

Ministère de l'Enseignement
Supérieure et de la Recherche
Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi



Université des Sciences des Techniques
et Technologies de Bamako



FACULTE DE
PHARMACIE

Année Universitaire 2022-2023

Mémoire N° _____/

MEMOIRE

Evolution de la charge virale chez les patients infectés par le VIH-1 au CHU du Point G

Présentée et soutenue publiquement le 26 /07/ 2023
devant la Faculté de Pharmacie

Par M. Drissa KONE

Pour obtenir le Diplôme de DES de Biologie Clinique

JURY

Président :	Pr Issa KONATE
Directeur de Mémoire :	Pr Almoustapha I. MAIGA
Co-directeur :	Pr Djibril M COULIBALY
Membre:	Dr Mohamed Ag BARAIKA

INTRODUCTION

Le VIH, virus de l'immunodéficience humaine, est l'agent étiologique du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) [1, 2].

L'infection par le VIH reste un problème mondial de la santé publique ; en fin 2020, 37.7 millions [30.2 millions–45.1 millions] de personnes vivaient avec le VIH dont 36.0 millions [28.9 millions–43.2 millions] d'adultes et 1.7 million [1.2 million–2.2 millions] d'enfants (0-14 ans).

Le nombre de nouvelles infections était de 1.5 million [1.0 million–2.0 millions] en 2020. La même année il y a eu 680 000 [480 000–1.0 million] de personnes sont décédées de maladies liées au sida en 2020. L'accès à la thérapie antirétrovirale a concerné 28,2 millions de personnes en 2021 [3].

En 2020, l'Afrique de l'Ouest et du Centre a enregistré 4,7 millions de personne vivant avec le VIH dont 3,5 millions de personnes sous traitement antirétroviral [3].

Au Mali le nombre total des PVVIH régulièrement suivi sous ARV est passée de 37902 (58% en 2016) à 45459 (58,8 %) en 2018 [4]. Selon EDS-V, la prévalence au VIH est estimée à 1,1% dans la population générale.

La découverte des antirétroviraux a changé le pronostic de l'infection à VIH qui est passé d'une maladie rapidement fatale à une maladie chronique. Elle a permis la réduction des taux de mortalité et de morbidité liée à cette infection [5].

Au Mali, l'avènement de l'IMAARV (Initiative Malienne d'Accès aux ARV), en juin 2001 [6], et la gratuité des ARV depuis juillet 2004 [7], ont permis une augmentation importante du nombre de patients sous traitement antirétroviral

La pathologie VIH est devenue chronique et exige un meilleur suivi du traitement par le patient. Un niveau d'observance très élevé (> 95%) est apparu comme une condition nécessaire à l'efficacité virologique des médicaments antirétroviraux (ARV) [8].

Le traitement antirétroviral a pour objectif principal d'empêcher la progression vers le sida en restaurant l'immunité, en aidant au maintien au stade de l'indetectabilité de la charge virale plasmatique, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des

PVVIH [9]. Selon plusieurs études, le début précoce du TAR est associé à une réduction de la morbidité et de la mortalité [10].

De nombreuses études ont été menées dans les pays développés ainsi que dans certains pays Africains pour évaluer l'efficacité des multi-thérapies antirétrovirales [11 - 12].

La charge virale plasmatique mesure la quantité d'ARN du VIH-1 dans le plasma. Cette mesure est un indicateur essentiel de la réplication du VIH. [13].

Les premières tentatives de monothérapie et de bithérapie antirétrovirale (ARV) avaient montrées leurs efficacités limitées dans le temps. Ce n'est qu'à partir de 1996 que l'association de plusieurs molécules d'une même classe ou de classes différentes a suscité un grand espoir pour les malades et pour les praticiens [14].

Bien que ce traitement ait bouleversé le pronostic de l'infection par le VIH, il est à l'origine d'effets secondaires considérables, parfois même graves [14].

Outre des échecs thérapeutiques ont été rapidement observés après la mise en place de ces traitements. La prévalence de l'échec thérapeutique est très dépendante du type de patient traité [15]. L'échec thérapeutique regroupe des situations très diverses, qu'il s'agisse d'un échec virologique, d'un échec immunologique, ou d'un échec clinique [16]. La complexité de la prise en charge du VIH avec des multithérapies continues nous amène à entreprendre cette étude rétrospective et prospective d'ordre épidémiologique concernant le suivi virologique des patients sous traitement ARV. Ce travail vise essentiellement à analyser la charge virale des patients suivis au CHU du Point G, et étudier la suppression virale et éventuellement l'échec virologique au traitement ARV.

Questions de recherche

Quel est le profil virologique des patients sous traitement antirétroviral aux CHU du Point G ?
Quels sont les molécules et les schémas les plus incriminés dans les échecs virologiques ?

Hypothèses de recherche :

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte dans le traitement antirétroviral ; le sexe, l'âge et la durée du traitement auraient un impact sur la réussite thérapeutique

OBJECTIFS

Objectif général :

Etudier l'évolution de la virémie chez les patients infectés par le VIH de juillet 2017 à juin 2022

Objectifs spécifiques :

1. Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des patients
2. Etudier le profil thérapeutique des patients
3. Evaluer l'évolution de la virémie en fonction des schémas thérapeutiques
4. Déterminer les facteurs d'indélectabilité de la charge virale VIH-1

I. GENERALITES

1. Le Virus de l'Immunodéficience humaine

1.1 Epidémiologie

1.1.1 Situation de l'infection VIH/SIDA dans le monde

En fin 2020, 37.7 millions [30.2 millions–45.1 millions] de personnes vivaient avec le VIH dont 36.0 millions [28.9 millions–43.2 millions] d'adultes et 1.7 million [1.2 million–2.2 millions] d'enfants (0-14 ans), 84% de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut VIH [3].

Environ 6,1 millions de personnes ne savaient pas qu'ils vivaient avec le VIH en 2020.

En 2020, 1.5 million [1.0 million–2.0 millions] de personnes sont devenues nouvellement infectées par le VIH contre 2,8 millions [2,0 millions – 3,7 millions] en 1998, 79.3 millions [55.9 millions–110 millions] de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie. La même année, 680 000 [480 000–1.0 million] de personnes sont décédées de maladies liées au sida dans le monde contre 1,7 millions [1,2 millions – 2,4 millions] en 2004 et 1,1 millions [830 000 – 1,6 millions] en 2010, 36.3 millions [27.2 millions–47.8 millions] de personnes sont décédées de suite de maladies liées au sida depuis le début de l'épidémie. [3].

En 2021, 28,2 millions de personnes avaient accès à la thérapie antirétrovirale, en 2020, 73% de toutes les personnes vivant avec le VIH avaient accès au traitement. [3].

1.1.2 Situation de l'infection VIH/SIDA en Afrique

En Afrique subsaharienne, les femmes et les filles représentaient 63 % de toutes les nouvelles infections à VIH [3]. L'Afrique de l'Est et du Sud reste les régions les plus touchées par le VIH, 20.6 millions [16.8 millions – 24.4 millions] de personne vivant avec le VIH en 2020, 670 000 [470 000 – 930 000] de nouvelle infection à VIH dont 600 000 [410 000 – 830 000] de personne âgée de 15 ans et plus et 75 000 [49 000 – 130 000] âgées de 0 à 14 ans, 310 000 [220 000 – 470 000] décès liés au Sida, 16.0 millions [15.4 millions – 16.1 millions] de personnes ayant accès au traitement. En 2020, l'Afrique de l'Ouest et du Centre a enregistré 4.7 millions [3.9 millions – 5.8 millions] de personne vivant avec le VIH, 240 000 [170 000 – 310 000] de personnes nouvellement infectées dont 230 000 [170 000 – 300 000] de 15 ans et plus et 13 000 [8100 –

18 000] personnes de 0 à 14 ans, 130 000 [87 000 – 200 000] décès liés Sida, 3.7 millions [3.5 millions – 3.6 millions] de personnes sous traitement antirétroviral [3].

1.1.3 Situation de l'infection VIH/SIDA au Mali

Au Mali, le premier cas de SIDA a été identifié en 1985 au Centre Hospitalière Universitaire Gabriel Touré [17].

La première enquête de séroprévalence a été réalisée en 1987 et avait donné une prévalence estimée entre 1 et 5% dans la population générale, une forte prévalence chez les prostituées (39 %) mais une faible prévalence chez la femme enceinte en milieu urbain (1 %) [18].

En 1999, on estimait à 130.000 le nombre de personnes vivant avec le VIH dont 5069 cas de sida (53% des hommes) selon EDS-III.

Les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH sont réalisés en 2012/2013 dans la population générale adulte au cours de l'enquête démographique et santé au Mali ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1%. Le Mali est un pays à épidémie généralisée du VIH, à prévalence basse avec tendance à la stabilisation. Les femmes sont plus touchées que les hommes respectivement 1,3% et 0,8% [19].

Cependant la séroprévalence reste élevée au sein des populations clés notamment professionnel de sexe 24,3% ; les hommes ayant les rapports sexuels avec d'autres hommes 13,7%, les utilisateurs des drogues injectables 5,2%. La prévalence du VIH chez les femmes enceintes dépistées était de 2,9% selon le rapport de surveillance 2012. [19].

1.2 Structure du VIH

1.2.1 Structure de la particule virale

Le VIH de type 1 est un virus diploïde à ARN simple brin de polarité positive. Son génome fait 9,2 kb [20]. Ce virus est un virus enveloppé et fait entre 110 et 128 nm de diamètre [21]. L'enveloppe est constituée d'une bicouche lipidique. Elle contient les protéines virales Gp41 et Gp120 qui constitue les deux sous-unités de la protéine de l'enveloppe [22].

Juste sous l'enveloppe, on y retrouve la matrice qui est composée de la protéine p17. Elle sert de coquille protectrice au virus [23] vient ensuite la capsid. La capsid est constituée de la protéine p24 et a une forme conique. Sa longueur varie entre 100 et 120 nm et son diamètre entre 50 et 60 nm vis-à-vis la partie la plus large. On dénombre 1 500 protéines p24 dans la capsid. Elle contient les deux copies d'ARN du génome viral et quelques protéines comme la

nucléocapside (p7), la transcriptase inverse, l'intégrase et les protéines accessoires [24] La nucléocapside est une protéine associée au génome dans les virions matures. Elle permet aussi l'attachement de la transcriptase inverse et de l'intégrase au génome [25].

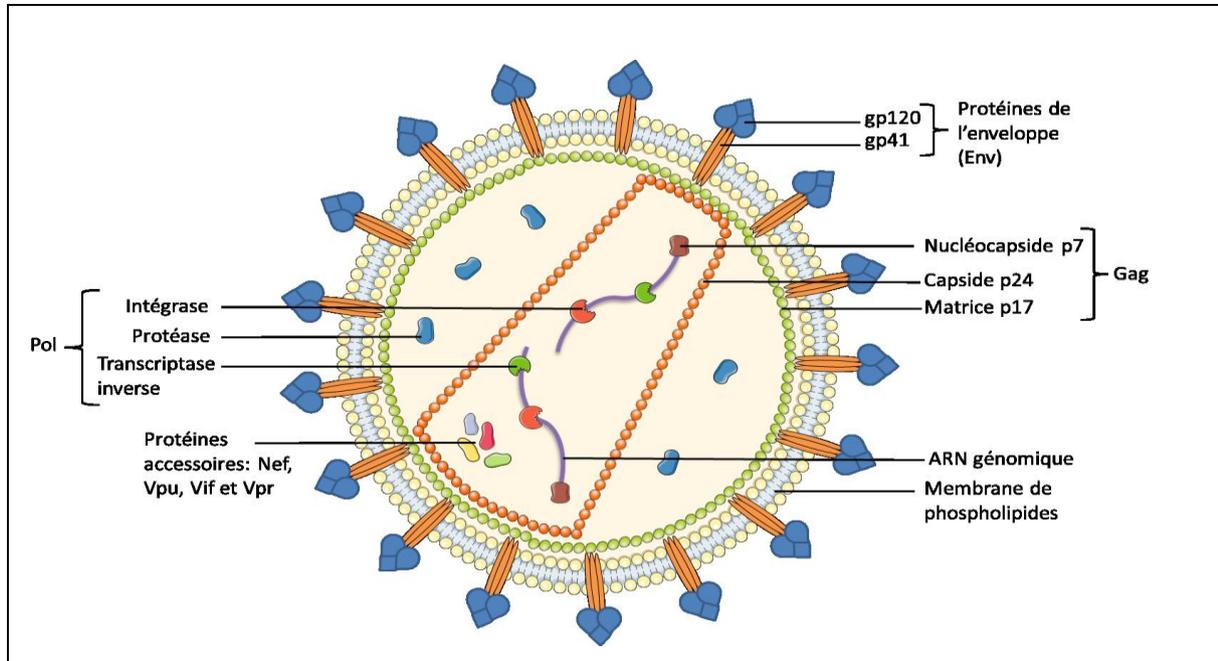


Figure 1 : Représentation de la structure d'un virion mature du VIH-1 [26].

1.2.2 Structure du génome viral

Le génome du VIH-1 contient 9 gènes : *gag*, *pol*, *env*, *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* et *nef*. Le gène *gag* code pour les protéines structurales p24, p17 et p7 (18). Le gène *pol* code pour les protéines enzymatiques suivantes : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase [27]. Le gène *env* va permettre la production des glycoprotéines de l'enveloppe qui comprend Gp120 et Gp41 [28].

Dans un deuxième cadre de lecture, le gène *tat* produira la protéine de transactivation de la transcription (Tat), le gène *vif* produira le facteur d'infectivité virale (Vif), le gène *vpu* produira la protéine virale U (Vpu) et le gène *nef* produira le facteur de régulation négative (Nef) [29].

Dans un troisième cadre de lecture, on y retrouve deux gènes, le gène *vpr* codant pour la protéine virale R (Vpr) et le gène *rev* codant pour la protéine régulant l'expression virale (Rev) [30]. Le génome viral est aussi encadré de longues séquences terminales répétitives (LTR) pour faciliter son intégration dans le génome de la cellule hôte, ainsi que pour réguler la réplication et l'expression virale [31].

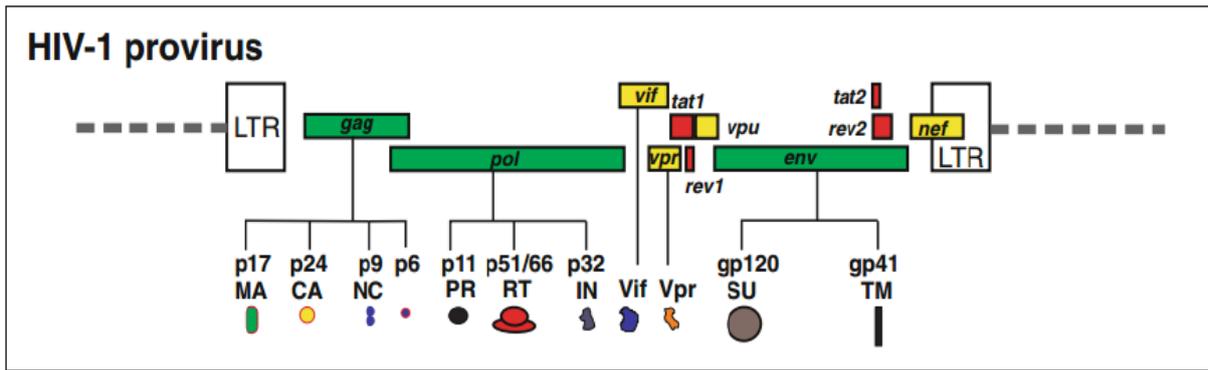


Figure 2 : Organisation du génome du VIH-1 [32]

1.3 Variabilité génétique

La grande variabilité du VIH s'explique par des mutations aléatoires dues à la transcriptase inverse incapable de détecter les erreurs de transcription.

1.3.1 La variabilité de la glycoprotéine gp120

L'analyse comparative des glycoprotéines gp120 isolées à partir de nombreuses souches de 7 virus a permis de définir des régions constantes (C) et des régions variables (V). Le gène codant la gp120 a été modifié par les erreurs commises par la transcriptase reverse impliquée dans la rétrotranscription de l'ARN viral simple et les protéines correspondantes présentent de légères différences en fonction du virus infectieux.

Les régions constantes sont conservées car elles sont essentielles à la survie du virus. Quand, dans le gène codant la molécule gp120, le site de liaison à la molécule CD4 est modifié, le virus ne peut plus se fixer aux cellules-cibles et disparaît, puisqu'il a perdu tout pouvoir infectieux : il a subi une mutation létale.

1.3.2 Diversité du VIH :

Une des caractéristiques essentielles du VIH est sa très grande diversité génétique. On distingue deux types viraux majeurs, les VIH-1 et VIH-2, résultats de deux transmissions zoonotiques différentes, à partir de chimpanzés pour le VIH-1 et de *Sooty mangabey* pour le VIH-2 [33].

Le VIH-1 est très largement répandu à travers le monde. Il est la cause de la pandémie et pose un problème majeur de santé publique dans tous les continents.

Tandis que le VIH-2 a une diffusion beaucoup plus limitée. Il est essentiellement présent en Afrique de l'ouest, en particulier en Guinée-Bissau, en Gambie, au Sénégal, en Côte d'Ivoire, au Burkina-Faso et a atteint le Mozambique et l'Angola, à partir de la Guinée-Bissau. On le

retrouve également hors d'Afrique, en Inde et au Brésil [33]. Il est moins pathogène et moins transmissible que le VIH-1. L'infection à VIH-2 ne s'est pas développée sous une forme épidémique. Le VIH-2 est naturellement résistant aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) [33].

L'analyse phylogénétique a permis de décrire quatre groupes pour le VIH-1 : M pour *Majeur*, N pour *Nouveau ou Non O Non M*, O pour *Outlier* et P. Les souches du groupe M représentent presque toutes les souches circulantes. Les virus du groupe O ne représentent qu'une minorité de souches circulantes. Ils sont trouvés en Afrique centrale et plus spécialement au Cameroun où ils représentent 2 % des VIH-1. Le groupe N a été identifié chez une quinzaine de patients camerounais. Le groupe M est actuellement subdivisé en neuf sous-types: A, B, C, D, E, F, G, H, J, dits «purs» et de nombreuses formes recombinantes dites mosaïques de différents sous-types. Certains virus mosaïques jouent un rôle majeur dans l'épidémie mondiale de SIDA, d'où leur appellation de «*Circulating Recombinants Forms*» ou CRFs ; c'est l'exemple de la forme recombinante entre les sous-types A et G, dite CRF02 ; 8 responsables d'un grand nombre d'infections en Afrique de l'Ouest [34].

Les différents sous-types prédominants du VIH-1 se répartissent ainsi suivant les régions : Afrique de l'ouest (A), Afrique de l'est et du sud (C), Afrique centrale (A, C, D, CRF_01AE, F, CRF_02AG, H, J), Inde (C), Asie du sud-est (B, CRF_01AE), Amérique latine : B, F. Des situations d'échec des anticorps anti-VIH liées à des mutations de certains isolats ont été rares, mais régulièrement rapportées. Les tests moléculaires de détection et de quantification de l'ARN viral plasmatique sont également affectés par la diversité génétique du VIH-1. Le VIH-1 du groupe O est naturellement résistant aux INNTI.

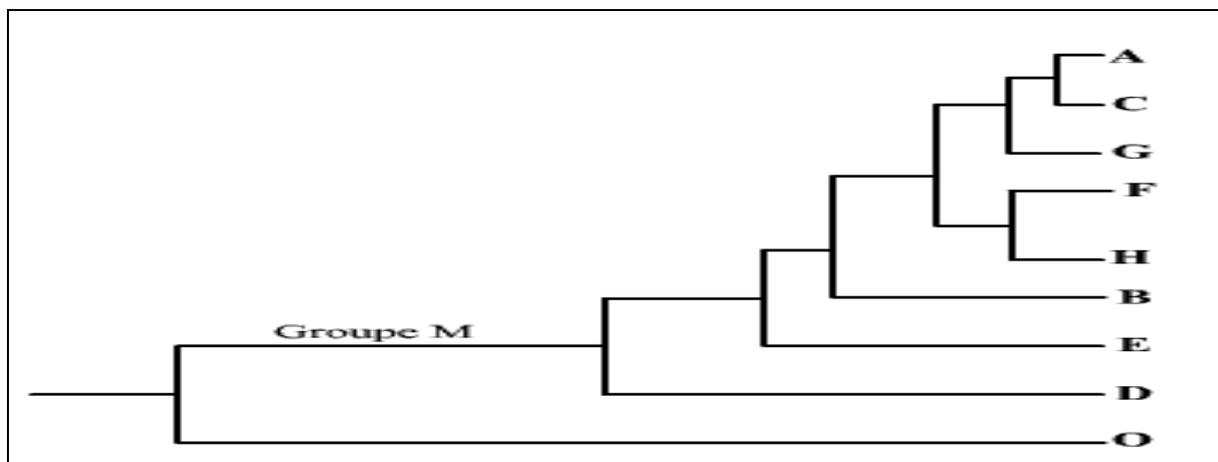


Figure 3: Variabilité du VIH-1 [35].

1.4 Cycle de vie du VIH-1

Une fois dans l'organisme de son hôte, le VIH suit un cycle de vie qui lui permet de se multiplier :

- La fixation par gp120

La gp120 du virus se fixe au récepteur cellulaire qui est la molécule CD4. La molécule CD4 caractérise les lymphocytes auxiliaires (les lymphocytes Th ou CD4+). Elle est également présente sur les macrophages, les cellules dendritiques des ganglions, de la rate et de l'épiderme (les cellules de Langerhans) ainsi que sur les cellules microgliales du cerveau (qui sont les macrophages résidents du système nerveux central) [36, 37].

- La pénétration par fusion

Après s'être fixée à la molécule CD4, la gp120 du virus doit trouver un second récepteur cellulaire, qui est un co-récepteur ; il se forme un complexe trimérique CD4-gp120-co-récepteur indispensable pour permettre à la glycoprotéine gp 41 d'exercer son activité fusionnante.

Ces co-récepteurs du VIH sont des récepteurs cellulaires à diverses chimiokines (cytokines) attirantes et recrutant les leucocytes au cours des réactions immunitaires : Ce sont les CCR5 sur les macrophages et les CXCR4 sur les lymphocytes Th (T). La région de gp120 qui se fixe au co-récepteur s'appelle la boucle variable V3 [36, 37].

Une infection par le VIH s'établit avec une souche à tropisme macrophage, puis des variants vont apparaître au cours de l'infection, dotés d'un double tropisme macrophage et lymphocyte T CD4+. Mais à la phase terminale, la majorité des virus ont un tropisme pour les lymphocytes T CD4+.

- La décapsidation

Dans le cytoplasme, la capsid se désagrège et libère le génome du virus.

- La réplication

Dans le cytoplasme de la cellule hôte, la transcriptase inverse virale copie l'ARN en ADN simple brin, grâce à son activité RNAase H, elle dégrade le brin d'ARN hybride ADN-ARN et copie l'ADN simple brin pour former un ADN bicaténaire.

La réplication suit un mécanisme très complexe qui conduit à la création de séquences particulières aux extrémités de l'ADN proviral : les LTR (Long Terminal Repeat)

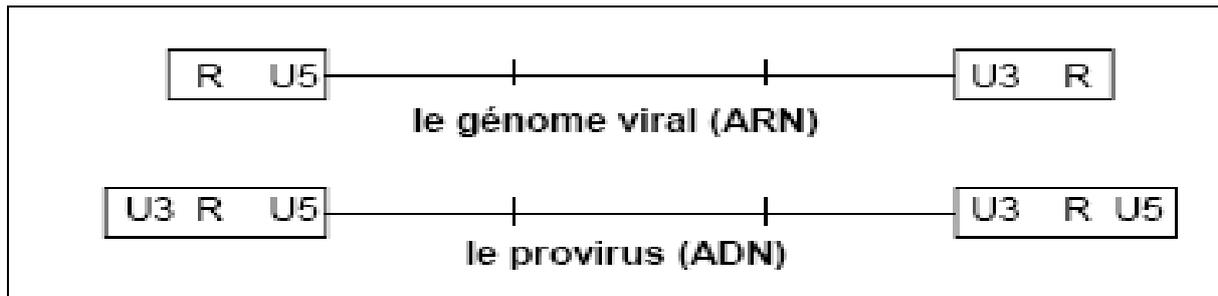


Figure 4: Génome viral et proviral [38].

Bien que ces séquences soient identiques, elles ne vont pas jouer le même rôle. En effet, à l'extrémité 5' le LTR est un promoteur puissant de la transcription et en 3' le LTR fournit le signal de coupure qui précède la polyadénylation (ARNm). C'est aussi un promoteur potentiellement capable d'activer un gène cellulaire situé à proximité.

- La circularisation

L'ADN viral est transporté dans le noyau, avec l'intégrase virale. Il se circularise. L'intégrase se fixe au niveau des LTR

- L'intégration

L'intégrase coupe les deux brins de l'ADN cellulaire pour introduire l'ADN viral. L'intégration semble pouvoir se faire dans de multiples sites de l'ADN cellulaire. L'intégration dépend aussi de l'activation des cellules infectées.

L'activité de la transcription inverse est lente et incomplète dans les cellules au repos. Il se forme un ADN incomplet qui pourra être éventuellement complété si l'activation de la cellule ne survient pas trop tardivement. Sinon, l'infection avortera.

- La traduction

Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines virales.

- L'assemblage

Les protéines virales et l'ARN viral sont associés pour former de nouvelles particules virales infectieuses. Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.

- bourgeonnement

Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte sur laquelle sont intégrées les protéines membranaires virales.

- La libération

Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent infecter de nouveaux lymphocytes T CD4 [38].

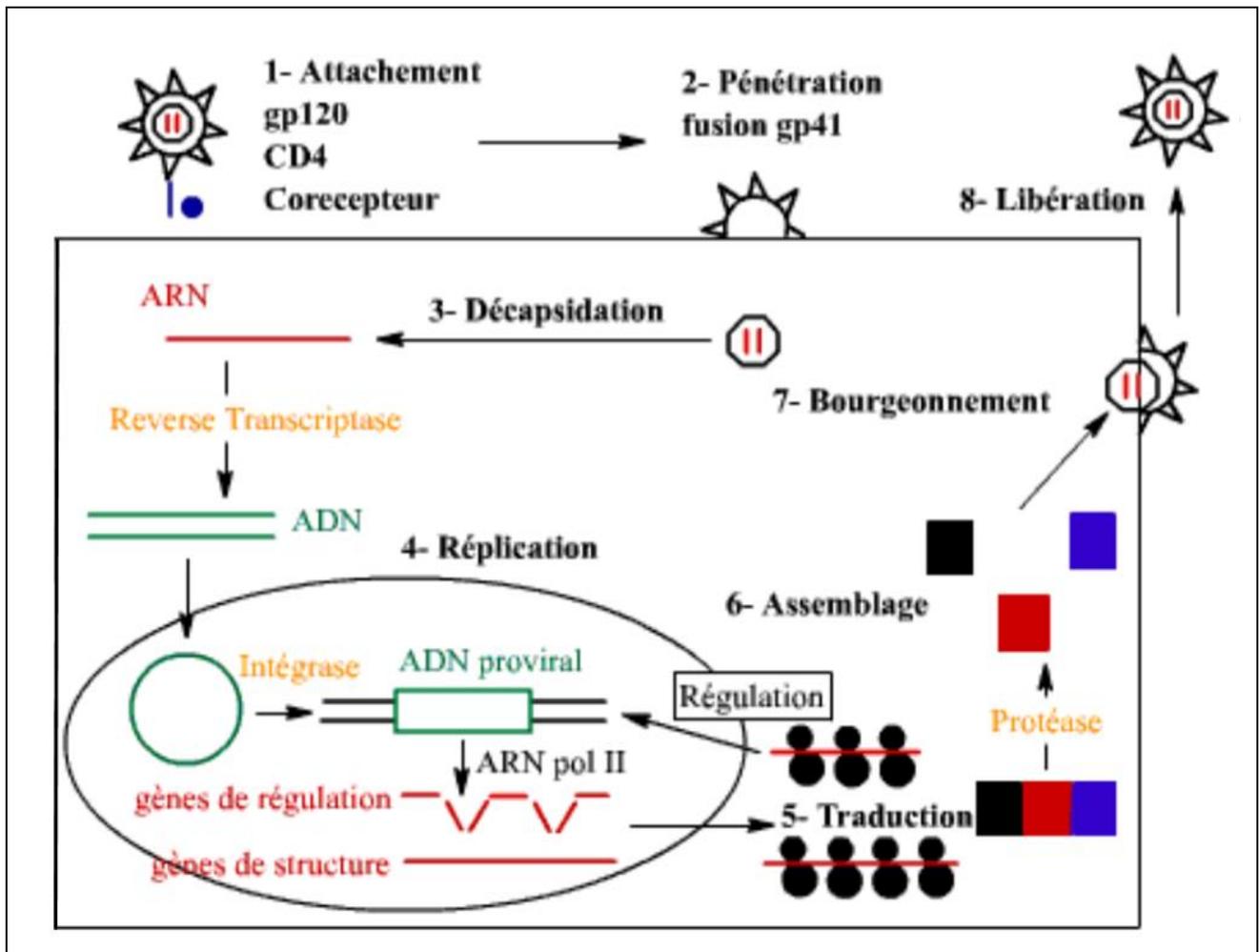


Figure 5: Cycle de réplication du VIH [39].

1.5 Cellules cibles du VIH

Les cellules cibles sont essentiellement les cellules du système immunitaire : les lymphocytes T-auxiliaires (T helper) et les macrophages qui expriment à leur surface la protéine CD4. La protéine CD4 est le récepteur de la cellule que le virus reconnaît. Le récepteur CD4 a une forte affinité avec la glycoprotéine gp120 de l'enveloppe du VIH. Toutes ces cellules sont principalement concentrées dans les organes lymphoïdes, en particulier les ganglions. C'est

donc dans ces organes que le VIH se multiplie. Le sang périphérique ne contient que 2 % des lymphocytes totaux [38].

1.6 Cellules lymphocytaires du sang

Comme toutes les cellules du sang, les lymphocytes et les macrophages proviennent de la moelle osseuse.

On distingue deux classes de lymphocytes : certains se différencient dans la moelle osseuse en lymphocytes B (cellule Burso-dépendante) à vie généralement courte (4 à 5 jours) qui produiront des anticorps (agents de l'immunité humorale) ; d'autres migrent vers le thymus où ils se différencient en lymphocytes T (T pour Thymus ou Thymo-dépendante) supports de l'immunité cellulaire, dont la vie est généralement plus longue (5 à 6 mois), dont on peut distinguer deux populations d'après la présence de protéines ancrées dans leurs membranes 12 cytoplasmiques :

1.6.1 Lymphocytes T-auxiliaires (T-helpers ou Th) :

Ils sont caractérisés par la présence de la protéine CD4 à leur surface (ce sont des lymphocytes TCD4+ ou T4). Sans lymphocyte Th, toute réponse immunitaire à un antigène (bactérie, virus, parasite) est déficiente, d'où leur appellation de lymphocytes T auxiliaires. Sans lymphocytes Th, on observe donc une immunodéficience.

1.6.2 Lymphocytes T-cytotoxiques (Tc) :

Sont caractérisés par la présence de la protéine CD8 à leur surface (ce sont des lymphocytes TCD8+ ou T8). Ils reconnaissent spécifiquement les cellules infectées par des virus et les détruisent avant que le virus ne se soit multiplié, d'où leur appellation de lymphocytes T cytotoxiques.

1.7 Réponse immunitaire de l'organisme de l'hôte au VIH :

1.7.1 Réponse Humorale :

Elle se manifeste avec l'apparition d'anticorps anti-VIH. Parmi ces anticorps, les anticorps anti-gp120 se fixent aux spicules et empêchent la fixation des particules virales aux cellules-cibles.

1.7.2 Réponse cellulaire :

1.7.2.1 Immunité non spécifique :

Cette réponse est assurée par les neutrophiles et les macrophages qui phagocytent les antigènes viraux.

1.7.2.2 Immunité spécifique :

Elle se manifeste avec l'apparition de lymphocytes T-cytotoxiques qui reconnaissent les cellules infectées (en particulier les lymphocytes Th) et les détruisent avant que celles-ci n'aient fabriqué de nouvelles particules virales.

Mais comme les Th sont indispensables à l'activation des Tc, leur destruction affaiblit progressivement l'efficacité de la réponse immunitaire. Si les Th diminuent, la réponse immunitaire de l'organisme diminue également, tant vis-à-vis du VIH que des autres agents infectieux (Bactéries, virus et parasites).

1.7.3. Epuisement du système immunitaire :

On a longtemps cru que le VIH (Lentivirus donc virus lent) entrait en latence peu après l'infection, ce qui expliquait la phase de latence clinique de très longue durée, mais ce qui ne permettait pas de comprendre la disparition inexorable des lymphocytes Th dans le sang [38]. En fait, le VIH engendre une infection chronique, il ne cesse de se reproduire. Dès la primo-infection, une multiplication intense du virus a lieu. Chaque jour, un individu infecté produit cent millions (10⁸) à un milliard (10⁹) de virus tandis qu'en même temps plusieurs centaines de millions de lymphocytes Th sont détruits et remplacés. Puis, dans les semaines qui suivent la primo-infection, on observe une diminution progressive, mais incomplète du nombre de virus dans le sang, liée aux effets de la réponse immunitaire [38].

En effet, les lymphocytes TCD8 cytotoxiques détruisent les lymphocytes Th infectés avant qu'ils ne libèrent des virus. Les anticorps neutralisants empêchent l'infection des lymphocytes Th par les virions libérés.

Tout au long de la latence clinique, des variants apparaissent : l'un des variants échappe à la réponse immunitaire initiale et prolifère. Le système immunitaire reconnaît cette nouvelle souche et réagit spécifiquement contre elle par de nouveaux lymphocytes Tc et de nouveaux anticorps. Mais d'autres variants vont à nouveau apparaître et parmi eux certains vont échapper à la nouvelle réponse immunitaire. Le système immunitaire doit à nouveau les reconnaître puis les éliminer. Le cycle se répète et le VIH finit par entraîner une infection chronique, rendant ainsi l'éradication du virus impossible.

Chaque nouveau variant entraîne la destruction des lymphocytes Th, qui se raréfient progressivement. Au bout de plusieurs années, les variations incessantes du VIH finissent par épuiser le système immunitaire. Il s'en suit une réplication incontrôlée du virus et la disparition complète des lymphocytes Th.

La longue période de latence clinique masque la lutte permanente entre le VIH et le système immunitaire. L'apparition du SIDA est la conséquence de la destruction du système immunitaire par le VIH.

2. Transmission du VIH :

Le virus peut être isolé dans la plupart des liquides biologiques : sang, sperme, sécrétions vaginales, lait maternel, salive, larmes, LCR, urine. Mais le VIH, virus enveloppé, est un virus fragile qui ne peut se transmettre qu'à l'occasion de contacts interhumains "rapprochés". Le VIH peut donc se transmettre par voie sexuelle, par voie sanguine ou par voie verticale de la mère à l'enfant.

3. Ethiopathologie

La maladie évolue en trois phases successives :

3.1 La phase de primo-infection

Elle est symptomatique ou asymptomatique, c'est à dire cliniquement silencieuse. Elle a lieu entre 1 à 3 semaines après le contact avec le virus. Mais, comme ces symptômes ressemblent à ceux qu'on observe au cours de diverses affections virales aiguës (mononucléose infectieuse), la primo-infection risque souvent de passer inaperçue. Les premiers signes de primo-infection apparaissent en moyenne 20 jours après la contamination.

La primo-infection dure de 1 à 7 semaines. Cette phase correspond à une multiplication virale intense et à la dissémination du virus et est caractérisée par une forte virémie. Cette période est dite dangereuse car on estime que 52 à 90% des personnes contaminées l'ont été par une personne en phase de primo-infection.

L'évolution vers le Sida est plus rapide après une primo-infection symptomatique (on constate en effet une charge virale très élevée). Le système immunitaire réagit à l'infection et, en quelques semaines, des anticorps apparaissent dans le sérum, dirigés contre l'ensemble des protéines du VIH : c'est la séroconversion. Le sujet infecté devient séropositif.

3.2 La phase asymptomatique

La deuxième phase est asymptomatique (phase de séropositivité) et peut être très prolongée (10 à 15 ans). Elle dure 8 à 11 ans en moyenne dans le cas du VIH-1 et peut durer 15 ans dans le cas du VIH-2. Mais peut être brève, 3 ans seulement. Le virus se réplique continuellement dans les gâtes lymphoïdes. Les lymphocytes TCD4 vont lentement, mais inexorablement, diminuer. Il peut y avoir des adénopathies (tuméfaction d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques) disséminées.

3.3 La phase clinique

La phase clinique correspond au SIDA proprement dit. Pendant cette période le nombre de lymphocytes TCD4 devient inférieur à 200 cellules / mm³.

Le syndrome d'immunodéficience apparaît et ses manifestations les plus fréquentes sont les infections opportunistes sévères.

Une infection opportuniste est une infection grave provoquée par un micro-organisme, habituellement non pathogène mais qui profite de l'opportunité offerte par l'immunodéficience. La mort survient entre 9 mois à 2 ans en absence de traitement.

4. Les non-progresseurs à long terme

Dans la majorité des cas, les signes cliniques de déficit immunitaire apparaissent pendant les dix années suivant la séroconversion.

Néanmoins, un nombre restreint de sujets (5 à 10 %) demeurent cliniquement sains et immunologiquement normaux (avec un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 500 /mm³) au-delà d'une décennie (jusqu'à 18 ans, à ce jour) : ce sont les sujets dits "non-progresseurs à long terme".

Les critères retenus pour les non-progresseurs à long terme sont en général, une séropositivité depuis au moins huit ans, un état clinique asymptomatique, un taux de CD4 stables > à 500/mm³ et pas de traitement antirétroviral. Chez ces sujets, la charge virale plasmatique est basse voire indétectable, mais elle persiste [33].

5. Résistance à l'infection :

On a remarqué que dans des groupes de sujets à haut risque (homosexuels dont les partenaires étaient morts du Sida, hémophiles ayant reçu du sang contaminé), quelques sujets n'étaient

pas cliniquement atteints du Sida. Ces sujets sont homozygotes pour une mutation portant sur le gène codant le co-récepteur CCR5. La protéine ainsi mutée perd le domaine transmembranaire. Avec cette perte, elle ne peut donc plus jouer le rôle de co-récepteur pour l'entrée du VIH. Cette anomalie atteindrait environ 1 % de la population de race blanche [33].

6. Diagnostic biologique

L'infection par le VIH entraîne une réponse immunitaire qui fait apparaître des anticorps dirigés contre toutes les protéines virales. La présence d'anticorps anti-VIH est le témoin de l'infection, un individu qui les possède est déclaré séropositif.

Le diagnostic biologique se fait par la sérologie VIH lors du dépistage. Le diagnostic sérologique s'opère en deux étapes :

6.1 Diagnostic sérologique

C'est un test de sensibilité, qui consiste à déterminer les anticorps ou immunoglobulines produits en réponse à l'infection liée à un antigène.

6.1.1 Cinétique des marqueurs de l'infection à VIH

Après la contamination, le virus est détectable sous la forme d'acide nucléique (ARN) dès les 10^e -12^e jours et sous sa forme d'antigène p 24, vers les 12^e -14^e jours [40]. Les premiers anticorps sont détectables vers le 21^{ème} jour (séroconversion).

6.1.1.1 Les immunoglobulines

Un certain temps s'écoule entre la contamination par le virus et l'apparition des anticorps. Pendant cette période, le sujet contaminé est infectieux mais la sérologie est négative. Cette période est appelée la "fenêtre sérologique", plus les techniques de détection s'améliorent plus la fenêtre sérologique diminue. Actuellement, la fenêtre sérologique est de 22 jours en moyenne (avec des écarts de 6 à 38 jours). Les tests sérologiques de troisième génération détectaient toutes les classes d'anticorps y compris les IgM. Des protéines recombinantes ou synthétiques servaient d'antigène, améliorant nettement la sensibilité et la spécificité de ces tests.

Ils permettaient de détecter une primo-infection par le VIH en moyenne 22 jours après le contagé. Ils furent très largement utilisés [41].

La sensibilité des tests rapides a été considérablement améliorée avec celles des quatrième générations.

6.1.1.2 La glycoprotéine p24

Encore appelée antigène p24, c'est un marqueur direct de l'infection à VIH utilisé dans le diagnostic direct, car sa présence correspond à la présence de la particule virale. Sa détection intervient dans le diagnostic précoce de l'infection, résolvant ainsi le problème de l'indélectabilité des anticorps à cette phase de l'infection.

6.1.1.3 L'ARN viral plasmatique

Sa présence indique qu'une réplication virale constante a lieu dans l'organisme. Par ailleurs, dans la progression normale du VIH constatée chez la plupart des patients, la charge virale augmente dès la contamination avant de régresser. Une charge virale est généralement détectable dès le 10e et 12e jour suivant la contamination [40]. Ce test peut rentrer dans le cadre du diagnostic et peut être pratiqué dans certain cas pour une détection précoce d'une séropositivité. Si une valeur positive est significative, une charge virale indélectable n'est absolument pas significative.

6.2. Tests de confirmation :

- La technique du Western Blot (WB)

C'est la méthode de confirmation de référence. Tout d'abord les protéines d'un lysat viral VIH-1 ou VIH-2 vont être séparées les unes des autres par électrophorèse, avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose.

Les différentes protéines qui constituent le virus, vont être reconnues par des anticorps spécifiques présents dans le sérum et vont former des bandes révélées par une réaction immuno-enzymatique.

- Interprétation des tests de confirmation

- Un résultat est considéré comme négatif en l'absence de toute bande
- Un résultat est considéré comme positif s'il y a présence d'au minimum deux anticorps dirigés contre deux protéines d'enveloppe (gp41, gp120, gp160), associées à au moins un anticorps dirigé contre une protéine interne du virus (p24, p55, p17, p68, p34).
- Un résultat est considéré comme probable si un anticorps anti-gp160 et un anticorps anti-p24 sont retrouvés ou si deux anticorps dirigés contre des protéines d'enveloppe sont identifiés (gp120, gp160).

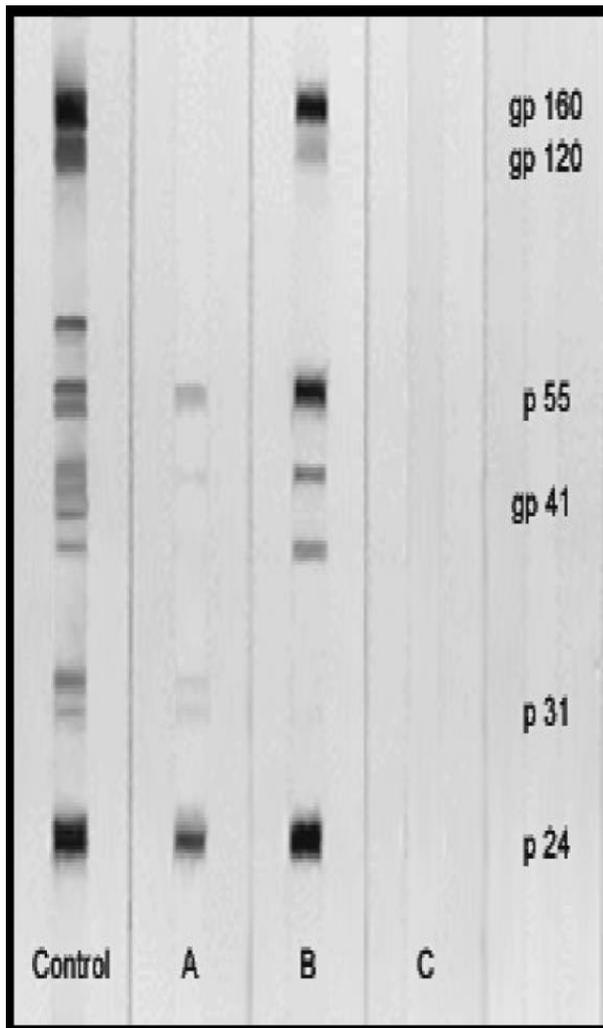


Figure 6 : Résultat du test Western blot VIH-1
[42]

- L'échantillon A représente un résultat indéterminé, qui peut faire suspecter une séroconversion, une infection par le VIH-2... (Présence d'anticorps anti-protéine interne seuls).
- L'échantillon B montre un résultat positif (présence de deux anticorps anti-enveloppe et d'un anticorps anti-protéine interne),
- L'échantillon C, sans bande montre un résultat négatif

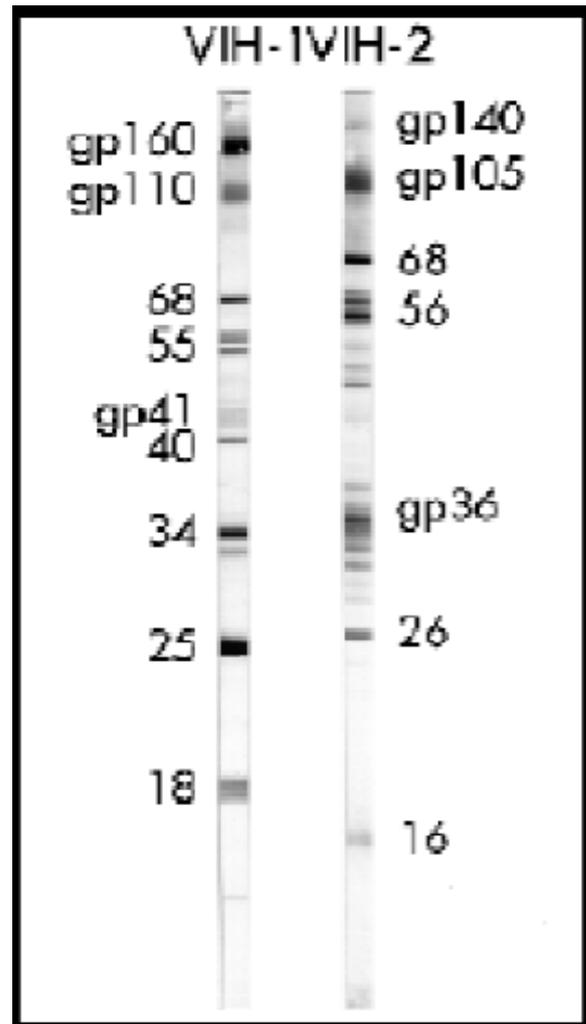


Figure 7 : Western blot VIH-1 et Western Blot VIH-2 [42]

- De plus lors du test de confirmation, il est capital de distinguer une infection par le VIH-1 du VIH-2 en raison :
 - de la différence de pathogénicité entre les deux virus,
 - de la résistance naturelle du VIH-2 à certains antirétroviraux
 - et de l'absence de techniques commercialisées de mesure de la charge virale plasmatique du vih-2 (qui ne s'effectue que dans certains laboratoires spécialisé)

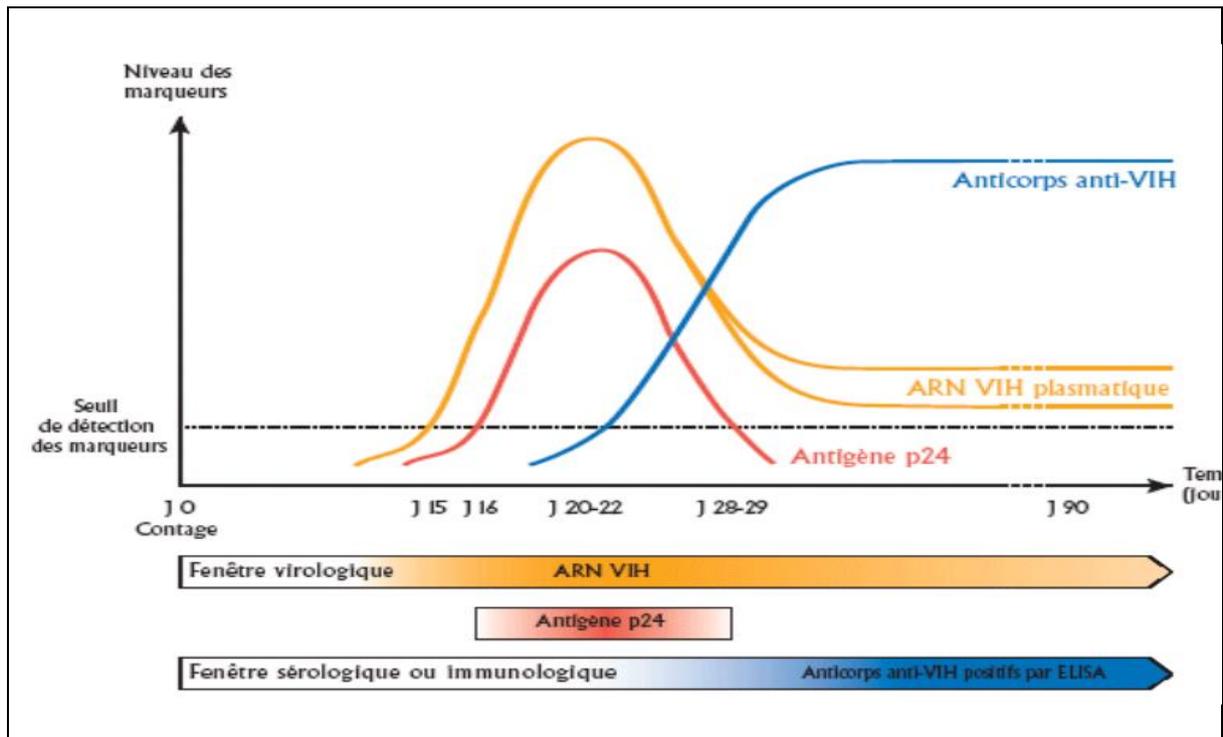


Figure 8 : Evolution des marqueurs de la contamination par le VIH [43]

7 Les antirétroviraux

7.1 Définition des ARV :

Les antirétroviraux constituent un groupe de médicaments antiviraux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques qui agissent par inhibition enzymatique [44].

7.2. Traitement antirétroviral

Depuis la découverte du virus, il y a plus de 25 ans, les progrès dans le domaine de la thérapeutique antirétrovirale se sont traduits par un changement clinique majeur et très rapidement perceptible dont témoigne la réduction de près de 80% du nombre de décès, du nombre de cas de SIDA et de l'incidence des infections opportunistes. Plusieurs médicaments antirétroviraux constituent l'arsenal thérapeutique actuel.

Les combinaisons de ces médicaments, le plus souvent sous forme de combinaisons de trois ou quatre médicaments antirétroviraux « Highly active antirétroviral treatment ou HAART » ont permis de transformer radicalement le pronostic d'une infection rétrovirale dont l'histoire naturelle était létale chez plus de 90% des patients en une infection chronique et traitable [45].

En absence de traitement, le taux de progression clinique de cette maladie varie largement d'un patient à un autre allant de 2 semaines à 20 ans avec une médiane arrivant à 9-10 ans et un médian de temps de survie après le développement du SIDA de seulement 9,2 mois [46].

En Mars 1987, la FDA (Food Drug administration) a approuvé la première molécule antirétrovirale, Zidovudine ou AZT, une molécule initialement développée en 1964 pour traiter le cancer [47, 48]. D'autres conceptions et développements de molécules antivirales ont découlé de cette découverte [49 50] suggérant que toutes les étapes du cycle viral pouvaient représenter une cible pour le traitement antiviral [51]. Les premières molécules approuvées par la FDA ciblaient la transcriptase inverse. Cependant la présence de réservoirs viraux, le nombre élevé de résistances, les effets secondaires graves chez au moins 25% des patients, la transmission de résistance, la difficulté à adhérer au traitement et le coût élevé ont poussé le développement de nouvelles molécules.

Elles ciblent désormais d'autres étapes du cycle viral tel que la protéase, l'attachement, l'entrée et l'intégration. Idéalement les nouvelles molécules doivent générer moins d'effets secondaires, proposer des schémas thérapeutiques allégés, ainsi qu'une activité contre les virus résistants [52, 53]. Actuellement, 26 molécules ainsi que 5 combinaisons de molécules ont été approuvées pour le traitement de l'infection par le VIH

Ces molécules ciblent 5 des 8 étapes de la réplication : attachement, entrée, transcriptase inverse, intégration, maturation donnant naissance à 5 classes de médicaments : les inhibiteurs de la transcriptase inverse (nucléotidiques ou non-nucléotidiques), les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs de l'attachement au CCR5, les inhibiteurs de fusion et les inhibiteurs de l'intégrase.

L'objectif de la thérapie antirétrovirale est de contrôler la réplication virale et de la maintenir un taux résiduel très bas (< 50 copies/ml), permettant ainsi la restauration du système immunitaire afin de réduire la mortalité et d'améliorer la qualité de vie des patients infectés [54].

7.2.1. Les inhibiteurs nucléotidiques des transcriptases inverses (les analogues nucléotidiques)

Les INTI (ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pro médicaments qui doivent être tri phosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils subissent une activation en nucléoside triphosphate par les kinases cellulaires. Les formes triphosphates (et di phosphate

pour le tenofovir) possèdent une forte affinité pour la transcriptase inverse du virus VIH-1 et entrent en compétition avec les déoxynucléosides triphosphates naturels.

Ils sont donc incorporés préférentiellement dans la chaîne de l'ADN en croissance causant une terminaison précoce de celle-ci. La principale caractéristique des INTI est l'absence d'un résidu 3'-hydroxyle libre de sorte que leur incorporation empêche la TI d'ajouter un nouveau nucléotide, entraînant l'arrêt prématuré de l'élongation de l'ADN provirus [55].

Les analogues nucléotidiques sont à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases précliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances poly viscérales par acidose lactique, parfois fatales. Des rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse.

Ces molécules étaient les premières à être approuvées et elles incluent 8 analogues nucléotidiques dont le plus ancien la zidovudine (AZT), la didanosine (ddI), la zalcitabine (ddC, retirée du marché en 2006), la stavudine (d4T), la lamivudine (3TC), l'abacavir (ABC), l'emtricitabine (FTC) et le seul analogue nucléotidique le tenofovir disoproxal fumarate(TDF) [48].

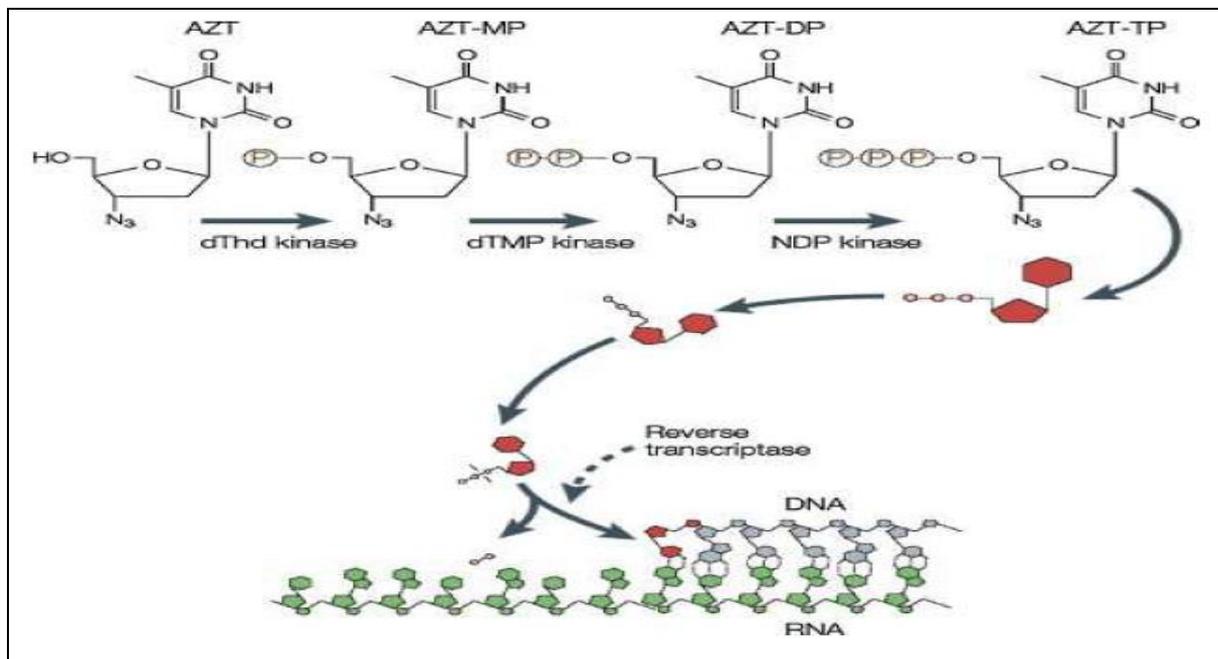


Figure 9 : Mécanisme d'action de la zidovudine (AZT). Suite à la phosphorylation de sa forme triphosphate (AZT-TP), AZT agit comme un inhibiteur compétitif / alternative substrat à l'égard de dNTP dans la réaction de la transcriptase inverse [55].

7.2.2. Les inhibiteurs non nucléotidiques de la Transcriptase inverse

Ces sont des composés de structure chimique complètement différentes de celles des nucléosides normaux. Ce sont des inhibiteurs non compétitifs allostériques, se liant à un endroit de la protéine qui ne correspond pas au site catalytique. Les INNTI occupent une poche hydrophobe voisine du site ADN-polymérase.

Leur complexation modifie la géométrie de l'enzyme, ce qui diminue considérablement son efficacité catalytique. Cela provoque un changement de conformation du site actif en déplaçant les résidus d'aspartate catalytiques (en relation avec le site de liaison) de la polymérase de telle façon qu'il ne peut plus se lier à un substrat nucléotidique : l'enzyme est alors inactive [52-56].

Contrairement aux INTI, les INNTI n'ont pas besoin d'une activation cellulaire. En conséquence, ces molécules ont un potentiel plus élevé que les INTI et inhibent la transcriptase inverse du VIH-1 de façon irréversible. Ils sont spécifiques de la transcriptase inverse du VIH-1 et inactifs sur le VIH-2 [55]. Quatre INNTI ont été approuvés pour le traitement du VIH : le nevirapine, l'efavirenz, la delavirdine et l'etravirine [48-55]. D'autres INNTI sont en développement (rilpivirine, lersivirine).

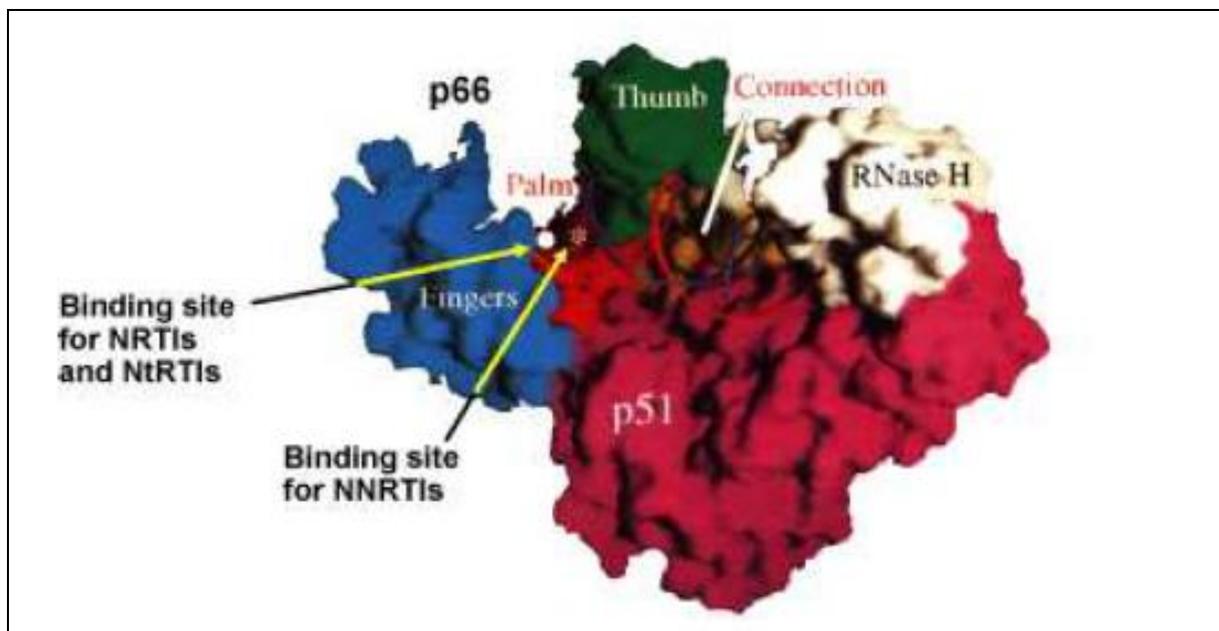


Figure 10 : Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la transcriptase inverse avec le site de liaison pour les inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) et inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et le site de liaison pour les non-nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI) [57].

7.2.3 Les inhibiteurs de la protéase

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes *gag* et *pol* codant les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits en présence d'IP sont immatures et incapables d'infecter de nouvelles cellules. Métabolisés par le cytochrome P450, les IP sont l'objet d'interactions avec d'autres médicaments utilisant les mêmes voies métaboliques.

Certains de ces autres médicaments sont contre-indiqués avec les IP, d'autres imposent des ajustements de doses. Les associations de deux IP et d'INNTI peuvent également nécessiter de tels ajustements. L'utilisation des IP est associée, à des degrés divers à une redistribution des graisses, à des troubles de la glycorégulation et à des hyperlipidémies. Les IP pourraient par ailleurs entraîner un risque accru d'hémorragie chez les hémophiles. Grâce à sa fonction dans l'injectivité virale, cette enzyme a été l'une des plus exploitées pour le développement de médicaments [52]. Actuellement il existe dix inhibiteurs de protéase pour le traitement de l'infection VIH : saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir et sa prodrogue fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir et darunavir.

Les IP sont des composés non peptidiques, qui miment une liaison peptidique à l'exception du tipranavir qui a une structure de type coumarine. Ce sont des inhibiteurs compétitifs des substrats des protéases [55].

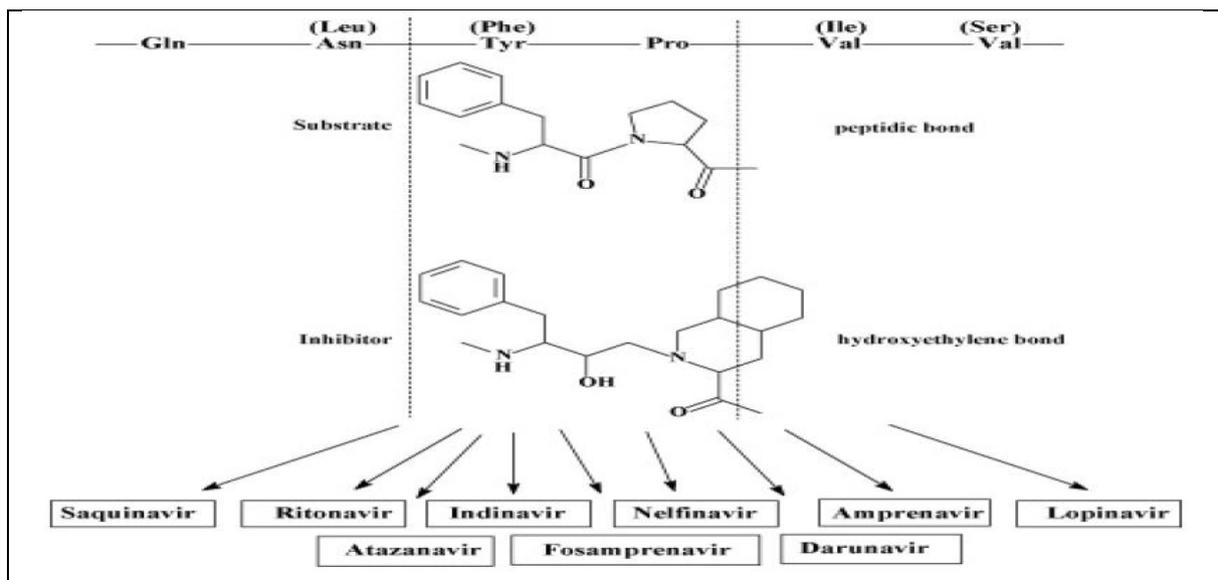


Figure 11 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la protéase hydroxyethylene sur la base d'un échafaudage, qui imite la liaison peptidique normale clivés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de protéase [57].

7.2.4 Les inhibiteurs d'entrée

Les inhibiteurs d'entrée ont plusieurs avantages sur les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase principalement parce qu'ils agissent de façon extracellulaire. Par conséquent, ils n'ont pas besoin de traverser la membrane cellulaire, ni besoin d'une activation intracellulaire. Le point central de la recherche contre le SIDA est la prévention de la transmission du virus. Les inhibiteurs d'entrée arrêtent le virus avant même qu'il n'entre dans la cellule hôte, et offrent la possibilité de prévenir ou de réduire la transmission du virus [52].

L'entrée du virus nécessite de multiples interactions entre les protéines d'enveloppe et les récepteurs de la cellule hôte (interactions entre l'enveloppe virale gp 120 et le récepteur CD4 membranaire, et interactions avec des récepteurs de chimio kinés) puis la fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire. Seuls 2 inhibiteurs d'entrée sont actuellement disponibles : le maraviroc, antagoniste du corécepteur CCR-5, et l'envufirtide ou T20, inhibiteur de fusion de la glycoprotéine gp41 avec la membrane cellulaire [43].

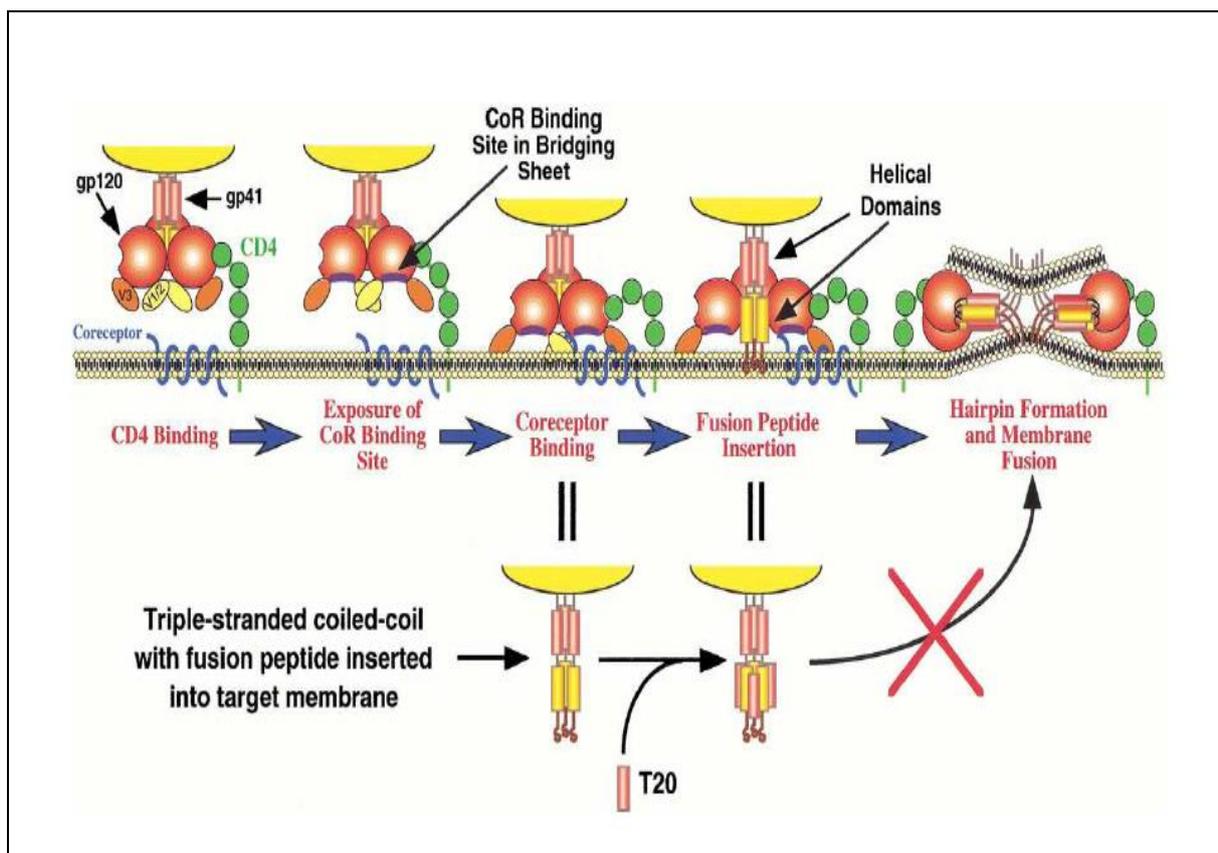


Figure 12 : Entrée du virus HIV dans la cellule. L'attachement de la gp120 à la molécule CD4 et aux corécepteurs en modifie la conformation, ce qui démasque la gp41 dont la peptide de fusion s'ancre alors dans la membrane cytoplasmique. Cela met en communication le contenu de l'enveloppe virale et du cytoplasme où l'ARN viral va être transcrit en ADN par la TI [58].

7.2.4.1. Les inhibiteurs de l'attachement

La classe des inhibiteurs du CCR-5 comprenait trois composés (aplaviroc, maraviroc, vicriviroc) évalués par des essais de phases 2 et 3. Le développement de l'aplaviroc a été interrompu précocement du fait d'une hépatotoxicité [59]. Les essais du vicriviroc ont été interrompus chez les patients naïfs d'ARV du fait d'une efficacité inférieure à celle du comparateur (efavirenz). Il en a été de même avec le Maraviroc lorsqu'il était administré en une prise par jour.

Les risques de cette stratégie thérapeutique sont encore mal appréhendés, le récepteur CCR-5 intervenant dans les mécanismes de réponse immune contre des pathogènes divers. Il a ainsi été montré que les patients déficitaires en récepteur CCR5 étaient à plus haut risque de développer une infection symptomatique au virus West Nile et des observations de lymphomes ont été rapportées chez des patients recevant du vicriviroc, sans que la causalité du vicriviroc n'ait toutefois été démontrée.

Des données d'efficacité du maraviroc chez les patients naïfs (étude MERIT) ont été rapportées à 96 semaines. Le maraviroc est non inférieur à moins de 400 copies de charge virale à l'efavirenz (70,6% versus 73,1%) [60]. En outre, des données préliminaires suggèrent l'absence de bénéfice à introduire simultanément l'enfuvirtide T20, inhibiteur de fusion. La recherche de nouveaux inhibiteurs d'entrée ciblant soit l'attachement viral, soit les phases succédant à l'attachement demeure active avec des composés (BMS-378806, BMS-488043, 38 TNX-355 [61] ayant montré une activité antivirale réelle au cours de phases 1 et évaluée en 2007 dans des essais de phases 2 et 3.

7.2.4.2 Les inhibiteurs de fusion

Les molécules qui ciblent la fusion, étaient promoteurs par le passé mais semblent aujourd'hui sur une voie de garage, en tout cas pour les peptides à injecter [52]. Le seul inhibiteur de fusion actuellement disponible est un polypeptide, devant donc être injecté, dont la séquence correspond à une région de la gp41 (HR2, heptad repeat region). Il se lie de façon spécifique à l'ectodomaine (domaine HR1) de la protéine gp41, au moment où celle-ci est découverte par la liaison de gp120 au récepteur CD4 et au corécepteur. Les inhibiteurs de fusion empêchent le changement de conformation de gp41 qui mène à la fusion des membranes du virus et de la cellule-hôte. Ils seraient liés à gp41 sous sa conformation de « repos » et l'empêcherait ainsi d'adopter une conformation en épingle à cheveux favorable à la fusion [62].

7.3 Les inhibiteurs de l'intégrase

7.3.1 Rôle de l'intégrase du VIH

L'intégrase du VIH est une protéine de 32kDa codée par le gène *Pol*. Elle est constituée de trois domaines fonctionnels susceptibles d'être clivés par protéolyse [63] : le domaine N terminal, le domaine catalytique (ou coré) et le domaine C-terminal. L'intégrase joue plusieurs rôles [64-66].

L'intégrase est essentielle à l'initiation de la transcription inverse ; cette fonction serait assurée par interaction spécifique entre l'intégrase et les autres composants du complexe d'initiation de la reverse transcription. L'intégrase est également impliquée dans le transport nucléaire du complexe de pré-intégration via un mécanisme qui implique le facteur cellulaire LEDGF/p75 [63, 67]. L'association de l'intégrase à l'ADNc est nécessaire au transport nucléaire du PIC. L'intégrase catalyse enfin la réaction d'intégration dans le génome hôte [68].

Cette réaction d'intégration (figure 12) débute par un clivage des extrémités 3' U3 LTR et 3' U5 LTR de l'ADN viral (3' end processing). Chaque LTR possède lui-même à ces extrémités, un motif inversé répété hautement conservé, d'environ 20 pb, qui est reconnu spécifiquement par l'intégrase lors de cette première étape. Ainsi à chaque extrémité 3' de l'ADN viral, un di-nucléotide est clivé, provoquant l'exposition d'un groupe hydroxyle rentrant au niveau du di-nucléotide CA adjacent, parfaitement conservé.

Les extrémités rentrantes 3' OH de l'ADN viral sont insérées dans l'ADN hôte, entraînant, dans un même temps réactionnel, le clivage de la séquence cible d'intégration (réaction de d'échange de brins). Cette intégration, largement non spécifique, se fait au niveau de sites séparés de 5pb sur chacun des brins, ce qui entraîne donc la formation d'un trou (ou gap).

Pour finir, le di nucléotide sortant en 5' de l'ADN viral est enlevés et les mécanismes de réparation cellulaire comblent ensuite ce gap et créent des répétitions directes de la séquence cible.

Divers cofacteurs cellulaires interviennent pour réguler l'activité de l'intégrase tel que les protéines High-mobility group I(Y) (Hmg I(Y)), Barrier to Autointegration Factor (BAF) et p75.

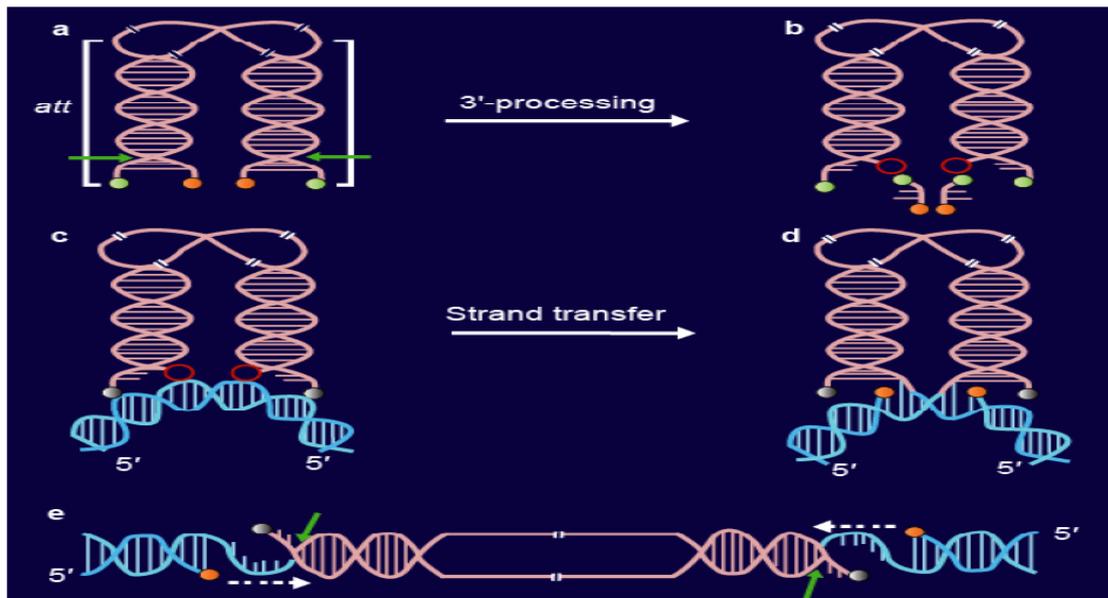


Figure 13 : Rôle de l'intégrase au cours de la réplication virale du VIH. Activité 3' processing, intégration de l'ADN viral dans l'ADN nucléaire et réparation des gaps [57, 69].

7.3.2 Les inhibiteurs de l'intégrase (Raltegravir et Elvitegravir)

Les inhibiteurs de l'intégrase constituent une nouvelle classe d'agents antirétroviraux qui bloquent l'activité de l'intégrase du VIH [70]. Les inhibiteurs de l'intégrase sont actifs sur les virus résistants aux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), aux inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI), aux inhibiteurs de la protéase (IP) et aux inhibiteurs d'entrée [71].

Plusieurs classes d'inhibiteurs agissant sur l'activité 3' processing dans le cytoplasme [72-73], ou l'activité de transfert de brin dans le noyau [74-76], ont été décrites. Parmi ces deux classes d'inhibiteurs capables de bloquer la réplication du VIH en culture cellulaire [72-75] seule la seconde classe possède une activité antirétrovirale *in vivo* [77-79].

Le raltegravir (MK0518) et l'elvitegravir (JTK303) sont membres de cette seconde classe d'inhibiteurs du VIH-1 qui agit sur l'activité de transfert de brin du VIH. Ces inhibiteurs d'intégrase constituent une nouvelle classe d'antirétroviraux en cours de développement. Cette étape d'intégration est fondamentale pour le maintien et la stabilité du génome viral, ainsi que pour une expression optimale des gènes viraux. Le raltegravir est la seule molécule actuellement sur le marché (approuvée par la FDA en Octobre 2007), actif à des concentrations nano molaires (CI₅₀=10nM). La sélectivité de cette molécule vis-à-vis du VIH est environ 1000 fois

supérieure à celle d'autres phosphotransférases comme la RNase H du VIH-1 et les ADN polymérase humaines.

Le raltegravir est métabolisé par le système de glycuronidation hépatique ; il interfère peu avec le complexe enzymatique du cytochrome P-450, ni avec celui de l'uridine di phosphate glycuronosy-transférase-1A1(UGT1A1). Dans les études cliniques, les évènements indésirables restent minimes (nausée, diarrhée, fatigue et céphalée) après 96 semaines de traitement. Aucune toxicité particulière ni de tératogénicité en toxicologie animale n'ont été rapportés [80]. Ces essais confirment également la bonne efficacité du raltegravir.

7.4 Effets secondaires

Les inhibiteurs de protéase sont connus pour différents effets indésirables. Ils peuvent être responsables de *lipodystrophie* se manifestant par une redistribution de la masse grasse corporelle avec accumulation de la graisse sous les abdominaux, au niveau du visage (bajoues), de la poitrine et de la nuque, et associée à une réduction de la masse grasseuse au niveau des membres.

Ils peuvent aussi causer des *anomalies du métabolisme glucidolipidique* (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie et apparition ou aggravation d'un diabète). Des *troubles musculaires* (myalgie, rhabdomyolyse...) peuvent apparaître également et les *troubles gastro-intestinaux* sont relativement fréquents (nausées, diarrhée, flatulence, vomissement, douleur abdominale...). Le saquinavir en particulier peut être responsable de neuropathies périphériques, de paresthésie ou de prurit. Le ritonavir ajoute en outre un risque de pancréatite.

Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse ont pour effets indésirables communs les *nausées et vomissements*, ainsi qu'une *toxicité mitochondriale* pouvant mener à une acidose lactique. On rapporte jusqu'à 8% de cas d'hypersensibilité suite à l'utilisation d'abacavir. Les symptômes incluront fièvre, malaise, rash, intolérance gastro-intestinale. Le traitement devra alors être arrêté, et il ne sera pas réintroduit pour éviter au patient un risque de reprise ou d'aggravation des symptômes. Ce syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir est lié à la présence d'un allèle HLA particulier (B*5701), qui peut être recherché chez le patient avant d'entreprendre le traitement.

Il est donc essentiel de prendre le temps d'informer le patient de ces potentiels effets secondaires sans l'alarmer et de le renseigner sur les solutions possibles pour les contrer.

L'objectif étant que son traitement soit aussi supportable que possible mais aussi que les effets secondaires rencontrés ne soient pas un obstacle à la poursuite de celui-ci.

8. Techniques du suivi viro-immunologique

8.1 Taux des lymphocytes TCD4+

La baisse des LT CD4 liée à la réplication virale est d'environ 50 LT CD4/mm³ par année. A partir d'un seuil inférieur à 200/mm³, le risque de la survenue d'une infection opportuniste est considérablement majeur [81].

La numération se fait par un immuno-marquage avec des Ac anti-CD4 fluorescents, et le comptage des cellules marquées se fait par une cytométrie en flux (une technique de numération automatique) [82].

8.2 Charge virale plasmatique (ARN-VIH)

La quantification de l'ARN viral dans le plasma «la charge virale» renseigne sur la dynamique de multiplication virale et permet de suivre l'évolution de la maladie [83]. Elle est prescrite pour le suivi virologique d'un patient infecté qu'il soit traité ou non [84] Elle constitue aussi un outil de diagnostic pour les nourrissons de moins de

18 mois nés d'une mère séropositive à cause de l'interférence des Ac maternels (les IgM) [85].

8.2.1- Etapes de la reverse transcriptase de la réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (q-RT-PCR en temps réel)

Selon le principe de la PCR (Annexe 03), la RT-PCR est une forme particulière de l'amplification en chaîne par polymérisation, qui est précédée par une réaction de transcription inverse qui transforme l'ARN viral en ADNc simple brin qui sera recopié au cours du premier cycle d'amplification [86 85]. Coupler avec une méthode de quantification fluorescente, la RT-PCR en temps réel est utilisée pour la quantification de l'ARN dans le plasma [83 85].

Elle est réalisée grâce à un appareillage permettant de suivre en continu l'apparition des produits d'amplification grâce à l'émission d'une quantité de fluorescence proportionnelle à la quantité de produits PCR générés, elle-même dépendant de la quantité de cibles présente dans l'échantillon à analyser. Cette fluorescence est enregistrée à chaque cycle, ce qui permet de tracer une courbe reflétant la cinétique de la réaction et de déterminer le cycle exact de démarrage de la phase exponentielle. Plusieurs chimies peuvent être utilisées pour générer un niveau de fluorescence détectable comme la méthode au résonance fluorescente par transfert

d'énergie (*FRET*) mise à profit dans l'utilisation de sondes d'hybridation et de sondes d'hydrolyse (TaqMan) [86].

8.2.2- Méthode à la résonance Fluorescente par transfert énergie (fret)

La chimie Taqman est basée sur l'activité exonucléasique de la Taq polymérase. Le système utilise des sondes d'hybridation d'environ 15 à 30 bases, monobrins et linéaires marquées par deux fluorophores un à l'extrémité 3' dit fluorophore quencher ou supprimeur (TAMRA : 6-carboxy-tetramethyl-rhodamine) et l'autre à extrémité 5' dit fluorophore rapporteur (FAM : 6-carboxyfluorocein) [87].

La particularité de ce système réside dans le fait que le processus de transfert d'énergie s'effectue entre les deux fluorophores, le TAMRA ayant un spectre d'émission se chevauchant avec le spectre d'excitation du FAM (Figure 07). Une fois que les sondes sont hybridées avec leur séquence cible d'une manière adjacente, l'énergie libérée par le FAM (haute énergie) est directement captée par le TAMRA qui dissipe cette énergie sous forme de chaleur plutôt que d'émettre de la fluorescence. Lors de l'étape de polymérisation, la sonde est dégradée par la Taq polymérase, le reporter FAM est alors libéré de l'environnement du supprimeur (TAMRA) permettant ainsi l'émission de fluorescence qui augmente à chaque cycle proportionnellement au taux d'hydrolyse de la sonde [86 88].

La fluorescence des nouveaux brins hybridés permet de quantifier à la fin de chaque cycle le nombre d'ARN viral présent dans le plasma par comparaison avec un standard interne. L'expression des résultats se fait en nombre de copies d'ARN par millilitre de plasma (copies/ml) ou en logarithme du nombre de copies par millilitre (\log_{10} du nombre de copies /ml) [81].

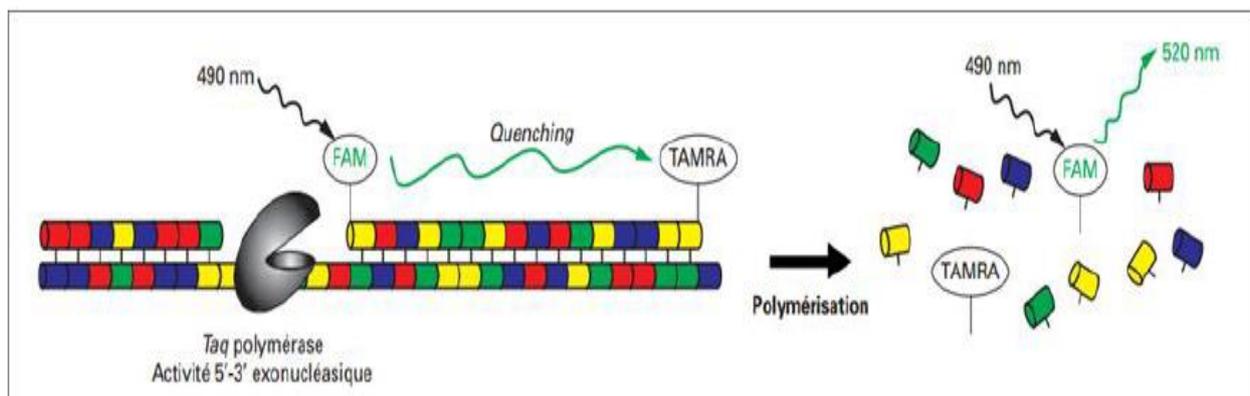


Figure 14 : Analyse des acides nucléiques et mesure en biotechnologie [86]

II. METHODOLOGIE

1. Type, période et lieu de l'étude

Nous avons mené une étude transversale comprenant une phase rétrospective et prospective allant de juillet 2017 à Février 2019 et de décembre 2020 à juin 2022 au Laboratoire du CHU du Point G

2. Population d'étude

Elle a concerné les sujets PVVIH qui se sont présentés au laboratoire pour un bilan biologique de suivi

3. Echantillonnage

Il a été raisonné avec l'inclusion systématique de tous les PVVIH suivis au CHU du Point G, qui ont réalisés le paramètre étudié.

4. Critères d'éligibilité

4.1 Critères d'inclusion

- ✓ Toute personne infectée par le VIH-1 suivi au CHU du Point G, réalisant les charges virales de contrôle au laboratoire et ayant consentis à l'étude

4.2 Critères de non inclusion

- ✓ Toute personne infectée par le VIH-1 inclus au CHU du Point G, réalisant moins de trois charges virales de contrôle au laboratoire
- ✓ Les personnes ne remplissant pas nos critères d'inclusion ;

5. Les variables étudiées

Variables sociodémographiques : l'âge, le sexe ;

Variables biologiques : la virémie à l'initiation ; la virémie à M6, la virémie M12

Variables thérapeutiques : les schémas thérapeutiques, les combinaisons thérapeutiques, virémie indétectable

❖ **La charge virale** : Le test de la charge virale mesure le nombre de copies de virus millilitre (ml) de sang. Il permet de quantifier un élément particulier du virus appelé ARN ou acide ribonucléique. Plus le nombre de copies de virus est faible, moins il y a de virus dans le sang.

Les résultats peuvent varier énormément, allant de 1 000 000 copies/ml ou plus jusqu'à indétectable.

La suppression virale est définie comme une charge virale inférieure à 1000copies /ml [89]. Pour les pays avec d'autres seuils (indétectables, <50 copies / ml ou <400 copies / ml), des preuves préliminaires provenant de plusieurs études suggèrent que la distribution de ceux présentant entre 50 copies / ml et moins de 1000 copies / ml est susceptible d'influencer les résultats, si bien qu'un ajustement supplémentaire est requis [90]. C'est pourquoi, à partir de 2019, l'ONUSIDA recommande aux pays de s'adapter aux seuils de détections inferieurs. Pour cela, la formule suivante est applique [90]

$$y \left(\frac{6 - \log(1000)}{6 - \log(t_1)} \right)^{1.5}$$

Dans cet exemple, y désigne le niveau de suppression de la charge virale rapporte et t_1 désigne l'autre seuil utilise. Si nécessaire, cet ajustement sera applique automatiquement dans Spectrum ou dans l'outil de rapportage

6. Méthodes d'étude :

6.1 Etape pré-analytique

6.1.1 Prélèvements

- **Matériels de prélèvement :**

Une solution hydro-alcoolique pour les mains, un plateau, des tubes secs et EDTA, des étiquettes au nom des patients, un garrot, des gants non stériles, un antiseptique alcoolique, des compresses non tissées, un conteneur pour objets piquants ou tranchants, des pansements adhésifs. [91]

- **Prélèvement sanguin veineux**

Les étapes de prélèvements sont les suivants : identifier le (la) patient(e) ; rassembler les dispositifs (ou matériels) nécessaires pour le prélèvement sanguin ; étiqueter ou identifier les tubes ; mettre des gants ; mettre en place le garrot ; sélectionner le site de ponction ; désinfecter le site de ponction ; ponctionner la veine ; remplir le premier tube ; desserrer le garrot ; agiter par retournement doux le tube une fois (une inversion complète) ; remplir les tubes supplémentaires en fonction de l'ordre recommandé ; retirer l'aiguille de la veine et enclencher le dispositif de sécurité ; jeter l'aiguille ; placer un pansement sur le site de ponction ; dire au

patient d'appliquer une pression douce pendant 5-10 min et de ne pas plier le bras ; agiter par retournement doux tous les tubes 4 fois ; enlever les gants ; conseiller au patient de se reposer pendant 5 min et s'assurer que le saignement s'est arrêté avant de quitter la salle de prélèvement [91].

6.2 Etape analytique : Quantification de la charge virale HIV-1 sur Plateforme Abbott Real Time

➤ Principe de la technique :

Cette méthode est basée sur la rétrotranscription de l'ARN du VIH en ADN grâce à une transcriptase reverse. Cet ADN est ensuite polymérisé suivant des cycles à plusieurs états de température en présence d'oligonucléotides marqués et de primers dans un thermocycleur. La fluorescence des nouveaux brins hybridés permet de quantifier à la fin de chaque cycle le nombre d'ARN viral présent dans le plasma par comparaison avec un standard interne.

➤ Procédé :

L'extraction de l'ARN du VIH :

Cette phase comprend quatre étapes, à savoir la lyse des membranes et capsides virales, la séparation des acides nucléiques, la purification de l'ARN et enfin l'élution de l'ARN. C'est à cette phase que l'ARN viral plasmatique est extrait selon le protocole décrit dans le kit d'extraction.

➤ Préparation manuelle des échantillons :

- a. Allumez les bains à sec chauffants
 - Réglez le bain des tubes de 12x75mm à 50°C
 - Réglez le bain des tubes de 1.5ml à 75°C
 - Vérifiez la température à l'aide d'un thermomètre calibré
- b. Décongelez les échantillons s'ils sont congelés à une température comprise entre 15 et 30°C, passez au vortex 3 fois.
- c. Décongelez les calibrateurs et les contrôles, mélangez le contenu des flacons en le passant au vortex
- d. Etiquetez tous les tubes requis pour l'échantillon : un tube en polypropylène de 12x75 mm et deux tubes microfuges à bouchon à vis de 1.5 ml
- e. Préparez les supports de capture magnétique : le rouge pour tubes de 75 mm et le bleu pour tubes de 1.5 ml

- f. Préparez le tampon de mLysis : si vous observez de cristaux, amenez la solution à une température ambiante jusqu'à ce qu'ils disparaissent. Ajoutez 500 µl de contrôle interne par flacon de tampon de lyse et mélangez doucement en retournant le flacon 5 à 10 fois en évitant la formation de mousse.
- g. Ajoutez 100 µl de microparticules mMicroparticules à chaque tube de 12x75 mm à l'aide d'une pipette à répétition après avoir secouez doucement d'avant en arrière le flacon des microparticules mMicroparticules en suspension jusqu'à ce que les particules soient en suspension. Aucun culot ne doit plus être visible au fond du flacon
- h. Ajoutez 2.4 ml de tampon de mLysis contenant du contrôle interne à chaque tube
- i. Transférez 600 µl des échantillons (prélèvement, calibrateur et contrôles) vers les tubes de lyse. Mélangez les échantillons avec du tampon de lyse par aspiration.
- j. Placez les tubes de lyse dans le bain chauffant à 50°C. Incubez à 50°C pendant 20 minutes
- k. Retirez les tubes du bain chauffant et placez-les dans le support de capture magnétique rouge pendant 2 minutes
- l. Retirez soigneusement le lysat de chaque tube sans dérangez les particules magnétiques capturées à l'aide de pipettes pasteur stériles jetables. N'ouvrez qu'un tube à la fois et utilisez une pipette neuve pour chaque tube
- m. Transférez les tubes de 12x75 mm vers un support non magnétique immédiatement après le retrait du tampon de lyse. Ajoutez 700 µl de solution Wash 1 dans chaque tube et remettez les particules magnétiques en suspension par aspiration. Rincez les particules des parois du tube, si nécessaire en évitant la formation de mousse. Transférez le liquide de lavage et les particules dans un tube à vis de 1.5 ml étiqueté
- n. Placez les tubes de 1.5 ml dans un support de capture magnétique bleue pendant 1 minute. Après retirez avec soin la solution mWash 1 de chaque tube
- o. Transférez les tubes de 1.5 ml vers un portoir non magnétique, ajoutez pour une deuxième fois 700 µl de solution de mWash 1 dans chaque tube et remettez les particules magnétiques en suspension par aspiration
- p. Placez encore les tube de 1.5 ml dans un support de capture magnétique bleue pendant 1 minute. Retirez la solution mWash 1 et jetez le liquide
- q. Transférez les tubes de 1.5 ml vers un portoir non magnétique et entamez le processus de lavage avec mWash 2 même processus qu'avec mWash 1.
- r. Après avoir retirer la solution mWash 2 du second lavage. On transfère les tubes 1.5 ml vers un portoir non magnétique.

- s. Ajoutez ensuite 25 µl de tampon de mElution et remettez les particules magnétiques en suspension. Placez les tubes de lyse dans le bain chauffant à 75°C pour une incubation pendant 20 minutes
- t. Transférez les tubes vers un portoir non magnétique, ajoutez 63 µl de solution de mWash 2 et remettez les particules magnétiques en suspension par aspiration
- u. Placez les tubes dans un support de capture magnétique pendant 1 minute.
- v. Retirez l'éluat et transférez-le dans un tube neuf de 1.5 ml ou dans un plateau de réaction en polypropylène à 96 puits

➤ **Préparation du Master Mix :**

Décongelez le coffret-réactifs de dosage à une température comprise entre 15 et 30°C. Tapotez les flacons sur la paillasse afin d'en faire tomber le contenu au fond. Ajoutez 271 µl du réactif d'activation VIH-1 (réactif 1) dans le flacon d'enzyme ADN rTth polymérase thermostable (réactif 3). Ajoutez 949 µl du réactif d'oligonucléotides VIH-1 (réactif 2) dans réactif 3. Pipetez le master mix contenu dans le flacon d'enzyme dans un tube à usage unique et passez au vortex pour homogénéiser. Préparez une plaque de réaction optique à 96 puits. Placez cette plaque dans un Stratacooler 96 sans toucher la surface ou le fond de la plaque. Distribuez des aliquots de 50 µl de master mix d'amplification dans la plaque à 96 puits. Transférez 50 µl d'éluat d'échantillon vers la plaque à 96 puits placée sur le Stratacooler 96. Homogénéisez le mélange réactionnel en aspirant et rejetant la solution 3 à 5 fois. Scellez la plaque en utilisant un couvercle adhésif optique Abbott m2000rt et fixez-le à l'aide de l'applicateur pour couvercle adhésif optiques Abbott m2000rt. Démarrez l'amplification et la détection.

➤ **Procédure de démarrage de l'amplification et de détection :**

L'ordinateur et le module m2000rt, doivent être démarrés 30 minutes avant (Cela peut être réalisé pendant la phase d'incubation de l'élution). Placez la plaque à 96 puits sur le m2000rt. Dans l'écran principal, cliquer sur démarrer pour lancer l'initialisation qui dure 15 minutes environ. Assurez -vous que l'appareil Abbott m2000rt est initialisé. Sélectionner <Demande d'analyse> dans la barre de menu puis < Nouvelle demande >. Identifier la plaque PCR. Ensuite sélectionner l'application spécifique <Combined m2000sp and m2000rt application for 0.6ml HIV-1 RNA> dans la liste. Cliquer <Suivant> ; saisir le numéro de lot et la date de péremption des réactifs d'extraction, des contrôles et des calibrateurs. Cliquer sur <Suivant>, il s'affiche une plaque vide. Sélectionner les emplacements de la plaque et assigner chaque emplacement

de puits occupé à un calibrateur, un contrôle ou un échantillon patient en allant de gauche à droite (de A1 à A12) et de haut en bas (d'A à H); Sélectionner <Suivant> ; il s'affiche :

- a. Ouvrir le tiroir plateau de l'appareil (*m2000rt*);
- b. Retirer la plaque optique du support anti éclaboussures et charger-la dans le portoir de plaque du tiroir plateau de l'appareil;
- c. Fermer le tiroir et sélectionner <**Démarrer**> pour lancer l'analyse.

6.3 Etape post-analytique

6.3.1. Collecte des données :

Nous avons exploiter les informations fournies sur les demandes d'analyses, les fiches de notification individuelle pour la demande de charge virale et les supports de résultats des examens réalisés. Ces documents ont permis de renseigner les fiches de collecte individuelles de données patients conçues pour les besoins de cette étude (voir annexes)

6.3.2. Saisie et analyse des données :

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide du Logiciel Word 2013, Microsoft Excel 2016 et sur le logiciel SPSS 25.0. Nous avons considéré les valeurs de $p < 0,005$ significatives dans les comparaisons de variables

6.4 Aspects éthiques :

Notre étude a été menée dans le strict respect de la confidentialité des patients et la base de données n'a pas été accessible à tous. L'anonymat des patients a été respecté pour la codification des données.

III. RESULTATS :

1. Caractéristiques sociodémographiques

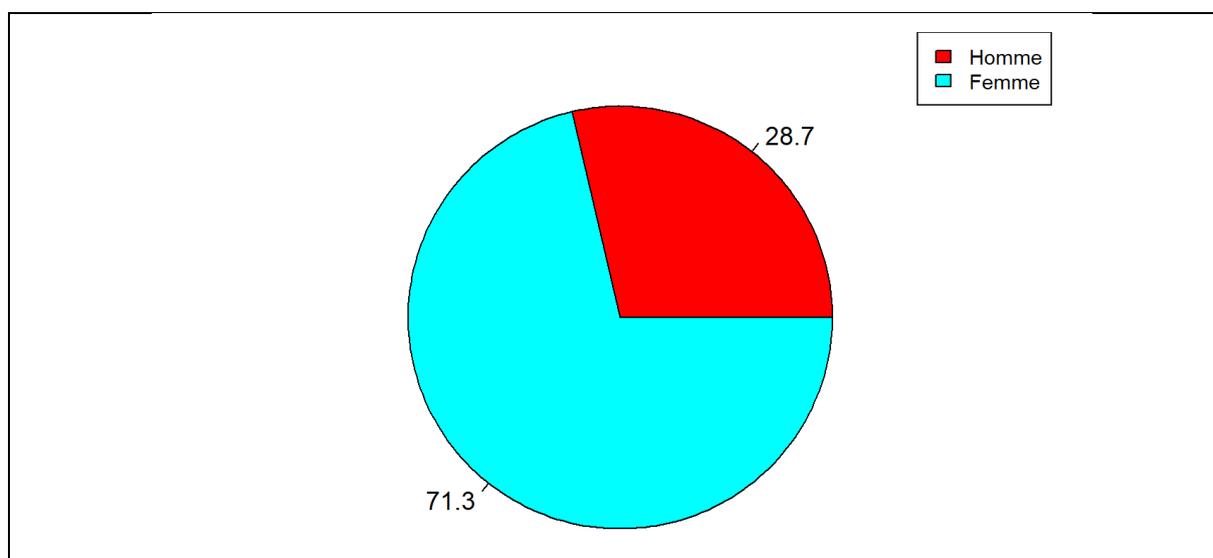


Figure 15 : Répartition des patients en fonction du sexe

Le sexe féminin était plus représenté soit 71,5% des patients

Tableau I : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

Tranches d'âge	Fréquence	Pourcentage
19-24 ans	4	3,1
25-30 ans	23	17,8
31-36 ans	25	19,4
37-42 ans	28	21,7
43-48 ans	20	15,5
49-54 ans	17	13,2
55-60 ans	8	6,2
61-66 ans	2	1,6
67-72 ans	2	1,6
Total	129	100,0

La tranche d'âge de 37-42 ans était majoritaire avec 21,7% des cas

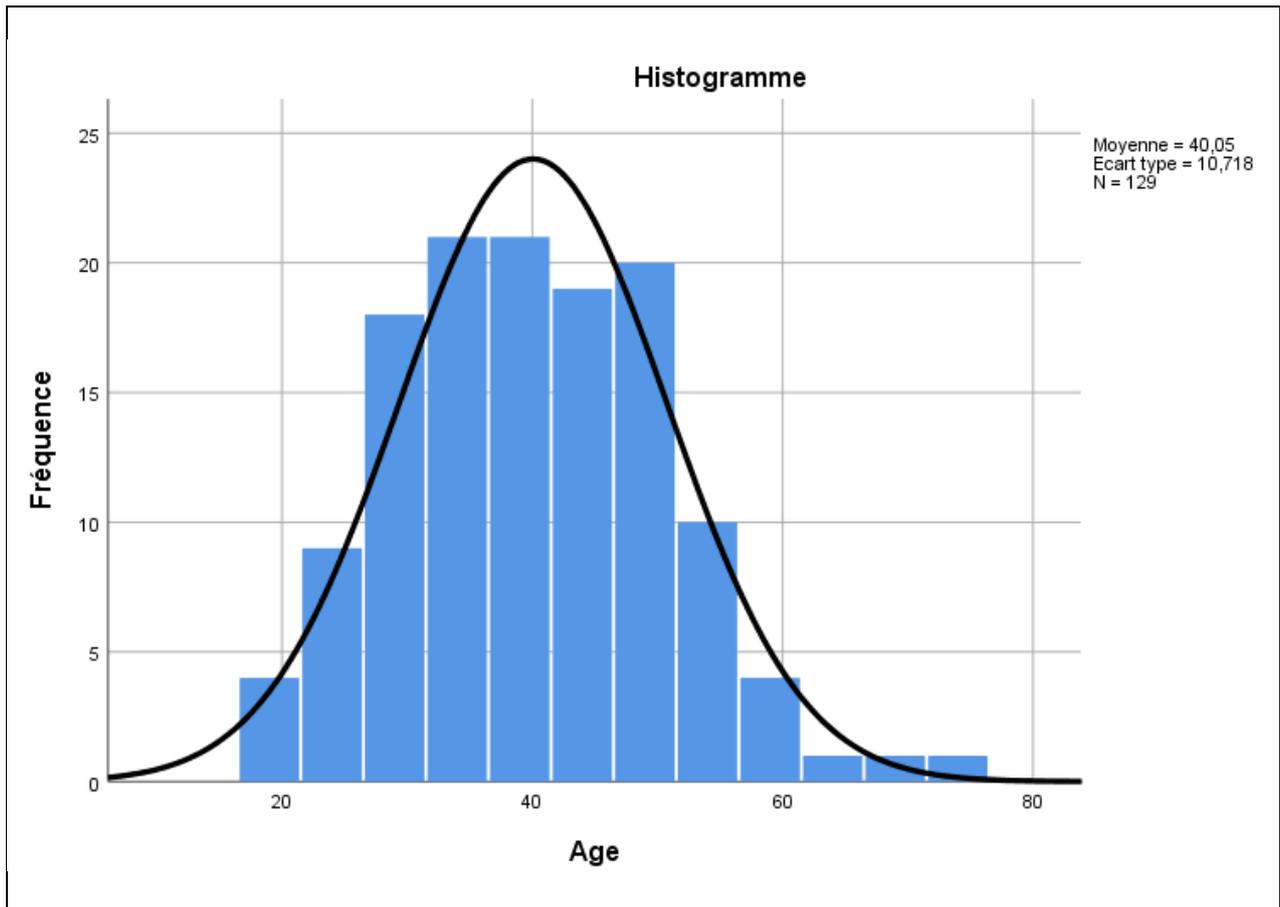


Figure 16 : Répartition en fonction de la moyenne d'âge

L'âge moyen des patients était de 40,05 ans \pm 10,71

Tableau II : Répartition des patients en fonction du service de provenance

Services	Fréquence	Pourcentage
Maladies infectieuses	85	65,9
Médecine interne	42	32,6
Pneumologie	2	1,6
Total	129	100,0

La majorité des patients 85% provenait du service des maladies infectieuses et tropicales

2. Profils thérapeutiques des patients

Tableau III : Répartition des patients en fonction des combinaisons dans les services
provenance

Combinaisons thérapeutiques	Services			Total
	Maladies infectieuses	Médecine interne	Pneumologie	
TDF+3TC+EFV	51 (60,7%)	32 (38,1%)	1 (1,2%)	84 (65,1%)
AZT+3TC+ATV	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,5%)
TDF+3TC+DRV+RAL/r	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,5%)
TDF+3TC+DTG	11 (64,7%)	5 (29,4%)	1 (5,9%)	17 (13,2%)
AZT+3TC+LPV/r	2 (50%)	2(50%)	0 (0%)	4 (3,1%)
AZT+3TC+NVP	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (5,4%)
TDF+3TC+ATV	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,5%)
ABC+3TC+LPV/r	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0%)	3 (2,3%)
FTC+TDF+EFV	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)
D4T+3TC+NVP	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (0,8%)
TDF+3TC+LPV/r	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	5 (3,9%)
AZT+3TC+EFV	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)
Total	85 (65,9%)	42 (32,6%)	2 (1,6%)	129 (100%)

La combinaison de molécules TDF+3TC+EFV était plus prescrite dans les services de maladies infectieuses (60,7%) et de Médecine interne (38,1%) suivie de TDF+3TC+DTG avec respectivement 64,7% et 29,3%

Tableau IV : Répartition des patients en fonction des schémas et des combinaisons

Combinaisons thérapeutiques	Schémas thérapeutiques (N=129)							
	2INTI+1INNTI		2INTI+1IP		2INTI+1INI		2INTI+1IP+1INI	
	N	%	N	%	N	%	N	%
TDF+3TC+EFV	84	65,1	0	0	0	0	0	0
AZT+3TC+ATV	0	0	2	1,6	0	0	0	0
TDF+3TC+DRV+RAL/r	0	0	0	0	0	0	2	1,6
TDF+3TC+DTG	0	0	0	0	17	13,2	0	0
AZT+3TC+LPV/r	0	0	4	3,1	0	0	0	0
AZT+3TC+NVP	7	5,4	0	0	0	0	0	0
TDF+3TC+ATV	0	0	2	1,6	0	0	0	0
ABC+3TC+LPV/r	0	0	3	2,3	0	0	0	0
FTC+TDF+EFV	1	0,8	0	0	0	0	0	0
D4T+3TC+NVP	1	0,8	0	0	0	0	0	0
TDF+3TC+LPV/r	0	0	5	3,9	0	0	0	0
AZT+3TC+EFV	1	0,8	0	0	0	0	0	0
	94	72,9	16	12,4	17	13,2	2	1,6
Total	Trithérapie = 127 (98,4%)				Quadrithérapie = 2 (1,6%)			

Le schéma 2INTI+1INNTI représentait 94% des schémas thérapeutiques dont la combinaison TDF+3TC+EFV était majoritaire soit 84% ; suivi du schéma 2INTI+1INI avec 13,2% dont la combinaison de molécules prédominante était TDF+3TC+DTG avec 13,2%

Tableau V : Répartition des patients traités en fonction des schémas thérapeutiques

Traitement	Schémas thérapeutiques							
	2INTI+1INNTI		2INTI+1IP		2INTI+1INI		2INTI+1IP+1INI	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Oui	94	72,9	16	12,4	17	13,2	2	1,6
Non	35	27,1	113	87,6	112	86,8	127	98,4
Total	129	100	129	100	129	100	129	100

Le schéma 2INTI+1INNTI était plus représenté (72,9%) avec une différence significative $p < 0,005$ comparé aux autres

3. Evolution de la virémie

Tableau VI : Evolution de la virémie qualitative en fonction de la durée du traitement

Virémie	Durée						P
	Initiation M0		Suivi M6		Suivi M12		
	N	%	N	%	N	%	
Indéetectable	15	11,6	73	56,6	116	89,9	< 0,005
Déetectable	114	88,3	56	43,4	13	10,1	
Total	129	100	129	100	129	100	

La fréquence des virémies indéetectables à M0, M6 et M12 était respectivement 11,6%, 56,6% et 89,9%. Il y avait un lien statistiquement significatif entre la durée du traitement et l'indéetectabilité de la virémie (Virémie indéetectable de M0 à (M6, M12) : $p < 0,005$, et Virémie indéetectable M6 à M12 : $p=0,0017$ ($< 0,005$))

Tableau VII : Moyenne et médiane de la virémie en fonction de la durée du traitement

Virémie Copies/ml	Durée			P
	Initiation M0	Suivi M6	Suivi M12	
Moyenne	681315,65	48520,67	5742,36	< 0,005
(Écart-type)	±1616908,484	±189684,163	±35756,883	
Médiane	87640,00	40,00	40,00	
(Extrêmes)	(40, 10000000)	(40, 1478109)	(40, 352693)	

Les moyennes des virémies de M0 à M6 puis M12 ont progressivement diminué de façon significative ($p < 0,005$) dans le temps avec respectivement 681315,65 copies/ml $\pm 1616908,484$, 48520,67 copies/ml $\pm 189684,163$, 5742,36 copies/ml $\pm 35756,883$. A M6 et M12 les médianes des virémies étaient de 40 copies/ml

4. Facteurs associés à l'indéfectabilité

Tableau VIII : Répartition des virémies indétectables en fonction du sexe et l'âge

Variables sociodémographiques	Virémies indétectables						P	
	M0	(%)	M6	(%)	M12	(%)		
Sexe, n (%)	Masculin	3	(8,1)	20	(54,1)	35	(94,6)	< 0,005
	Féminin	12	(13,0)	53	(57,6)	81	(88,0)	< 0,005
Age	Moyenne	47,6 \pm 9,58		41,21 \pm 10,89		41,09 \pm 10,69		> 0,005

Les fréquences des virémies indétectables de M0 à M6 puis à M12 étaient significatives ($p < 0,005$) dans les deux sexes avec respectivement 8,1%, 54,1% et 94,6% chez les hommes et 13,0%, 57,6% et 88,0% chez les femmes. Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre le sexe et la virémie (T-test : $p = 0.157$); de même qu'entre les moyennes d'âge de 47,6 ans $\pm 9,58$ à M0, de 41,21 ans $\pm 10,89$ à M6 et de 41,09 $\pm 10,69$ à M12 et la virémie (Age et virémie indétectable de M0 vs M6 : $p = 0.4581$; de M0 à M12 : $p = 0.4581$; de M6 à M12 : $p = 1$)

Tableau IX : Répartition des virémies indétectables en fonction des schémas thérapeutiques

Schémas thérapeutiques	Virémies indétectables						P
	M0		M6		M12		
	N	%	N	%	N	%	
2INTI+1INNTI (n=94)	10	10,6	52	55,3	86	91,5	< 0,05
2INTI+1IP (n=16)	2	12,5	7	43,8	15	93,6	< 0,05
2INTI+1INI (n=17)	2	11,8	14	82,4	15	88,2	< 0,05
2INTI+1INI+1IP (n=2)	1	5,0	0	0	0	0	0.3173

Les schémas 2INTI+1INNTI et 2INTI+1IP avaient permis d'obtenir de façon significative ($p < 0,05$) des virémies indétectables de M0 à M6 puis M12 et de M6 à M12 dans les fréquences respectives de 10,6% ; 55,3% ; 91,5% puis 12,5% et 43,8% et 93,6%. Quant au schéma 2INTI+1INI de M0 (11,8%) à M6 (82,4%) et M12 (88,2%) les différences étaient significatives ($p < 0,05$)

Tableau X : Répartition des virémies indétectables en fonction des combinaisons thérapeutiques

Combinaisons thérapeutiques	Virémies indétectables						P
	M0		M6		M12		
	N	%	N	%	N	%	
TDF+3TC+EFV (n=84)	9	10,7	47	55,9	79	94,0	< 0,05
TDF+3TC+DTG (n=17)	2	11,7	14	82,3	15	88,2	< 0,05
Autres (n=28)	4	14,3	12	42,8	12	42,8	

De M0 à M6 et M12 l'évolution des virémies indétectables était significative ($p < 0,05$) avec la combinaison TDF+3TC+EFV. S'agissant de TDF+3TC+DTG la fréquence d'indétectabilité était de significative ($p < 0,05$) de M0 (11,8%) à M6 (82,3)

IV. DISCUSSION

Cette investigation descriptive sur l'évolution de la virémie chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine a été effectuée chez 129 patients.

Des diminutions importantes de charges virales ont été observées chez la majorité de nos patients. Nous n'avons pas pu mettre en évidence l'influence des facteurs comme le sexe et l'âge sur les virémies bien que les femmes et les jeunes prédominaient dans notre étude.

La suppression des virémies a été progressive pour la majorité de nos patients quel que soit le schéma thérapeutique.

Les travaux sur le suivi thérapeutique des patients infectés par VIH sous antirétroviraux sont nombreux dans la littérature certes, mais il serait d'une contribution majeure d'apprécier le rôle des schémas et des combinaisons thérapeutiques avec un intérêt particulier sur deux aspects qui demeurent peu explorés dans notre contexte, à savoir : l'évaluation de la quadrithérapie et le niveau de prescription des lignes thérapeutiques basées sur le dolutégravir

Cette insuffisance en plus des données à actualiser justifie notre travail dont les résultats pourraient servir à enrichir la littérature mais aussi à aider à concevoir un protocole de recherche plus avancé sur la thérapeutique d'un virus à forte diversité génétique.

1. Méthodologie :

La force essentielle de notre étude résidait dans la rigueur des investigations qui se sont déroulées dans un CHU, avec une réelle capacité de collaboration dans la prise en charge pluridisciplinaire du VIH, et doté d'un centre d'excellence dans la prise en charge adultes. Il y dispose d'un laboratoire polyvalent avec une Unité de Biologie moléculaire de niveau 2 de sécurité pour la quantification de l'ADN proviral.

Les équipements et les réactifs utilisés répondent également à des normes et un mode opératoire standardisé (SOP).

Cependant la taille de l'échantillon, certes suffisant aurait mieux gagné à s'élargir. Nous étions malheureusement tenus par le temps et les ruptures de réactifs et consommables. Il nous semble en conséquence nécessaire qu'une étude de plus grande envergure soit entreprise pour mieux étayer les résultats de notre étude préliminaire

Au cours de cette étude nous avons parfaitement traité (aliquoter) avant les 2 heures tous

les prélèvements dont la charge virale était différée, garantie nécessaire pour éviter les pertes en matériels génétiques.

2. Résultats analytiques

Caractéristiques sociodémographiques

Le sexe

Dans notre travail, le sexe féminin était prédominant avec 71,3% contre 28,7% pour les hommes avec un sex-ratio (H/F) de 0,40. Les mêmes observations ont été faites par Dayoko au Mali [92] avec un échantillon constitué de 244 femmes (60,8%) et 157 hommes (39,2%) soit un sex-ratio = 0,64 et Kamissoko [93] qui avait trouvé 45 femmes soit 67,2% contre 22 hommes soit 32,8% avec un sexe ratio de 2,04 en faveur des femmes. Dans le contexte africain cette situation pourrait être attribuée à la polygamie et à la fréquence de la transmission hétérosexuelle. Un autre facteur est la vulnérabilité des femmes sur le plan biologique avec une surface de contact plus étendue et un temps plus long. De même, la vulnérabilité socioéconomique des femmes les expose beaucoup plus au risque sexuel de transmission.

D'autres travaux ont révélé des résultats différents avec une majorité 67% d'hommes dans leurs études [94]. Cette prévalence élevée chez les hommes dans les pays du nord pourrait s'expliquer par le rôle de l'homosexualité et par l'usage des drogues par voies injectables [93]

En Ethiopie, Habtegiorgis et *al.* [95] ont noté une prédominance du sexe masculin avec 69,7%. Cependant, cette prédominance peut s'expliquer par le fait qu'au début de l'épidémie, le sexe ratio était fortement en faveur des hommes mais actuellement, une inversion des tendances est notée partout en Afrique [96, 97].

L'âge

L'âge moyen des patients était de 40, 05 ±10,71ans avec des extrêmes de 19 et 72 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 37-42 ans.

Les tranches d'âge (25-34 ans) et (35 -44ans) représentaient respectivement 33.3%, 35% [98] Ces résultats sont proches d'autres études réalisées au Mali [99, 100] et à Cotonou [101] qui notaient une moyenne d'âge de 38 ans et 41 ans. Nos résultats sont différents de ceux de Doumbia [102] qui révèle la tranche d'âge de 20-29 la plus représentée avec 34,4%. Les différences pourraient s'expliquer par la taille de nos échantillons plus grande et par la période des études assez distancée l'une par rapport à l'autre.

De façon générale nous observons dans toutes les études que c'est la population active, adolescent et adulte comprise entre 20 et 45 ans seraient plus touchés par cette maladie. Cette observation concorde avec celle de l'étude de Samaké [108].

Service

Le service le plus représenté était les maladies infectieuses avec 65,9% suivi de la médecine interne 32,6% puis de la pneumologie 1,6%. Nos résultats vont dans le même sens que ceux de Sidibé [103] qui a observé que 62,5% étaient issus des services de Maladie infectieuses tropicales, 36,5% de la Médecine Interne. En outre les sites de prise en charge du VIH au CHU du Point G sont les services de Médecine interne et de Maladies infectieuses et tropicales ; le dernier étant un centre d'excellence pour la prise en charge du VIH chez les adultes

Profils thérapeutiques des patients

La combinaison de molécules la plus fréquente dans les prescriptions des deux principaux sites de prises en charge était TDF+3TC+EFV avec 60,7% pour le service de Maladies infectieuses et 38,1% pour la Médecine interne. Quant à la combinaison TDF+3TC+DTG elle était de 64,7%, 29,4% et 5,9% respectivement pour les services de Maladies infectieuses, de Médecine et de la Pneumologie. Ceci se confirme par les observations faites concernant la fréquence des patients dans ces services.

L'utilisation du schéma 2INTI+1INNTI était très significative dans notre étude avec 72,9% ($p < 0,005$). Ce constat se confirme dans d'autres travaux notamment Doumbia [102] avec 93,7% et Sitana [103] avec 88,5%. Les autres associations par ordre de fréquence décroissant étaient 13,2% pour 2INNTI+1INI, les 2INNTI+1IP représentait 12,4%, et 1,6% pour 2INTI+1IP+1INI. Ces observations sont différentes des celles faites par Karakodjo [104] qui plaçait l'association 2INTI+1IP comme le schéma le plus prescrit après les 2INTI+1INNTI. La place attribuée au schéma 2INNTI+1INI dans notre étude comparativement aux précédentes serait due à l'introduction du Dolutégravir dans la 1^{ère} ligne de la prise en charge du VIH au Mali [105] et la transition vers cette molécule, inhibiteur d'intégrase qui apparaît aujourd'hui comme essentielle dans le succès thérapeutique, s'inscrivant dans l'atteinte des objectifs 95*95*95

La fréquence relativement faible de l'association 2INNTI +1IP est due au fait que ce schéma est une prescription de 2^e intention du VIH1, recommandée en cas d'échec de la 1^{ère} ligne ou en cas d'infection ou de coïnfection avec le VIH-2 [105]. Nous avons trouvé une quadrithérapie dans 1,6% des cas. Il s'agissait un schéma en expérimentation, mais l'avènement d'autres

molécules renforçant trithérapie a fait abandonner ce schéma. Les autres schémas étaient des schémas de substitution au Mali. A l'instar d'autres études [106, 107, 108], nous avons trouvé une nette prédominance de la trithérapie avec 98,4%

Evolution de la virémie

Dans notre étude, l'indélectabilité de la charge virale a évolué de façon significative ($p < 0,005$) de M0 à M6 et M6 à M12 avec respectivement 11,6%, 56,6% et 89,9%. A six mois de traitement plus de 50% de nos patients avaient supprimé leur virémie comme le montre aussi l'étude d'Abdelli [109]. L'évolution de la charge virale bien que significative dans notre travail, ne s'inscrivait pas pour tous nos patients dans l'objectif du traitement antirétroviral initial qui est de réduire la charge virale plasmatique afin de la rendre indélectable à 6 mois par des techniques actuelles dont les seuils varient de 20 à 50 copies/ml [110]. Quant à la charge virale la moyenne qui était à $681315,65 \pm 1616908,484$ à M0, $48520,67 \pm 189684,163$ à M6 et à $5742,36 \pm 35756,883$ à M12 avec une différence significative de M0 à M6 puis M12. La virémie moyenne de nos patients à M6 dans notre étude était inférieure à celle d'Abelli entre avec 156 387 (copies /ml) [109]. Un aspect essentiel réside dans le fait que les médianes des virémies à M6 et à M12 étaient de 40 copies/ μ l, ce qui permet de constater que majoritairement les patients avaient supprimé leur charge virale bien qu'à M12 la moyenne et la virémie extrême pourraient laisser penser à un possible échec chez certains de nos patients.

Facteurs d'indélectabilité

La fréquence d'indélectabilité des patients a augmenté de façon significative ($p < 0,005$) aussi bien chez les hommes de M0 (8,1%) à M6 (54,1%) et M12 (94,6) et de M6 à M12 que chez les femmes de M0 à M6 et M12 et de M6 à M12 avec respectivement 13,0%, 57,6% et 88,0%. Cependant la différence d'évolution de la virémie entre les deux sexes n'était pas significative ($p=0,157$).

Nous constatons qu'à M6, 56,6% de nos patients suivis avaient déjà supprimé leur virémie (73/129). Ce résultat se rapproche de celui d'Abdelli qui trouvait 59% des patients indélectables à 6 mois de traitement [109]

L'âge également n'avait pas une influence significative sur l'évolution des virémies. Toutefois les fréquences d'indélectabilité des virémies de M0 à M6 et M12 ont augmentée dans les deux sexes tout comme dans l'étude de Sanogo [98]

Dans notre étude l'utilisation des schémas 2INTI+1INNTI, 2INTI+1 IP et 2INTI+1INI ont augmenté les virémies indétectables de façon significative de M0 à M6 puis M12 avec respectivement 10,6%, 55,3%, 91,5%; 12,5%, 43,8% 93,6% et 11,8%, 82,4% 88,2%. Les fréquences de suppressions sous 2INTI+Le INNTI à M6 et M12 évoluent dans le même sens sont que les 77,1% de suppression à M6 et M12 observés par Sanogo [98]. Le schéma 2INTI+1INNTI est largement utilisé [102, 103, 111], ce qui pourrait expliquer la fréquence élevée de virémies indétectables sous cette ligne thérapeutique. Il faut noter que la combinaison 2INTI+1INNTI était le schéma préférentiel du traitement antirétroviral au Mali. Quant aux protocoles 2INTI+1IP sa prescription relativement faible (16/129) serait attribuée à un usage de substitution de schéma préférentiel en cas d'échec ou de VIH-2 [105] dont la prévalence demeure faible soit 2% dans l'étude de Ba [111]. La Quadrithérapie peu fréquente dans cette étude (2/129) en raison du nombre important de comprimés à prendre et de son efficacité thérapeutique superposable à la trithérapie a été vite abandonnée.

Les fréquences des virémies indétectables de M0 à M6 puis à M12 ont été significative ($p < 0,005$) avec respectivement de 10,7%, 55,9% puis 94,0% pour TDF+3TC+EFV et 11,7%, 82,3%, puis 88,2% pour TDF+3TC+DTG. La combinaison majoritaire TDF+3TC+EFV avec 55,9% de virémie indétectable à M6 chez nos patients, est supérieur à celui de Dolo [13] qui a obtenu 30,6% pour la même durée de traitement. Bien que les fréquences fussent différentes il faut constater que les virémies ont évolué dans la même logique que les résultats de Dokekias [11] et bien d'autres auteurs [112, 113]. Nos résultats montrent aussi que la fréquence de la virémie dès M6 sous la combinaison TDF+3TC+DTG était de 82,3% supérieure à 55,9% observée avec la combinaison TDF+3TC+EFV. Ainsi cette combinaison avec le dolutégravir contribuerait à contrôler de façon rapide la virémie des patients infectés par le VIH.

CONCLUSION

Il s'agissait d'une investigation descriptive concernant 129 sujets sous chimiothérapie antirétrovirale suivi pendant 1 an au CHU du Point G. Le but de ce travail était d'apprécier l'évolution de la virémie des patients sous chimiothérapie et l'impact des choix thérapeutiques dans le temps. Au terme de notre travail il ressort que :

La majorité de nos patients sous chimiothérapie avait supprimé leur virémie entre M6 et M12.

La charge virale moyenne de nos patients a diminué de façon significative ($p < 0,005$) de M0 (681315,65 copies/ml \pm 1616908,484) à M12 (5742,36 copies/ml \pm 35756,883 de même que la charge virale médiane entre M0 (87640,00 copies/ml (40, 1000000)) et M12 avec 40 copies/ml (40, 352693)

Les schémas les plus rencontrés dans notre étude étaient 2INTI+1INNTI avec 94% suivi 2INTI+1INI qui représentait 17% avec respectivement comme combinaisons les plus rencontrés TDF+3TC+EFV (65,1%) et TDF+3TC+DTG (13,2%).

Les normes et protocoles de prise en charge recommandent plus de patients sur cette dernière combinaison. Cependant la transition vers le dolutégravir (TDF+ 3TC+DTG) demeure relativement faible. Ainsi d'autres études similaires doivent être menées pour mieux évaluer la prescription du dolutégravir, mais aussi la réussite thérapeutique avec cette molécule dans le contexte malien.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

Au Haut Conseil National de Lutte contre le Sida (HCNLS)

- Assurer l'approvisionnement et la disponibilité permanent des réactifs et consommables de charge virale
- Renforcer le suivi et la maintenance des équipements de charge virale

A l'hôpital du Point G

- Renforcer le laboratoire en personnel et équipement afin de lui permettre d'assurer un meilleur suivi biologique des patients vivant avec le VIH.
- Reprendre l'étude sur un échantillon de taille plus grande

Aux personnels soignants

- Tenir les dossiers des patients à jour avec toutes les informations nécessaires pour leur suivi.
- Renforcer la mise sous dolutégravir des PVVIH

REFERENCES

- [1] BARRE-SINOUSSE, F and al. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 868-871
- [2] CHARPENTIER, C., DAMOND, F., BRUN-VEZINET, F. DESCAMPS, D. (2011). Virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Maladies infectieuses*, 8, 050-B-015.
- [3] ONU/SIDA. Fiche d'information. Journée mondiale du sida 2021 Statistiques mondiales sur le VIH. [En ligne]. [Consulté le 18 avril 2022]. Disponible sur : https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf
- [4] SYLLA M. Situation du VIH au Mali : Progrès et défis. Atelier post-aids 2018 Ghana 12-13 mai 2019
- [5] Issaa Illiassa SIDIBE. Thèse Médecine. Evaluation du niveau de l'observance au traitement ARV chez les enfants a l'hopital de Sikasso.
- [6] J .P-CASSUTO/A .PESCE - J.F QUARANTA. Sida et infection par le VIH- 3eme édition – Masson ; P- 23-31
- [7] KOUMARE AK., BAKAYOKO I., DIAWARA A., TRAORE AC, DIAKITE BD., Evaluation de l'initiative Malienne d'accès aux antirétroviraux octobre 2005. 384p.
- [8] PATERSON DL, SWINDELLS S, MOHR J, and al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30
- [9] YENI P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Edition spéciale « AIDS 2010 (Vienne, 18-23 juillet 2010 ». Paris : *Flammarion Médecine Science*, 2010 : 418p.
- [10] OMS. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent : Recommandations pour une approche santé publique- Mise à jour 2010. [Consulté le 29/09/2010 à 13 :00]. http://www.who.int/entity/hiv/pub/arv/rapid_advice_art_fr.pdf
- [11] DOKEKIAS AE, GALIBA FO, BOKILO AD, NTSIMBA P, NTSOU MB, MALANDA F, and al. Evaluation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the department of Hematology, University Hospital of Brazzaville, Congo. *Bull Soc Pathol Exot* 2008; 101: 109-12.
- [12] KIERTIBURANAKUL S, KHONGNORASAT S, RATTANASIRI S, SUNGKANUPARPH S. Efficacy of a generic fixed-dose combination of Stavudine, Lamivudine and Nevirapine (GPO-VIR) in Thai HIV infected patients. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 237-43.
- [13] MARIAM DOLO. Evolution de la charge virale plasmatique et du taux de lymphocyte TCD4 chez une cohorte de 930 patients sous ARV suivis sur 18 mois au laboratoire Privé ALGI à Bamako (Mali). Thèse Pharm 2011. 126p

- [14] LECLERCQ P, ROUDIERE L, VIARD JP. Complications graves des traitements antiretroviraux. Paris Reanimation 2004 ; 13 : 238-248.
- [15] ISCHRIVE, SSPARFE L, BALLEREAU F. Les médicaments du SIDA. Paris : Marketing SA, 1995 ; 124p.
- [16] HIRSCH MS, CONWAY B, D'AQUILA RT. Antiretroviral drug resistance testing in HIV infection of adults: implications for clinical management. JAMA 1998 ; 279 ; 1984- 91.
- [17] SAMAKE S, TRAORE SM, BA S, DEMBELE E, DIOP M, MARIKO S et al. : Enquête Démographique de la Santé Mali-IV, EDS- M IV. 2007 ; Bamako, 410p. Consultable à l'URL : <https://www.cspro.org/pubs/pdf/FR199/FR199.pdf>
- [18] PICHARD E, GUINDO A, GROSSETETE G, FOFANA Y, MAIGA YI, KOUMARE B et al.: L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au Mali. Med Trop. 1988 ; 48 :345-349
- [19] CELLULE DE COORDINATION DU COMITE SECTORIEL DE LUTTE CONTRE LE SIDA. Normes et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA » du Mali juillet 2016 : p197
- [20] CAMPION SL, BRODIE TM, FISCHER W, KORBER BT, ROSSETTI A, GOONETILLEKE N, and al. 2014. Proteome-wide analysis of HIV-specific naive and memory CD4(+) T cells in unexposed blood donors. J Exp Med 211:1273-1280.
- [21] CROWELL TA, HATANO H. 2015. Clinical outcomes and antiretroviral therapy in 'elite' controllers: a review of the literature. J Virus Erad 1:72-77.
- [22] PORICHIS F, KWON DS, ZUPKOSKY J, TIGHE DP, MCMULLEN A, BROCKMAN MA, and al. 2011. Responsiveness of HIV-specific CD4 T cells to PD-1 blockade. Blood 118:965-974.
- [23] 15. BORITZ E, PALMER BE, WILSON CC. 2004. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific CD4+ T cells that proliferate in vitro detected in samples from most viremic subjects and inversely associated with plasma HIV-1 levels. J Virol 78:12638-12646.
- [24] FURMAN D, JOJIC V, SHARMA S, SHEN-ORR SS, ANGEL CJ, ONENGUT-GUMUSCU S and al. 2015. Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza. Sci Transl Med 7:281ra243.
- [25] WILLIAMS WB, LIAO HX, MOODY MA, KEPLER TB, ALAM SM and al. 2015. HIV-1 VACCINES. Diversion of HIV-1 vaccine-induced immunity by gp41-microbiota cross-reactive antibodies. Science 349:aab1253.
- [26] GRAY GE, LAHER F, LAZARUS E, ENSOLI B, COREY L. 2016. Approaches to preventative and therapeutic HIV vaccines. Curr Opin Virol 17:104-109.

- [27] GOMEZ CE, PERDIGUERO B, GARCIA-ARRIAZA J, CEPEDA V, SANCHEZ-SORZANO CO, MOTHE B. and al. 2015. A Phase I Randomized Therapeutic MVA-B Vaccination Improves the Magnitude and Quality of the T Cell Immune Responses in HIV-1-Infected Subjects on HAART. *PLoS One* 10:e0141456.
- [28] BUGGERT M, NORSTROM MM, CZARNECKI C, TUPIN E, LUO M, GYLLENSTEN KAND AL. 2012. Characterization of HIV-specific CD4+ T cell responses against peptides selected with broad population and pathogen coverage. *PLoS One* 7:e39874.
- [29] RERKS-NGARM S, PITISUTTITHUM P, NITAYAPHAN S, KAEWKUNGWAL J, CHIU J, PARIS R. and al. 2009. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 361:2209-2220.
- [30] LUBONG SABADO R, KAVANAGH DG, KAUFMANN DE, FRU K, BABCOCK E, ROSENBERG E. and al. 2009. In vitro priming recapitulates in vivo HIV-1 specific T cell responses, revealing rapid loss of virus reactive CD4 T cells in acute HIV-1 infection. *PLoS One* 4:e4256
- [31] DE GROOT AS, MARCON L, BISHOP EA, RIVERA D, KUTZLER M, WEINER DB and al. 2005. HIV vaccine development by computer assisted design: the GAIA vaccine. *Vaccine* 23:2136-2148.
- [32] KIRCHHOFF, F. (2014). HIV Life Cycle: Overview. In T. J. Hope, M. Stevenson et D. Richman (Eds.), *Encyclopedia of AIDS*, (pp. 1-9): Springer New York
- [33] LEMAHIEU JC. et DECOSTER A., 2006. VIH. FLM, P.1. (<http://anne.decoستر.free.fr/d1viro/vtelecchar/vpoly/hiv05.pdf>)
- [34] ROQUEBERT, F. DAMOND, F. BRUN-VEZINET AND D. DESCAMPS, 2009. Diversité génétique des VIH et ses conséquences. *Pathologie Biologie*. 57 (2) : 142-148.
- [35] KABORE I. Suivi de l'évolution des paramètres biologiques chez les patients séropositifs VIH traités au centre de recherche biomoléculaire Pietro Annigoni (CERBA) et au Centre Médical Saint Camille (CMSC) de Ouagadougou. Mémoire DEA Biochimie/Biologie Moléculaire UFR-SVT de Université de Ouagadougou, Burkina Faso 2010 62p
- [36] REVILLARD J. P., ASSOCIATION DES ENSEIGNANTS D'IMMUNOLOGIE DES UNIVERSITÉS DE LANGUE FRANÇAISE (ASSIM), 2001. Immunologie. Edition 4. *De Boeck Université*. ISBN 2804138054. 600 pp.
- [37] KIM B. C., JU MK, DAN-CHIN-YU A., SOMMER P., 2009. Quantitative Detection of HIV-1 Particles Using HIV-1 Neutralizing Antibody-Conjugated Beads. *Analytical Chemistry*. 81 (6): 2388–2393.
- [38] HURAUX J. M., 2007. Virologie. Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE. Université Paris-VI.
- [39] CYCLE DE REPLICATION DU VIH. Consulté le 25/05/2023 Consultable à l'URL : <http://anne.decoستر.free.fr/d1viro/vretrov0.html>

[40] PLANTIER J.-C., SIMON F 2002. Diagnostic sérologique des infections à VIH. Développement et Santé. n°162.

41 CALVEZ V., GAUTHERET-DEJEAN A., MARCELIN A.-G. Virologie médicale et infection VIH. In: GIRARD P.-M., KATLAMA C., PIALOUX G. VIH.7e ed. Doin, 2007, 11-22.

[42] HAL. Le virus de l'immunodéficience humaine et ses traitements : Evaluation des connaissances des pharmaciens d'officine de Lorraine Anne-Laure Marchandot : hal-01739109 <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739109> Submitted on 20 Mar 2018. 149p

[43] RESEAU VIH. Diagnostic sérologique: les tests de dépistage indirects. (Réseau VIH, Revi- hop 06, 2005)

[44] KLATZMANN D. BARRE SINOUSI F. NUGEYRE M.T. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus for helper-inducer T lymphocytes. *Science*, 1984; 225, 59-63.

[45] POMERANTZ RJ, HORN DL: Twenty years of therapy for HIV-1 infection. *Nature medicine* 2003, 9:867-873.

[46] MORGAN D, MAHE C, MAYANJA B, OKONGO JM, LUBEGA R, WHITWORTH JA: HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *Aids* 2002, 16:597-603.

[47] DE CLERCQ E: HIV resistance to reverse transcriptase inhibitors. *Biochemical pharmacology* 1994, 47:155-169.

[48] MELLORS JW, RINALDO CR, JR., GUPTA P, WHITE RM, TODD JA, KINGSLEY LA: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996, 272:1167-1170.

[49] O'BRIEN TR, BLATTNER WA, WATERS D, EYSTER E, HILGARTNER MW, COHEN AR, and al: Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1996, 276:105-110.

[50] SIERRA S, KUPFER B, KAISER R: Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2005, 34:233-244.

[51] POHLMANN S, DOMS RW: Evaluation of current approaches to inhibit HIV entry. *Current drug targets Infectious disorders* 2002, 2:9-16.

[52] MARKOWITZ M, NGUYEN BY, GOTUZZO E, MENDO F, RATANASUWAN W, KOVACS C and al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2007, 46:125-133.

- [53] PALELLA FJ, JR., DELANEY KM, MOORMAN AC, LOVELESS MO, FUHRER J, SATTEN GA and al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1998, 338:853-860.
- [54] SLUIS-CREMER N, ARION D, PARNIAK MA. Molecular mechanisms of HIV-1 resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2000, 57:1408-1422.
- [55] DE CLERCQ E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *International journal of antimicrobial agents* 2009, 33:307-320.
- [56] MEWSHAW JP, MYRICK FT, WAKEFIELD DA, HOOPER BJ, HARRIS JL, MCCREEDY B and al. Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug diaminopurine dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2002, 29:11-20.
- [57] ESNOUF R, REN J, ROSS C, JONES Y, STAMMERS D, STUART D. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Nature structural biology* 1995, 2:303-308.
- [58] YENI P, LAMARCA A, BERGER D, CIMOCH P, LAZZARIN A, SALVATO P and al: Antiviral activity and safety of aplaviroc, a CCR5 antagonist, in combination with lopinavir/ritonavir in HIV-infected, therapy-naive patients: results of the EPIC study (CCR100136). *HIV medicine* 2009, 10:116-124.
- [59] TROTTIER B, WALMSLEY S, REYNES J, PILIERO P, O'HEARN M, NELSON M and al: Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1- infected adults over 48 weeks. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2005, 40:413-421.
- [60] SIERRA-MADERO J, DI PERRI G, WOOD R, SAAG M, FRANK I, CRAIG C and al: Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV clinical trials* 2010, 11:125-132.
- [61] CAMMACK N. The potential for HIV fusion inhibition. *Current opinion in infectious diseases* 2001, 14:13-16.
- [62] ENGELMAN A, ENGLUND G, ORENSTEIN JM, MARTIN MA, CRAIGIE R: Multiple effects of mutations in human immunodeficiency virus type 1 integrase on viral replication. *Journal of virology* 1995, 69:2729-2736.
- [63] AO Z, FOWKE KR, COHEN EA, YAO X. Contribution of the C-terminal tri-lysine regions of human immunodeficiency virus type 1 integrase for efficient reverse transcription and viral DNA nuclear import. *Retrovirology* 2005, 2:62.
- [64] FREED EO. HIV-1 replication. *Somatic cell and molecular genetics* 2001, 26:13-33.

- [65] WU X, LIU H, XIAO H, CONWAY JA, HEHL E, KALPANA GV and al. Human immunodeficiency virus type 1 integrase protein promotes reverse transcription through specific interactions with the nucleoprotein reverse transcription complex. *Journal of virology* 1999, 73:2126-2135.
- [66] IKEDA T, NISHITSUJI H, ZHOU X, NARA N, OHASHI T, KANNAGI M and al. Evaluation of the functional involvement of human immunodeficiency virus type 1 integrase in nuclear import of viral cDNA during acute infection. *Journal of virology* 2004, 78 :11563-11573.
- [67] ENGELMAN A, CHEREPANOV P. The lentiviral integrase binding protein LEDGF/p75 and HIV-1 replication. *PLoS pathogens* 2008, 4:e1000046.
- [68] HINDMARSH P, RIDKY T, REEVES R, ANDRAKE M, SKALKA AM, LEIS J. HMG protein family members stimulate human immunodeficiency virus type 1 and avian sarcoma virus concerted DNA integration in vitro. *Journal of virology* 1999, 73:2994-3003.
- [69] POMMIER Y, JOHNSON AA, MARCHAND C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nature reviews Drug discovery* 2005, 4:236-248.
- [70] Lataillade M, Kozal MJ: The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS patient care and STDs* 2006, 20:489-501.
- [71] MORLAT P. Prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. In *Book Prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts* (Editor ed.^eds.). pp. 476. City; 2013:476.
- [72] BONNENFANT S, THOMAS CM, VITA C, SUBRA F, DEPRez E, ZOUHIRI F and al. Styrylquinolines, integrase inhibitors acting prior to integration: a new mechanism of action for anti-integrase agents. *Journal of virology* 2004, 78:5728-5736.
- [73] PANNECOUQUE C, PLUYMERS W, VAN MAELE B, TETZ V, CHEREPANOV P, DE CLERCQ E and al. New class of HIV integrase inhibitors that block viral replication in cell culture. *Current biology : CB* 2002, 12:1169-1177.
- [74] GOLDGUR Y, CRAIGIE R, COHEN GH, FUJIWARA T, YOSHINAGA T, FUJISHITA T and al. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: a platform for antiviral drug design. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999, 96:13040-13043.
- [75] HAZUDA DJ, FELOCK P, WITMER M, WOLFE A, STILLMOCK K, GROBLER JA and al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 2000, 287:646- 650.
- [76] ZHUANG L, WAI JS, EMBREY MW, FISHER TE, EGBERTSON MS, PAYNE LS and al: Design and synthesis of 8-hydroxy-[1,6] naphthyridines as novel inhibitors of HIV-1 integrase in vitro and in infected cells. *Journal of medicinal chemistry* 2003, 46:453-456.
- [77] DE JESUS E, BERGER D, MARKOWITZ M, COHEN C, HAWKINS T, RUANE P and al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-

9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2006, 43:1-5.

[78] MARKOWITZ M, MORALES-RAMIREZ JO, NGUYEN BY, KOVACS CM, STEIGBIGEL RT, COOPER DA and al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2006, 43:509-515.

[79] SATO M, MOTOMURA T, ARAMAKI H, MATSUDA T, YAMASHITA M, ITO Y and al: Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *Journal of medicinal chemistry* 2006, 49:1506- 1508.

[80] STEIGBIGEL RT, COOPER DA, KUMAR PN, ERON JE, SCHECHTER M, MARKOWITZ M and al: Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *The New England journal of medicine* 2008, 359:339-354.

[81] KATLAMA, C. ET GHOSN, J. (2012). Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Maladies infectieuses*, 9(4), 1-12.

[82] EL HENTATI, F.-Z., IOBAGIU, C. AND LAMBERT, C. (2009). Cytométrie et ses applications en immunologie clinique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009(410), 23-32.

[83] HOCINI, H. ET ANDREOLETTI, L. (2009). Méthodes d'analyse et de suivi de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009 (417), 39- 48.

[84] MARCELIN, A. G. (2008). 2 - Comment Faire le Diagnostic de L'infection par le VIH? In C. K.Ghosn (Ed.), *VIH et sida (2e édition)*, (pp. 8-15). Paris: Elsevier Masson.

[85] KLIMKAIT, T. (2008). Tests VIH. *NOVA - Forum Med Suisse*, 8(15), 279-281.

[86] DOMINIQUE, V. AND BEATRICE, P. (2002). Analyse des acides nucléiques. *Techniques de l'ingénieur Analyse et mesure en biotechnologie, base documentaire : TIB160DUO* (ref. article : p3315).

[87] AMEZIANE, N. ET BOGARD, M., LAMORIL, J. (2005). Amplification génique. In *Principes de biologie moléculaire en biologie clinique*, (pp. 229-308): Elsevier.

[88] POITRAS, E. AND HOUDE, A. (2002). La PCR en temps réel : principes et applications. *Reviews in Biology and Biotechnology*, 2(2), 2-11.

[89] CHAMPAGNE P., LAVOIE P.M., SEKALY R.P., YACHOU A. L'infection par le VIH : Importance des facteurs de l'hôte. *M/S*.1998 ; 14 (2) : 142-7.

[90] ONUSIDA. Rapport sur le suivi mondial de la lutte contre le sida 2020. Directives ONUSIDA 2019

[91] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Lignes directrices de l'OMS applicables aux prélèvements sanguins : meilleurs pratiques en phlébotomies ISBN 978 92 4 159922 12LL0

[92] DAGNIOKO Y. Evaluation clinique immuno-virologique et clinique évolutive d'une cohorte de patients VIH-1 positif sous ARV au Service de Maladies infectieuses et tropicales au CHU du Point G. Thèse médecine FMPOS/ USTTB 2014 90p

[93] KAMISSOKO A. Evaluation des effets indésirables des antirétroviraux dans le Centre de Santé de Référence de la Commun I du District de Bamako. Thèse médecine FMPOS/ USTTB 2012 87p

[94] CAZEIN F, LOT F, PILLONEL J, PINGET R, BOUSQUET V, LE STRAT Y et al. Surveillance de l'infection à VIH-SIDA en France, 2009. Bull Epidemiol Hebd 2010; 11 : 467-72

[95] HABTEGIORGIS A, GEBREYESUS S, MULUGETA E. Evaluation of antiretroviral treatment in two private medical centres in Addis Ababa, Ethiopia. Ethiop Med J 2003; 41:345-51.

[96] MOHAMED SA. Suivi des patients sous anti-retroviraux dans le service de maladies infectieuses et tropicales du chu general peltier en republique de Djibouti. Thèse 2011, FMPOS USTTB 117p

[97] COLLEGE DES UNIVERSITAIRES DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALE. E.Pilly : Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris : Vivactis Plus ; 2006. p.484-5.

[98] SANOGO IB. Suivi de cohorte de 120 patients ayant initié le traitement ARV au CESAC de BAMAKO. Thèse médecine FMPOS/ USTTB Bamako. 2014 84p

[99] SIDIBE A. Effets secondaires des antirétroviraux. Thèse Médecine FMPOS n° 033/ USTTB Bamako. 2009 75p

[100] SAMAKE F. Effets secondaires de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus du VIH de l'adulte. Thèse Médecine n°046/ UB, Bamako, 2005 83p.

[101] ZANNOU DM, HOUNGBE F, ACAPKO J, ADE G, GOUGOUNOU A, AKONDE A. Undesirable effect of antiretroviral drugs in patients infected with HIV at Cotonou Benin: Mali Med. 2007;22(1):37-43.

[102] DOUMBIA MB. Les changements thérapeutiques chez les patients sous ARV à l'hôpital et à l'USAC du CSREF de Gao : de septembre 2006 à septembre 2009. Thèse Pharmacie FMPOS/ UB Bamako. 2010. 88p

[103] SIDIBE A. Dysimmunité liée au VIH au cours du traitement antirétroviral au Laboratoire du CHU du Point G. Thèse Pharmacie FAPH/ USTTB Bamako, 2022. 78p

[104] SITANA ALI MOHAMED. Suivi des patients sous anti-rétroviraux dans le service de maladies infectieuses et tropicales du chu Général Peltier en république de Djibouti. These medecine FMPOS 2010. 117p

[105] HCNLS. Normes et protocoles de prises en charge du VIH adultes et enfants. 2018

[106] DIALLO M. observance aux traitements antirétroviraux chez les patients adultes vivant avec le VIH suivis à l'unité de soins d'accompagnement et de conseils du centre de sante de référence de la commune VI du district de Bamako Thèse Médecine FMPOS/ USTTB, Bamako 2014. 64p

[107] SANOGO M. Echecs virologiques chez les enfants infectés par le VIH-1 et sous traitement ARV au CHU-Gabriel TOURE. Thèse Pharmacie FMPOS/ USTTB, Bamako 2013. 110p

[108] SAMAKE A. Etude des références des Personnes Vivant avec le VIH dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du C.H.U. du Point G. Thèse Médecine FMOS/ USTTB, Bamako 2019. 54p

[109] ABDELLI J, ADJLANE R. Suivi virologique des patients infectés par le VIH-1 par la mesure de la charge virale. Mémoire Faculté des sciences de la vie de de la Nature, Université de Bejaïa (Algérie) 2015. 69p

[110] BIOMNIS. Précis de Biopathologie Analyse Médicales Spécialisés. VIH, 2013 : 1-7

[111] BA DJIBRIL. Suivi de l'observance au traitement ARV chez les enfants de moins de 15 ans au CESAC de BAMAKO. Thèse pharmacie FMPOS/USTTB 2014 71p

[112] CARR A, CHUAH J, HUDSON J, FRENCH M, HOY J, LAW M and *al.* A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the Ozoomboj study. *AIOS* 2000; 14 (9): 1171-80.

[113] ERON JR. JJ, MURPHY RL, PETERSON D, POTTAGE J, PARENTI DM, JEMSEK J and *al.* A comparison of Stavudine, didanosine and Indinavir with zidovudine, Lamivudine and Indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals : selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIOS* 2000; 14 (11): 601-10.

FICHE DE NOTIFICATION INDIVIDUELLE DU CHU DU POINT G

Identification du patient :

Age.....

Date de naissance :

Sexe: /___/ F /___/

Hospitalisé (e):/___/

Traitement ARV en cours : / _____

Service de Maladies infectieuses /___/ Service de Médecine interne /___/

Information clinique

Type VIH : 1 /___/ 2 /___/ 1+2 /___/

Motif de demande

1. Initiation : /___/
2. Evaluation clinico-biologique : /___/

Examens demandés

Hématologie : Numération Formule Sanguine /___/

Biochimie : Glycémie /___/ Créatininémie /___/ Transaminases /___/ Urée /___/

Cholestérol /___/ Triglycérides /___/ Amylasémie /___/ Lipasémie /___/

Immunologie : CD4 /___/ AgHBs /___/ Test UCG /___/

Identification du Prescripteur

Nom :

Prénom :

Date :..... /..... / 2022

FICHE DE COLLECTE DES DONNEES

(Thème : Evolution de la charge virale chez les patients infectés par le VIH-1 au CHU du Point G)

1. Informations relatives aux patients

Prénoms :

Noms :

Sexe :

...

Age :

Résidence.....

...

Profession.....

2. Données cliniques

Service.....

Schéma thérapeutique à l'initiation.....

Changement schéma thérapeutique.....

Date d'initiation.....Date de changement.....

Autres informations cliniques.....

3. Données biologiques

Charge virale 1 à M0 :Date :

Charge virale 2 à M6:.....Date :

Charge virale 3 à M12:Date :

FICHE SIGNALÉTIQUE ET RÉSUMÉ

Nom : KONE

Prénom : Drissa

Titre du mémoire : Evolution de la virémie chez les patients infectés par le VIH au CHU du Point G

Année : 2022 – 2023

Pays : Mali

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie

Secteur d'intérêt : Virologie, Biologie moléculaire, Santé publique

Résumé

Le VIH, virus de l'immunodéficience humaine, est l'agent étiologique du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Le traitement antirétroviral a pour objectif principal d'empêcher la progression vers le sida en restaurant l'immunité, en aidant au maintien au stade de l'indéteçtabilité de la charge virale. C'est dans ce cadre que nous avons initié ce travail dont le but est d'apprécier l'évolution de la charge virale chez les patients traités.

Cette étude menée de juillet 2017 à juin 2022 au Laboratoire du CHU du Point G a concerné 129 patients infectés par le VIH, âgés de 19 à 72 ans avec un âge moyen de 40,05 ans \pm 10,71 ; tous sous chimiothérapie antirétrovirale. Le sexe féminin prédominait chez nos patients.

Le schéma thérapeutique le plus rencontré dans ce travail était 2INTI+1INNTI avec 72,9% suivi de 2INTI+1INI avec 13,2%. Quant aux combinaisons de molécules l'association TDF+3TC+EFV et TDF+3TC+DTG prédominaient soit respectivement 65,1% et 13,2% des prescriptions.

La détermination de la charge virale des patients par PCR sur la plateforme ABOTT M2000sp/rt nous avait permis d'observer que 89,9% des patients avaient une virémie indéteçtable au bout de 12 mois de traitement ($p < 0,005$) avec une moyenne de charge virale qui avait évolué de 681315,65 copies/ml \pm 1616908,484 à M0 à 5742,36 copies/ml \pm 35756,883 à M12 ($p < 0,005$). D'une manière générale le traitement antirétroviral avait contribué à contrôler les charges virales, cependant la combinaison thérapeutique TDF+3TC+DTG avait permis d'obtenir plutôt plus de patients avec virémies indéteçtables.

Mots clés : VIH, SIDA, Chimiothérapie antirétrovirale, PCR, INNTI, INTI, INI, TDF, 3TC, EFV, DTG

DATA SHEET

Name: Koné

First name: Drissa

Title: Evolution of viremia in patients infected with HIV at the CHU du Point G

Year: 2022 – 2023

Country: Mali

City of examination: Bamako

Place of deposit: Library of the Faculty of Pharmacy

Area of interest: Virology, Molecular Biology, Public Health

Summary

HIV, the human immunodeficiency virus, is the etiological agent of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The main objective of antiretroviral treatment is to prevent progression to AIDS by restoring immunity, helping to maintain viral load at the undetectable stage. It is in this context that we initiated this work, the aim of which is to assess the evolution of the viral load in treated patients.

This study, conducted from July 2017 to June 2022 at the Point G University Hospital Laboratory, involved 129 patients infected with HIV, aged from 19 to 72 years with an average age of 40.05 years \pm 10.71; all on antiretroviral chemotherapy. The female gender predominated in our patients.

The most common treatment regimen in this work was 2INTI+1INNTI with 72.9% followed by 2INTI+1INI with 13.2%. As for the combinations of molecules, the association TDF+3TC+EFV and TDF+3TC+DTG predominated with respectively 65.1% and 13.2% of the prescriptions.

The quantification of viral load of patients by PCR on the ABOTT M2000sp/rt allowed us to observe that 89.9% of patients had undetectable viremia after 12 months of treatment ($p < 0.005$) with an average of viral load which had changed from 681315.65 copies/ml \pm 1616908.484 at M0 to 5742.36 copies/ml \pm 35756.883 at M12 ($p < 0.005$).

In general, antiretroviral treatment had contributed to controlling viral loads, however the therapeutic combination TDF + 3TC + DTG had made it possible to obtain rather more undetectable viral load.

Keywords: HIV, AIDS, Antiretroviral chemotherapy, PCR, NNRTI, INTI, INI, TDF, 3TC, EFV, DTG