaments ARV fait partie intégrante du suivi des patients vivant avec le VIH et de l'adoption de nouveaux médicaments au sein des programmes de traitement de l'infection à VIH. La surveillance active de la toxicité du DTG et d'autres nouveaux médicaments ARV permettra d'étoffer les données locales dont on a grand besoin pour améliorer la prise en charge des patients, et devrait être présentée comme telle aux comités d'examen éthique dans le cas où une approbation éthique serait requise. La surveillance active de la toxicité n'est pas un essai ou une étude clinique, et ne gênera donc pas la prise en charge des patients; elle vise à collecter des données pour éclairer les décisions à prendre sur l'innocuité des médicaments ARV nouvellement introduits, dans l'intérêt de la santé publique.

### 3.6 Examen et contrôle de la qualité des données

La qualité des données et les divers processus employés pour établir la qualité des données influencent l'utilisation efficace des données pour la prise de décisions. Des données de bonne qualité non seulement facilitent le suivi de l'innocuité des nouveaux médicaments ARV, mais aident aussi à mieux prendre en charge et soigner les patients. Les mesures suivantes sont des propositions pour améliorer la qualité et le contrôle des données dans le cadre de la surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV.

- Les personnels participant à la collecte et au rassemblement des données devraient avoir ces fonctions incluses dans leurs mandats, et du temps devrait leur être alloué pour accomplir ces tâches. Un diagramme de flux de données qui décrit comment et quand les différentes informations sont collectées et notifiées, les personnes responsables, les formats utilisés et la chronologie de chaque étape, permet de mieux comprendre le processus de collecte de données.
- Les personnels participant à la collecte de données, notamment les superviseurs, devraient recevoir des instructions et une formation ; il faudrait également qu'ils soient évalués pour l'utilisation des formats et la tenue des dossiers.
- Les superviseurs devraient régulièrement passer en revue les formulaires de notification d'effets indésirables médicamenteux pour s'assurer qu'ils sont remplis correctement et entièrement.
- L'assurance de la qualité et l'utilisation des données de surveillance de la toxicité devraient faire partie des évaluations de supervision systématiques, et constituer un volet de la qualité des services offerts dans le site de TAR. Pour les sites utilisant les dossiers médicaux électroniques, la qualité des données devrait être évaluée régulièrement en comparant les versions papier des déclarations aux dossiers médicaux électroniques.

- Dans la mesure du possible, les manifestations indésirables liées aux nouveaux médicaments ARV devraient être enregistrées au moment du rendez-vous avec le patient plutôt qu'être enregistrées plus tard de mémoire.
  - Les dossiers médicaux électroniques et une base de données devraient être les moyens utilisés pour
  - saisir et gérer les données.
  - Les formulaires de notification d'effets indésirables médicamenteux devraient être archivés systématiquement
- pour que l'on puisse les vérifier ou réexaminer les dossiers afin de confirmer les résultats agrégés, le cas échéant.
- Les données sur la toxicité des ARV ont en soi un grand intérêt et devraient pouvoir être utilisées et analysées au niveau local (par exemple au niveau des sites) pour améliorer la prise en charge des effets indésirables médicamenteux, au lieu d'être notifiées dans le but de servir à un niveau supérieur ou au niveau central uniquement.

## Encadré 8. Mesures mises en œuvre au Brésil visant à garantir la qualité des données dans le cadre de la surveillance active de la toxicité du DTG

Une fois le DTG introduit au Brésil, en novembre 2017 environ 73 000 adultes recevaient du DTG ; 90 % d'entre eux (41 566 sous TAR de première intention et 23 811 sous TAR de troisième intention) bénéficient d'un suivi et d'une surveillance active des effets indésirables médicamenteux. Pour assurer la qualité des données, les données obligatoires sont réexaminées, les champs non compilés sont exclus et des contrôles de données sont effectués.

1. **Notification obligatoire d'éléments de données particuliers et intégration de règles de validation des données dans le système de la base de données.** Par exemple, lorsque des manifestations cliniques du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire sont signalées, il est obligatoire de saisir dans la base de données en ligne la date de début et soit une date de fin, soit l'option « manifestation persistante », et une règle de validation des données est intégrée dans le système pour s'assurer que ces éléments sont bien notifiés. C'est également le cas pour la date de début et de fin et la persistance d'effets indésirables médicamenteux.
2. **Options spécifiques à sélectionner dans une liste déroulante.** Pour faciliter la notification et l'analyse, des options déclaratives sont proposées, que l'on sélectionne dans une liste, au lieu de laisser les répondants indiquer « autre » et utiliser du texte libre pour faire la notification. Plus précisément, après le réexamen des données relatives au statut clinique avant instauration du DTG, il a été décidé de supprimer l'option de sélection « autre » qui laissait la possibilité au répondant de spécifier le problème concerné, car cela entraînait une variabilité importante des réponses ainsi que des problèmes de qualité des données, qui rendaient l'analyse difficile.
3. **Désignation d'une personne chargée de la notification afin de faciliter le suivi des informations pour les analyses ultérieures.** Le questionnaire sur les effets indésirables médicamenteux prévoyait la possibilité d'indiquer qui avait complété les informations : médecin, personnel infirmier, patient, pharmacien ou autre professionnel de la pharmacie. Les patients peuvent également remplir les questionnaires en utilisant les versions papier proposées en distribution, de façon à ce qu'ils puissent déclarer les réactions indésirables aux médicaments et les dates de début dès leur survenue, et remettre ces questionnaires aux agents de santé au rendez-vous suivant.
4. **Évaluation régulière de la qualité des données.** Une réunion d'évaluation sur les données s'est tenue pendant les trois premiers mois qui ont suivi l'introduction de la surveillance active de la toxicité, pour le pays entier avec des superviseurs provenant des régions.

### 3.7 Diffusion et utilisation des données

Les données collectées au niveau des sites doivent être transmises au niveau national (programme de TAR, Ministère de la santé), où elles sont agrégées et analysées, et des rapports établis périodiquement (par exemple tous les trimestres) et diffusés. Les données doivent également être renvoyées aux sites de TAR à titre de retour d'expérience, afin d'orienter et de fournir des informations sur la prise en charge des effets indésirables médicamenteux liés aux nouveaux médicaments ARV, et d'améliorer ainsi les résultats chez les patients. Si des cas sont détectés pour lesquels des effets indésirables médicamenteux auraient pu être évités, il serait utile que des remarques non punitives soient transmises au site de TAR et à la personne qui s'est occupée des soins aux patients concernés.

La communication entre les niveaux de notification doit se faire dans les deux sens ; à l'instar des systèmes mis en place pour notifier les données aux niveaux de notification supérieurs, un circuit assurant un retour régulier de l'information et des données analysées aux niveaux inférieurs doit être prévu (Fig. 7). Les mécanismes de ce retour doivent être stratégiquement conçus pour atteindre l'objectif. Il peut s'agir de démarches telles que la création de lignes d'assistance téléphonique pour donner des informations et des conseils aux agents de santé sur la meilleure façon de gérer les effets indésirables médicamenteux liés aux médicaments ARV, qui ont par exemple été utilisées avec succès en Afrique du Sud (20).

### 3.8 Implication, rôles et responsabilités des parties prenantes

Pour que la mise en œuvre d'une surveillance active de la toxicité pour les nouveaux médicaments ARV soit un succès, elle nécessite une participation active de toutes les parties prenantes à chaque niveau. Le programme national de TAR

De plus, pour que les données sur la toxicité des nouveaux médicaments ARV soient efficacement utilisées, il faut qu'elles soient disponibles en temps réel au moment où les décisions sont prises. Enfin, les données recueillies grâce à la surveillance active de la toxicité doivent fournir au programme national de TAR des informations très attendues sur la fréquence et la sévérité des effets indésirables médicamenteux associés aux nouveaux médicaments ARV, ainsi que des renseignements permettant de guider la gestion de la toxicité des médicaments dans le cadre d'une utilisation bien précise couverte par le programme national.

L'OMS, dans son rôle de coordonnateur mondial de la surveillance de la toxicité des antirétroviraux, fournira un appui technique sous forme d'outils, de matériels pédagogiques et d'une base de données électroniques afin d'apporter un soutien aux pays dans leur mise en œuvre d'une surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV. Les pays sont instamment priés de partager et de notifier les données de toxicité pour tous les nouveaux médicaments ARV, notamment le DTG. Ce faisant, les pays contributeurs permettront aux informations collectées à leur niveau national de pouvoir être également utilisées pour une surveillance plus générale de l'innocuité au niveau mondial. L'OMS, en retour, rassemblera, analysera et fera rapport sur ces données. Grâce à la diffusion des résultats à l'échelle mondiale, le profil de sécurité du DTG et des autres nouveaux médicaments ARV sera mieux connu et permettra de les utiliser de façon plus sûre et plus adaptée.

et le Ministère de la santé seront les chefs de file de la mise en œuvre, et identifieront et solliciteront les autres parties prenantes. Le Tableau 6 décrit les rôles et les responsabilités des principales parties prenantes.

## Tableau 6. Rôles et responsabilités des principales parties prenantes dans la surveillance de la toxicité des nouveaux médicaments ARV

Partie prenante	Rôles et responsabilités
<b>Site de TAR</b>	
<b>Agents de santé</b> (remplissage et soumission des formulaires de données)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Responsabilité globale de la surveillance des effets indésirables médicamenteux liés aux nouveaux médicaments ARV, et documentation en temps opportun à l'aide des formulaires normalisés de notification des données et soumission</li> </ul> <p><b>Éléments requis :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulaires normalisés de notification d'effets indésirables médicamenteux à disposition</li> <li>• Formation et rétroinformation à l'intention des agents de santé sur la prise en charge des effets indésirables médicamenteux et leur notification</li> </ul>
<b>Préposé à la saisie de données ou opérateur de saisie</b> (entrée des données)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Saisir et soumettre dans la base de données électronique les données provenant des versions papiers des formulaires de recueil de données, et assurer la sécurité des données</li> </ul> <p><b>Éléments requis :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Programme d'interface de saisie de données normalisé</li> <li>• Formation, supervision et rétroinformation sur la qualité des données</li> </ul>
<b>Programme national de TAR/ unité de pharmacovigilance, Ministère de la santé</b>	
<b>Suivi et évaluation/ point focal de pharmacovigilance</b> (analyse et diffusion des données)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Examiner les rapports de données concernant les réactions indésirables aux nouveaux médicaments ARV et les facteurs de risque, et évaluer et étayer la qualité des données</li> <li>✓ Agréger les données et produire des rapports périodiques annuels ou trimestriels</li> <li>✓ Diffuser et restituer l'information en retour aux parties prenantes concernées, notamment les sites de TAR notificateurs</li> </ul> <p><b>Éléments requis :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Base de données nationale incluant des fonctions d'agrégation de données et de génération de rapports</li> <li>• Formation</li> <li>• Modes opératoires normalisés pour l'assurance de la qualité des données</li> </ul>
<b>Administrateur de programme de TAR</b> (utilisation des données)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Examiner les notifications d'effets indésirables médicamenteux liés aux nouveaux médicaments ARV</li> <li>✓ Formuler des recommandations en réponse aux constatations et aux problèmes de toxicité identifiés par les activités de surveillance de la toxicité des nouveaux médicaments ARV</li> <li>✓ Encourager la communication et la diffusion des recommandations de santé publique prioritaires, notamment les changements à apporter au programme de TAR qui se dégagent des données de surveillance de la toxicité, le cas échéant</li> </ul> <p><b>Éléments requis :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapports obtenus dans les délais, résumant les données disponibles sur les effets indésirables médicamenteux liés aux nouveaux médicaments ARV et les facteurs de risque afférents</li> <li>• Canaux de communication efficaces</li> </ul>
<b>Autres parties prenantes</b>	
<b>Partenaires</b> (soutien technique et financier)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fournir une assistance technique et financière pour soutenir les pays dans la mise en œuvre d'une surveillance de la toxicité des nouveaux médicaments ARV</li> </ul>
<b>OMS</b> (coordination et soutien technique)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fournir des orientations normatives, des outils, des matériels pédagogiques et un appui technique aux pays clés (coordination et soutien)</li> <li>✓ Réunir des partenaires pour soutenir la mise en œuvre d'une surveillance active de la toxicité</li> </ul>

## 3.9 Formation

La formation continue et le mentorat jouent un rôle crucial pour assurer l'efficacité des actions mises en œuvre pour une surveillance active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV. Tous les personnels concernés sur les sites de TAR sélectionnés doivent être préalablement formés sur la finalité et les objectifs de la surveillance active de la toxicité, sur la façon de repérer les effets indésirables médicamenteux pertinents et de les enregistrer dans les outils de collecte de données. Dans ce but, l'OMS est en train de développer des ressources pédagogiques supplémentaires, notamment un ensemble de diapositives présentant la méthode

de surveillance active de la toxicité pour les nouveaux médicaments ARV, que les pays peuvent utiliser et adapter selon leurs besoins. Cet ensemble de diapositives couvrira la surveillance systématique et active de la toxicité des nouveaux médicaments ARV, notamment les principes de base et les méthodes, la collecte et la notification des données et l'assurance de la qualité des données. De plus, les procédures d'assurance de la qualité et de mentorat mises en place devront inclure des visites périodiques sur les sites participants, par du personnel désigné issu du programme national de TAR.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Right to health. Geneva : UNAIDS; 2017 ([http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20171120\\_right\\_to\\_health](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20171120_right_to_health), consulté le 20 juin 2018).
2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection : recommendations for a public health approach – second edition. Geneva : World Health Organization; 2016 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1), consulté le 20 juin 2018).
3. Treat all : policy adoption and implementation status in countries – November 2017. Geneva : World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259532/1/WHO-HIV-2017.58-eng.pdf>, consulté le 20 juin 2018).
4. Transition to new antiretroviral drugs in HIV programmes : clinical and programmatic considerations. Genève : World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/transition-to-new-arv-technical-update/en>, consulté le 20 juin 2018).
5. Elzi L, Erb S, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, Vernazza P et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. AIDS. 2017;31:1853–8.
6. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. HIV Med. 2017;18;56–63.
7. Wijting I, Rokx C, Wit F, Postma A, Hoepelman A, van der Ende I, Reiss P et al. Integrase inhibitors are an independent risk factor for IRIS: an ATHENA cohort study. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 13–16 February 2017 (Poster abstract 731; <http://www.croiconference.org/sessions/integrase-inhibitors-are-independent-risk-factor-iris-athena-cohort-study>, consulté le 20 juin 2018).
8. Dutertre M, Cuzin L, Publièse P, Joly V, Valantin M-A, Cotte L et al. Initiation of art based on integrase inhibitors increases the risk of IRIS. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 13–16 February 2017 (Poster abstract 732; <http://www.croiconference.org/sessions/initiation-art-based-integrase-inhibitors-increases-risk-iris>, consulté le 20 juin 2018).
9. Lignes directrices unifiées sur les informations stratégiques relatives à l'infection à VIH dans le secteur de la santé. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164716/1/9789241508759\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164716/1/9789241508759_eng.pdf?ua=1&ua=1), consulté le 20 juin 2018).
10. Lignes directrices unifiées sur le suivi des patients infectés par le VIH et la surveillance des cas selon une approche centrée sur la personne. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2017 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/192750/9789242508758\\_fre.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/192750/9789242508758_fre.pdf?sequence=1), consulté le 20 juin 2018).
11. Central registry for epidemiological surveillance of drug safety in pregnancy [website]. Geneva: World Health Organization; 2018 ([http://www.who.int/tdr/research/tb\\_hiv/drug-safety-pregnancy/en](http://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/drug-safety-pregnancy/en), consulté le 20 juin 2018).
12. Compendium of WHO and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259180/9789241512572\\_eng.pdf;jsessionid=D5CAE5C3A25BD4B09193E0557EA0A307?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259180/9789241512572_eng.pdf;jsessionid=D5CAE5C3A25BD4B09193E0557EA0A307?sequence=1), consulté le 20 juin 2018).
13. Active TB drug-safety monitoring and management training package. Geneva: World Health Organization; 2016 ([http://www.who.int/tdr/research/tb\\_hiv/adsm/training\\_adsm/en/](http://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/adsm/training_adsm/en/), consulté le 20 juin 2018).
14. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/tb/publications/aDSM/en/>, consulté le 20 juin 2018).

15. Note technique sur la surveillance de la toxicité des médicaments antirétroviraux dans le cadre des programmes de traitement antirétroviral. Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2013 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91578/1/WHO\\_HIV\\_2013.124\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91578/1/WHO_HIV_2013.124_eng.pdf?ua=1), consulté le 20 juin 2018).
16. Annexe 2.2.1. 2017 Base de données minimum du système de suivi du patient VIH Dans : Lignes directrices unifiées sur le suivi des patients infectés par le VIH et la surveillance des cas selon une approche centrée sur la personne. Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2017 ([http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO\\_Consolidated\\_Guidelines\\_Annexes\\_2.2.1.pdf?ua=1](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHO_Consolidated_Guidelines_Annexes_2.2.1.pdf?ua=1), consulté le 20 juin 2018).
17. Consolidated Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2018.
18. Lignes directrices pour la prévention, les soins et le traitement en faveur des personnes atteintes d'une infection à hépatite B chronique. Genève, World Health Organization; 2015 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf?sequence=1), consulté le 20 juin 2018).
19. WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. New pregnancy registry protocol published. Geneva: World Health Organization; 2012 ([http://www.who.int/tdr/news/2012/pregnancy\\_registry\\_protocol/en](http://www.who.int/tdr/news/2012/pregnancy_registry_protocol/en), consulté le 20 juin 2018).
20. Njuguna C, Stewart A, Mouton J, Blockman M, Maartens G, Swart A et al. Adverse drug reactions reported to a national HIV and tuberculosis health care worker hotline in South Africa: description and prospective follow-up of reports. *Drug Saf.* 2015,39:159–69.

# ANNEXE 1.

## Formulaire de notification pour les effets indésirables médicamenteux associés au dolutégravir et le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire chez les adultes, les adolescents et les enfants

(Ce formulaire est à adapter et à utiliser dans le cadre du programme national de lutte contre le VIH et du programme ciblé de surveillance de la toxicité des médicaments ARV)

### Les informations resteront confidentielles

Nom de l'établissement dispensant le traitement anti-VIH :	Code du site déclarant :
	Code du formulaire de notification élaboré par le centre des effets indésirables médicamenteux :
ID Patient :	Statut clinique à l'instauration du DTG :
Date de naissance: __/__/____ <input type="checkbox"/> Enfant (<10 ans)	Maladie symptomatique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Transgenres	Résultats de laboratoire pour le suivi du TAR (si disponibles) :
Poids : (kg) Taille : (cm)	Numération CD4 à l'instauration du DTG : Date: __/__/____
Numéro ID du cas :	Dernier nombre de CD4 : Date: __/__/____ Dernière charge virale (la plus récemment mesurée) : Date: __/__/____

<b>Indication pour l'utilisation du DTG :</b>	<b>Tuberculose active :</b>
<input type="checkbox"/> Mise en route du TAR (schéma de première intention)	<input type="checkbox"/> Oui (date du diagnostic: __/__/____) <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Substitution pour cause de toxicité ou d'intolérance de l'EFV ou de la NVP	Grossesse : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<input type="checkbox"/> Schéma de troisième intention	Si enceinte : date des dernières règles : __/__/____
<input type="checkbox"/> Substitution proactive suite à l'introduction du DTG	Semaine de grossesse au début de l'événement : (semaines)
<input type="checkbox"/> Autres (préciser) :	Semaine de grossesse à l'instauration du DTG : (semaines)

<b>Comorbidités préexistantes?</b>		
<input type="checkbox"/> Diabète	<input type="checkbox"/> Maladie cardiovasculaire	<input type="checkbox"/> Coinfection hépatite B
<input type="checkbox"/> Coinfection hépatite C	<input type="checkbox"/> Insuffisance rénale (aiguë ou chronique)	<input type="checkbox"/> Insuffisance hépatique
<input type="checkbox"/> Trouble mental (préciser) :		
<input type="checkbox"/> Autres (préciser) :		

<b>Résultats de laboratoire complémentaires (si disponibles) :</b>			
ALT : (µmol/L)	AST : (µmol/L)	<input type="checkbox"/> Autre (préciser) :	

ARV ou médicaments concomitants lors de la survenue de l'effet indésirable médicamenteux			
Nom du médicament ARV	Dose	Date de début	Date de fin
Autres médicaments	Dose	Date de début	Date de fin

Compléter séparément pour chaque réaction indésirable aux médicaments (effet indésirable médicamenteux). Deux réactions indésirables aux médicaments au maximum peuvent être déclarées sur un même formulaire

### RÉACTION INDÉSIRABLE AUX MÉDICAMENTS N°1

Date de début: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Date de fin: \_\_/\_\_/\_\_\_\_  En cours

#### ÉVÉNEMENTS NEUROPSYCHIATRIQUES:

- Rêves anormaux ou cauchemars
- Anxiété
- Confusion ou troubles de la pensée
- Dépression ou changements d'humeur
- Étourdissements, tournis (« tête qui tourne ») ou vertiges
- Fatigue, lassitude ou faiblesse
- Insomnie ou problèmes de sommeil
- Mauvaise concentration ou problèmes de mémoire
- Paresthésie ou neuropathie douloureuse
- Idées suicidaires
- Autres (préciser) :

#### RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ:

- Éruption cutanée/réaction d'hypersensibilité

#### TOXICITÉ HÉPATIQUE:

- Taux d'ALT/AST élevé

#### AUTRE RÉACTION INDÉSIRABLE AUX MÉDICAMENTS:

- Autres (préciser) :

### Gravité de la réaction indésirable aux médicaments N°1

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Décès                         | <input type="checkbox"/> Nécessite ou prolonge une hospitalisation | <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale ou malformation de naissance |
| <input type="checkbox"/> Met en jeu le pronostic vital | <input type="checkbox"/> Handicap ou lésions permanentes           | <input type="checkbox"/> Non grave   |

#### Remarques:

### Prise en charge de la réaction indésirable aux médicaments N°1

- Ajustement de dose  Abandon du médicament ARV
- Changement de schéma thérapeutique : Nouveau schéma: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Date du changement de schéma: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Autre médicament utilisé pour prendre en charge la réaction indésirable aux médicaments (préciser) :
- Autres (préciser):

### Résultats après traitement de la réaction indésirable aux médicaments N°1

- |   |  |   |                                  |
|---|--|---|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Décédé à cause de la réaction indésirable aux médicaments                | <input type="checkbox"/> Pas encore rétabli      | <input type="checkbox"/> Rétabli avec séquelles | <input type="checkbox"/> Inconnu |
| <input type="checkbox"/> Décédé pour une raison autre que la réaction indésirable aux médicaments | <input type="checkbox"/> Rétablissement en cours | <input type="checkbox"/> Rétabli sans séquelles |                                  |

Laisser la section vide si une seule réaction indésirable aux médicaments a été observée. Compléter séparément pour chaque réaction indésirable aux médicaments.

Deux réactions indésirables aux médicaments au maximum peuvent être déclarées sur un même formulaire.

### RÉACTION INDÉSIRABLE AUX MÉDICAMENTS N°2

Date de début: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Date de fin: \_\_/\_\_/\_\_\_\_  En cours

#### ÉVÉNEMENTS NEUROPSYCHIATRIQUES:

- Rêves anormaux ou cauchemars
- Anxiété
- Confusion ou troubles de la pensée
- Dépression ou changements d'humeur
- Étourdissements, tournis (« tête qui tourne ») ou vertiges
- Fatigue, lassitude ou faiblesse
- Insomnie ou problèmes de sommeil
- Mauvaise concentration ou problèmes de mémoire
- Paresthésie ou neuropathie douloureuse
- Idées suicidaires
- Autres (préciser) :

#### RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ :

- Éruption cutanée/réaction d'hypersensibilité

#### TOXICITÉ HÉPATIQUE :

- Taux d'ALT/AST élevé

#### AUTRE RÉACTION INDÉSIRABLE AUX MÉDICAMENTS:

- Autres (préciser) :

### Gravité de la réaction indésirable aux médicaments N°2

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Décès                         | <input type="checkbox"/> Nécessite ou prolonge une hospitalisation | <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale ou malformation de naissance |
| <input type="checkbox"/> Met en jeu le pronostic vital | <input type="checkbox"/> Handicap ou lésions permanentes           | <input type="checkbox"/> Non grave   |

### Prise en charge de la réaction indésirable aux médicaments N°2

- Ajustement de dose  Abandon du médicament ARV
- Changement de schéma thérapeutique : Nouveau schéma: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Date du changement de schéma: \_\_/\_\_/\_\_\_\_
- Autre médicament utilisé pour prendre en charge la réaction indésirable aux médicaments (préciser) :
- Autres (préciser) :

### Résultats après traitement de la réaction indésirable aux médicaments N°2

- |   |  |   |                                  |
|---|--|---|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Décédé à cause de la réaction indésirable aux médicaments                | <input type="checkbox"/> Pas encore rétabli      | <input type="checkbox"/> Rétabli avec séquelles | <input type="checkbox"/> Inconnu |
| <input type="checkbox"/> Décédé pour une raison autre que la réaction indésirable aux médicaments | <input type="checkbox"/> Rétablissement en cours | <input type="checkbox"/> Rétabli sans séquelles |                                  |

### SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

(voir définition en page 5)

Une maladie opportuniste s'est-elle déclarée après la mise sous DTG ?  Oui  Non

Si OUI, cocher et/ou décrire :

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Tuberculose<br>Date du diagnostic : __/__/____)            | <input type="checkbox"/> Méningite à cryptocoque<br>Date du diagnostic : __/__/____) |
| <input type="checkbox"/> Toxoplasmose cérébrale<br>Date du diagnostic : __/__/____) | <input type="checkbox"/> Rétinite à CMV<br>Date du diagnostic : __/__/____)          |
| <input type="checkbox"/> Sarcome de Kaposi<br>Date du diagnostic : __/__/____)      |  |
| <input type="checkbox"/> Autres (préciser) :  |  |
| _____   | Date du diagnostic : __/__/____)   |
| _____   | Date du diagnostic : __/__/____)   |
| _____   | Date du diagnostic : __/__/____)   |
| _____   | Date du diagnostic : __/__/____)   |

Rempli par :	Fonction :		
Courriel :	Téléphone :		
Signature :	Date de notification : __/__/_____.		
<b>Veillez notifier même si :</b> Vous n'êtes pas sûr que le produit a causé l'événement OU vous n'avez pas tous les détails.			
<b>Personne à qui notifier :</b> Médecin, pharmacien ou personnel infirmier.			
<b>Moment où notifier :</b> Tous les formulaires de notification doivent être complétés dès que possible et envoyés à XXX avant le jour XXX chaque mois. Le personnel désigné saisira les données dans le tableur désigné et fera l'envoi à xxx avant le xième jour de chaque mois.			
<b>Personne à qui l'envoyer :</b>			
Nom :	Tél. :	Télécopie :	Courriel :
<b>Pour en savoir plus, contacter :</b>			
Nom :	Tél. :	Télécopie :	Courriel :

## Informations importantes

- Un effet indésirable médicamenteux (ou une réaction indésirable aux médicaments) grave est une manifestation indésirable susceptible de mettre en jeu le pronostic vital ou d'avoir une des conséquences suivantes : limitation du traitement, décès, hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation, handicap ou lésions permanentes, ou anomalie congénitale ou malformation de naissance.
- Un cas qui entraîne une interruption de traitement ou qui impose un changement de médicament ou de schéma thérapeutique en raison d'un effet indésirable médicamenteux est également considéré comme un effet indésirable médicamenteux grave.

Toxicités ou effets indésirables fréquents	Prise en charge
<b>Symptômes sur le système nerveux central ou mentaux</b> (insomnie, troubles du sommeil, anxiété, dépression)	Les symptômes sur le système nerveux central ou les symptômes mentaux sont généralement légers et ne durent que quelques semaines après l'instauration du traitement.
<b>Réactions d'hypersensibilité cutanée</b>	Réactions d'hypersensibilité cutanée ou effets indésirables mentaux ou sur le système nerveux central persistants : remplacer par une autre classe thérapeutique (éfavirenz ou inhibiteurs de protéase potentialisés).
<b>Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire<sup>a</sup></b>	La prise en charge du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire comprend le traitement de l'infection naissante, la poursuite du TAR et des mesures de soutien si nécessaire. Le recours aux corticoïdes peut être envisagé dans certaines circonstances. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire du système nerveux central est une atteinte qui peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessite souvent des soins et un soutien d'urgence.

### <sup>a</sup>Définition du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire décrit un ensemble de manifestations infectieuses ou inflammatoires associées à une aggravation clinique paradoxale de processus infectieux préexistants, provoquées par la capacité retrouvée de l'hôte à élaborer une réponse immunitaire après l'instauration d'un traitement antirétroviral (TAR) chez les personnes vivant avec le VIH. Il survient généralement dans les deux premiers mois suivant la mise en route du TAR chez les personnes vivant avec le VIH présentant une immunodéficience sévère et une restauration immunitaire rapide (augmentation rapide du nombre de CD4 et suppression de la charge virale). Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire peut se présenter cliniquement sous deux formes. La première est nommée forme démasquée du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire en raison d'une infection opportuniste latente et infraclinique qui se révèle et d'un agent pathogène généralement détectable. La seconde est nommée forme paradoxale du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et se caractérise par la recrudescence ou la récurrence d'une infection antérieurement traitée avec succès et par une activation immunitaire marquée, déclenchée par des antigènes, avec peu ou pas d'agents pathogènes détectables.

Source: Transition to new antiretroviral drugs in HIV programmes: clinical and programmatic considerations. Geneva: World Health Organization; 2017.

# ANNEXE 2.

## Exemple de formulaire de notification d'effets indésirables associés au dolutégravir : Brésil

### Questionnaire de pharmacovigilance sur l'utilisation du dolutégravir 50 mg

1. Nom complet :	2. N° d'enregistrement :
3. Nom d'usage :	4. Numéro de sécurité sociale : □□□□□□□□□□
5. Date de naissance : __/__/____	6. Nom de famille de la mère :
7. Y a-t-il eu une suspicion d'effet indésirable après la mise en route du schéma thérapeutique contenant du dolutégravir ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Après avoir reçu des conseils pharmaceutiques sur l'importance des renseignements fournis pour le suivi des patients, le patient a refusé de répondre.	
8. Quel(s) effet(s) indésirable(s) le patient a-t-il présenté(s) et quelles étaient les dates de survenue de chaque effet ? Inscrivez le ou les symptômes indésirables présentés par le patient après l'utilisation du schéma thérapeutique contenant du dolutégravir.	
Effet indésirable :	Date estimée du début de l'effet indésirable (sous la forme JJ/MM/AA ou au moins MM/AA)
9. Sévérité de l'effet indésirable : <input type="checkbox"/> L'effet a mis en jeu le pronostic vital <input type="checkbox"/> L'effet a entraîné l'hospitalisation du patient <input type="checkbox"/> L'effet a prolongé la durée d'hospitalisation du patient <input type="checkbox"/> L'effet a entraîné un handicap permanent ou sévère du patient <input type="checkbox"/> L'effet n'a entraîné aucune des conséquences ci-dessus, mais a été considéré comme sévère <input type="checkbox"/> L'effet n'a pas été considéré comme sévère	10. Données cliniques du patient avant l'utilisation du dolutégravir. Cocher les maladies présentées par le patient : <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Maladie cardiovasculaire <input type="checkbox"/> Coinfection hépatite B <input type="checkbox"/> Coinfection hépatite C <input type="checkbox"/> Insuffisance hépatique <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale (aiguë ou chronique) <input type="checkbox"/> Trouble mental <input type="checkbox"/> Autre (préciser)
11. Étant entendu que le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire peut survenir chez les personnes présentant une infection à VIH à un stade avancé qui ont démarré un traitement antirétroviral (TAR) et que la définition d'un cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire inclut la survenue d'une détérioration clinique due à une manifestation infectieuse ou inflammatoire après la mise sous TAR, associée à des signes et symptômes qui ne peuvent pas être expliqués par une autre infection ou un autre néoplasme, un échec thérapeutique pour une infection opportuniste, une réaction indésirable aux médicaments ou un manque d'observance du TAR ou d'un traitement antituberculeux. Le tableau clinique du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire peut être de deux types : le premier est nommé forme démasquée du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire car il se caractérise par une infection opportuniste latente et infraclinique qui se révèle, avec un agent pathogène généralement détectable ; le second est nommé forme paradoxale du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et se caractérise par la recrudescence ou la récurrence d'une infection antérieurement traitée avec succès et par une activation immunitaire marquée, déclenchée par des antigènes, avec peu ou pas d'agents pathogènes détectables. Sur le plan clinique, ce syndrome peut se manifester par l'apparition ou l'augmentation de taille de ganglions lymphatiques, de la fièvre, une perte de poids, une aggravation des symptômes respiratoires et radiologiques. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire du système nerveux central est une atteinte qui peut mettre en jeu le pronostic vital et nécessite souvent une prise en charge d'urgence.	
Le patient a-t-il présenté une réaction caractéristique évocatrice du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ? Si oui, décrire les manifestations cliniques:	
Signe ou symptôme clinique du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire :	Date estimée du début de la réaction indésirable (inscrivez JJ/MM/AA ou au moins MM/AA)

12. Maladie opportuniste antérieure exacerbée après l'instauration du dolutégravir? Oui Non

Si OUI, cocher et/ou décrire :

- Candidose buccale (muguet) persistant depuis plus de deux mois
- Infection à cytomégalovirus (CMV)
- Zona, avec deux épisodes ou plus ou touchant plus d'un dermatome
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Pneumonie
- Toxoplasmose cérébrale
- Sarcome de Kaposi
- Tuberculose
- Mycobactériose atypique
- Autre:

13. Maladie opportuniste active? Oui Non

Si OUI, cocher et/ou décrire :

- Candidose buccale (muguet) persistant depuis plus de deux mois
- Infection à cytomégalovirus (CMV)
- Zona, avec deux épisodes ou plus ou touchant plus d'un dermatome
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Pneumonie
- Toxoplasmose cérébrale
- Sarcome de Kaposi
- Tuberculose
- Mycobactériose atypique
- Autre:

14. Autres médicaments utilisés au cours de l'administration du schéma thérapeutique contenant du dolutégravir. Citer les autres médicaments utilisés par le patient, y compris les produits à base de plantes, les multivitamines et les compléments alimentaires (ne pas indiquer les médicaments antirétroviraux) :

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# ANNEXE 3.

## Dictionnaire des données pour le formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux associés au dolutégravir

RENSEIGNEMENTS SUR L'ÉTABLISSEMENT					
Code question	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
<b>PAYS</b>	Pays	Pays de la source primaire	Caract.		
<b>SITENAM</b>	Nom de l'établissement	Nom de la source primaire (établissement dispensant le traitement anti-VIH)	Caract.		
<b>SITEID</b>	Identifiant du site	Numéro ID du site (code du site déclarant)	Caract.		
<b>DICTNAM<sup>a</sup></b>	Codage utilisé pour la terminologie des EI/EIG	Nom du dictionnaire utilisé par l'établissement pour le codage des termes liés aux EI	Catégorie	1	MedDRA
				2	WHOART
				3	Autre échelle (préciser)
				4	Aucun

<sup>a</sup> Donnée facultative. Cette information peut être extraite de la fiche descriptive du site.

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES DU PATIENT, DÉTAILS ET DONNÉES CLÉS SUR LES ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX					
Code question	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
SUBJID	ID Patient	Numéro ID du patient	Caract.		
BRTHDTC	Date de naissance	Date de naissance au format (JJ-MMM-AAAA)	Date		
PEDFLAG	Enfant	Indique s'il s'agit d'une déclaration pour un patient âgé de moins de 10 ans	Catégorie	O	Oui
SEX	Genre	Sexe du patient	Catégorie	F	Féminin
				M	Masculin
				TG	Transgenre
				U	Inconnu
WEIGHT	Poids	Poids du patient en kg	Num		
HEIGHT	Taille	Taille du patient en cm	Num		
CLINST	Statut clinique à l'instauration du DTG	Indique si le patient présente une infection à VIH symptomatique au moment de l'instauration du DTG	Catégorie	N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
CD4CTIN	Nombre de CD4 à l'instauration du DTG	Nombre de CD4 (à l'instauration du DTG)	Num		
CD4CTINDTC	Date de numération des CD4 à l'instauration du DTG	Date de numération des CD4 à l'instauration du DTG (JJ-MMM-AAAA)	Date		
CD4CTLA	Dernier nombre de CD4 connu	Nombre de CD4 (le plus récemment mesuré)	Num		
CD4CTLADTC	Date de la dernière numération des CD4	Date de numération des CD4 (la plus récente) (JJ-MMM-AAAA)	Date		

## DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES DU PATIENT, DÉTAILS ET DONNÉES CLÉS SUR LES ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Code question	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
VIRLOLA	Dernière charge virale du VIH connue	Charge virale du VIH (la plus récemment mesurée)	Num		
VIRLOLADTC	Date de la dernière charge virale du VIH mesurée	Date de mesure de la charge virale du VIH (la plus récente) (JJ-MMM-AAAA)	Date		
DTGINDIC	Indication pour le DTG	Indication pour l'utilisation du DTG	Catégorie	1	Mise en route du TAR (traitement de première intention)
				2	Substitution pour cause de toxicité ou d'intolérance de l'EFV ou de la NVP
				3	Schéma de troisième intention
				4	Substitution proactive suite à l'introduction du DTG
				8	Autres
				9	Inconnu
DTGINDICOTH	Indication pour le DTG - autres	Autre indication pour l'utilisation du DTG (si « autres » a été sélectionné dans le champ « Indication pour l'utilisation du DTG »)	Caract.		
PCONFIND	Situation au regard de la grossesse au début de l'événement	Indique si la patiente était enceinte au moment de la survenue de la réaction indésirable aux médicaments	Catégorie	N	Non
				NA	Non applicable
				U	Inconnu
				O	Oui
LMPSTDC	Si enceinte, date des dernières règles	Date de début des dernières règles (premier jour du cycle menstruel le plus récent) (JJ-MMM-AAAA)	Date		
EGESTAGE	Si enceinte, semaine de grossesse au début de l'événement	Âge gestationnel estimé (exprimé en semaines) au début de l'événement (calcul approximatif de l'âge gestationnel du fœtus au début de l'événement)	Num		
DGTGESTAGE	Si enceinte, semaine de grossesse à l'instauration du DTG	Âge gestationnel estimé (exprimé en semaines) au moment de l'instauration du DTG (calcul approximatif de l'âge gestationnel du fœtus à la mise en route du traitement par le DTG)	Num		
TBACT	Tuberculose active	Indiquer si le patient présente une tuberculose active	Catégorie	N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
TBDIAGDT	Date du diagnostic de la tuberculose	Date du diagnostic de la tuberculose, si une tuberculose active est enregistrée sur la déclaration (JJ-MMM-AAAA)	Date		
MHDIAB	Comorbidité – diabète	Indiquer si le patient souffre de diabète	Catégorie	0	Oui
MHCARD	Comorbidité – maladie cardiovasculaire	Indiquer si une maladie cardiovasculaire est une comorbidité pour ce patient	Catégorie	0	Oui
MHHEPB	Comorbidité – co-infection hépatite B	Indique si le patient souffre d'une coinfection par l'hépatite B	Catégorie	0	Oui
MHHEPC	Comorbidité – co-infection hépatite C	Indique si le patient souffre d'une coinfection par l'hépatite C	Catégorie	0	Oui
MHRENINS	Comorbidité – insuffisance rénale	Indiquer si le patient souffre d'insuffisance rénale aiguë ou chronique	Catégorie	0	Oui
MHHEPINS	Comorbidité – insuffisance hépatique	Indiquer si le patient souffre d'insuffisance hépatique aiguë ou chronique	Catégorie	0	Oui

## ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX - AUTRES COMORBIDITÉS EXISTANTES

Code question	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
MHTERM1	Comorbidités in extenso - trouble mental	Décrire le trouble mental concerné qui représente des comorbidités existantes	Caract.		
MHDECOD1	Codage comorbidité (troubles mentaux)	Description textuelle de MHTERM1 tirée du dictionnaire. Equivalent du Terme Préféré (PT dans MedDRA)	Caract.		
MHTERM2	Comorbidités in extension – autres	Décrire d'autres comorbidités existantes	Caract.		
MHDECOD2	Codage comorbidités (autres)	Description textuelle de MHTERM2 tirée du dictionnaire. Equivalent du Terme Préféré (PT dans MedDRA)	Caract.		

Remarque : la section des antécédents médicaux peut être reproduite autant de fois que nécessaire pour enregistrer toutes les comorbidités existantes inscrites dans la déclaration sous « trouble mental (préciser) » et « autres comorbidités (préciser) ».

## ÉVALUATIONS EN LABORATOIRE

Résultats des examens de laboratoire pratiqués au moment de l'effet indésirable médicamenteux

Code question	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
LBTEST	Quel est le nom de l'examen de laboratoire ?	Indiquer le nom de l'examen de laboratoire pratiqué pour l'investigation du patient	Caract.		
LBDC	Date à laquelle l'examen de laboratoire a été pratiqué	Date de l'examen au format (JJ-MMM-AAAA)	Date		
LBORRES	Résultat	Résultat de l'examen de laboratoire, tel qu'il a été initialement reçu ou recueilli	Num		
LBORRESU	Unité	Unités	Caract.		
LBORNRO	Fourchette basse normale	Limite inférieure normale	Num		
LBORNRI	Fourchette haute normale	Limite supérieure normale	Num		

Remarque : la section des évaluations en laboratoire peut être reproduite autant de fois que nécessaire pour enregistrer tous les effets indésirables médicamenteux inscrits dans la déclaration. Cette section inclut les résultats des analyses biologiques concernant ALT et AST enregistrés sur le formulaire de notification d'effets indésirables médicamenteux associés au DTG.

## TRAITEMENTS MÉDICAUX (médicaments ARV et autres médicaments administrés en traitement concomitant)

Le traitement à inscrire est celui pris par le patient au moment de la survenue de l'effet indésirable médicamenteux

Question code	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
EXCOLLECT	Nom du médicament	Nom du traitement, tel qu'il a été initialement reçu ou recueilli	Caract.		
EXTRT	Chaîne à coder	Nom du traitement sous un format codé défini	Caract.		
EXDOSE	Dose quotidienne	Dose totale prise par jour	Num		
EXDOSU	Dose (unité)	Inscrire l'unité de la dose ou de la quantité prise par période enregistrée (telle que ng, mg ou mg/kg)	Catégorie	Utilisation des termes CDISC	
EXDOSFRQ	Fréquence (en jours par semaine)	Inscrire la fréquence à laquelle le traitement étudié a été administré, en jours par semaine	Num		
EXROUTE	Voie d'administration	Inscrire la voie d'administration (telle que IV, orale, transdermique)	Catégorie	Utilisation des termes CDISC	
EXSTDTC	Date de début de la prise du médicament	Date à laquelle l'administration du traitement a commencé (JJ-MMM-AAAA)	Date		
EXENDTC	Date d'arrêt de la prise du médicament	Date à laquelle l'administration du traitement a pris fin (JJ-MMM-AAAA)	Date		
EXONGO	Médicament toujours en cours	Indique si le traitement par le médicament est toujours en cours. Il est prévu que chaque médicament déclaré soit inscrit avec une date de fin, ou avec le champ en cours marqué « oui », mais pas les deux	Catégorie	N NA U O	Non Non applicable Inconnu Oui

DESCRIPTION DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX (énumérés un par un)					
Code question	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
AEID	Identifiant local du cas d'événement indésirable	ID du cas d'effet indésirable médicamenteux dans la base de données locale (numéro ID du cas sur le formulaire de notification)	Caract.		
AEWID	Numéro unique au monde d'identification de cas	Identifiant international unique de cas d'effet indésirable médicamenteux pour l'ICSR. S'il n'est pas fourni par le site qui transfère, alors laisser vide	Caract.		
AETERM1	Diagnostic d'événements indésirables (événements particuliers)	Sélectionner l'événement qui touche le patient (un à la fois)	Catégorie	1	Rêves anormaux ou cauchemars
				2	Anxiété
				3	Confusion ou troubles de la pensée
				4	Dépression ou changements d'humeur
				5	Étourdissements, tournis (« tête qui tourne ») ou vertiges
				6	Fatigue, lassitude ou faiblesse
				7	Insomnie ou problèmes de sommeil
				8	Paresthésie ou neuropathie douloureuse
				9	Idées suicidaires
				10	Éruption cutanée ou réaction d'hypersensibilité
				11	Taux d'ALT/AST élevé (hépatotoxicité)
				12	Autres événements neuropsychiatriques
				13	Autre (événement non neuropsychiatrique)
AETERM4	Diagnostic d'autres événements indésirables (écrit en anglais)	Description in extenso (termes rapportés par l'enquêteur) de l'effet indésirable médicamenteux, rédigée en anglais si l'effet indésirable médicamenteux ne fait pas partie de la liste proposée sur le formulaire	Caract.		
AEDECOD	Codage de l'événement indésirable	Description textuelle de AETERM tirée du dictionnaire. Equivalent du Terme Préféré (PT dans MedDRA)	Caract.		
AESTDTC	Date de début	Inscrire la date de début de l'effet indésirable médicamenteux en utilisant ce format (JJ-MMM-AAAA)	Date		
AEENDTC	Date de fin de l'événement	Inscrire la date à laquelle l'effet indésirable médicamenteux a disparu ou a conduit à un décès, en utilisant ce format (JJ-MMM-AAAA). Si l'effet indésirable médicamenteux est en cours, ce champ doit être laissé vide	Date		
AEONG	Événement indésirable en cours	Indique si l'effet indésirable médicamenteux est toujours en cours. Si l'effet indésirable médicamenteux a une date de fin, laisser vide	Catégorie	1	Oui
AESTDTH	Effet indésirable médicamenteux grave : décès	Indiquer « Oui » si l'effet indésirable médicamenteux a conduit à un décès	Catégorie	0	Oui

DESCRIPTION DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX (énumérés un par un)					
Code question	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
AESLIFE	Effet indésirable médicamenteux grave : mise en jeu du pronostic vital	Indiquer « Oui » si l'effet indésirable médicamenteux a mis en jeu le pronostic vital	Catégorie	0	Oui
AESHOSP	Effet indésirable médicamenteux grave : hospitalisation	Indiquer « Oui » si l'effet indésirable médicamenteux a nécessité une hospitalisation ou a prolongé une hospitalisation	Catégorie	0	Oui
AESDISAB	Effet indésirable médicamenteux grave : lésions permanentes ou handicap important	Indiquer « Oui » si l'effet indésirable médicamenteux a été associé à une incapacité ou à un handicap permanent ou important	Catégorie	0	Oui
AESCONG	Effet indésirable médicamenteux grave : anomalie congénitale ou malformation de naissance	Indiquer « Oui » si l'effet indésirable médicamenteux a été associé à une anomalie congénitale ou à une malformation de naissance	Catégorie	0	Oui
AENOTSER	Effet indésirable médicamenteux classé comme non grave	Indique si l'effet indésirable médicamenteux est jugé « non grave ».	Catégorie	0	Oui
AEACN1	Mesure prise avec le DTG	Mesure prise avec le DTG pour prendre en charge l'effet indésirable médicamenteux	Catégorie	1	Ajustement de dose
				2	Abandon du médicament ARV
				3	Changement de schéma thérapeutique
				4	Autre médicament utilisé pour prendre en charge l'effet indésirable médicamenteux
				5	Ajustement de dose et ajout d'un autre médicament pour prendre en charge l'effet indésirable médicamenteux
				6	Arrêt du médicament ARV et ajout d'un autre médicament pour prendre en charge l'effet indésirable médicamenteux
				7	Changement de schéma thérapeutique et ajout d'un autre médicament pour prendre en charge l'effet indésirable médicamenteux
				8	Autres
				9	Inconnu
AEACN1	Mesure prise – autres	Indique quelle autre mesure a été prise pour prendre en charge l'effet indésirable médicamenteux	Caract.		
DTCHREG	Date du changement de schéma thérapeutique	Indique la date à laquelle le schéma thérapeutique a été changé (JJ-MMM-AAAA)	Date		
NEWREG	Nouveau schéma	Indiquer quel nouveau schéma a été administré	Caract.		

DESCRIPTION DES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX (énumérés un par un)					
Code question	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
6AEOUT	Évolution clinique	<p>Résultats obtenus après traitement de l'effet indésirable médicamenteux Il s'agit du dénouement de l'événement, en rapport avec l'état du patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sélectionner « pas encore rétabli » si l'effet indésirable médicamenteux ne s'est toujours pas amélioré ou n'a pas encore disparu</li> <li>• Sélectionner « rétabli sans séquelles » si le patient s'est complètement rétabli sans aucune séquelle</li> <li>• Sélectionner « établi avec séquelles » si le patient s'est rétabli, mais reste dans un état pathologique à cause de l'effet indésirable médicamenteux</li> <li>• Sélectionner « rétablissement en cours » si l'effet indésirable médicamenteux s'améliore, mais que le patient n'est pas encore complètement rétabli</li> <li>• Sélectionner « décédé à cause de la réaction indésirable aux médicaments » (« fatal, décédé à cause de l'effet indésirable médicamenteux ») si le patient est décédé en raison de l'effet indésirable médicamenteux</li> <li>• Sélectionner « décédé, pour une raison autre que la réaction indésirable aux médicaments » (« fatal, décédé pour une raison sans rapport avec l'effet indésirable médicamenteux ») si le patient est décédé, mais que le décès n'était pas directement dû à l'effet indésirable médicamenteux</li> <li>• Sélectionner « inconnu » si l'évolution clinique n'a pas été connue, ni observée ou enregistrée</li> </ul>	Catégorie	1	Pas encore rétabli
				2	Rétabli ou effet disparu, sans séquelles
				3	Rétabli ou effet disparu, avec séquelles
				4	Rétablissement, ou disparition de l'effet, en cours
				5	Fatal, décédé à cause de l'effet indésirable médicamenteux
				6	Fatal, décédé pour une raison sans rapport avec l'effet indésirable médicamenteux
				9	Inconnu
COVAL	Renseignements narratifs ou supplémentaires	Commentaires supplémentaires	Caract.		
NULYN	Souhaitez-vous signaler ce cas de sécurité comme étant annulé ?	Il convient d'utiliser cette rubrique pour signaler qu'un cas de sécurité précédemment enregistré doit être considéré comme entièrement nul (annulé), par exemple lorsque le cas complet s'est avéré erroné.	Catégorie	N	Non
				NA	Non applicable
				U	Inconnu
				O	Oui
NULREAS	Pourquoi annulez-vous le cas de sécurité ?	Motif de l'annulation	Caract.		

**Remarque:** la section des événements indésirables peut être reproduite autant de fois que nécessaire pour enregistrer tous les effets indésirables médicamenteux inscrits dans la déclaration.

## SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

Code question	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
IRIS	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire	Indique si une quelconque maladie opportuniste s'est déclarée après l'instauration du DTG	Catégorie	N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
IRISTB	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – tuberculose	Indique si une tuberculose s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire	Catégorie	N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
IRISTBDT	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – tuberculose, date du diagnostic	Indique la date à laquelle le diagnostic de tuberculose a été posé dans le cas où une tuberculose s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (JJ-MMM-AAAA)	Date		
IRISCRYP	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – méningite à cryptocoque	Indique si une méningite à cryptocoque s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire		N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
IRISCRYPDT	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – méningite à cryptocoque, date du diagnostic	Indique si une méningite à cryptocoque s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (JJ-MMM-AAAA)	Date		
IRISTOX	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – toxoplasmose cérébrale	Indique si une toxoplasmose cérébrale s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire		N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
IRISTOXDT	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – toxoplasmose cérébrale, date du diagnostic	Indique la date à laquelle le diagnostic de la toxoplasmose cérébrale a été posé dans le cas où la toxoplasmose cérébrale s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (JJ-MMM-AAAA)	Date		
IRISCMV	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – rétinite à CMV	Indique si une rétinite à CMV s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire		N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
IRISCMVDT	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – rétinite à CMV, date du diagnostic	Indique la date à laquelle le diagnostic de rétinite à CMV a été posé dans le cas où une rétinite à CMV s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (JJ-MMM-AAAA)	Date		
IRISKAP	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – sarcome de Kaposi	Indique si un sarcome de Kaposi s'est développé dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire		N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
IRISKAPDT	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – sarcome de Kaposi, date du diagnostic	Indique la date à laquelle le diagnostic de sarcome de Kaposi a été posé dans le cas où un sarcome de Kaposi s'est développé dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (JJ-MMM-AAAA)	Date		
IRISOTH1	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – autre (1)	Indique si une autre affection s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (1)		N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
IRISOTH1DT	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – autre (1), date du diagnostic	Indique la date à laquelle le diagnostic d'autre affection (1) a été posé dans le cas où cette autre affection (2) s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (JJ-MMM-AAAA)	Date		

## SYNDROME INFLAMMATOIRE DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

Code question	Intitulé question	Informations supplémentaires	Format	Codage catégorie	Libellé catégorie
IRISOTH2	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – autre (2)	Indique si une autre affection s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (2)		N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
IRISOTH2DT	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – autre (2), date du diagnostic	Indique la date à laquelle le diagnostic d'autre affection (2) a été posé dans le cas où cette autre affection (2) s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (JJ-MMM-AAAA)	Date		
IRISOTH3	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – autre (3)	Indique si une autre affection s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (3)		N	Non
				U	Inconnu
				O	Oui
IRISOTH3DT	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire – autre (3), date du diagnostic	Indique la date à laquelle le diagnostic d'autre affection (3) a été posé dans le cas où cette autre affection (2) s'est développée dans le cadre du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (JJ-MMM-AAAA)	Date		
MHTERM1	Comorbidités	Décrire les comorbidités présentes pertinentes	Caract.		
MHDECOD	Codage des comorbidités	Description textuelle de MHTERM tirée du dictionnaire. Equivalent du Terme Préféré (PT dans MedDRA)	Caract.		

**Remarque:** la section des antécédents médicaux peut être reproduite autant de fois que nécessaire pour enregistrer tous les effets indésirables médicamenteux inscrits dans la déclaration.

# ANNEXE 4.

## Fiche modèle OMS pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite B ou C chronique

<b>Identification</b>		
Identifiant unique : □□□□□□□□□□		
District :	Structure médical :	Clinicien ou équipe du district :
Nom :	Prénom :	N° d'enregistrement du patient dans la structure :
Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Autre	Date de naissance (JJ/MM/AAAA): __/__/____	Nationalité :
Adress :	District :	Téléphone :
<b>Statut infectieux à l'admission</b>		
Date d'admission: __/__/____		
HBsAg : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé Date du premier diagnostic d'infection à VHB: __/__/____	ADN VHB (UI/ml) : Valeur <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé ARN VHB (UI/ml) : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé	HBeAg : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé Anti VHB : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé
Anti-VHC : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé Date du premier diagnostic d'infection à VHB: __/__/____	ARN VHC (UI/ml) : Valeur <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé Génotype VHC :	Antigène noyau VHC : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé
Anti-VIH : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé	Schéma thérapeutique anti-VIH :	Date de début du traitement anti-VIH : __/__/____
Charge virale du VIH la plus récente (copies/ml) : <input type="checkbox"/> Non testé	Nombre de CD4 (cells/mm <sup>3</sup> ) : <input type="checkbox"/> Non testé	
Tuberculose : <input type="checkbox"/> Active <input type="checkbox"/> Sous traitement <input type="checkbox"/> Non		
Utilisation de drogues injectables : <input type="checkbox"/> Active (12 derniers mois) <input type="checkbox"/> Histoire passée <input type="checkbox"/> Non	Consommation d'alcool quotidienne :	Syndrome métabolique :
<b>Détermination du stade clinique</b>		
Date de détermination du stade: __/__/____		
ALT : UI/mL AST : UI/mL PLT : /mm <sup>3</sup>	Diagnostic clinique de cirrhose : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, score de Child Pugh :
Score APRI : <input type="checkbox"/> Non testé FIB4 : <input type="checkbox"/> Non testé	Élastographie transitoire (kPa) : <input type="checkbox"/> Non testé	Stade biopsie hépatique (F) : <input type="checkbox"/> Non testé
Bilirubin: Totale : μmol/l Conjuguée : μmol/l	Échographie :	Temps de prothrombine / INR :
<b>Traitement hépatite B</b>		
Expérience antérieure en matière de traitement : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Schéma thérapeutique antérieur :	
Schéma anti-VHB instauré (médicament) :	Date de début : __/__/____	Date d'arrêt : __/__/____
Première évaluation annuelle de la réponse virale :		
Date du test : __/__/____	ADN VHB (UI/mL) : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé	ALT : UI/mL
<b>Traitement hépatite C</b>		
Expérience antérieure en matière de traitement : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Traitement antérieur :	
Schéma anti-VHC instauré :	Date de début : __/__/____	Date d'achèvement : __/__/____
Évaluation de la réponse virologique soutenue après traitement (habituellement à RVS12 : 12 semaines après la fin du traitement)		
Date du test : __/__/____	ARN VHC : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif <input type="checkbox"/> Non testé	









**Pour plus d'informations::**

Organisation mondiale de la Santé  
Département du VIH/SIDA  
20, avenue Appia  
1211 Genève 27  
Suisse

Courriel: [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)

[www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)

ISBN 978-92-4-251423-0

