

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

République du MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi

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



*Faculté de Pharmacie*

**(FAPH)**

**THÈSE**



N°-----/

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie  
(DIPLOME D'ETAT)

**ÉVALUATION DE LA FRÉQUENCE DE VIRUS RESISTANTS  
CHEZ LES PERSONNES VIH-1 POSITIF INITIANT UN PREMIER  
TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL A BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le 18-05-2018

Par

**Mlle MAIGA ARKIETOU**

Devant le jury de la Faculté de Pharmacie

**Jury**

**Président:** Pr Hamar Alassane TRAORE

**Membre:** Dr Garan DABO

**Co-directeur:** Dr Almoustapha Issiaka MAIGA

**Directeur :** Pr Daouda Kassoum MINTA

Année Universitaire : 2017-2018

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE  
ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018**

**ADMINISTRATION**

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Ababacar MAÏGA, Professeur

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Famalé DIONSAN, Inspecteur des Finances.

**PROFESSEURS HONORAIRES**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
5	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
6	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
7	Moussa	HARAMA	Chimie Organique (décédé)
8	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
9	Alou A.	KEÏTA	Galénique
10	Mamadou	KONE	Physiologie
11	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
12	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
13	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
14	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

**DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

**1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Alassane	DICKO	Santé Publique
5	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
6	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
7	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes VIH-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

3	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
4	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
5	Bourèma	KOURIBA	Immunologie <b>Chef de DER</b>
6	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santé environnement

### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
5	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
6	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
7	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
8	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
9	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
10	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
11	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
12	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Biostatistiques
13	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
14	Birama Apho	LY	Santé publique
15	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
16	Issaka	SAGARA	Santé publique/ Biostatistiques
17	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Santé publique/ Biostatistiques

### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
3	Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie méd.
4	Issa	DIARRA	Immunologie
5	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
6	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
7	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
8	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
9	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé <b>Environnement</b>
10	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
11	Yacouba	MAÏGA	Bio statistique
12	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
13	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes VIH-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

14	Djakaridia	TRAORE	Hématologie
----	------------	--------	-------------

**DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie <b>Chef de DER</b>

**2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

**3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
7	Moussa	SANOGO	Gestion
8	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

**4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Antoine	DARA	Sciences pharmaceutiques
3	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
4	Adama	DENOU	Pharmacognosie
5	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Assitan	KALOGA	Législation
8	Ahmed	MAÏGA	Législation
9	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
10	Aboubacar	SANGHO	Législation
11	Bourama	TRAORE	Législation
12	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
13	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
14	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
15	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

**DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

**1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie <b>Chef de DER</b>

**3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
4	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

**4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOUCO	Pharmacologie
5	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
6	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
7	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
8	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
9	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
10	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
11	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

**DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

**1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ <b>Chef de DER</b>
2	Cheick F.	TRAORE	Biologie/Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

**2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

**3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE**

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes VIH-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
2	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

**4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

**CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Modibo	DIARRA	Nutrition
7	Moussa I	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DJIMDE	Bromatologie
10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
13	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Virologie
14	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
15	Modibo	SANGARE	Anglais
16	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
17	Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
18	Fana	TANGARA	Maths
19	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies médicales
20	Boubacar	ZIBÉÏROU	Physique



## **Dédicaces**

### **A mon père Dr Mohamed Salia MAIGA**

Papa je ne saurais te remercier pour l'amour et le courage durant ces années. Tu m'as très vite appris à être responsable, surtout tu m'as permis de suivre ma propre voix avec les phrases comme «tout ce que tu fais c'est pour toi et ton avenir » ou «on n'étudie pas pour quelqu'un ». Mais le plus important c'est de m'avoir inscrite à l'école et de t'assurer que j'ai une formation de qualité ce qui ma permit d'avance dans la vie. J'ose espère que le sera à la haute de tes attentes. Je prie Dieu pour une longue vie, que je puisse longtemps profiter de tes conseils et ta sagesse.

### **A ma mère Mariam Sidibé**

Dieu seul sait à quel point tu es importante dans ma vie et rien ne peut exprimer mes remerciements à ton égard. Une mère exemplaire, femme battante tu es celle qui a fait de moi ce que je suis. Ce travail est le fruit de ton amour inconditionnel, de ta bonté, de ton accompagnement, de ta fatigue mais surtout de ton soutien. Puisse Allah te donner longue vie pour jouir des fruits de ton travail.

### **A mes frères et sœurs**

Aminata Maiga, tu es plus qu'une sœur tu es ma moitié, ma première fille, ma source de motivation. Sidda Mohamed, Moutcha, Yaya, Datou, Merci pour votre confiance soutien et la force que vous me procuré.

## **Remerciements**

### **A ALLAH le Tout Puissant**

‘L’Homme propose Dieu dispose’ un grand MERCI à Allah soubahanatallah l’unique, le miséricordieux, le plus clément, le tout puissant.

### **Au PROPHETE MOHAMED (PSL)**

Merci pour m’avoir guidé, protégé, et la chance pour m’avoir permis d’atteindre cet objectif. Puisse Allah continuer à nous assister et nous guider sur le droit chemin Amina .Merci

### **A la famille Sidda Maiga,**

Tonton Papa, Feu Boubeye, Mahamane, Tantie Aminata, Aicha, Haja, Paye, Adja Badou, Nanessa, merci pour vos conseils, encouragement et surtout pour le soutien puisse ce travail m’offrir l’occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude.

### **A la famille Sidibé, Maiga, Coulibaly, Semega**

Baba aroumera, Haou alzouma, tonton papa, tonton Coulibaly, tonton Semega et leurs familles. Je ne saurais comment vous rendre la monnaie pour votre patience, conduite exemplaire, encouragement, et l’éducation. Pensé spéciale a Tantie Nanta pour les années du lycée, sans votre force de caractère je ne serai pas là.

### **A mes camarades Avenir, SACRE-CŒUR, Groupe d’exercices à l’école fondamentale du PG et à mes promotionnaires (9eme promotion N’Golo Diarra)**

Abdoulaye Sidibé, Abdrahamane A Maiga, Dorcas Dao, Feu Oumar Khalifa, Jean Kizito, Aicha Maiga, Feu Arsène, Narcisse AGBANOU, Hervé FOLI, Issa Diarra, Yamadou Kanoute, Hamadoun Madiou Traore chacun à votre manière vous avez contribué à mon développement intellectuel et social. Je vous témoigne tout mon respect et ma gratitude.

### **A ma mère Générale Aoua Keita**

Pour moi tu es signe de sagesse, de bonté, de simplicité mais surtout de gentillesse et tendresse, Puisse Dieu te donné longue qui nous puissions apprendre et suivre tes conseils.

### **A mes meilleurs amis**

Aminata Dembélé, Mouna Sissoko, Copine barrasse, Hamidou Cissé, Coulibaly Mahady, Usman Diallo, Teredjou Fatou Sanogo, Sekou Cissé, Fatoumata jolina Maiga, Makanguile Saran sachez qu’a aucun moment je n’ai regretté votre présence dans ma vie.

### **A mes aînés**

Antan Almaimoune Maiga, Youssouf Diarra, Kader Toure, Seydou Traore, Josué Togo, Hamidou Cissé vous m’avez guidé à chaque pas durant ces années, merci pour vos conseils.

### **A la pharmacie FATNOUR**

**Dr SAKALY HABYBATOU KEITA**, si la connaissance n'a pas de prix sachez que je vous serai toujours reconnaissante, merci de m'avoir reçu chez vous et de m'avoir enseigné les principes du métier. A tous le personnel recevez mon respect et ma profonde gratitude.

**A Dr Almoustapha I. MAIGA**

Oncle, guide, ami, professeur, je ne saurai comment vous remercier pour votre patience compréhension et votre disponibilité. Merci pour les leçons de vie autant sur le métier que la vie au quotidien.

**A tout le personnel de SEREFO**

Dans cette grande famille de la science vous m'avez accueilli, fait grandir mais surtout vous m'avez montré le droit chemin à suivre tout au long de ce travail. Recevez à travers ces mots toutes ma reconnaissance et ma gratitude.

Remerciement particulier au personnel de l'unité de résistance du VIH aux ARV : Dr Dolo, Tata, Josué et Tiguem je suis fier d'avoir appris avec des meilleurs. Vous m'avez appris l'amour du travail, l'humanité, la gentillesse mais surtout le sens du partage.

**A l'AEP, FESPAO, REMAO,**

Par nos différences chacun d'entre vous m'avez appris à travailler, à vivre et à avancer en équipe hétérogène. Je vous formule des vœux sincères de reconnaissance, de respect et d'encouragement.

**Aux Parents, frères, Sœurs, Amis(es) et connaissances, Docteurs et Professeur** cite ou pas je viens a vous : aucun mots ni geste ne peut exprimer ma gratitude, juste MERCI MERCI et MERCI

**A notre Maître et Président du Jury**

**Professeur Hamar Alassane TRAORE**

- ✓ **Professeur titulaire de Médecine Interne;**
- ✓ **Chef de service de Médecine Interne du CHU du point G;**
- ✓ **Coordinateur du DES de médecine du CHU du point G ;**
- ✓ **Président de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI)**
- ✓ **Président de la commission médicale d'établissement du CHU du point G ;**
- ✓ **Responsable de l'enseignement de la thérapeutique et de la sémiologie médicale à la FMOS de Bamako.**
- ✓ **Membre titulaire de l'Académie des sciences du Mali**
- ✓ **Chevalier de l'Ordre Nationale du Mali**

**Honorable maître,**

C'est un honneur pour nous de vous avoir comme Président.

Nous avons été honorés de la confiance que vous nous avez accordée en acceptant la présidence du jury.

Vos qualités d'homme scientifique, votre sens de la perfection, et votre rigueur pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire.

Permettez-nous en ce jour, de vous adresser nos vifs remerciements et notre profonde reconnaissance.

Que DIEU vous donne longue vie qu'ont puissent longtemps profiter de votre savoir

**A notre Maître et Juge**

**Dr Garan DABO**

- ✓ **Médecin Infectiologue**
- ✓ **Maître Assistant à la FMOS**
- ✓ **Certifié en épidémiologie**
- ✓ **Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI)**
- ✓ **Membre de l'Association Marocaine des Maladies auto-immunes**

**Honorable maître,**

C'est un grand honneur et un réel plaisir de vous compter parmi les membres du jury, malgré vos multiples et importantes occupations.

Vos nombreuses qualités humaines, votre disponibilité, votre simplicité, votre amabilité, votre rigueur dans la démarche scientifique et nous ont beaucoup marqué.

Avec tout le respect et toutes les considérations, nous vous prions de bien vouloir recevoir nos humbles remerciements pour la qualité de l'encadrement.

**A notre Maître et Co-directeur de thèse**

**Dr Almoustapha Issiaka MAIGA**

- ✓ **Responsable de l'unité d'épidémiologie moléculaire de résistance du VIH aux ARV du SEREFO**
- ✓ **Chef de Service du laboratoire d'Analyses Médicales du CHU Gabriel Toure**
- ✓ **Chef de Département de Biologie Médicale du CHU Gabriel Touré**
- ✓ **Secrétaire General, de l'Association Africaine de lutte contre la Résistance au Antimicrobiens (AARAM)**
- ✓ **Vice-Président du comité scientifique du VIH au Mali**
- ✓ **Membre de plusieurs sociétés savantes internationales sur le VIH dans le monde**
- ✓ **Enseignant vacataire à la faculté de Pharmacie**
- ✓ **Chargé de Recherche au CHU Gabriel Touré**

**Honorable maître,**

Nous sommes très fiers et vous avoir comme co-directeur et de d'avoir bénéficié de votre apport, et conseil pour l'amélioration de ce travail.

Votre disponibilité, votre générosité, votre attention et votre modestie ne nous a pas laissé indifférentes, nous en somme touche.

Veillez accepter cher maître, le témoignage de notre profond respect, notre sincère gratitude et nos remerciements pour les conseils prodigués tout au long de ce travail.

**A notre Maître et Directeur de thèse  
Professeur Daouda Kassoum MINTA**

- ✓ **Professeur Titulaire des universités**
- ✓ **Agrégé de Maladies infectieuses et Tropicales**
- ✓ **Directeur du centre d'excellence de lutte contre le VIH**
- ✓ **Chargé de cours de parasitologie et de thérapeutique à la FMOS**
- ✓ **Vice-président de la société Africaine de Pathologies Infectieuses**

**Honorable maître**

Votre simplicité, générosité, sens critique, méthode pédagogique, dévouement sans limite à l'égard de votre prochain sont des qualités qui font de vous un homme remarquable.

Veillez agréer honorable maître l'assurance de notre profonde reconnaissance admiration

Nous sommes remplis d'une immense joie de vous avoir comme encadreur

Amour du travail bien fait ont force l'estime et l'admiration de tous

## Table des matières

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>2. OBJECTIFS</b> .....	3
2.1. OBJECTIF GENERAL :.....	3
2.2. Objectifs spécifiques .....	3
<b>3. GENERALITES</b> .....	4
3.1. Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) .....	4
3.2. Mode de transmission et Evolution naturelle de la maladie .....	7
3.3. Epidémiologie .....	8
3.4. Diversité génétique : .....	9
3.5. Conséquences de la diversité génétique.....	10
3.6. Répartition géographique. ....	11
3.7. Stade clinique .....	11
3.8. Diagnostique biologique au laboratoire(23) .....	12
3.9. Traitement :.....	15
3.10. ANTIRETROVIRAUX(ARV).....	16
3.11. Prévention .....	21
3.12. Echec thérapeutique : .....	21
3.13. Observance : .....	23
3.14. Résistance du VIH aux antirétroviraux : .....	23
<b>4. METHODOLOGIE</b> .....	30
4.1. Cadre et lieu d'étude : .....	30
4.2. Type et période d'études : .....	32
4.3. Population d'étude: .....	32
4.4. Critères d'inclusion : .....	32
4.5. Critères de non-inclusion .....	32
4.6. Méthodes utilisées :.....	32
4.7. Échantillonnage : .....	45
4.8. Collecte et analyse des données:.....	45
<b>5. RESULTATS</b> .....	46
5.1. PREVALENCES .....	46
5.2. Evaluation des variables pouvant influencer l'apparition de la résistance par rapport aux algorithmes utilisés. ....	54
<b>6. COMMENTAIRE ET DISCUSSION</b> .....	62
6.1. Données sociodémographiques et biologiques.....	62

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes VIH-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

6.2.	Diversité Génétique : .....	62
6.3.	Prévalence de mutations de résistance aux ARV.....	63
6.5.	Évaluation des variables intervenant sur l'apparition de la résistance par rapport à l'algorithme utilise	65
6.6.	Comparaison des algorithmes .....	65
6.8.	Limites de notre étude .....	67
<b>7.</b>	<b>Conclusion et Recommandations</b> .....	<b>68</b>
7.1.	Conclusion .....	68
7.2.	Recommandations.....	69
<b>8.</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :</b> .....	<b>70</b>

## *Liste des figures*

<b>figure 1:</b> structure morphologique(13).	5
<b>figure 2:</b> repartition géographique du vih-1.	11
<b>figure 3:</b> résistance par excision des analogues nucleosidiques(38)	25
<b>figure 4:</b> sites des mutations de résistance aux ip(46)	28
<b>figure 5:</b> repartition de la population en fonction sexe	46
<b>figure 6:</b> repartition de la population en fonction du site	47
<b>figure 7:</b> prevalences des differents sous-types identifiées par les algorithmes en utilisant les sequences rt des patients de notre d'étude.	48
<b>figure 8:</b> prevalences des differents sous-types identifiées par les algorithmes en utilisant les sequences prot des patients de notre d'étude.	49
<b>figure 9:</b> prevalences de la résistance aux inti selon les algorithmes dans la population d'étude	51
<b>figure 10:</b> prevalences de différentes résistances aux inni par les algorithmes dans la population d'étude.	51
<b>figure 11:</b> prevalences de différentes résistances aux ip par les algorithmes dans la population d'étude.	52
<b>figure 12:</b> prevalences de la résistance a 1 2 ou 3familles selon les algorithmes dans la population d'étude.	52
<b>figure 13:</b> prevalences des mutations liées aux inti dans la population d'étude	53
<b>figure 14:</b> prevalences des mutations liées aux innti dans la population d'étude	53
<b>figure 15:</b> prevalences des mutations liées aux ip dans la population d'étude :	54
<b>figure 16:</b> prevalence de la résistance des molécules inti croise au cd4 selon l'algorithme d'anrs	56
<b>figure 17:</b> prevalence de la résistance des molécules innti croise au cd4 selon l'algorithme d'anrs	56
<b>figure 18:</b> prevalence de la résistance des molécules inti croise au cd4 selon l'algorithme stanford	57
<b>figure 19:</b> prevalence de la résistance des molécules innti croise au cd4 selon l'algorithme stanford	57
<b>figure 20:</b> prevalence de la résistance des molécules ip croise au cd4 selon l'algorithme stanford	58
<b>figure 21:</b> prevalence de la résistance des molécules inti croise au cd4 selon l'algorithme rega	58
<b>figure 22:</b> prevalence de la résistance des molécules innti croise au cd4 selon l'algorithme rega	59
<b>figure 23:</b> prevalence de la résistance des molécules ip croise au cd4 selon l'algorithme rega	59

## *Liste des tableaux*

<b>TABLEAU 1:</b> CLASSIFICATION EN STADE CLINIQUE DE L'INFECTION A VIH SELON CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL) MODIFIEE EN 1993 .....	12
<b>TABLEAU 2:</b> LISTE DES MOLECULES ARV COMMERCIALISEES.....	18
<b>TABLEAU 3:</b> COMPOSITION DU MELANGE REACTIONNEL POUR UNE REACTION DE RT/PCR DU VIH1 ..	36
<b>TABLEAU 4:</b> CONDITIONS D'AMPLIFICATION DE LA PREMIERE PCR POUR LE VIH-1 .....	37
<b>TABLEAU 5:</b> COMPOSITION DU MELANGE REACTIONNEL POUR LA REACTION DE NESTED PCR POUR LE VIH-1 .....	37
<b>TABLEAU 6:</b> CONDITIONS D'AMPLIFICATION DE LA DEUXIEME PCR POUR LE VIH-1 .....	38
<b>TABLEAU 7:</b> COMPOSITION DU MELANGE REACTIONNEL POUR UNE REACTION DE SEQUENCE DU VIH-1 .....	41
<b>TABLEAU 8:</b> CONDITIONS D'AMPLIFICATION POUR LA REACTION DE SEQUENCE DU VIH-1 .....	41
<b>TABLEAU 9:</b> REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES TCD4+ AVANT TOUT TRAITEMENT .....	47
<b>TABLEAU 10:</b> REPARTITION DE LA POPULATION D'ETUDE PAR RAPPORT A LEURS EXPOSITIONS AUX ARV .....	48
<b>TABLEAU 11:</b> PREVALENCE DES MUTATIONS DE RESISTANCE ASSOCIEES A LA FAMILLE DES INTI.....	49
<b>TABLEAU 12:</b> PREVALENCE DES MUTATIONS DE RESISTANCE ASSOCIEES A LA FAMILLE DES INNTI..	50
<b>TABLEAU 13:</b> PREVALENCE DES MUTATIONS DE RESISTANCE ASSOCIEES A LA FAMILLE DES IP .....	50
<b>TABLEAU 14:</b> PREVALENCE DE LA RESISTANCE DES MOLECULES INNTI CROISEES AVEC L'AGE SELON L'ALGORITHME D'ANRS .....	54
<b>TABLEAU 15:</b> PREVALENCE DE LA RESISTANCE DES MOLECULES INNTI CROISEES AVEC L'AGE SELON L'ALGORITHME STANFORD.....	55
<b>TABLEAU 16:</b> PREVALENCE DE LA RESISTANCE DES MOLECULES INNTI CROISEES AVEC L'AGE SELON L'ALGORITHME REGA .....	55
<b>TABLEAU 17:</b> PREVALENCE DE LA RESISTANCE DES MOLECULES INTI CROISEE AU SEXE SELON L'ALGORITHME D'ANRS .....	(1)60
<b>TABLEAU 18:</b> PREVALENCE DE LA RESISTANCE DES MOLECULES INNTI CROISEE AU SEXE SELON L'ALGORITHME D'ANRS .....	60
<b>TABLEAU 19:</b> PREVALENCE DE LA RESISTANCE DES MOLECULES INNTI CROISEE AU SEXE SELON L'ALGORITHME STANFORD.....	61
<b>TABLEAU 20:</b> PREVALENCE DE LA RESISTANCE DES MOLECULES INNTI CROISEE AU SEXE SELON L'ALGORITHME REGA .....	61

## *Liste des Abréviations*

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- ARN**: Acide Ribonucléique
- ARV**: Antirétroviraux
- CCR5**: CC Chemokine Receptor 5 ou CC Récepteur de chemokine 5
- CD4/CD8**: Cluster of Differentiation 4/8 ou caractère de différentiation 4/8
- CESAC** : Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CNTS** : Centre National de Transfusion Sanguine
- CRF**: Circulating Recombinant Form ou Forme recombiné circulant
- CSLS** : Cellule Sectorielle de Lutte contre le Sida
- CXCR4** : CXC Chemokine Receptor ou CXC Récepteur de chemokine
- EDS V** : Enquête Démographique de Santé du Mali
- ELISA**: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay ou dosage immuno-enzymatique
- Env.** : Enveloppe
- FAPH** : Faculté de Pharmacie
- FMOS** : Faculté de Médecine et d'odontostomatologie
- Gag** : Group antigen ou Antigène de Groupe
- Gp** : Glycoprotéine
- ICER** : Centre International d'excellence en Recherche
- INI**: Intégrase Inhibitor
- INNTI** : Inhibiteur Non-Nucléotidique/Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
- INTI** : Inhibiteur Nucléotidique/Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
- INRSP** : Institut National de Recherche En Santé Publique
- IP** : Inhibiteur de la Protéase
- NIAID**: National Institute of Allergy and Infectious Diseases ou Institut national des maladies allergiques et infectieuses  
Comparaison des tests rapides : HIV TRI-DOT et OnSite HIV1/2 Ab  
Combo Plus Rapid Test Vs Immunocomb II Bispot
- NIH**: National Institute of Health
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- ONUSIDA** : Organisation des Nations Unies contre SIDA
- PCR** : Polymerase Chain Reaction
- Pol** : Polymérase

**PVVIH** : Personne Vivant avec le VIH

**RT-PCR**: Real Time Polymerase Chain Reaction

**TAR** : Traitement Antirétroviral

**TDR** : Test de Dépistage Rapide

**TI/RT** : Transcriptase Inverse/Reverse transcriptor

**URF** : Unit Recombinant Form ou Unique forme recombinante

**USTTB** : Université des Sciences, des Techniques, et des technologies de Bamako

**VIH/SIDA** : Virus de l'Immunodéficience Humaine/Syndrome de l'Immunodéficience Acquis

**WB** : Western Blot

## *Liste des ANTIRETROVIRAUX*

**3TC** : Lamivudine

**ABC** : Abacavir

**ATV** : Atazanavir

**AZT**: Zidovudine

**d4T**: Stavudine

**DdI**: Didanosine

**DRV**: Darunavir

**DTG**: Dolutegravir

**EFV**: Efavirenz

**ETV**: Étravirine

**Fos APV** : Fosamprénavir

**FTC** : Emtricitabine

**IDV**: Indanavir

**LPV/r** : Lopinavir boosté par le Ritonavir

**MRV** : Maraviroc

**NFV** : Nelfinavir

**NVP** : Nevirapine

**RAL**: Raltegravir

**RPV**: Rilpivirine

**RTG**: Raltegravir

**SQV**: Saquinavir

**T20** : Enfuvirtide

**TDF** : Ténofovir

**TPV** : Tipranavir

## 1. INTRODUCTION

Découvert en 1983 par l'équipe de Luc Montagnier à l'Institut Pasteur de Paris en France, le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). Il est transmissible de la mère à l'enfant (voie verticale), par voie sexuelle, et par la voie sanguine.(2)

Malgré les avancées considérables (amélioration de vie des PVVIH et la diminution du taux mortalité), le VIH figure bien parmi les causes premières de mortalité et de morbidité dans le monde(3). Il reste un problème majeur de santé publique dans le monde entier particulièrement en Afrique.

D'après le dernier rapport de l'Organisation des Nations Unies contre le SIDA (ONUSIDA)(4) publié en 2017(4), 36,7 millions de personnes vivent avec le VIH dans le monde dont 1,8 millions de nouvelles infections et 20,6 millions de personnes ont désormais accès aux traitements. Mais le taux de décès liés au sida a diminué de moitié depuis 2005(4).

En plus des 25,6 millions de personnes vivant avec le VIH, l'Afrique subsaharienne représente 1,4 millions des 1,8 millions de nouvelles infections soit 66,66% et une baisse du taux de décès de 34% en 2016 qu'en 2000.

Au Mali en 2012, le taux de prévalence a diminué de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays à faible prévalence avec une tendance à la stabilisation(5).

L'avènement de la trithérapie en 1996, des molécules antirétrovirales issues de nombreuses classes thérapeutiques a permis de réduire considérablement la morbidité et la mortalité liées au VIH en ralentissant sa multiplication à tel point que la charge virale plasmatique baisse en dessous des seuils de détection des automates d'analyse selon les appareils disponibles sur le marché, afin de reconstituer les défenses immunitaires(6). Cette réduction de la charge virale plasmatique diminue aussi le risque de transmission du VIH. Lancée en novembre 2001, l'Initiative Malienne d'Accès aux ARV (l'IMAARV) a été marquée par un engagement politique fort en faveur de la lutte contre le VIH qui s'est traduit par la gratuité des ARV le 14 juillet 2004.

Actuellement, il existe plus d'une vingtaine de molécules qui diffèrent par leurs sites d'actions bloquant le cycle de réplication du virus à différents niveaux, les traitements reposent sur 2 INTI + 1 INNTI en première ligne et en deuxième ligne 2INTI+1 IP/r(7).

Des combinaisons à dose fixe sont disponibles et permettent d'améliorer l'observance aux traitements ARV.

## Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

Malgré l'efficacité et l'avancée des combinaisons thérapeutiques, elles ne doivent pas cependant laisser place aux triomphalismes, plusieurs raisons peuvent constituer des contraintes au traitement entraînant, et des échecs virologiques sous traitement peuvent arriver pour des multiples raisons (défaut d'observance, développement de la résistance et autres). C'est en général le manque d'observance qui entraîne un échec virologique puis le développement des mutations de résistance qui rendent le virus insensible aux ARV.

On distingue 03 types de résistances : la résistance acquise sous traitement, la résistance naturelle et la résistance transmise ou primaire.

Les patients sous traitement développent une résistance, donc porteurs de virus résistants peuvent transmettre ces virus à leurs partenaires qui seront porteurs des virus déjà résistants aux ARV qu'ils n'ont jamais reçus.

Plusieurs études ont été menées au Mali sur la résistance primaire, en 2006 le niveau de résistance était environ 11.5%(8) tandis qu'une étude plus récente en 2012 montre un taux modéré de 9,9% au Mali(9), ces études ont montré qu'au Mali les sous-types prédominants étaient le CRF02\_AG (66,7%) suivi de CRF06\_cpx (12%) et CRF09\_cpx (4%) ce qui montre une prédominance du groupe M (VIH-1) et une augmentation de la diversité génétique.

Suite aux discussions initiées en fin 2013 et à la réunion du 29 janvier 2014 à Paris, ANRS a eu comme objectif de refaire la surveillance de la résistance primaire avec une approche un peu plus simple que celle utilisée en 2007. Cette étude avait comme objectif de déterminer la résistance du VIH aux antirétroviraux chez les personnes initiant un premier traitement antirétroviral au Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Mali, Sénégal, Togo, Thaïlande et Viêt Nam (ANRS 12333).

L'OMS recommande une évaluation régulière de la résistance primaire au moins chaque deux ans, c'est pourquoi il est important pour nous de mener une telle étude. L'évaluation permettra de répondre aux objectifs de l'ANRS, mais de renseigner les programmes sur la situation de la résistance aux ARV afin de donner des premières lignes efficaces dans les recommandations nationales pour les patients.

## **2. OBJECTIFS**

### **2.1. OBJECTIF GENERAL :**

Évaluer la fréquence de virus résistants chez les personnes VIH-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

### **2.2. Objectifs spécifiques**

- ✓ Déterminer la prévalence de la résistance chez les personnes initiant un premier traitement ARV ;
- ✓ Décrire les mutations et profil de résistance chez les patients au Mali ;
- ✓ Analyser la diversité génétique du VIH-1 circulant au Mali ;
- ✓ Déterminer les conséquences de mutation au Mali.
- ✓ Comparer les différents algorithmes (ANRS, REGA et STANFORD)

### **3. GENERALITES**

#### **3.1. Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)**

##### **3.1.1. Historique, Définition et classification du VIH/Sida**

Une augmentation anormale de la fréquence de la Pneumonie *Pneumocystis carinii*(PPC) et du Sarcome de Kaposi fut constaté en 1981 à US Centers for Disease Contrôle(CDC), cette maladie touchait en particulier les homosexuels ce qui lui a valu le nom de Gay-Related Immune Deficiency (GRID) mais en 1982 la maladie fut renommée Syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA) après découverte qu'elle touchait les utilisateurs de drogues injectables et les femmes lors de rapports hétérosexuels.

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) responsable d'une importante immunodépression conduisant au syndrome de l'immunodéficience acquis (SIDA) appartient à la famille des Retroviridae, c'est un virus à ARN monocaténaire, à capsid polyédrique, à enveloppe membranaire et du genre des lentivirus qui a pour caractéristique d'entraîner des infections virales lentes toujours mortelles(10).

Elle est définie principalement par son mode répllication : le génome, constitué d'ARN transcrit en ADN grâce à la transcriptase inverse (TI) d'origine virale.

##### **3.1.2. Structure morphologique**

Le VIH est un virus sphérique constitué : d'une enveloppe qui est formée d'une bicouche lipidique. L'enveloppe virale est formée de deux glycoprotéines virales, les gp120 et gp41.

La gp120 est l'élément viral qui permet de reconnaître le CD4 lors de l'attachement du virus. La face interne de l'enveloppe est tapissée de protéine de matrice, suivie de la capsid formée de protéine p24.

À l'intérieur de la capsid on trouve les nucléocapsides liées à l'ARN viral, les enzymes viraux de la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase.

Le diamètre de la particule virale varie de 90 à 120 composés de 2 molécules d'ARN monocaténaire(11).

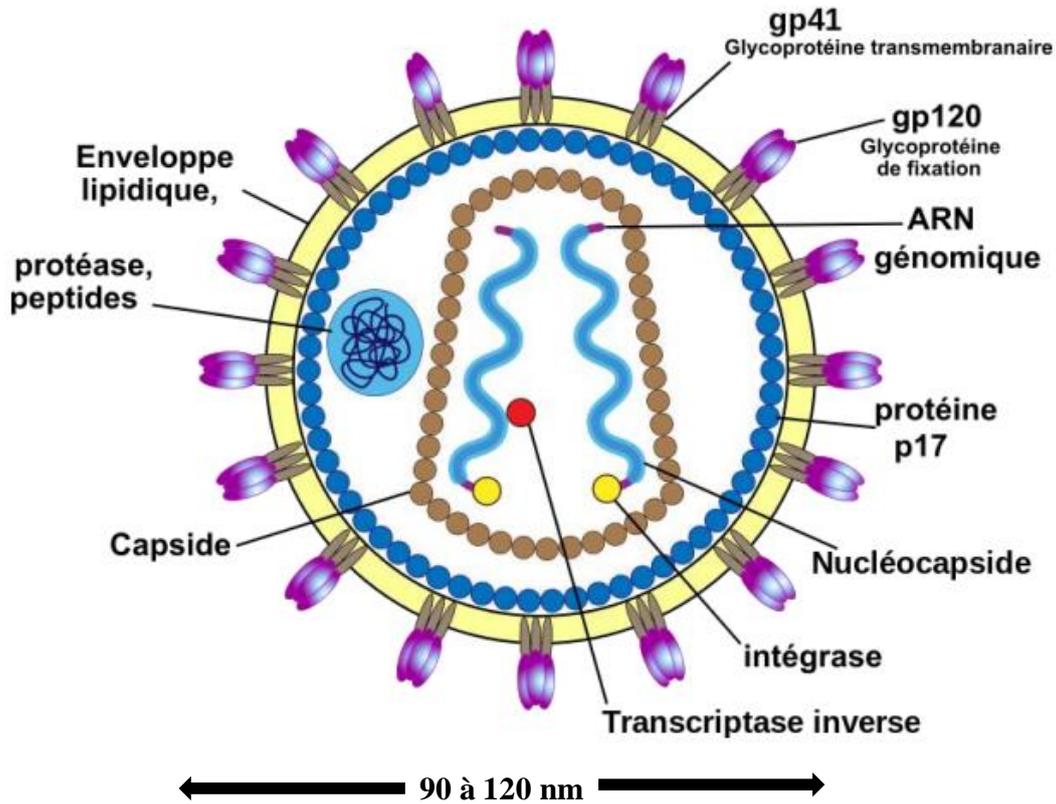


Figure 1: structure morphologique(12).

### 3.1.3. Structure génomique

Le génome du VIH-1 est présent en deux copies d'ARN identiques de plus de 9200 nucléotides. Ce génome contient trois principaux gènes GAG, POL ET ENV qui produisent diverses autres protéines.

Le gène GAG, précurseur Gag (Pr55) qui sera clivé pour donner les protéines essentielles pour obtenir une particule virale complète (la protéine de la matrice (p17), la protéine mangeur de la capsid (p24), la nucléocapsid (p7) et une petite protéine (p6).

Le gène Pol code pour les enzymes telles que la transcriptase inverse (TI) avec p64 et p53, L'endonuclease/intégrase p34 ce qui permet l'intégration de l'ADN viral au génome cellulaire, et la protéase gag p55.

Finalement, le gène env. permet la production des protéines qui constituent l'enveloppe soient la glycoprotéine gp120 (gp105 pour le VIH-2) et la protéine transmembranaire gp41 (10).

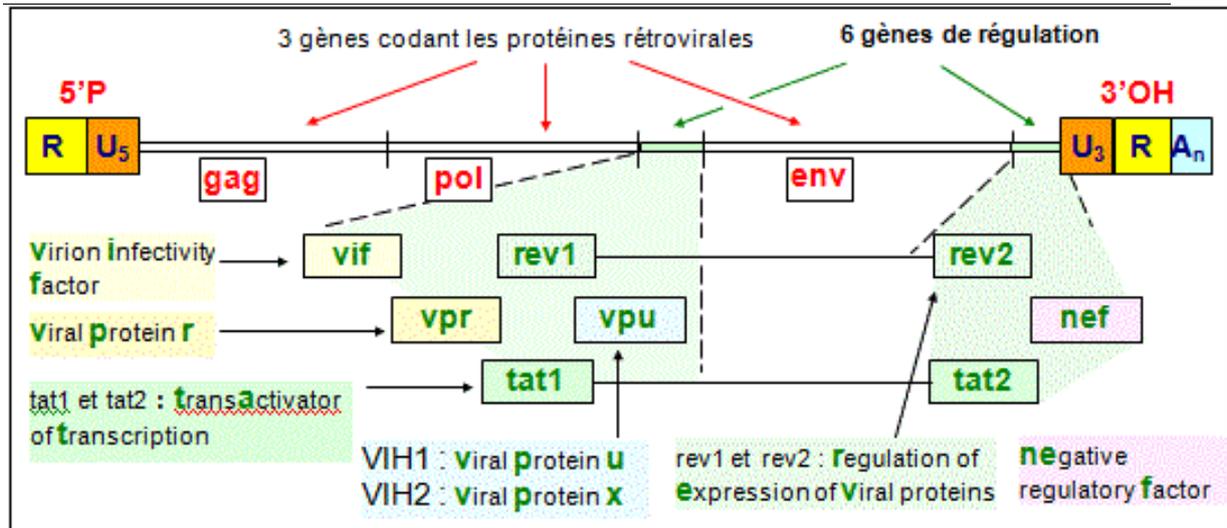


Figure 2 : structure génomique du VIH-1(13).

### 3.1.4. Stabilité physico-chimique

Le VIH étant un virus enveloppé, il est sensible aux solvants des lipides et aux détergents. Sensible à de nombreux désinfectants : hypochlorite de sodium à 1%, glutaraldéhyde à 2%, formaldéhyde, éthanol. Inactivation par la chaleur à 56-60°C. Séchage à l'air ambiant pendant plusieurs heures réduit de 90 à 99% la concentration en VIH.(14)

### 3.1.5. Cellules ciblent et les réservoirs viraux

Les cellules qui expriment le récepteur CD4 à la surface de leur membrane tels que les lymphocytes T CD4+ helper (ou auxiliaires), les cellules T CD4+ mémoires, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans ainsi que les cellules microgliales du cerveau sont sensible au VIH. Ce récepteur à lui seul semble ne pas être suffisant, mais dix ans plus tard les récepteurs aux chimiokines, CXCR4 et CCR5 ont été désignés comme corécepteurs indispensables à l'entrée du VIH-1 dans sa cellule cible.

La majorité des infections (99%) à lieu dans les cellules lymphocytaires activées CD4+ des organes lymphoïdes considère comme le réservoir principal du virus.

Cependant, dans d'autres cellules, le VIH est simplement emprisonné sans se répliquer, c'est le cas des cellules folliculaires dendritiques présentes dans les centres germinatifs des ganglions(15).

### 3.1.6. Cycle de répliation

La répliation du virus se déroule en plusieurs étapes :

Le virus entre en contact avec le récepteur CD4 via sa glycoprotéine gp120, qui va subir certaines modifications lui permettant de se fixer à un corécepteur (CCR5 ou CXCR4),

cette fixation dévoile la gp41, permettant ainsi la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.

L'ARN génomique y est ainsi rétro-transcrit en ADN par la transcriptase inverse(TI), qui migre ensuite dans le noyau sous forme de complexe de pré-intégration pour être intégré dans le génome de la cellule hôte sous forme proviral grâce à l'intégrase.

L'ADN proviral reste ensuite soit à l'état latent, soit transcrit en ARN qui sont destinés à plusieurs étapes : certains serviront de matériel génétique pour les nouveaux virions, d'autres seront traduits en poly protéines, en ayant subi une étape d'épissage au préalable ou non.

Les poly protéines produites vont subir certaines modifications ; la gp160 est clivée par une protéase cellulaire en gp120 et gp41, protéines qui vont ensuite migrer vers la membrane cellulaire. Les précurseurs gags et gag-pol vont ensuite être clivés par la protéase virale, qui se verra auto-clivée de Gag-Pol au préalable. Tous ces éléments vont ensuite se rapprocher de la membrane cellulaire pour être empaquetés. Le virion ainsi formé, après bourgeonnement, entre dans un processus de maturation grâce à la protéase pour aboutir à un virus mature dont la capsid est définitivement assemblée (16).

## **3.2. Mode de transmission et Evolution naturelle de la maladie**

### **3.2.1. Mode de transmission**

Présent dans tous les liquides biologiques des personnes infectées : dans le sang, le sperme, le liquide séminal, les traumatismes et saignements anales, les sécrétions vaginales et le lait maternel.

Actuellement, les principaux modes de transmission responsables de l'extension de l'épidémie sont la transmission par voie sexuelle, la transmission verticale (de la mère à l'enfant) et la transmission par le sang ou dérivés sanguins (17).

### **3.2.2. Evolution naturelle de la maladie**

L'évolution du VIH se fait selon trois (3) phases :

**La phase aiguë ou primo-infection** : une fois entré dans l'organisme ou le VIH infecte les lymphocytes CD4 au sein desquels il se multiplie. Le taux de CD4 diminue transitoirement, tandis que la quantité de virus augmente. Puis, les deux courbes s'inversent quand l'organisme commence à produire des anticorps contre le VIH ce qui stabilise ainsi la charge virale du virus.

**La phase d'infection asymptomatique :** (plusieurs années), cette réponse (défense) immunitaire de l'organisme assure une maîtrise incomplète de la charge virale, la multiplication du VIH continue. Cette phase, dite asymptomatique (sans symptôme) est un état d'équilibre entre le VIH, le système immunitaire et la production des lymphocytes CD4 pour maintenir des CD4 normaux (>500/mm<sup>3</sup>).

La multiplication du VIH stimule une réponse immunitaire qui détruit les lymphocytes CD4 infectés. Le nombre total de lymphocytes CD4 reste stable grâce à une production de lymphocytes CD4 augmentée.

Au fil des années (en moyenne 7 à 11 ans), le mécanisme de remplacement des lymphocytes CD4 devient progressivement défaillant, soit à l'occasion d'une intensification de la multiplication virale, soit par épuisement de la production des CD4 : une infection opportuniste (signifiant le SIDA) survient, lorsque les lymphocytes CD4 sont < 200 par mm<sup>3</sup>.

**Phase SIDA :** elle correspond à une défaillance de l'immunité au point de développer des infections à des agents infectieux de l'environnement (parasites, champignons, virus...) : ces infections sont dites opportunistes, car elles ne surviennent jamais chez une personne dont l'immunité est normale.

Le cumul de multiples infections opportunistes explique la survenue du décès(18).

### 3.3. Epidémiologie

Une réelle diminution du taux de nouvelle infection, de décès a été constatée des années 1990 à nos jours, mais une augmentation considérable sur la prise en charge et l'élargissement de l'accès aux traitements.

D'après le dernier rapport de l'Organisation des Nations Unis contre le SIDA (ONUSIDA) parut en 2016 actualisés en 2017, 36,7 millions de personnes vivent avec le VIH dans le monde avec 2,1 millions de nouvelles infections et 1,1 million de décès. ONUSIDA annonce que 53.13% (19,5 millions) des personnes vivant avec le VIH avaient accès à la thérapie antirétrovirale, contre 18,2 en juin 2016 et 15.8 millions en juin 2015.

Parmi les 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH dans le monde en 2016, plus des deux tiers (70%) connaissaient leur séropositivité au niveau mondial.

En plus de 25,6 millions de personnes vivant avec le VIH, l'Afrique subsaharienne représente 66,66% (1,4 millions / 2,1 millions) de nouvelle infection dans le monde et une baisse du taux de décès avec moins de 34% de décès qu'en 2000(19)

Au Mali, en 2012 le taux de prévalence a diminué de 1,3% en 2006 à 1,1% faisant du Mali un pays à faible prévalence avec une tendance à la stabilisation(20)(5).

### **3.4. Diversité génétique :**

La diversité génétique mise en évidence dès 1985, permet de montrer qu'il n'existe pas deux virus identiques au sien du même individu et qui est dû à : faible fiabilité de la TI, un haut niveau de réplication et une importante recombinaison génétique.

Cette diversité peut avoir des conséquences sur la réponse aux traitements antirétroviraux. Le VIH est divisé en deux « groupes », VIH-1 et VIH-2 qui proviennent de 2 événements de transmission inter-espèces différentes, issues respectivement du Chimpanzé et du Sooty Mangabey.

Les analyses phylogénétiques du VIH-1 à partir de différents isolats ont permis de le classer en 4 groupes génétiques M (main), O (Outlier), N (non-M, non-O) et le groupe P découvert récemment par l'équipe de Plantier. La majorité des infections par le VIH est causée par le groupe M, les infections par les groupes N et O étant restreintes à l'Afrique centrale.

Dans le groupe M, 9 sous-types sont reconnus et désignés par les lettres A-D, F-H, J et K, les variations génétiques entre les sous-types allant de 25 à 35% selon les sous-types et les régions du génome considérés.

Il existe également des variations au sein d'un sous-type, entre 15 et 20%, tels que le sous-type A en A1, A2 et A3 et le sous-type F, divisé en sous-sous-types F1 et F2 et les analyses de tout le génome ont révélé l'existence de virus recombinants intersous-types, issus de patients surinfectés ou co-infectés. Ces virus recombinants sont appelés CRFs (Circulating Recombinant Forms) lorsqu'ils ont été identifiés chez au moins 3 individus non liés épidémiologiquement et caractérisés sur tout le génome.

Dans le cas contraire, ils sont appelés URFs (Unique Recombinant Forms), plus de 200 actuellement(21), Tandis que le VIH-2 est constitué de 2 groupes génétiquement différents désignés par les lettres A, B, ... F.

Actuellement, 90 CRFs ont été identifiés pour le VIH-1 (21), les recombinants CRF01\_AE et CRF02\_AG jouent un rôle important dans les épidémies régionales(24,25). Un recombinant pour le VIH-2 a été découvert au Japon en 2010(22).

➤ **Faible fiabilité de la transcriptase inverse :**

Incapable de corriger les mésappariements introduits lors de la polymérisation de l'ADN pro viral et commet un taux d'erreur d'environ un par cycle, soit une erreur introduite par cycle.

➤ **Recombinaison génétique :**

La production de virus recombinants nécessite deux cycles viraux successifs. Lors du premier cycle viral, deux virus différents infectent une même personne, simultanément ou non. Il en résulte une cellule hébergeant deux provirus au sein de son génome.

En effet le génome du VIH étant composé d'un ARN dimérique, la TI a la capacité de passer d'une molécule d'ARN à l'autre lors de la transcription inverse, créant ainsi un ADN proviral chimérique.

➤ **Le haut niveau de la réplication :**

Le taux élevé de renouvellement du virus( $10^9$  à  $10^{10}$  virions synthétisés par jour) induit une grande variabilité de la population virale au sein même de l'individu appelé quasi-espèce (à cause de la faible fiabilité de la TI)(21).

### **3.5. Conséquences de la diversité génétique**

Certaines études laissent entendre que la résistance aux ARV varierait selon les sous-types : par exemple, le groupe O du VIH-1 pourrait présenter une sensibilité moindre aux INNTI ainsi des études ont montré que plus de 50% des virus non-B infectant des patients naïfs portent au moins trois mutations mineures de résistances aux IP, alors qu'elle n'est que 8% pour le B[15] La question de la sensibilité aux ARV, et particulièrement aux inhibiteurs de protéase des souches présentant un grand polymorphisme génétique reste posée. La diversité génétique du VIH constitue un obstacle à la mise au point de vaccins efficaces. En effet, la majorité des candidats vaccins, faisant actuellement l'objet d'essais cliniques ont été créés au moyen de souches de VIH-1 de sous-type B (prédominant en Amérique du Nord et en Europe). Cependant, on ignore jusqu'à quel point ces vaccins pourraient

conférer une protection croisée entre les autres sous-types, notamment ceux prédominant en Afrique.

La recombinaison entre différents types et sous-types peut induire des conséquences génétiques et biologiques de loin plus importantes que celle résultant de l'accumulation stable d'une simple mutation au sein d'un type ou d'un sous-type unique. La sélection des mutations à l'échec, les profils d'échappement peuvent également être différents selon le sous type de VIH-1. En effet, certaines mutations spécifiques aux sous-types peuvent être sélectionnées lors du traitement, par exemple le sous-type C, qui présente de nombreuses spécificités [25].

### 3.6. Répartition géographique.

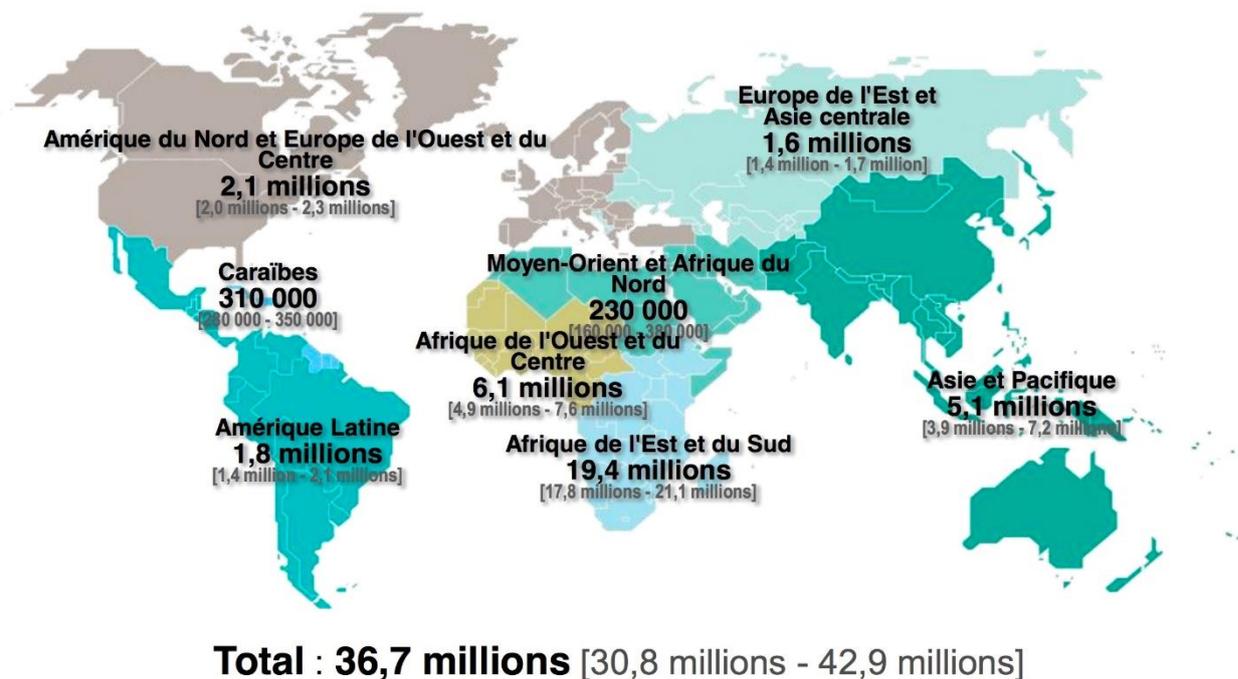


Figure 2:répartition géographique du VIH-1 (23).

### 3.7. Stade clinique

Selon L'OMS 2013 il y a quatre (4) stades cliniques :

**Stade clinique 1**, il est défini par :

Patients asymptomatique, Adénopathies persistantes généralisées,

**Stade clinique 2**, il est défini par :

## Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

Perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel, manifestations cutanées muqueuses mineures (dermite séborrhéique, ulcérations buccales récurrentes), Zona au cours des 5 dernières années, Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures,

**Stade clinique 3**, il est défini par :

Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel, Diarrhée chronique inexpliquée pendant plus d'un mois, Fièvre prolongée inexpliquée pendant plus d'un mois, Candidose buccale (muguet), Leucoplasie chevelue buccale, Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente, Infections bactériennes sévères (pneumopathies par exemple)

**Stade clinique 4**, il est défini par :

Pneumocystose Toxoplasmose cérébrale Maladie de Kaposi Lymphome Mycobactériose atypique généralisée, et plus généralement toute affection grave apparaissant chez un patient infecté par le VIH, ayant une baisse importante de son immunité (taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>).

**Tableau 1:** Classification des stades cliniques de l'infection à VIH selon CDC (Centers for Disease Control) modifiée en 1993

Nombre de lymphocytes TCD4+	(A) ou stade 1 OMS	(B) ou stades 2/3 OMS	(C) ou stade 4 OMS
	Asymptomatique	Symptomatique sans critères (A) ou (C)	Sida
≤ 350/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
350-500/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
> 500 /mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

### 3.8. Diagnostique biologique au laboratoire(24)

Le diagnostic de l'infection VIH est fondé sur de 2 types :

-Méthodes sérologiques indirectes qui décèlent la présence ou l'absence d'anticorps produits par le système immunitaire dirigés contre le VIH-1 ou l'antigène p24 du VIH, mais pas le VIH lui-même, 2 tests sérologiques sont nécessaires : le premier test doit avoir une sensibilité élevée, afin de ne pas méconnaître la présence d'anticorps dirigés contre le VIH ; le second doit avoir une forte spécificité, afin de pouvoir confirmer que les anticorps détectés sont bien des anticorps dirigés contre le VIH.

-Tests directs, reposant sur la mise en évidence du virus (détection d'un composant du virus, comme l'antigène p24, ou de son génome par PCR). Le choix des tests dépend de l'âge du sujet testé : chez l'enfant de plus de 18 mois et l'adulte, le dépistage et le diagnostic de l'infection à VIH se font essentiellement à l'aide des tests sérologiques ; mais chez l'enfant de moins de 18 mois, il faut obligatoirement faire appel aux tests de détection directe du virus. À cet âge, les tests sérologiques ne sont pas utilisables, car l'enfant né d'une mère infectée par le VIH a dans son sang des anticorps anti-VIH d'origine maternelle qu'il n'est pas possible de distinguer de ceux qu'il aurait éventuellement produits lui-même. Un premier dépistage du VIH peut être fait deux mois après la prise de risque et, s'il est négatif, un second dépistage doit être fait au moins un mois.

### **3.8.1. Diagnostic indirect ou sérologique**

Le diagnostic des infections à VIH repose chez l'adulte, sur la détection des anticorps, le dépistage qui s'effectue le plus souvent par des tests dits ELISA (enzyme-linked ImmunoSorbent assay) ou par des tests simples/rapides utilisant comme antigènes des lysats viraux ou des protéines recombinantes ou synthétiques. Ces protéines correspondent aux épitopes immuno-dominants des deux virus, VIH-1. Ces tests "mixtes" sont donc capables de dépister les anticorps anti-VIH-1.

#### **Test de Dépistage :**

Les tests de dépistage de l'infection par le VIH reposent, d'une part, sur la mise en évidence des anticorps anti-VIH par méthode immuno-enzymatique de type ELISA ou par test rapide (pour la plupart), et, d'autre part, sur la mise en évidence couplée des anticorps anti-VIH-1 et l'antigène p24 du VIH-1 grâce aux trousse ELISA de 4eme génération.

#### **Test de Confirmation**

La technique de référence utilisée est le Western-blot(WB), où les immunoblots utilisant des protéines de synthèse.

Le WB est une technique de transfert sur nitrocellulose, après migration électrophorétique en gel de polyacrylamide, de protéines d'un lysat viral VIH-1. Sur la bandelette de WB, différentes protéines constitutives des virus seront reconnues par des anticorps spécifiques anti-VIH-1,

L'immunoblots est d'apparition plus récente et moins répandue, disposent de différentes protéines recombinantes ou peptides de synthèse sur bandelette ou sur support plastique.

Ces tests ne sont qu'une présentation sur un format différent des antigènes utilisés lors des examens de dépistage et ils n'apportent ainsi aucune information complémentaire(25).

Au Mali, la dernière recommandation du ministère en charge de la santé au travers de la cellule du comité sectoriel de lutte contre le sida préconise l'utilisation du Determine HIV puis le SDBioline HIV en cas de positivité du premier et le First Response HIV en cas de discordance entre les deux premiers. Ils sont surtout utilisés dans les pays industrialisés.

### **3.8.2. Diagnostique direct :**

Reposant sur la mise en évidence du virus (Détection d'un composant du virus, comme l'antigène p24, ou de son génome par PCR.

Les tests de diagnostic direct de l'infection à VIH comportent la quantification virale, la culture virale et la recherche d'un constituant du virus, l'Ag p24 elle fait appel à une technique de biologie moléculaire d'amplification génique appelée PCR (Polymérase Chain Réaction) la quantité d'ARN viral correspond à la charge virale et constitue un critère de suivi important du traitement ARV; c'est la seule technique permettant de faire le diagnostic de l'infection à VIH chez les enfants exposés avant l'âge de 18 mois ou en cas de primo-infection avant que les anticorps ne soient détectables.

La culture virale consiste à mettre en présence des lymphocytes du sujet infecté avec des lymphocytes d'un sujet non infecté, et à détecter les particules virales produites par les lymphocytes sains contaminés par les lymphocytes infectés.

Il s'agit d'une technique très coûteuse, longue (résultats obtenus dans un délai de 10 à 30 jours) et nécessitant une charge de travail importante ; elle n'est jamais utilisée en pratique courante, car elle est réservée aux laboratoires de recherche spécialisés, disposant en particulier de locaux conformes aux normes de sécurité imposées par ce type d'activités.

La recherche de l'Ag p24 fait appel à des tests ELISA « sandwich » dit tests combinés capables de détecter l'Ag p24 en même temps que les anticorps anti-VIH.

Elle est intéressante pour diagnostiquer une infection à VIH au moment de la phase aiguë de primo-infection : en effet, à cette phase, l'Ag p24 peut être présent dans le sang en quantité élevée alors que les anticorps anti-VIH ne sont pas encore apparus ; à savoir cependant : face à des signes évocateurs de primo-infection à VIH (fièvre, syndrome grippal, pharyngite ou angine, lymphadénopathie), l'absence de l'Ag p24 associée à une sérologie négative n'exclut pas le diagnostic : une nouvelle sérologie doit toujours être pratiquée quelques semaines après la première pour conclure.(24)

### **3.9. Traitement :**

Le traitement antirétroviral est basé sur le blocage du virus à un moment de sa réplication :

#### **3.9.1. Objectifs du traitement antirétroviral :**

Le traitement de l'infection à VIH a pour objectif la réduction maximale de la réplication virale (charge virale plasmatique  $< 50$  copies/ml permettant d'empêcher la progression vers le SIDA et de restaurer un nombre de lymphocytes CD4  $> 500/\text{mm}^3$ ), garant principal de la durabilité de l'effet antirétroviral, de la restauration des fonctions immunitaires et de l'absence de développement de la résistance du virus en présence de médicaments antirétroviraux. Si l'efficacité immuno-virologique du traitement est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- La meilleure tolérance possible, à court, moyen et long terme ;
- L'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;
- la réduction de la transmission mère-enfant du VIH;

#### **3.9.2. Obstacles :**

Les avancées thérapeutiques ne doivent cependant pas laisser place aux triomphalismes car les raisons suivantes peuvent constituer des contraintes au traitement à long cours termes :

- les phénomènes de résistance acquise aux antirétroviraux actuellement disponibles surviennent chez un nombre croissant de patients,
- les complications métaboliques (syndrome lypodistrophique, anomalies glucidolipidiques) laissent présager une incidence accrue de complications vasculaires à moyen ou à long terme.
- L'observance chez l'enfant pose des difficultés particulières. Elle peut être influencée par de nombreux facteurs : le choix limité des formulations pédiatriques, le mauvais goût des formulations liquides ; le grand nombre de comprimés ou la grande quantité de sirop à prendre ; la grosseur des comprimés ; la nécessité de prises médicamenteuses fréquentes ; les restrictions alimentaires ; la perte de la personne principale s'occupant de l'enfant ; les difficultés à avaler les comprimés ; et les effets indésirables. Les parents et les autres membres de la famille des enfants vivant avec le VIH peuvent eux-mêmes être infectés ; des soins et un traitement sous-optimaux des membres de la famille peuvent donc se traduire par des soins sous-optimaux de l'enfant(3).

### **3.10. ANTIRETROVIRAUX(ARV)**

Il existe plus d'une vingtaine ARV divisés en six classes médicamenteuses selon leurs sites d'action

#### **3.10.1. Différentes classes thérapeutiques**

##### **3.10.1.1. Les inhibiteurs d'attachement**

Après la fixation du VIH sur le récepteur CD4, des interactions ont lieu entre le virus et des corécepteurs protéiques, faisant partie de la famille de chimiokines, en particulier le CCR5 et le CXCR4 (29).

Les antagonistes du CCR5 (Maraviroc®) sont de petites molécules qui se fixent de façon non compétitives sur la partie transmembranaire du corécepteur et induisent alors une modification des domaines extracellulaires du corécepteur qui empêche la fixation de la gp120.

##### **3.10.1.2. 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.

##### **3.10.1.3. Les inhibiteurs de la fusion**

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 aux récepteurs des chimiokines. Les inhibiteurs de fusion empêchent le changement de conformation de gp41 qui mènerait à la fusion des membranes du virus et de la cellule-hôte. En fait, 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 (27).

##### **3.10.1.4. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse**

- **Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)**

Les INTI (ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitoire) sont des médicaments qui doivent être tri phosphorylé dans la cellule pour être actifs. Ils subissent une activation en nucléoside triphosphate par les kinases cellulaires. Les forme triphosphates (et di phosphate pour le Ténofovir) possèdent une forte affinité pour la transcriptase inverse du virus VIH-1 et entrent en compétition avec les désoxynucléosides

triphosphates naturels. Ils sont donc incorporés préférentiellement dans la chaîne de l'ADN en croissance causant une terminaison précoce de celle-ci (en raison du manque 3'-hydroxyl pour former le lien phosphodiester entre nucléotides). Le groupe OH 3' libre est nécessaire pour former une liaison avec le prochain nucléotide de la chaîne nucléotide en formation. Une fois phosphorylés, ces analogues trompent la transcriptase inverse en la faisant incorporer dans la chaîne de nucléotides en formation où ils servent de terminateur de chaîne(24).

• Les inhibiteurs non-nucléotidiques de la Transcriptase inverse (INNTI):

Ces sont des composés de structure chimique complètement différentes de celles des nucléosides normaux. Ce sont des inhibiteurs non compétitifs allostériques. 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 nucléotide, rendant ainsi l'enzyme inactif.(27) Contrairement aux INTI, les INNTI n'ont pas besoin d'une activation cellulaire puisqu'ils n'ont pas besoin de phosphorylation pour être actifs.

### **3.10.1.5. Les inhibiteurs de la protéase (IP)**

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 sous 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 (28).

### **3.10.1.6. Les inhibiteurs de l'Intégrase**

L'intégrase est une enzyme nécessaire à la catalyse de l'étape d'insertion et de transfert de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte. Cette étape d'intégration est fondamentale pour le maintien et la stabilité du génome viral, ainsi que pour une expression optimale des gènes viraux.

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

Les inhibiteurs de l'intégrase constituent une nouvelle classe d'agents antirétroviraux qui bloquent l'activité de l'intégrase du VIH-1 et sont actifs sur les virus résistants aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), aux inhibiteurs de la protéase (IP) et aux inhibiteurs d'entrée. Les inhibiteurs d'intégrase disponibles ou en développement empêchent le transfert de brins. L'ADN non intégré est ensuite dégradé(28).

**Tableau 2:** liste des molécules ARV commercialisées

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom commercial	Autorisation de mise sur le marché
<b>Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse</b>			
Zidovudine	AZT	Retrovir <sup>R</sup>	1987
Lamivudine	3TC	Epivir <sup>R</sup>	1996
Didanosine	ddI	Videx <sup>R</sup>	1992
Abacavir	ABC	Ziagen <sup>R</sup>	1999
Emtricitabine	FTC	Emtriva	2003
<b>Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse</b>			
Tenofovir	TDF	Viread <sup>R</sup>	2002
Tenofovir Alafenamide Fumarate	TAF	Vemlidy <sup>R</sup>	2016
<b>Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse</b>			
Nevirapine	NPV	Viramune <sup>R</sup>	1998
Efavirenz	EPV	Sustiva <sup>R</sup>	1999
Etravirine	ETV	Entelence <sup>R</sup>	2008
Rilpivirine	RPV	Edurant <sup>R</sup>	2011
<b>Combinaisons d'Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse</b>			
Zidovudine/ Lamivudine	AZT/3TC	Combivir <sup>R</sup>	1998
Tenofovir/Emtricitabine	TDF/FTC	Truvada <sup>R</sup>	2005
Abacavir/Lamivudine	ABC/3TC	Kivexa <sup>R</sup>	2004
Zidovudine/Lamivudine /Abacavir	AZT/3TC/ABC	Trivizir <sup>R</sup>	2000
Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz	TDF/FTC/EFV	Atripla <sup>R</sup>	2007
Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir	FTC/RPV/TDF	Eviplera <sup>R</sup>	2011

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

Inhibiteurs de la Protéase			
Ritonavir	RTV	Norvir <sup>R</sup>	1996
Fosamprenavir	FAPV	Telzir <sup>R</sup>	2004
Atazanavir	ATV	Reyataz <sup>R</sup>	2004
Lopinavir/ritonavir	LPV/r	Kaletra <sup>R</sup>	2001
Darunavir	DRV	Prezista <sup>R</sup>	2008
Inhibiteurs d'Entrée			
Enfuvirtide	T20	Fuzeon <sup>R</sup>	2003
Maraviroc	MRV	Celsentri <sup>R</sup>	2008
Inhibiteurs d'Intégrase			
Raltegravir	RAL	Isentress <sup>R</sup>	2008
Elvitegravir	EVG	Vitekta <sup>R</sup>	2012
Dolutegravir	DTG	Tivicay <sup>R</sup>	2014
Autres associations fixes			
Dolutégravir/Abacavir/Lamivudine	DTG/ABC/3TC	Truimeq <sup>R</sup>	2014
Elvitégravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide /Cobicistat	EVG/FTC/TAF/COBI/	Genvoya <sup>R</sup>	2015
Elvitégravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Fumarate de Tenofovir	EVG/COBI/FTC/TAF	Stribild <sup>R</sup>	2013

### 3.10.2. Stratégies de traitement antirétroviral :

La mise en route précoce du traitement est associée à des avantages cliniques et à des avantages en termes de prévention de l'infection à VIH, car elle améliore la survie et diminue l'incidence de l'infection à VIH au niveau de la communauté.

D'après les nouvelles recommandations publiées "toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic(32) en priorité chez les personnes présentant une infection à VIH sévère ou à un stade avancé ou un nombre de CD4 inférieur ou égal à 350 cellules/mm<sup>3</sup>.

Il est également recommandé de commencer un TAR quel que soit le nombre de CD4 chez les personnes présentant une tuberculose active ou une coïnfection par le virus de l'hépatite B (VHB) avec une pathologie hépatique sévère, chez toute femme vivant avec le VIH enceinte ou allaitant au sein, chez tout enfant âgé de moins de 5 ans vivant avec le VIH et chez toute personne vivant avec le VIH dans un couple sero-discordant (33).

### **3.10.3. Schémas thérapeutiques**

Le schéma thérapeutique préconisé par l’OMS en première intention est l’utilisation de (02) INTI+ (01) INNTI, la seconde ligne est (02) INTI+ (01) IP/r (/r = boosté par le ritonavir) avec l’usage de molécules moins toxiques et de combinaisons de thérapie antirétrovirale de dose fixe.

Au Mali, les régimes préférentiels en première intention ou schéma de 1ère ligne et en deuxième intention ou de 2ème ligne chez l’adulte et l’adolescent sont les suivants(4) :

#### **Schémas de 1ère ligne :**

(02) INTI+ (01) INNTI est le régimes préférentiels de la première ligne

Ténofovir (TDF) +Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) ;

les régimes alternatifs suivants sont possibles :

- Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP) ;
- Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) ;
- Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) ou Emtricitabine (FTC) + Névirapine (NVP) ;
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV).

Les patients VIH-1 du groupe O chez lesquels les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont pas efficaces, utiliser des schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique de la transcriptase inverse à un inhibiteur de protéase boosté (IP/r) ou (03) INTI.

Les associations suivantes sont à proscrire :

- TDF + 3TC+ ABC/ TDF + 3TC + ddI (Didanosine) / TDF + ddI + INNTI en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.
- TDF + ddI en raison de sa moindre efficacité, de ses interactions, toxicité augmentée du ddI et baisse des lymphocytes T CD4.
- ABC (Abacavir) + ddI en raison des risques d’accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde).

#### **Schémas de 2ème ligne:**

Le schéma de 2ème ligne doit inclure au moins (02) nouvelles molécules dont l’une issue d’une famille différente des familles utilisées en première ligne. La lamivudine (3TC) ou l’emtricitabine (FTC) doit être toujours maintenue en 2ème ligne.

En cas d’échec thérapeutique confirmé VIH-1 de la 1ère ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé :

Deux (02) inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la TI + un (01) inhibiteur de

protéase boosté.

Les IP préférentiels sont : Lopinavir/r (LPV/r) et Atazanavir (ATV/r).

Cependant ce traitement est donné en fonction de l'âge et du poids du patient

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

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

Le schéma préférentiel en première ligne :

\_ Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles:

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

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

\_ Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

\_ Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

\_ Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV).

-Enfants de moins de 3 ans

Le régime préférentiel est une trithérapie comprenant : 2 INTI + 1IP

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

Le régime alternatif sera 2INTI + 1INNTI :

\_ Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP)

\_ Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP)

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

### **3.11. Prévention**

La prévention de la transmission du VIH contribue à une diminution de la prévalence de l'infection, montrant ainsi combien la prévention est outil déterminant dans la lutte contre la pandémie. Actuellement, les moyens de prévention classique sont le dépistage, modification des comportements à risques avec promotion du préservatif, et la prévention de la transmission de la mère à l'enfant, prophylaxie ARV post-exposition et la prévention de la transmission sanguine.

### **3.12. Echec thérapeutique :**

L'échec c'est lorsque le schéma thérapeutique ne permet pas une diminution suffisante de la répllication virale : pas d'inhibition satisfaisante et durable de la charge virale, pas d'augmentation satisfaisante du nombre de CD4+ ou progressions clinique de la maladie(29).

Elle résulte du non observance (mauvais suivi des consignes de prise de médicament), de l'insuffisance de la posologie (absence de médicament dans le sang) et de l'interaction médicamenteuses, ce qui peut entraîner la répllication virale en présence d'ARV suivis d'une sélection de souches mutantes qui a une résistance.

Elle peut être identifiée de 3 façons : échec clinique, immunologique et virologique

### **3.12.1. Echec virologique :**

Le premier à être détectée lorsque les analysés de charge viral sont disponible elle est défini comme étant une augmentation du nombre de virus circulant  $CV > 1000$  copies / ml après 6mois de traitement bien suivi entrainant la destruction des lymphocytes CD4

Au Mali, l'échec virologique est défini comme étant l'impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après six mois de traitement bien conduit.

Il est caractérisé par une charge virale plasmatique supérieure à 1000 copies/ml après vérification de l'observance(5).

Il faut différencier l'échec virologique du « rebond virologique » qui est défini comme une charge virale détectable après une période d'in-détectabilité (au moins 2 points consécutifs) ; ce dernier aussi doit être distingué d'un « blip » de la charge virale (détection d'une charge virale plasmatique isolée comprise entre 50 et 1000copies/ml sur un prélèvement avec un point suivant de charge virale, réalisé au plus tard un mois après,  $< 50$  copies/ml)(30)

### **3.12.2. Echec immunologique :**

Il est défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois. Cette situation se rencontre le plus souvent chez les patients ayant initialement un taux de lymphocytes CD4 pré-thérapeutique bas, un âge plus avancé. Cet échec peut s'accompagner d'un succès ou d'un échec virologique(31)

### **3.12.3. Echec clinique :**

Il se caractérise par la survenue de manifestations cliniques témoins de la progression de la maladie VIH (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste ou rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs) (31).

Habituellement, ce stade d'échec clinique est la conséquence d'un échec virologique et immunologique.

### **3.13. Observance :**

Compte tenu de la puissance antirétrovirale des traitements actuellement utilisés en initiation, l'absence de réduction de la charge virale d'au moins 1log10 /1mois après l'initiation du traitement, ou une charge virale toujours > 200 copies/ml à 6 mois, rendent presque toujours compte d'une observance médiocre au traitement.

### **3.14. Résistance du VIH aux antirétroviraux :**

La résistance aux antirétroviraux a été rapportée pour la première fois en 1989 chez des patients traités par la zidovudine en monothérapie

#### **3.14.1. Définition :**

La résistance aux antirétroviraux est liée à la capacité du virus à se répliquer en présence d'ARV.

On distingue 03 types de résistance : la résistance naturelle (manque de sensibilité), la résistance acquise sous traitement (résistance secondaire) et la résistance primaire (résistance transmise). En effet, pour cette dernière, les patients porteurs de virus résistants peuvent transmettre ces virus à leurs partenaires qui vont alors s'infecter d'emblée avec des virus résistants lors de la primo-infection.

#### **3.14.2.Mécanisme d'apparition des mutations de résistance :**

Plusieurs facteurs liés à la durée de vie et au cycle de réplication du VIH sont des contributeurs clés vers une émergence rapide et généralisée de résistance qui est observée avec cet organisme.

Les mutations dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de la gp41, de l'intégrase des enzymes ou protéines diminuent la sensibilité des virus aux antirétroviraux par des mécanismes différents selon les classes, et même selon l'antirétroviral dans une même classe(32).

Ces mécanismes peuvent être dus :

A la dynamique de production virale très rapide, il a été calculé qu'environ 10 milliards de virions étaient produits chaque jour chez une personne infectée à la variabilité génétique

importante du VIH, et la TI fait une erreur par cycle de réplication (1 erreur tous les 10 000 nucléotides), d'où l'introduction au hasard de mutations tout au long du génome.

Pendant que la plupart de ces erreurs sont des substitutions de bases, autres mutations comme les insertions ou duplications peuvent aussi se produire. Ce qui conduit à un taux important de recombinaisons, d'où l'existence d'une population virale diversifiée appelée quasi-espèce ou variant viraux.

### **Résistance Secondaire**

Une résistance acquise sous traitement, elle est due à différents niveau

Résistance aux Nucléotidiques :

Deux mécanismes moléculaires distincts ont été identifiés comme étant à l'origine de la résistance aux analogues nucléosidiques : la diminution de l'incorporation de l'analogue lors de la synthèse de l'ADN et excision de l'analogue de la chaîne d'ADN.

- Le premier est la mutation des résidus qui résultent en diminuant l'incorporation des nucléotides ou nucléosides artificiels au profit des nucléosides naturels dans la chaîne d'ADN en formation. Pendant que certaines de ces mutations apparaissent dans le site catalytique actif de la TI, d'autres sont proximales de ce site, et peuvent tous causer un changement de la conformation dans l'enzyme responsable de la résistance.
- Ainsi, pendant que les mutations des analogues de la thymidine affectent principalement l'AZT et le d4T, un nombre de mutations a été aussi observé pour d'autres analogues.
- La mutation M184V sur le gène de la TI est associée à une résistance de haut niveau à l'analogue de la cytosine 3TC [34]. Un niveau élevé de résistance aux analogues de la guanosine ABC et DDI semble exiger au moins 2 ou 3 mutations concomitantes.
- La mutation Q151M est le plus souvent sélectionnée après plusieurs lignes de traitement comportant des analogues nucléosidiques. Elle entraîne la résistance de haut niveau à tous les INTI, excepté le Ténofovir et la lamivudine.
- Les mutations K65R et K70E entraînent une résistance principalement par le Ténofovir. L'impact de la mutation K65R semble nul sur les analogues de la thymidine.

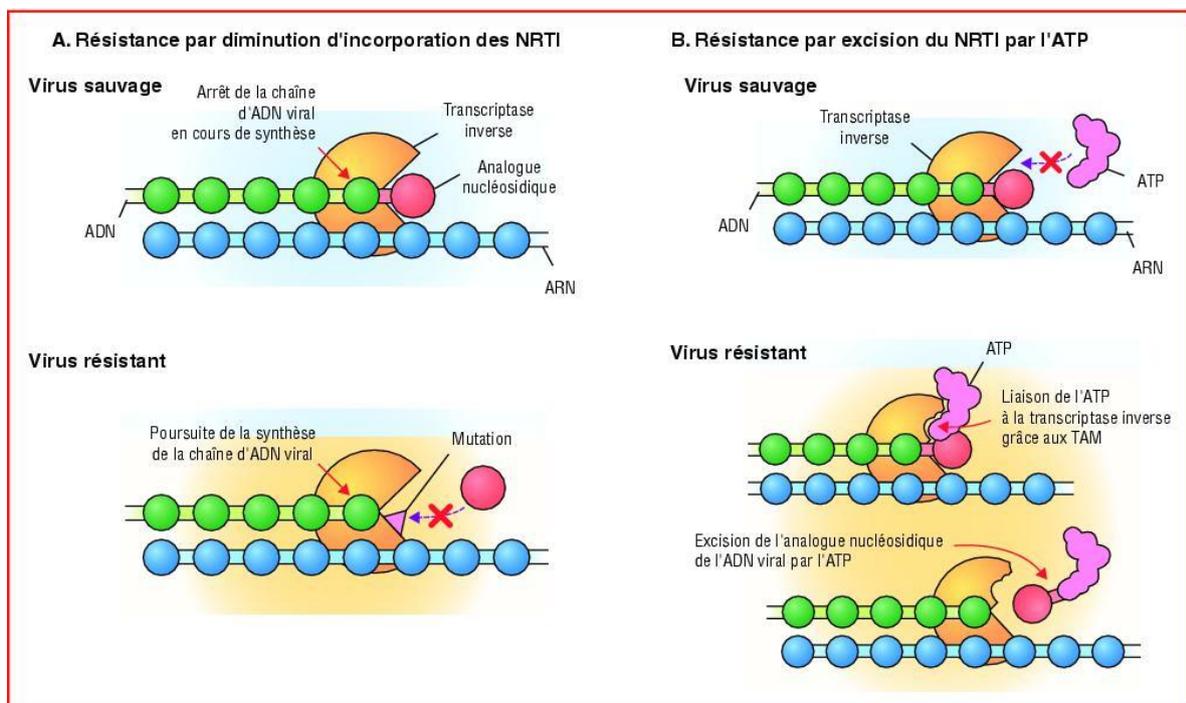
Cette mutation est fréquemment sélectionnée lors de l'utilisation de combinaisons d'INTI qui ne sont pas recommandées (Abacavir et/ou didanosine associés au Ténofovir sur des virus dépourvus de TAM). L'Abacavir en association à la lamivudine sélectionne en

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

priorité la mutation L74V/I avec une fréquence plus importante quand cette combinaison est donnée en une fois par jour et en association aux INNTI.

- Le second mécanisme est associé à un renforcement de l'enlèvement des analogues de ces sites d'attachement à la fin de la chaîne d'ADN appelé excision des analogues ou réaction de phosphorylase.

Cette excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé est conférée par des mutations appelées TAM (*thymidine analog mutations*). Ces mutations favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation de l'ADN proviral, qui va capter l'analogue thymidine inséré, permettant ainsi aux nucléosides naturels de s'incorporer libérant le médicament et mettant fin à son action(21).



**Figure 3:** Résistance par excision des analogues nucléosidiques(33)

Elles sont sélectionnées séquentiellement par les analogues de la thymidine, zidovudine et Stavudine, et comprennent six (6) : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, et K219Q/E.(21) Les TAM sont responsables d'une résistance à l'ensemble des INTI, sauf à la lamivudine, et à des niveaux divers(34)

Cette résistance croisée est variable en fonction du nombre de TAM et de l'INTI. Par ailleurs, les mutations K70R et K219Q/E ont moins d'impact que les quatre autres dans cette résistance croisée. La mutation M184V, en présence de TAM, augmente la résistance *in vivo* à l'abacavir et n'a pas d'impact sur le Ténofovir et la didanosine(34).

Une seule mutation à ce niveau peut entraîner une résistance croisée de haut niveau aux molécules de 1<sup>ère</sup> génération (l'Éfavirenz et la névirapine) des INNTI. Si une mutation apparaît dans la poche hydrophobe, l'inhibiteur ne peut plus s'y fixer pour bloquer l'activité de la TI. La présence des mutations Y181C et Y188C diminue fortement la fixation des INNTI en modifiant la taille et la forme de la poche de liaison(21).

Ce sont typiquement des molécules dont la « barrière génétique » est faible. Puisque tous les INNTI, essentiellement, se lient à la même région de la TI, les mutations dans cette zone affecteront obligatoirement les agents de cette classe dans certaines mesures. Ceci peut expliquer la fréquence élevée de résistance croisée(35).

Cependant, des INNTI de deuxième génération comme étravirine sont actifs sur certains virus ayant des profils de résistance aux INNTI classiques(36). De plus, l'accumulation des mutations de résistance aux INNTI diminue fortement l'efficacité de l'étravirine. Il est recommandé de ne pas laisser persister de réplique résiduelle sous l'Éfavirenz ou névirapine, qui entraîne rapidement l'accumulation de mutations de résistance aux INNTI et réduit les possibilités de traitement ultérieur par l'étravirine.

La mutation K103N, est la plus fréquente en clinique, stabilise la TI, empêchant ainsi l'INNTI de venir se lier(37). Les effets secondaires des INNTI sont généralement moins que ceux des analogues nucléosidiques. Cependant, le principal inconvénient de ces agents est leur rapide développement de la résistance.

### **Résistance aux IP**

La résistance aux IP est liée à des mutations situées, d'une part au niveau du site actif de l'enzyme (mutations majeures), et d'autre part à distance du site actif, s'accumulent et renforcent une résistance préexistante (mutations mineures). Ces mutations peuvent être également polymorphiques et sont généralement communes à tous les IP (38) ,

Une mutation majeure va changer la conformation du site actif de la protéase, empêchant ainsi l'IP de s'y fixer (39)

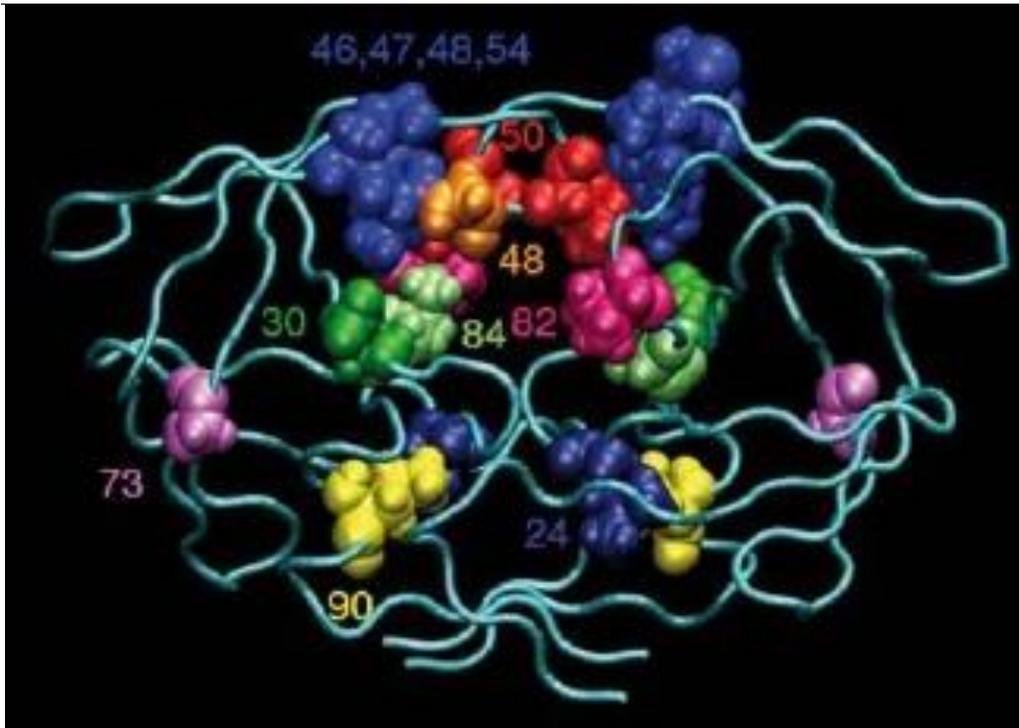
Une mutation mineure ne va pas influencer la liaison de l'IP au site actif. À elle seule, elle ne confère pas de résistance. Mais l'accumulation de celle-ci avec une mutation majeure ou de nombreuses mutations mineures confère une résistance aux IP(40)

Il n'y a probablement pas de résistance croisée entre les analogues du nucléoside (AZT, DDI, d4T, 3TC...) et les inhibiteurs de protéase (SQV, IDV, RTV...). Ces deux types de

médicaments agissent de façon entièrement différente sur des gènes différents à des endroits différents du virus. La notion de barrière génétique forte mérite d'être nuancée. En effet, certaines mutations isolées peuvent être associées à un échec virologique, même au cours d'une première ligne d'un IP/r. Les autres IP, comme l'indinavir, le saquinavir et le lopinavir peuvent sélectionner des mutations responsables de résistance croisée, en particulier les mutations V82A/F/S/T, I84V/A et L90M, qui, lorsqu'elles sont associées, rendent difficile le choix du traitement de relais.

De nombreuses études démontrent clairement qu'il existe une grande différence entre les IP potentialisés par le ritonavir (IP/r) et les IP non potentialisés en terme de taux de sélection de mutations de résistance chez les patients naïfs d'antirétroviraux(34)

La résistance aux IP est donc, un phénomène graduel avec accumulation progressive de mutation. Certaines de ces mutations primaires sont spécifiques aux IP. C'est le cas de la mutation I50L sélectionné par l'atazanavir chez des patients naïfs, qui, *in vitro*, n'entraîne pas de résistance croisée avec les autres IP. Chez des patients ayant déjà reçu d'autres IP, d'autres mutations vont être sélectionnés par l'atazanavir, en particulier, la mutation I84V responsable de résistance croisée aux IP. Les études de résistance menées lors des essais de monothérapie d'IP/r montrent une plus grande fréquence de résistance avec ce type de stratégie, qui et n'est pas recommandé. Parmi les nouveaux IP, le Tipranavir (TPV) semble sélectionné chez les patients prétraités des mutations également sélectionnées par beaucoup d'autres IP (par exemple, V82L/T et 184V) qui sont responsable de résistance croisée. Des études récentes démontrent qu'il existe des mutations dans le gène gag, au niveau des sites de clivages ou à proximité, qui semblent conférer une résistance aux IP. Cependant, elles ne sont pas systématiquement analysées par les tests génotypiques classiques qui ne séquentent que la protéase virale(32).



**Figure 4: Sites des mutations de résistance aux IP(41)**

**Résistance au Inhibiteur d'entre :**

L'entrée du virus dans la cellule requiert plusieurs étapes, avec successivement la liaison de la gp120 à la molécule CD4, puis à un corécepteur, récepteur de chimiokines, CCR5 et/ou CXCR4. Ces événements sont responsables de l'association des deux boucles trimériques, HR-1 et HR-2 (HeptadRepeat), localisées dans la gp41, conduisant à un rapprochement des membranes virale et cellulaire et à leur fusion. La composition en acides aminés de la boucle variable V3 de la gp-120 détermine la reconnaissance spécifique du corécepteur.

**Résistance aux Intégrases :**

La résistance aux inhibiteurs d'intégrase est due à la sélection de mutations se situant au niveau du site catalytique de l'enzyme, et à l'émergence, sous traitement, de variant viraux initialement minoritaires, portant des mutations de résistance(36).

La barrière génétique de cette famille est faible et une seule mutation peut induire d'emblée une résistance complète et croisée entre ces molécules. Il convient donc d'être très vigilant et de n'autoriser aucune répllication résiduelle sous traitement comportant un inhibiteur d'intégrase. Il existe une résistance croisée très importante entre raltégravir et elvitégravir(32).

### **Résistance Naturelle**

Certains groupes ou types de virus résistent naturellement à certains médicaments sans aucun contact : résistance naturelle (intrinsèque).

Groupe O du VIH-1 et VIH-2 ont une résistance naturelle aux NNRTI,

Résistance « naturelle » du VIH-2 à certains IP(42)

### **Résistance Primaire**

La notion de "résistance primaire" est fréquemment évoquée ; elle désigne de manière générale une résistance phénotypique et/ou génotypique installée avant tout traitement, plus ou moins à distance de la primo-infection en fonction des différentes populations étudiées. La deuxième notion apparaissant en corollaire est celle de la transmission de quasi-espèces VIH résistantes aux antirétroviraux(43). La résistance primaire correspond à la présence de virus portant des mutations de résistance chez des patients n'ayant jamais pris de traitement. Elle est le résultat d'une contamination (ou sur contamination) d'une personne par des souches virales résistantes, issues d'un patient prenant un traitement antirétroviral. Le premier cas de patient infecté par une souche résistante concerne un jeune homme qui a été infecté par un virus portant des mutations de résistance à l'AZT en 1993.

#### **3.14.3. Teste de résistance**

Les tests génotypiques recherchent après séquençage de l'ARN les mutations associées à la résistance aux antirétroviraux :

-Les tests phénotypiques mesurent la sensibilité du virus aux molécules par culture du virus en présence du/des composés.

-Les tests génotypiques analysent les mutations présentes sur les gènes codant les protéines cibles des antirétroviraux (TR, protéase, gp41, intégrase).

L'analyse de toute la séquence des gènes de la transcriptase inverse et de la protéase est la technique de référence en matière tests génotypiques.

## 4. METHODOLOGIE

### 4.1. Cadre et lieu d'étude :

Notre étude s'était déroulé au centre de recherche et de formation sur le VIH/SIDA et la tuberculose (UCRC/SEREFO), situé au sein de la faculté de médecine et d'odontostomatologie FMOS et la faculté de pharmacie FAPH de l'université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB) au Mali.

Ce centre est une initiative de recherche biomédicale qui a débuté en 2003. Il s'agit d'une collaboration entre les instituts nationaux de la santé aux Etats Unis d'Amérique (NIH-NIAID) et l'université de Bamako, Mali.

Une collaboration qui a pour objectif de :

- Cultiver l'excellence dans la recherche afin d'avoir des chercheurs qualifiés et compétents.
- Mener des activités de recherches durables en clinique et en biologie sur les maladies bactériennes et virales en mettant un accent particulier sur l'immunologie, la biologie moléculaire du VIH, et de *Mycobacterium tuberculosis* et leurs interactions.
- développer et soutenir des programmes de formation et tutorat pour les chercheurs débutants.
- Favoriser d'autres collaborations scientifiques sur les plans national et international.

Les activités d'UCRC/SEREFO portent sur 2 volets :

#### ❖ Volet laboratoire :

**Laboratoire d'immunologie :** laboratoire de dernière génération qui soutient des études complexes visant à mieux comprendre le système immunitaire de l'homme et la pathogénie de la maladie. Ce laboratoire dispose des équipements modernes pour mesurer les taux de cd4, la charge virale du VIH, et les paramètres hématologiques. En plus de ceux-ci, les cytophotomètres de flux sophistiqués nous permettent d'initier des tests immunologiques complexes. Facs count, facscalibur, des centrifugeuses et de deux hottes à flux laminaires.

**Laboratoire de tuberculose :** le laboratoire de tuberculose dans lequel est pratiquée principalement la culture des mycobactéries dispose d'un espace de haute sécurité nommé

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

BSL (biosafety level-3 ou laboratoire de niveau p3), construit sur des critères du NIH et certifié chaque année.

En 2006, le BSL-3 a reçu la certification de l’OMS, représentant le premier laboratoire BSL-3 certifié au Mali.

**Laboratoire de biologie moléculaire :** doté de plusieurs appareils de PCR permettant de faire le génotypage des mycobactéries grâce au spolypotypage.

**Laboratoire d’épidémiologie moléculaire et de résistance du VIH aux ARV :** doté d’appareils pour le test de charge virale et de génotypage pour le suivi des patients et de la résistance du VIH aux ARV.

Ce laboratoire est divisé en deux espaces :

Une partie au sein du SEREFO ou se situe l’appareil pour le test de génotypages du VIH, la hotte sous laquelle se passe la transvasions des aliquotes des échantillons de charge virale, les frigos(3) pour la conservation des échantillons,

Une partie dudit laboratoire de charge virale sise dans le même bâtiment de la scolarité de la faculté, à cote du bureau du Doyen côté du bureau du doyen de la FMOS qui est subdivisé en zones (salles 1,2 et 3).

- Salle 1 est dédiée aux procédures l’extraction des acides nucléiques (secteur 1) et à l’ajout des acides nucléiques purifiés au master mix (prépare dans la zone 2).
- Salle 2 est uniquement réservée à la phase d’activation, d’amplification du virus du VIH-1
- Salle 3 réservé à l’appareil (ABBOOT m2000) qui permet la quantification.

❖ **Volet clinique :**

Le recrutement et le suivi des patients sur le plan clinique de l’équipe d’épidémiologie moléculaire du VIH a été assuré au niveau du centre de soins, d’animation et de conseils (CESAC) qui a vu le jour en 1996 dans l’optique de la prise en charge des personnes vivants avec le VIH (PVVIH). Le CESAC est actuellement une référence en matière de lutte et de prise en charge contre le SIDA. Géré par ARCAD-SIDA le centre assure actuellement, avec succès, la prise en charge médicale et psychosociale des personnes vivant avec le VIH/SIDA. Le CESAC et le centre de référence de la commune V du district de Bamako ont servi de centre de collecte des données dans notre étude, Quant aux autres laboratoires, ils s’appuient sur les services de pneumologie, de maladies infectieuses du centre hospitalier universitaire du point « G » et des CSREF de Bamako.

## **4.2. Type et période d'études :**

Il s'agissait d'une étude prospective et transversale qui s'était déroulée d'octobre à décembre 2016.

## **4.3. Population d'étude:**

Notre étude a concerné les patients infectés par le VIH-1, nouvellement diagnostiqués au niveau du centre de soins, d'animation et de conseils (CESAC) et du centre de référence de la commune V du district de Bamako.

## **4.4. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans notre étude les patients infectés par le VIH-1:

- Agé de plus de 18 ans
- Nouvellement diagnostiqué
- Naïfs de tout traitement ARV
- Consentant à participer à l'étude

## **4.5. Critères de non-inclusion**

N'ont pas été inclus dans notre étude les patients :

- Infectés par le VIH-2, par le VIH-1+2 ou VIH- ;
- Sous traitement ARV ;
- Pour lesquels nous n'avons pas obtenu d'échantillon en quantité suffisante ;
- N'ayant pas consenti à participer à cette étude.

## **4.6. Méthodes utilisées :**

### **○ Variables utilisées :**

Dans notre étude nous avons utilisé les variables suivants : âge, sexe, taux LT CD4, mutations de résistance, sites, molécules

○ **Prélèvement, Transport, traitement, et stockage des échantillons :**

Le prélèvement du sang total se faisait au niveau des sites de prise en charge clinique. Les prélèvements étaient envoyés au laboratoire avec une logistique simple, traités dans la journée. Une séparation et stockage du plasma à -80°C avec au minimum de 2 aliquotes de plasma de 1ml chacun pour les tests de résistance pour la charge virale et dosage plasmatique au besoin.

Transport des échantillons : conserver entre -20 et -80°C les échantillons ont été d'expédier sur de la carboglace. Elles ne doivent pas être congelées puis décongeler plus de deux fois pour la qualité des analyses.

Nous avons procédé au génotypage des échantillons pour tous les patients. Les tests de génotypages ont été réalisés suivant la méthode de l'ANRS.

○ **Technique de l'ANRS**

- **Principe de la technique**

La méthode ANRS détecte les mutations dans les régions de la transcriptase inverse (TI) et de la protéase (PR) du gène Pol et fourni un rapport présentant les preuves génétiques d'une résistance virale. Il s'agissait d'une technique maison préparant les réactifs nécessaires à l'isolement de l'ARN viral du plasma, à la RT-PCR, à la PCR nichée et à la réaction de séquence.

- **Procédure :**

Elle a été réalisé suivant 2 protocoles : le **protocole 1** était l'extraction de l'ARN du VIH et le **protocole 2** pour la PCR à partir de l'ARN rétroviral extrait, la migration sur gel d'agarose, la purification, la réaction de séquence, la précipitation éthanoïque, séquençage et analyses bio-informatiques

**Protocole 1**

**I. Préparation des réactifs**

a) Ajout d'ARN carrier-tampon AVE au tampon AVL

Ajouter 310 µl de tampon AVE au tube contenant 310 µg d'ARN carrier lyophilisé pour obtenir une solution de 1 µg/µl. Dissoudre complètement l'ARN carrier, le diviser en aliquotes et le stocker à -20°C. Ne pas congeler et décongeler les aliquotes d'ARN carrier-tampon AVE plus de trois fois.

Incuber le tampon AVL à 80°C pour dissoudre les cristaux s'il y en a éventuellement.

Calculer le volume de tampon AVL et le volume d'ARN carrier-tampon AVE requis en fonction du nombre d'échantillons à traiter avec les formules suivantes :

$n \times 0,56 \text{ mL} = y \text{ mL}$	- n = nombre d'échantillons à traiter ;
$y \text{ mL} \times 10 \text{ } \mu\text{L/mL} = z \text{ } \mu\text{L}$	- y (ml) = volume de tampon AVL à utiliser ;
	- z ( $\mu$ l) = volume d'ARN carrier-tampon AVE à ajouter au tampon AVL

b) Reconstitution du tampon aw1

Ajouter 125 ml d'éthanol (96-100%) à 95 ml d'aw1 concentré pour un volume final de 220 ml. Le mélange est stable pendant une année à température ambiante ou jusqu'à la date d'expiration du kit.

c) Reconstitution du tampon aw2

Ajouter 160 ml d'éthanol (96-100%) à 66 ml d'aw2 concentré pour un volume final de 226 ml. Le mélange est stable pendant une année à température ambiante ou jusqu'à la date d'expiration du kit.

## II. Procédure d'extraction

### a) Concentration de l'ARN

- 1- Sortir tous les réactifs et les laisser 1 heure à la température du laboratoire pour décongélation;
- 2- Mettre la centrifugeuse en marche et la régler à 5°C pendant 20mn avant la centrifugation,
- 3- Mettre 1000 $\mu$ l (1ml) de plasma dans un tube eppendorf à fond conique de 1,5 ml bien identifié;
- 4- Centrifuger à 14000tr/mn pendant 1heure à 4°C.

### b) Extraction de l'ARN

1. Conserver 140  $\mu$ l de culot (rejeter 860 $\mu$ l de surnageant) dans le tube de 1,5 ml pour le VIH-1
2. Ajouter 560  $\mu$ l de tampon AVL-RNA carrier-tampon AVE et mélanger par impulsion-vortex 15 secondes;

3. Incuber à la température du laboratoire (15-25°C) pendant 10 minutes pour assurer la lyse complète des particules virales;
4. Faire une brève centrifugation (8000 tours/minute pendant 1 minute à 20°C) pour enlever des gouttes à l'intérieur du couvercle;
5. Ajouter 560 µl d'éthanol (96-100%) au lysat et mélanger par impulsion-vortex 15 secondes pour précipiter l'acide nucléique (ARN rétroviral). Après mélange, faire une brève centrifugation (8000 tours/minute pendant 1 minute à 20°C) pour enlever des gouttes à l'intérieur du couvercle ;
6. Bien identifier la colonne à filtre et la mettre dans un tube collecteur. Mettre 630 µl du précipité directement sur le filtre (sans toucher le filtre) et centrifuger à 8000 tours/minute pendant 1 minute à 20°C pour permettre la capture de l'ARN rétroviral sur les filtres ;
7. Transférer la colonne à filtre sur un autre tube collecteur et ajouter le reste du précipité directement sur le filtre de la colonne à filtre (sans toucher le filtre) et centrifuger à nouveau à 8000 tours/minute pendant 1 minute à 20°C pour optimiser la capture de l'ARN rétroviral sur les filtres ;
8. Transférer la colonne à filtre sur un autre tube collecteur et ajouter 500 µl d'aw1 (mélangé par impulsion-vortex 15 secondes). Centrifuger à 8000 tours/minute pendant 1 minute à 20°C pour le 1<sup>er</sup> lavage ;
9. Transférer la colonne à filtre sur un autre tube collecteur et ajouter 500 µl d'aw2 (mélangé par impulsion-vortex 15 secondes). Centrifuger à 14000 tours/minute pendant 3 minutes à 20°C pour le 2<sup>ème</sup> lavage ;
10. Transférer la colonne à filtre sur un autre tube collecteur et centrifuger à vide à 14000 tours/minute pendant 1 minute à 20°C pour éliminer les traces de tampon aw2;
11. Transférer la colonne à filtre sur un tube eppendorf stérile de 1,5 ml bien identifié et ajouter 60 µl de tampon ave puis incuber 1 minute à la température ambiante ;
12. Centrifuger à 8000 tours/minute pendant 1 minute à 20°C ;
13. Jeter la colonne à filtre et boucher le tube stérile contenant les ARNs élués. Conserver l'éluât à -80°C.

## **Protocole 2**

### **I. RECONSTITUTION DES OLIGONUCLEOTIDES (AMORCES)**

Les amorces sont fournies dans des tubes sous forme lyophilisée.

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

- ✓ Il faut faire des aliquotes à 100 µm en se servant de la fiche technique des oligonucléotides pour connaître le volume d'eau à ajouter.
- ✓ Faire ensuite des aliquotes de 6 µl de la solution à 100 µm qui serviront ultérieurement pour les PCR

## II. AMPLIFICATION PAR PCR

a) Reverse transcription / amplification (RT/PCR) ; kit titan (roche)

Les amorces utilisées pour la première PCR du VIH-1 sont :

- Pour la protéase :

- 5'PROT1: 5'-TAATTTTTTAGGGAAGATCTGGCCTTCC-3'
- 3'PROT1: 5'-GCAAATACTGGAGTATTGTATGGATTTTCA-3'

- Pour la transcriptase inverse :

- MJ3 : 5'-AGT AGG ACC TAC ACC TGT CA-3'
- MJ4: 5'-CTG TTA GTG CTT TGG TTC CTC-3'

**Tableau 3:** Composition du mélange réactionnel pour une réaction de RT/PCR du VIH1

	Concentration stock	Volume par tube (µl)
<b>Tampon 5x (buffer)</b>	5x	10
<b>Dithiothréitol (DDT)</b>	100 mm	2.5
<b>Dntp mix</b>	10 mm	4
<b>Amorce sens</b>	30 µm pour le VIH-1 20 µm pour le vih-2	1
<b>Amorce antisens</b>	30 µm pour le vih-1 20 µm pour le VIH-2	1
<b>Rnase inhibitor</b>	5u/µl	1
<b>Enzyme mix</b>	—	1
<b>H<sub>2</sub>O (qualité biologie)</b>	—	19.5

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

moléculaire)		
ARN patient	—	10
	Volume final	50

**Tableau 4:** Conditions d'amplification de la première PCR pour le VIH-1

	Températures		Cycles
	Temps		
Reverse transcription	50°C (vih-1)	30 min	1 x
Activation enzymatique + dénaturation	94°C	2 min	1 x
cycles d'amplification	94°C	30 s	40x
	55°C	30 s	
	68°C	1 min 30 s (vih-1)	
Elongation	68°C	7 min	1 x

**a) PCR niche (nested PCR) kit EXPAND high fidelity (Roche)**

Pour la protéase :

- 5'PROT2: 5'- TCA GAG CAG ACC AGA GCC AAC AGC CCC A-3'
- 3'PROT2: 5'- AAT GCT TTT ATT TTT TCT TCT GTC AAT GGC-3'
- Pour la transcriptase inverse :
- A35: 5'-TTG GTT GCA CTT TAA ATT TTC CCA TTA GTC CTA TT-3'
- NE135: 5'-CCT ACT AAC TTC TGT ATG TCA TTG ACA GTC CAG CT-3'

**Tableau 5:** Composition du mélange réactionnel pour la réaction de Nested PCR pour le VIH-1

	Concentration stock	Volume par tube (µl) (pour 50 µl de volume final)

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

<b>Tampon 10x (expand buffer 10x)</b>	10 x	5
<b>Dntp mix</b>	10 mm	1
<b>Amorce sens</b>	30 µm	1
<b>Amorce antisens</b>	30 µm	1
<b>Expand enzyme polymérase</b>	3,5 u/µl	0,4
<b>H<sub>2</sub>O (qualité biologie moléculaire)</b>	—	36,6
<b>Adn obtenu après la 1<sup>ère</sup> PCR (amplicon)</b>	—	5
	<b>Volume final</b>	50

**Tableau 6:** Conditions d'amplification de la deuxième PCR pour le VIH-1

<b>Températures</b>		<b>Cycles</b>	
		<b>Temps</b>	
<b>Activation enzymatique + dénaturation</b>	95°C	3 min	1 x
<b>Cycles d'amplification</b>	94°C	15 s	10 X
	55°C	30 s	
	72°C	2 min	
	94°C	30 s	20 x
	55°C	* 30 s	
	72°C	2 min et 5 s d'incrémentations	
<b>Elongation</b>	72°C	7 min	1 x
<b>Conservation</b>	8°C	∞	—

\*125 secondes d'incrémentations au premier cycle, puis ont été rajoutées 5 secondes à chaque cycle additionnel.

### III. MIGRATION SUR GEL D'AGAROSE

#### a) Préparation du tampon tube 10x (pour 1 litre)

La préparation du tampon tube 10x (pour 1 litre) se fait dans une fiole de 2L On y ajoute :

- Un barreau aimanté
- 107,8 g de tris
- 55 g d'acide borique
- 5,8 g D'EDTA
- 500 ml d'eau distillée
- Déposer la fiole sur une platine munie d'un aimant
- Agiter jusqu'à dissolution complète des produits
- Compléter le volume d'eau pour atteindre 1000 ml
- Agiter pour homogénéiser la solution
- La conservation se fait à la température du laboratoire (15-25°C).

#### b) Préparation du tampon tube 1x (pour 1 litre)

Diluer au dixième le tampon tube 10x pour obtenir le tampon tube 1x.

(Ex : 100 ml de tube 10x ajouter 900 ml d'eau distillée pour obtenir 1000 ml de tube 1x).

#### c) Préparation du gel d'agarose (1%)

La préparation du gel d'agarose (1%) se fait dans une fiole de 250 ml. On y ajoute :

- 1g d'agarose
- 100 ml de tampon tube 1x
- Agiter le mélange
- Mettre la fiole au four à micro-onde pendant 2 minutes à 100°C
- Faire refroidir sous un robinet d'eau
- Ajouter 5µl de BET (Bromure d'Ethidium)
- Mélanger
- Couler 50 ml par support après avoir mis les peignes en place
- Laisser refroidir environ 20- 30mn
- Enlever les peignes
- Le gel est prêt à être utiliser.

#### d) Electrophorèse en gel d'agarose

- déposer le support contenant la gélose dans la cuve à électrophorèse posée sur une surface noire

## Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

- Mettre le tampon tube 1x dans la cuve à électrophorèse jusqu'au niveau des électrodes
- Sur du para film déposer 2 $\mu$ l de bleu de charge et 8 $\mu$ l d'amplicon
- Bien homogénéiser et déposer le mélange dans le puit laissé par le peigne dans la gélose
- Laisser migrer pendant 20 minutes à 110v- 85 ma
- Déposer le gel sur la plaque à UV (spectroline)
- Eteindre la lumière de la salle et allumer les UV
- Observer les migrations qui se caractérisent par une fluorescence orange dans la gélose à la même distance de migration que le témoin positif.

### **IV. PURIFICATION DE L'ADN AVEC LE KIT QIAGEN**

- Identifier la colonne munie de filtre
- Mettre 250 $\mu$ l de tampon bp sur le filtre sans le toucher
- Ajouter le reste des amplicons positifs après l'électrophorèse en gel d'agarose et homogénéiser avec la pipette
- Centrifuger à grande vitesse (13000tr/mn) pendant 1 minute
- Enlever la colonne et verser le filtrat
- Placer à nouveau la colonne sur le tube collecteur et ajouter 750 $\mu$ l de solution de lavage
- Centrifuger à grande vitesse (13000tr/mn) pendant 1 minute
- Enlever la colonne et verser le filtrat
- Placer à nouveau la colonne sur le tube collecteur et centrifuger à grande vitesse (13000tr/mn) pendant 1 minute
- Identifier une série de tubes de 2 ml en vue de recueillir l'éluât
- Remplacer les tubes collecteurs par les nouveaux tubes de 2ml identifiés
- Ajouter 60 $\mu$ l d'eau ppi sur le filtre puis laisser incuber 5mn
- Centrifuger à grande vitesse (13000tr/mn) pendant 1 minute
- Jeter les colonnes et conserver le gène purifié à -20°C.

### **V. REACTION DE SEQUENCE**

- 1- Remplir correctement la feuille de paillasse de séquençage et apprêter la plaque de séquençage.

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

- 2- Préparer autant de mix que d'amorces et prévoir 2 échantillons supplémentaires dans le calcul des quantités de réactif à prendre pour préparer les mix
- 3- Homogénéiser juste avant de distribuer
- 4- Mettre la quantité de mix indiquée (11µl) dans les micro-tubes de la plaque de séquençage selon la feuille de paillasse
- 5- Ajouter la quantité d'ADN purifiée (1µl) et fermer la plaque avec du papier autocollant.

**Les amorces utilisées pour la réaction de séquence du VIH-1 sont:**

- Pour la protéase :
  - o 5'PROT2: 5'- TCA GAG CAG ACC AGA GCC AAC AGC CCC A-3'
  - o 3'PROT2: 5'- AAT GCT TTT ATT TTT TCT TCT GTC AAT GGC-3'
- Pour la transcriptase inverse :
  - o A35: 5'-TTG GTT GCA CTT TAA ATT TTC CCA TTA GTC CTA TT-3'
  - o NE135: 5'-CCT ACT AAC TTC TGT ATG TCA TTG ACA GTC CAG CT-3'

**Tableau 7:** Composition du mélange réactionnel pour une réaction de séquence du VIH-1

	<b>Concentration</b>	<b>Volume par tube (µl)</b> <b>(pour 12 µl de volume final)</b>
<b>Big dye Terminator (bdt)</b>	—	1
<b>Tampon (buffer)</b>	5x	1,5
<b>Amorce</b>	4µm	4
<b>H<sub>2</sub>o (qualité biologie moléculaire)</b>	—	4,5
<b>Adn purifié</b>	20 – 50ng/µl	1
	<b>Volume final</b>	12

**Tableau 8:** Conditions d'amplification pour la réaction de séquence du VIH-1

<b>Températures</b>		<b>Temps</b>	<b>Cycles</b>
	96°c	10 s	
	50°c	5 s	

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

<b>Cycles d'amplification</b>	60°c	4 min	25 X
<b>Conservation</b>	4°c	∞	—

## VI. PRECIPITATION ETHANOLIQUE

- Enlever la plaque du thermocycleur
- Ajouter 16 µl d'eau ppi
- Puis 64 µl d'éthanol 95-100%
- Bien homogénéiser avec la micropipette
- Fermer avec du papier autocollant
- Incuber à la température du laboratoire pendant 40 minutes à l'abri de la lumière (peut être conservée toute la nuit)
- Centrifuger à 2700 g (rcf) pendant 30 minutes
- Renverser la plaque délicatement sur du papier buvard et tapoter légèrement
- Ajouter 150 µl d'éthanol à 70%
- Fermer avec du papier autocollant
- Centrifuger à 2000 g (rcf) pendant 10 minutes
- Renverser délicatement la plaque, la tapoter sur du papier buvard
- Emballer la plaque dans du papier buvard, puis avec du papier aluminium. Ne pas fermer. La mettre retournée dans les plots de la centrifugeuse pour enlever toute trace de liquide
- Centrifuger à 700 g (rcf) pendant 1 minute
- Ajouter 20 µl de formamide dans chaque micro-tube (utiliser les bacs de distribution et la pipette multicanaux).
- Tapoter légèrement pour faire descendre toute la solution de formamide
- Fermer avec un septum
- Agiter vigoureusement
- Conserver la plaque au réfrigérateur.

## VII. ELECTROPHORESE CAPILLAIRE

- Mettre en route le disjoncteur situé à l'arrière du séquenceur

## Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

- Mettre en marche l'unité centrale
- Saisir le mot de passe (**instar-admin**)
- Une fois que tous les programmes sont chargés, allumer le séquenceur
- Attendre que le voyant vert du séquenceur soit allumé
- Lancer le programme **run 3130-avant data collection série 4**
- Faire **tray** pour appeler le chariot contenant la plaque
- Ouvrir les portières et enlever délicatement la plaque (**l'emplacement de la plaque sur l'écran devient gris**)
- Remplacer le tampon EDTA 1x et l'eau des différents bacs (rincer les bacs à l'eau de robinet puis à l'eau distillée et essuyer avant de les remplir jusqu'au trait marqué sur le bac)
- Fermer les bacs avec des septa propres et secs
- Placer les différents bacs à leur emplacement
- Changer de même le tampon EDTA 1x de l'anode après avoir rincé le verre à l'eau ppi (ne pas le rincer à l'eau de robinet)
- Mettre le tampon jusqu'au trait rouge

### Création d'un enregistrement de plaque

- Sélectionner **plate manager**
- **New**
- **Name :**
- **Description :** séquençage HIV cq et patients (**pas obligatoire**)
- **Application :** seqencing analysis
- **Plaque :** 96 puits
- **Owner name :** cirba
- **Operator name :**
- **ok**

### Création d'une feuille de paillasse

Ecrire d'abord l'identité de l'échantillon avant de sélectionner les paramètres

	Sample name	Comment	Priority	Results groupe1	Instrument Protocol	Analysis Protocol

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

<b>A1</b>	1	Pas obligatoire	3	4	5	6
-----------	---	-----------------	---	---	---	---

**Légende (a1) :**

1 : ex **akpbri\_pr\_5p2** (ne pas mettre d'espace)

3 : **seqpop7\_50\_bdt3.1** (pour séquençage, polymère 7, longueur du capillaire 50, chimie utilisée bdt 3.1)

4 : **3130pop7\_bdtv3.1.kb**. Puis Ok

**Dénaturation**

- Mettre la plaque dans le thermocycleur pendant 2-5mns à +95°C
- Retirer la plaque et la mettre aussitôt dans un bac contenant de la poudre de glace pendant au moins 5 minutes
- Nettoyer la plaque sortie de la glace pour enlever toute trace d'eau

**Chargement**

- faire **plate-view**
- faire **find all** et sélectionner la plaque (ex : thomas\_hiv1\_290610 (date))
- faire **run scheduler**
- faire **tray** pour appeler le passeur d'échantillons et ouvrir les portières
- placer la plaque sur le passeur d'échantillons par l'encoche et abaisser le côté opposé qui doit rentrer entre les électrodes sans forcer (**l'emplacement de la plaque devient jaune**)
- fermer les portières
- cliquer sur la plaque pour demander à la machine de lier la feuille de paille à la plaque (**la plaque devient verte**)
- cliquer sur le symbole (triangle) vert dans la barre d'outils (ok)
- le séquenceur démarre
- faire **instrument setting** pour suivre la progression de l'analyse.

**VIII. ANALYSES BIO-INFORMATIQUES**

Le génotypage de résistance est réalisé en utilisant la technique développée par l'ac11

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

de L'ANRS (<http://www.hivfrenchresistance.org>). Après le séquençage des gènes de la protéase et de la transcriptase inverse sur le séquenceur automatique 3130-avant (applied biosystems, courtaboeuf, France), les séquences sont alignées avec les séquences de références du vih-1 (hiv-1 hxb2, numéro accession genbank : k03455). L'interprétation des mutations de résistance se fait en utilisant les dernières mises à jour de l'algorithme de l'ANRS (<http://www.hivfrenchresistance.org>).

L'analyse bio-informatique des séquences est réalisée en utilisant le logiciel **seqencing analysis (seq a)**

### **Mode opératoire :**

Alignement des séquences :

L'alignement des séquences a été effectué à l'aide du logiciel seq cape v2.7. Ce logiciel Permet de les comparer à la séquence de référence (HXB2), afin de repérer les éventuelles mutations responsables de résistance aux antirétroviraux.

## **4.7. Échantillonnage :**

La taille de l'échantillon a été estimée à partir du tirage aléatoire de l'ANRS, n sujets se calcule selon la formule suivante :  $p \pm 1.96 \text{ racine } (P (1-p)/n)$ .

N= Effectif de l'échantillon	100	150	100	150
P : prévalence attendue	10%	10%	5%	5%
Borne < de l'IC à 95%	4.1%	5.2%	0.7%	1.5%
Borne > de l'IC à 95%	15.9%	14.8%	9.3%	8.5%

Ainsi, à partir d'un effectif de 100 à 150 prélèvements et pour une prévalence attendue entre 5 et 10%. L'étude pilote avait proposé une base de 150 prélèvements par site (pays). En prenant en compte une marge de sécurité basée sur l'anticipation et en suivant le protocole nous avons fixé la taille de notre échantillon à 175 patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement.

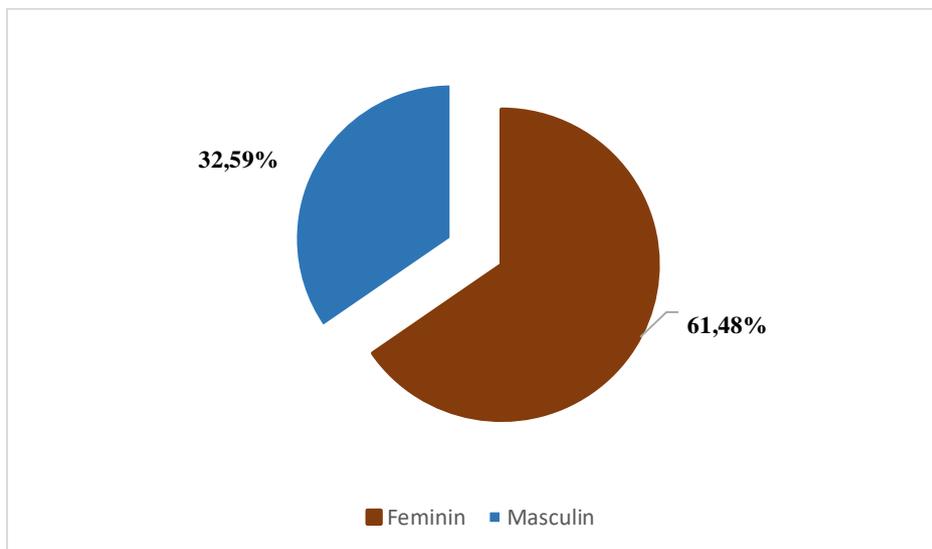
## **4.8. Collecte et analyse des données :**

Nos données ont été saisies sur Excel et analysées sur EPI info7.

## 5. RESULTATS

Notre étude nous a permis d'inclure 175 patients sur 1076 malades (CESAC:570 et USAC CV: 506) ayant initié un premier traitement ARV. Nos patients étaient âgés de 19 à 66 ans avec un âge médian [IQR] de 36,0000 [31,0000 à 43,0000], et une moyenne d'âge de  $40 \pm 15,07$  ans. Le test de séquençage a marché chez 138/175 patients inclus dans notre l'étude soit un taux de succès des tests de 78,86%. Sur les 138 patients, la protéase n'a pas marché chez 3 ce qui nous donne des résultats base sur 135 patients sur les 175 du départ.

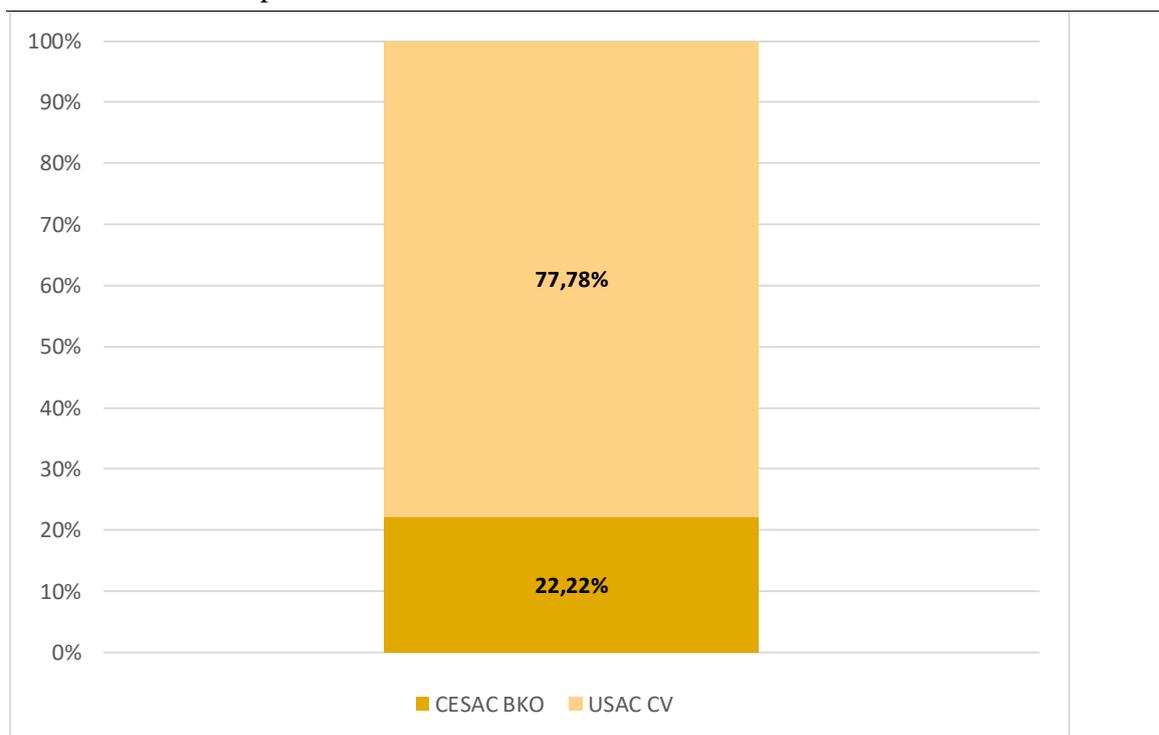
### 5.1. PREVALENCES



**Figure 5:** Répartition de la population en fonction sexe

Avec 61.48% (83/135) le sexe féminin était prédominant, les hommes étaient minoritaires avec 32.59%. Le sexe de 6 n'était pas déterminé.

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali



**Figure 6 :** Répartition de la population en fonction du site

La majeure partie de nos échantillons avec 77.78% venaient de l'USAC CV contre 22.22% du CESAC.

**Tableau 9 :** Répartition des patients en fonction du taux de lymphocytes TCD4+ avant tout traitement

CD4/mm <sup>3</sup>	Fréquences	Pourcentages %
<200	86	63.70
200-349	25	18.52
350-499	12	8.89
≥500	10	7.41
Indéterminé	2	1.48
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>

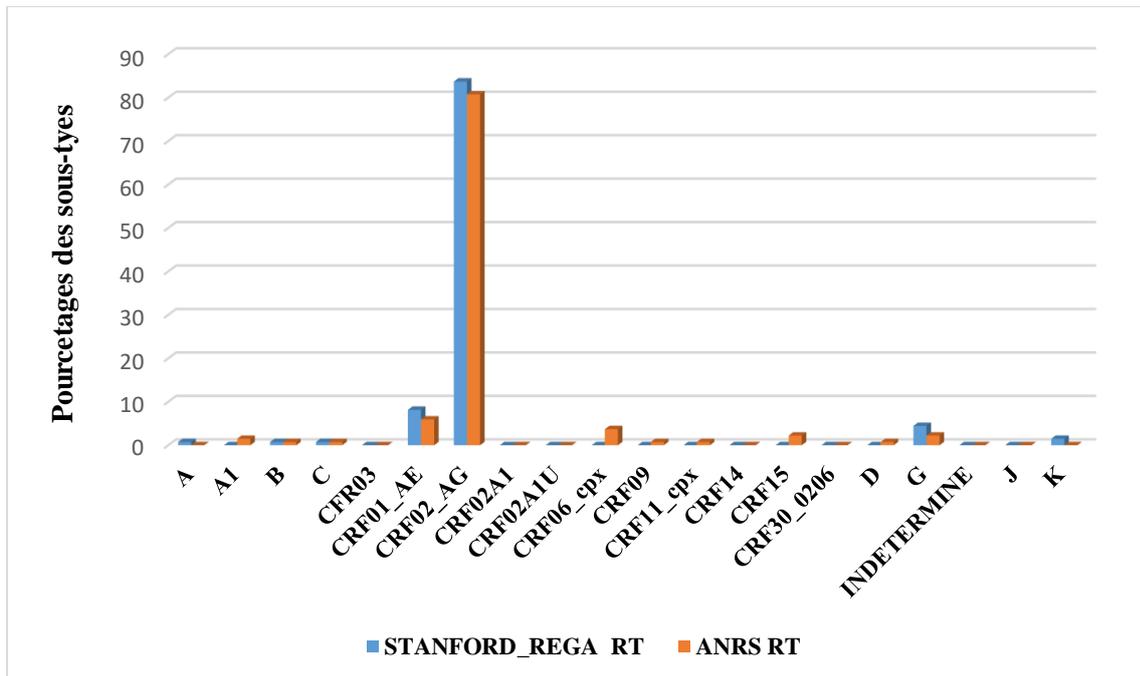
La majeure partie des patients avaient un taux de LT CD4 bas, en dessous de 200/mm<sup>3</sup> avec un pourcentage 63.704%.

Le taux de LT CD4 de 2 patients (1.48%) n'était pas déterminé.

**Tableau 10** : Répartition de la population d'étude par rapport à leurs expositions aux ARV

EXPOSITION	Fréquence	Pourcentage%
NON	131	97.04
OUI	4	2.96
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>

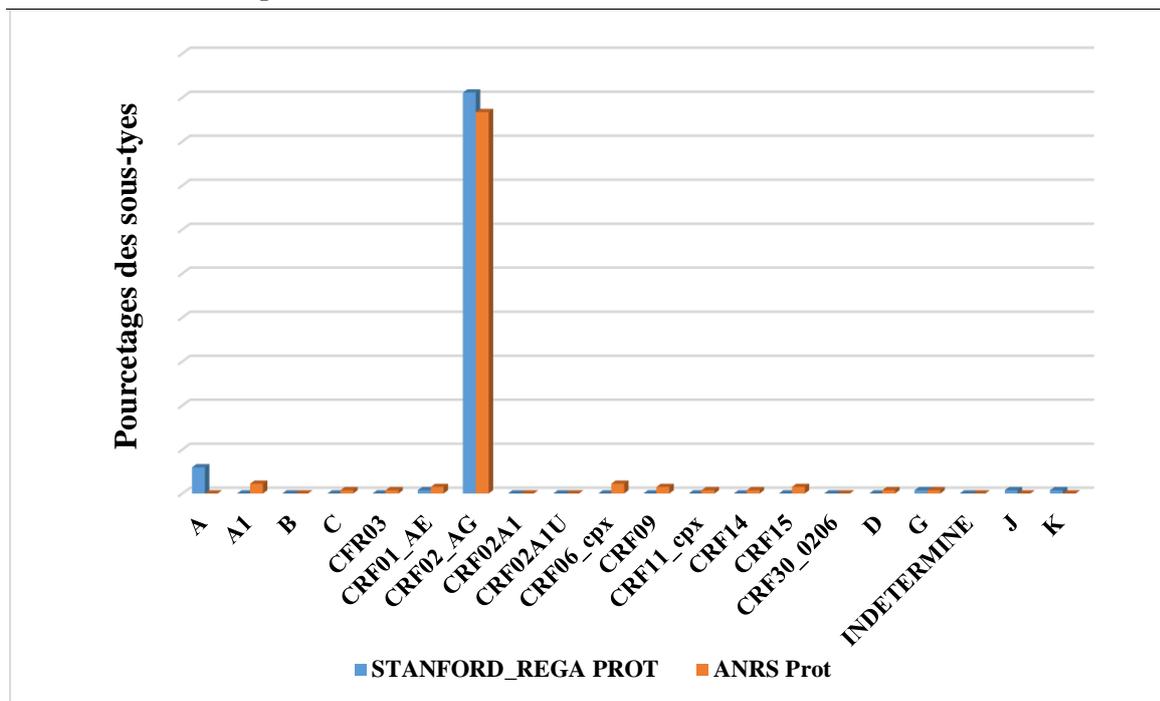
Avec 97.04 %, nos patients n'avaient aucune exposition antérieure aux ARV



**Figure 7**: Prévalences des différents sous-types identifiés par les algorithmes en utilisant les séquences RT des patients de notre d'étude.

Selon les séquences RT des algorithmes ANRS, SANTFORD et REGA, la forme recombinante CRF02\_AG a été la plus représentée dans la population d'étude avec respectivement 80.74%, 83.7% suivie du CRF01\_AE.

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali



**Figure 8** : Prévalences des différents sous-types identifiés par les algorithmes en utilisant les séquences PROT des patients de notre d'étude.

Selon les séquences RT des algorithmes ANRS, SANTFORD et REGA, le recombinant CRF02\_AG était le plus représenté dans la population d'étude avec respectivement 86,67% et 91,11%.

**Tableau 11** : Prévalence des mutations de résistance associées à la famille des INTI

Nombres de mutations	Nombre de Patients	Pourcentages %
0	129	95.56
1	5	3.70
6	1	0.74
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>

Dans notre population d'étude 129 patients n'avaient aucune mutation de résistance aux INTI, seul un patient avait 5 mutations et 6 patients avaient chacune une mutation aux INTI.

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

**Tableau 12:** Prévalence des mutations de résistance associées à la famille des INNTI

<b>Nombres de mutations</b>	<b>Nombre de Patients</b>	<b>Pourcentages %</b>
0	81	60.01
1	34	25.19
2	5	3.70
3	2	1.48
4	4	2.96
5	4	2.96
6	4	2.96
7	1	0.74
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>

Dans la population 81 patients n'avaient aucune mutation, 34 avaient une mutation, 5 avaient deux mutations, 2 avaient trois mutations, 4 avaient 4 mutations, 4 avaient 5 mutations, 4 avaient 6 mutations et 1 patient avait 7 mutations à la famille des INNTI

✚ Cependant, toutes ces mutations n'étaient pas considérables.

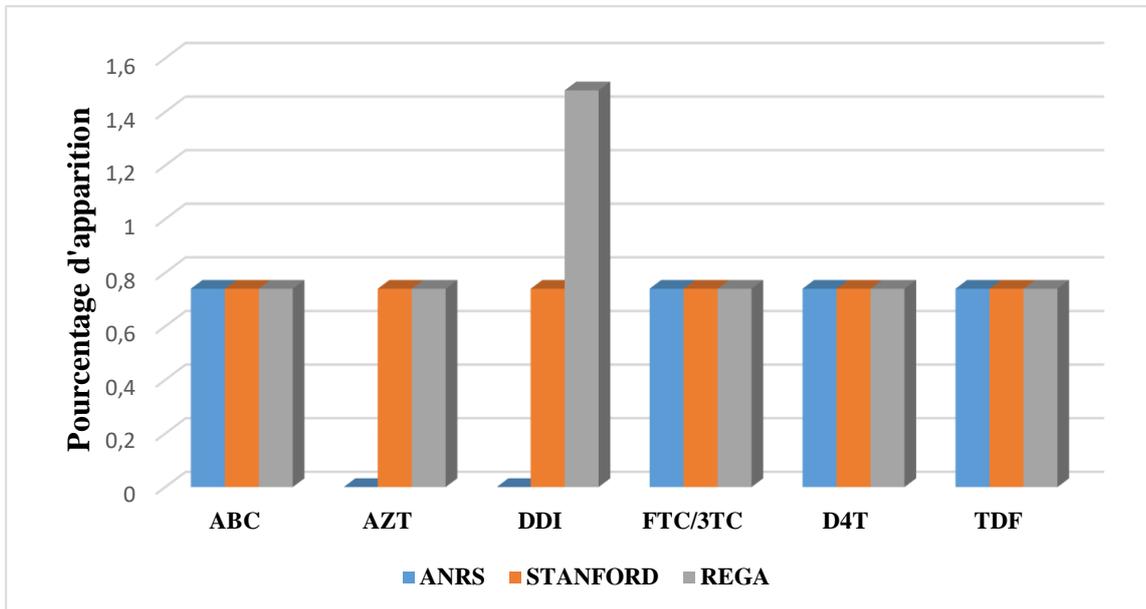
**Tableau 13:** Prévalence des mutations de résistance associées à la famille des IP

<b>Nombres de mutations</b>	<b>Nombre de Patients</b>	<b>Pourcentages %</b>
0	14	10.37
3	1	0.74
4	24	7.78
5	60	44.44
6	23	17.04
7	9	6.67
8	1	0.74
9	3	2.22
<b>Total</b>	<b>135</b>	<b>100</b>

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

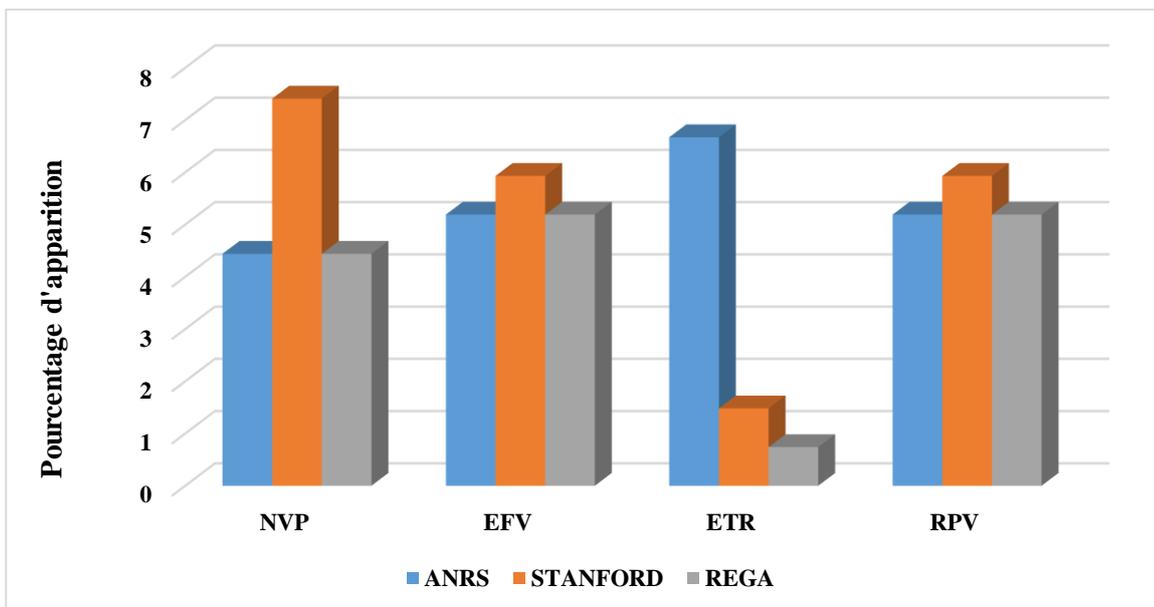
Nos patients avaient beaucoup de mutations mineures liées à la famille des IP, 60 patients avaient 5 mutations, 24 et 23 patients avaient respectivement 4 et 6 mutations.

- ✓ Aucune mutation majeure de résistance associée à la famille des **IP** n'a été observée.



**Figure 9 :** Prévalences de la résistance aux INTI selon les algorithmes dans la population d'étude

Nos patients avaient un pourcentage de 0,74% de résistance aux molécules de la famille des INTI, une résistance plus élevés de 1.48% pour la molécule DDI été signalé par Rega.

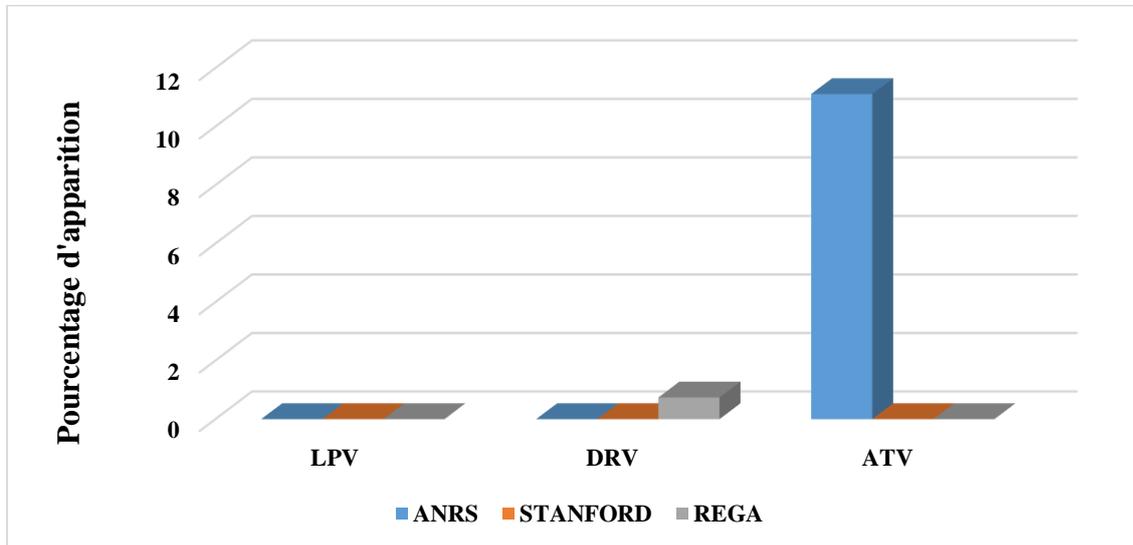


**Figure 10:** Prévalences des différentes résistances aux INNI par les algorithmes dans la population d'étude.

Un taux moyen de résistance aux INNTI a été observé dans la population d'étude.

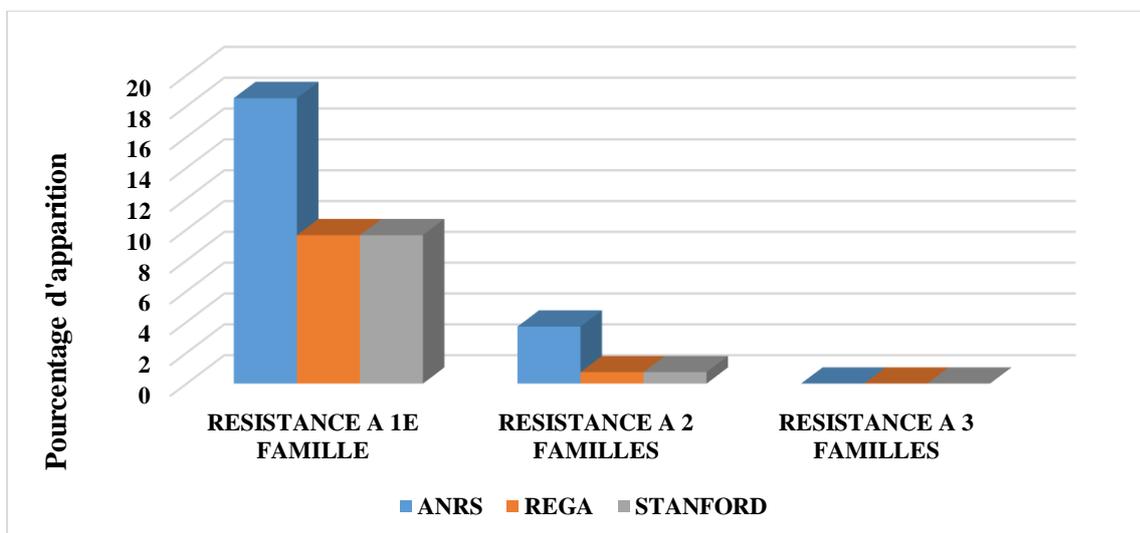
Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

Avec l’algorithme de l’ANRS, les pourcentages étaient de (4,44%) pour la NPV, EFV (5.19%), ETR (6.67%) et RPV (5.19%); STANFORD nous a donné une prévalence de : NVP (7.41%), EFV (5.93%), ETR (1.48%), RVP (5.93%), Avec REGA les prévalences étaient de 7.41% pour NVP, 5.93% pour EFV, RVP avait 1.48% pour ETR.



**Figure 11:** Prévalences des différentes résistances aux IP par les algorithmes dans la population d’étude.

Selon ANRS, 11,11% des patients avaient des mutations mineures de résistance à l’Atazanavir, et 0,74% de résistance au Darunavir selon REGA. Aucune résistance aux IP n’a été indiquée par l’algorithme de Stanford.



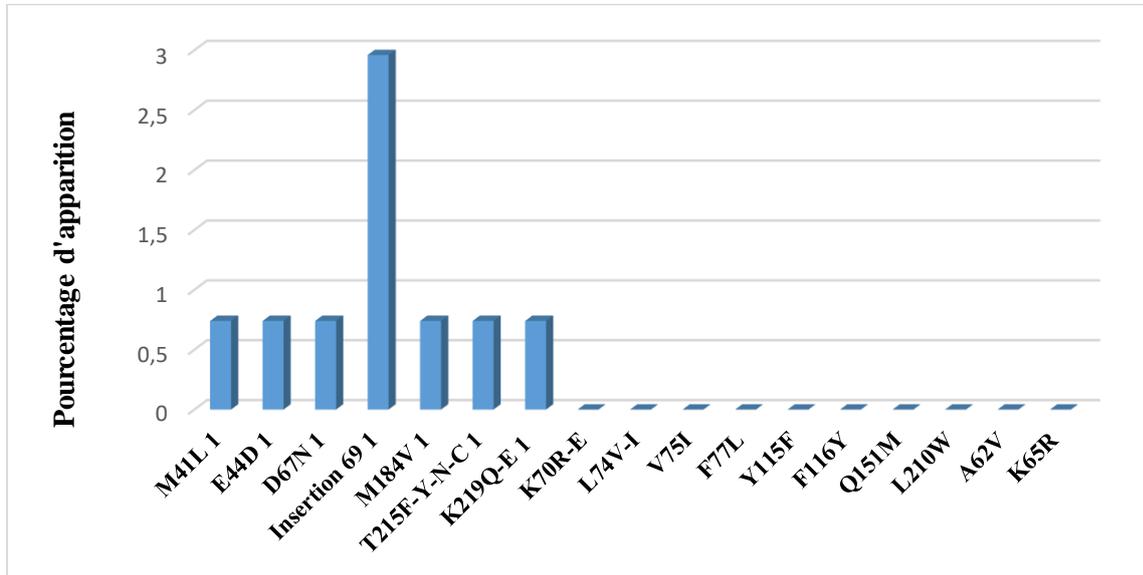
**Figure 12:** Prévalences de la résistance à 1, 2 ou 3 familles selon les algorithmes dans la population d’étude.

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

Pour REGA et STANFORD, 9.63% avaient une résistance à une seule famille et 0,74% à deux familles, avec ANRS 18,52 % avaient une résistance à une famille et 3,7% à deux familles.

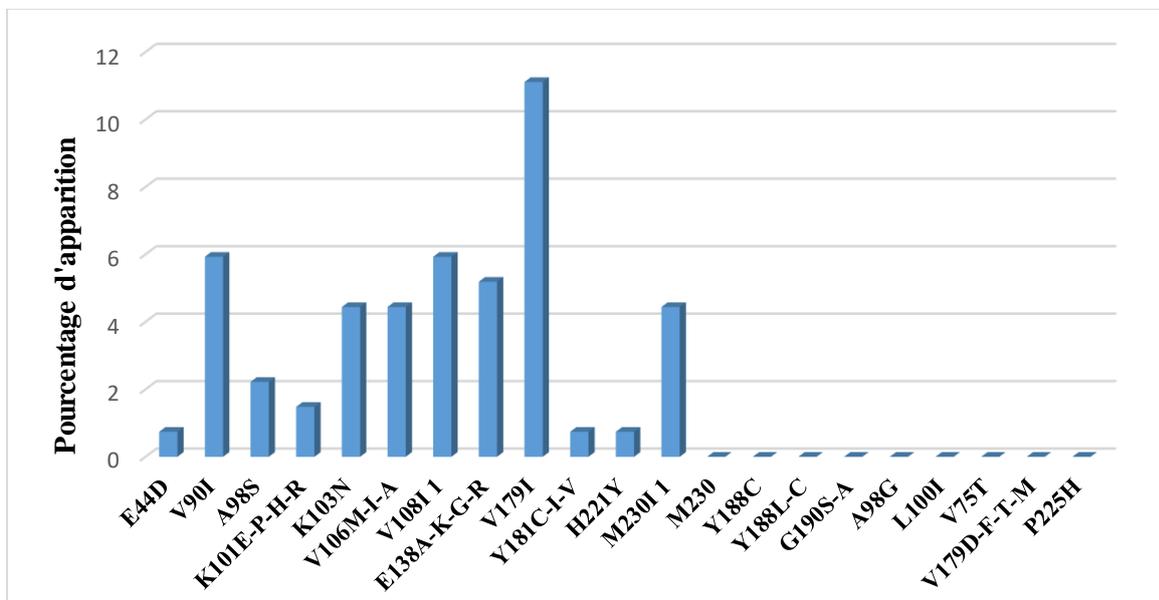


Nous n'avons pas trouvé de résistance à 3 familles dans notre étude.



**Figure 13:** Prévalences des mutations liées aux INTI dans la population d'étude

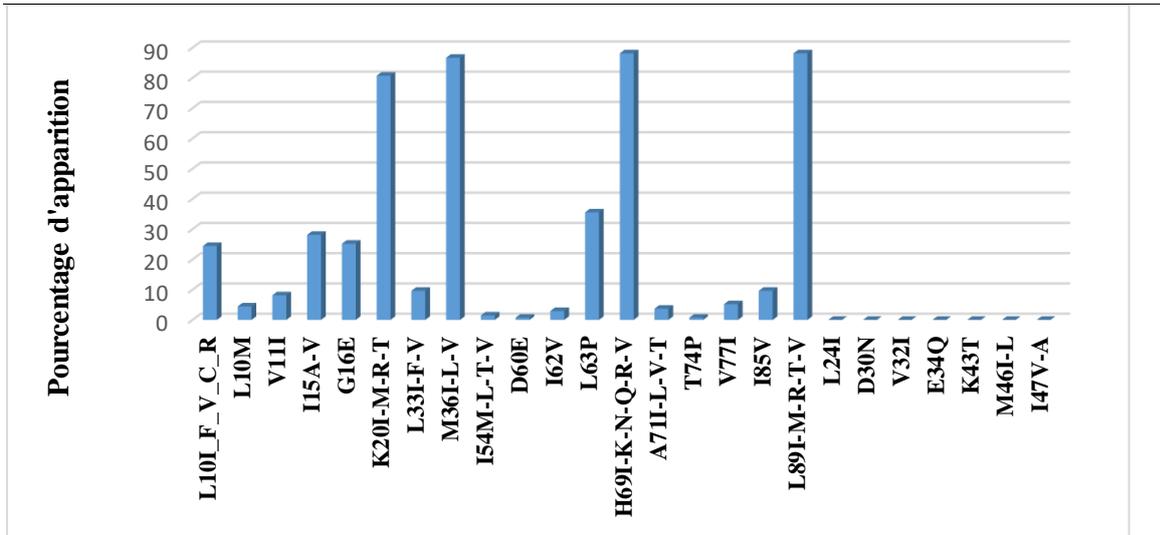
Sept (7) mutations ont été les plus présentées dans l'étude, dont l'insertion 69 le plus prévalent.



**Figure 14:** Prévalences des mutations liées aux INNTI dans la population d'étude

Notre étude a été dominée par 11 mutations dont la plus fréquente a été V179 avec 11,11%.

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali



**Figure 15:** Prévalences des mutations liées aux IP dans la population d'étude :

Notre étude a été dominée par 18 mutations mineures dont les plus prévalentes étaient : L89I-M-R-T-V, le 69I-K-N-Q-R-V, le M36I-L-V et le K20I-M-R-T avec respectivement 88,15%, 88,18%, 86,67% et 80,74%.

## 5.2. Evaluation des variables pouvant influencer l'apparition de la résistance par rapport aux algorithmes utilisés.

### 5.2.1. CROISSEMENTS AGES ET MOLECULES

**Tableau 14:** Prévalence de la résistance des molécules INNTI croisées avec l'âge selon l'algorithme d'ANRS

RESISTANCE AUX MOLECULES DE LA FAMILLE DES INNTI				
AGE	NVP	EFV	ETR	RPV
19-29	1	1	0	0
30-39	3	3	3	3
40-49	1	1	3	2
50-66	1	2	3	2
<b>TOTAL</b>	6	7	9	7

Aucune prévalence aux INTI et aux IP n'a été détectée. La tranche d'âge de 30-39ans a montré une plus grande prévalence aux molécules de la famille des inhibiteurs non nucléoniques de la transcriptase inverse(INNTI).

**Tableau 15:** Prévalence de la résistance des molécules INNTI croisées avec l'âge selon l'algorithme **STANFORD**

<b>RESISTANCE AUX MOLECULES DE LA FAMILLE DES INNTI</b>				
<b>AGE</b>	<b>NVP</b>	<b>EFV</b>	<b>ETR</b>	<b>RPV</b>
<b>19-29</b>	1	1	0	0
<b>30-39</b>	5	3	0	3
<b>40-49</b>	2	2	1	3
<b>50-66</b>	2	2	1	2
<b>TOTAL</b>	10	8	2	8

Un pourcentage nul a été observé avec le croisement des molécules INNTI, et IP avec l'âge selon l'algorithme de STANFORD

La tranche d'âge de 30-39ans a été la plus observée et représente la moitié des résistances aux molécules INNTI.

**Tableau 16:** Prévalence de la résistance des molécules INNTI croisées avec l'âge selon l'algorithme **REGA**

<b>RESISTANCE AUX MOLECULES DE LA FAMILLE DES INNTI</b>				
<b>AGE</b>	<b>NVP</b>	<b>EFV</b>	<b>ETR</b>	<b>RPV</b>
<b>19-29</b>	1	2	0	0
<b>30-39</b>	3	3	0	3
<b>40-49</b>	1	1	1	2
<b>50-66</b>	1	1	0	2
<b>TOTAL</b>	6	7	1	7

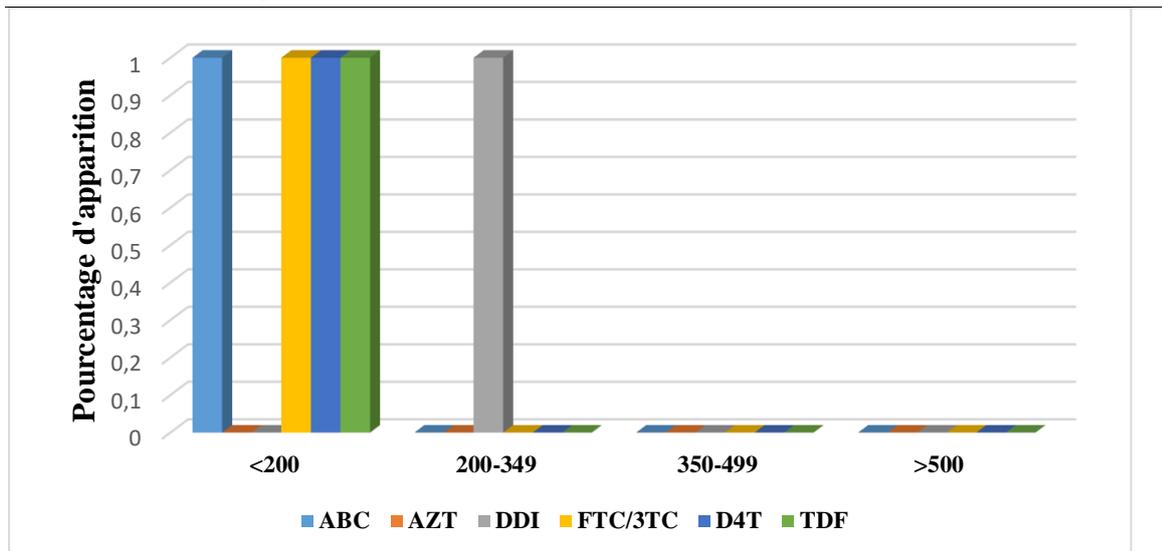
Un pourcentage nul a été observé sur le croisement des molécules INNTI, et IP avec l'âge selon l'algorithme de REGA.

Le pourcentage de résistance aux INNTI identifié par REGA était similaire à ceux de l'ANRS et STANFORD.

## **5.2.2. CROISSEMENTS CD4 ET MOLECULES**

### **ANRS**

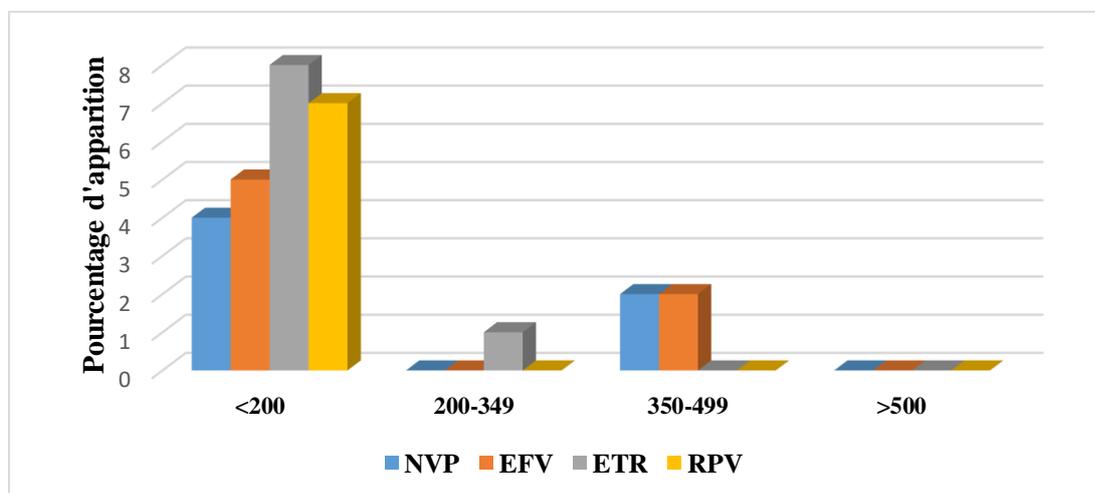
Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali



**Figure 16:** Prévalence de la résistance des molécules INTI croisée au taux de LT CD4 selon l’algorithme d’ANRS

Une résistance de 1% a été observée chez les patients ayant un taux de LT CD4 <200/mm<sup>3</sup>. Seule la Didanosine avait montré une résistance chez les patients dont le taux de LT CD4 compris entre 200-349/mm<sup>3</sup>.

Aucune résistance n’a été observée chez nos patients ayant un taux de LT CD4 supérieur à 350/mm<sup>3</sup>.



**Figure 17:** Prévalence de la résistance des molécules INNTI croisée au taux de LT CD4 selon l’algorithme d’ANRS

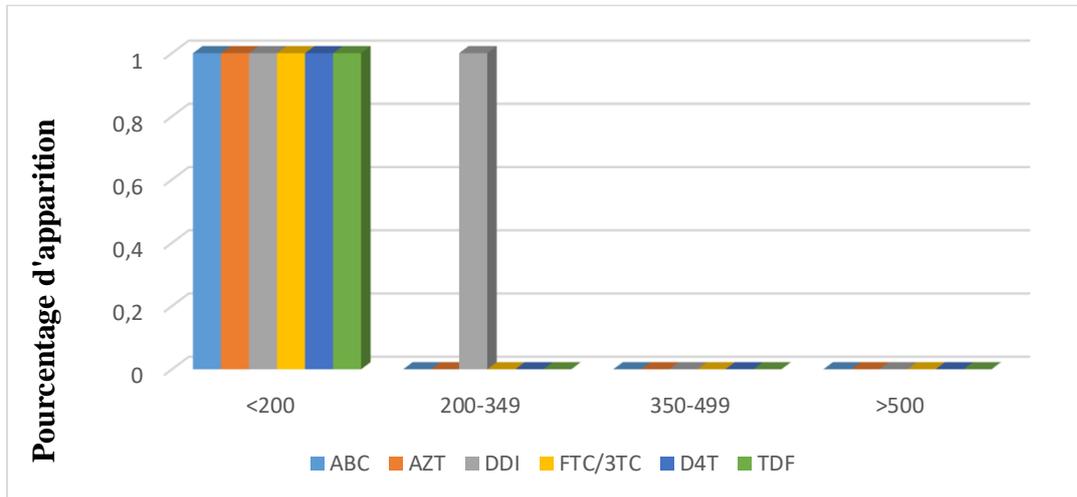
Chez les patients qui avaient un taux de LT CD4 <200/mm<sup>3</sup>, nous avons observé des résistances aux molécules NVP (4%), EFV (5%), ETR (8%), et RPV (7%). Chez les patients dont le taux était compris entre 200-349/mm<sup>3</sup>, nous avons 1% de résistance à l’Etravirine. Pour le taux de LT CD4 350-499/mm<sup>3</sup>, la résistance était de 2% pour la

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

Nevirapine et l’Efavirenz. Aucune résistance n’a été observée chez les patients dont le taux de LT CD4 >500/mm<sup>3</sup>.

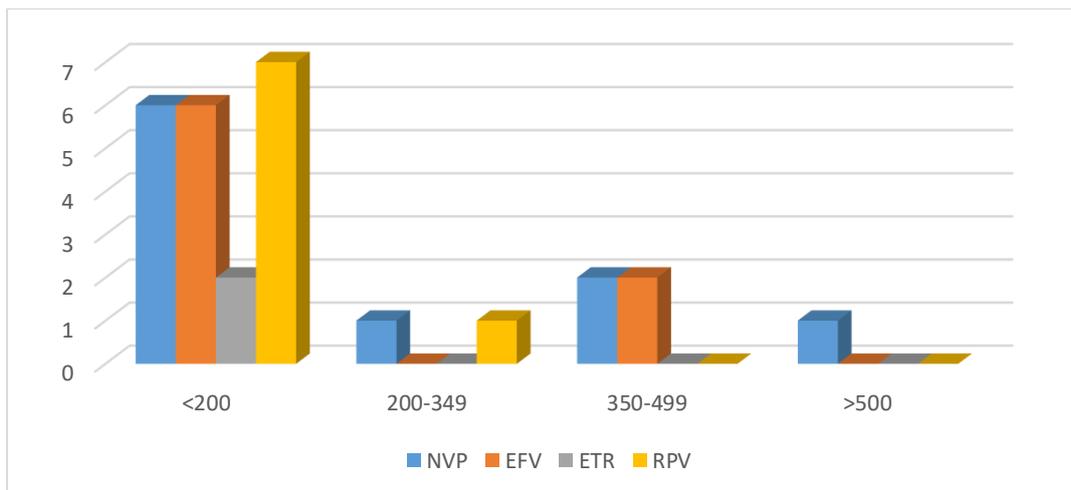
Aucun patient n’avait montré une résistance dans la famille des IP.

**STANFORD**



**Figure 18:** Prévalence de la résistance des molécules INTI croisée au taux de LT CD4 selon l’algorithme STANFORD

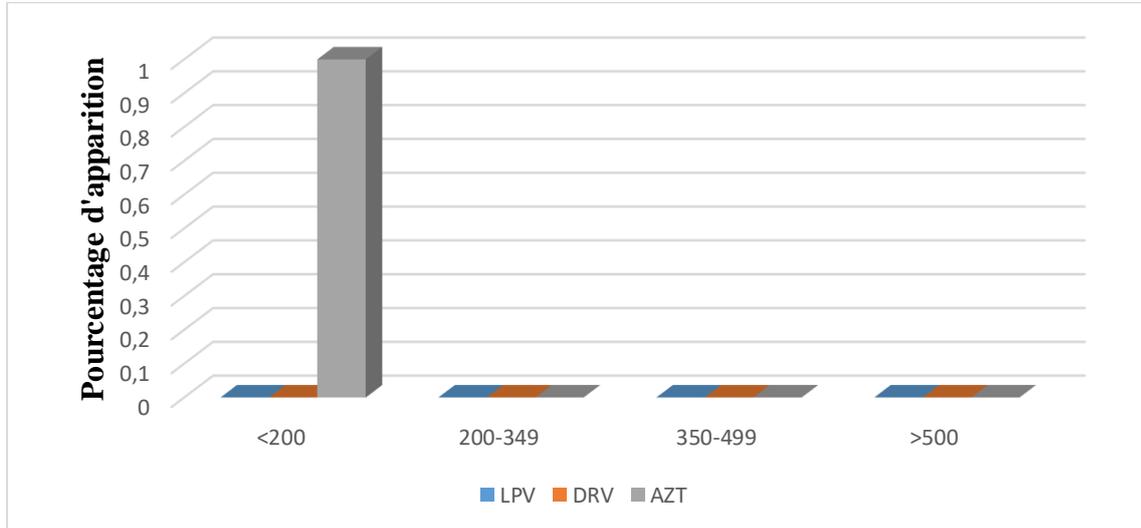
Pour le taux de LT CD4 <200/mm<sup>3</sup>, une fréquence de 1% a été observée pour toutes les molécules de la famille des INTI, avec 1% le Didanosine montrait une résistance chez les patients dont le taux de LT CD4 était compris entre 200-349/mm<sup>3</sup>. Aucune résistance dans la population à partir d’un taux de LT CD4 supérieur à 350/mm<sup>3</sup>.



**Figure 19:** Prévalence de la résistance des molécules INNTI croisée au taux de LT CD4 selon l’algorithme STANFORD

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

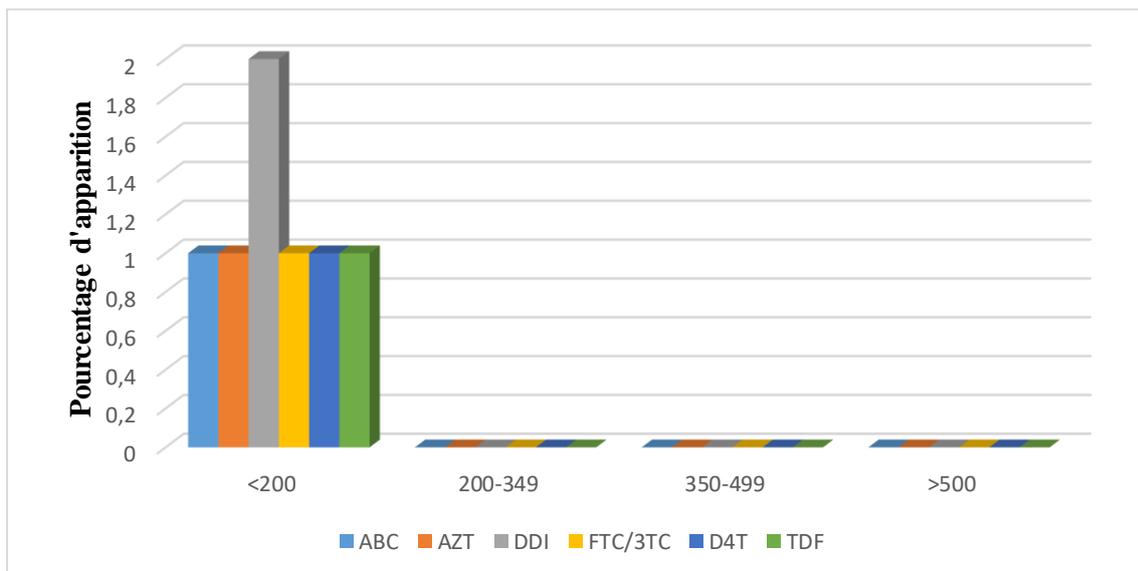
Pour le taux de LT CD4 <200/mm<sup>3</sup> le pourcentage était de 6% pour NVP et EFV, 2% pour ETR, et 7% RPV, pour le taux LT CD4 (200-349/mm<sup>3</sup>) 1% pour NVP et RPV, pour le taux de LT CD4 (350-499/mm<sup>3</sup>) 2% NVP et EFV, Avec le taux de LT CD4 supérieur 500/mm<sup>3</sup> la résistance était 1% pour la Nevirapine.



**Figure 20:** Prévalence de la résistance des molécules IP croisée au CD4 selon l’algorithme STANFORD

Seul l’AZT avait montré une résistance de 1% chez les patients dont le taux de LT CD4 <200/mm<sup>3</sup>.

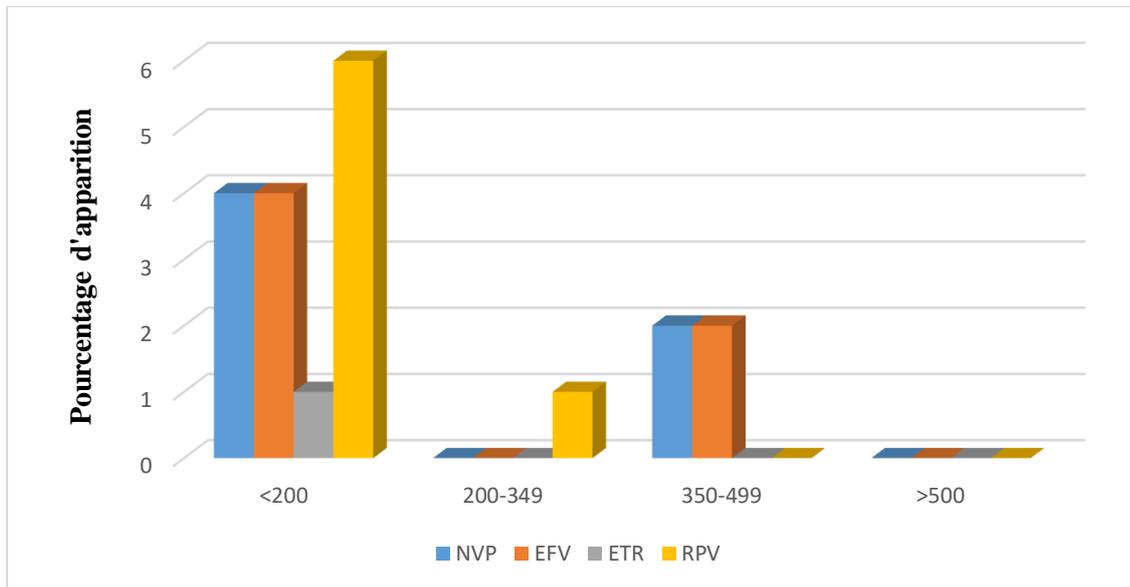
**REGA**



**Figure 21:** Prévalence de la résistance des molécules INTI croisée au taux de LT CD4 selon l’algorithme REGA

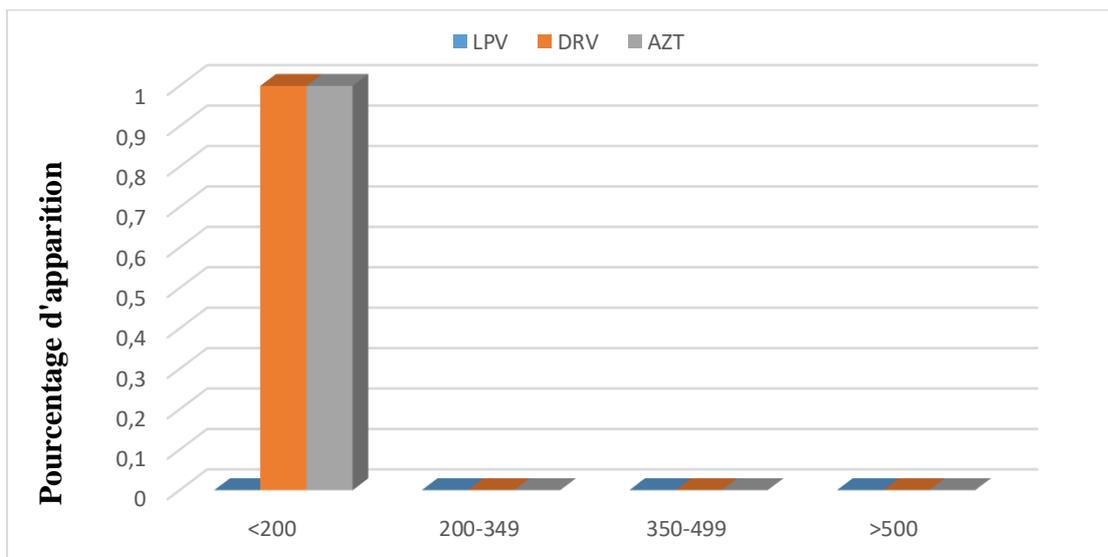
Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

Chez les patients dont le taux de LT CD4 était  $<200/\text{mm}^3$ , un pourcentage de 1% pour ABC, AZT, 3TC/FTC, D4T et TDF. Pour le DDI le pourcentage était de 2%, aucune résistance n'a été observée quand le taux de LT CD4 était supérieur à  $200/\text{mm}^3$ .



**Figure 22 :** Prévalence de la résistance des molécules INNTI croisées au taux de LT CD4 selon l'algorithme REGA

Pour le taux de LT CD4  $<200/\text{mm}^3$ , nous avons eu : 4% de résistance pour la NVP et EFV, 1% pour ETR, et 6% RPV, et 1% de résistance à la RPV pour le taux LT CD4 compris  $200-349/\text{mm}^3$ . Pour le taux LT CD4 compris de  $350-499/\text{mm}^3$  le pourcentage était de 2% pour la NVP et EFV.



**Figure 23:** Prévalence de la résistance des molécules IP croisées au CD4 selon l'algorithme REGA

Selon REGA, le DRV et l’AZT ont montré une résistance de 1%.

### 5.2.3. CROISSEMENTS SEXE ET MOLÉCULES

**Tableau 17:** Prévalence de la résistance des molécules INTI croisée au sexe selon l’algorithme d’ANRS

RESISTANCE AUX MOLECULES DE LA FAMILLE DES INTI						
SEXE	ABC	AZT	DDI	FTC/3TC	D4T	TDF
FEMININ	0	0	0	0	0	0
MASCULIN	1	0	1	1	1	1
TOTAL	1	0	1	1	1	1

Aucun patient de sexe féminin n’avait une résistance aux INTI.

**Tableau 18:** Prévalence de la résistance des molécules INNTI croisée au sexe selon l’algorithme d’ANRS

RESISTANCE AUX MOLECULES DE LA FAMILLE DES INNTI				
SEXE	NVP	EFV	ETR	RPV
FEMININ	3	3	5	3
MASCULIN	3	4	4	4
TOTAL	6	7	9	7

Trois (3) patientes avaient une résistance à la NVP, à l’EFV et au RPV. Cinq(5) patients pour l’ETR.

Trois patients avaient une résistance à la NVP, 4 patients à l’EFV, l’ETR et au RPV.

Aucun(e) de nos patients n’avait de résistance aux IP.

**Tableau 19:** Prévalence de la résistance des molécules INNTI croisée au sexe selon l’algorithme **STANFORD**

RESISTANCE AUX MOLECULES DE LA FAMILLE DES INNTI				
SEXE	NVP	EFV	ETR	RPV
FEMININ	4	3	0	3
MASCULIN	5	5	2	5
TOTAL	9	8	2	8

Le sexe féminin avait montré une résistance de 4 personnes à la NVP, 3 à l’EFV et au RPV,

Cinq(5) patients de sexe masculin avaient une résistance à la NVP, à l’EFV, au RPV, et 2 patients à ETR.

Aucun patient du sexe féminin n’avait montré de résistance aux INTI.

Aucune résistance aux IP n’a été indiquée par Stanford.

**Tableau 20:** Prévalence de la résistance des molécules INNTI croisée au sexe selon l’algorithme **REGA**

RESISTANCE AUX MOLECULES DE LA FAMILLE DES INNTI				
SEXE	NVP	EFV	ETR	RPV
FEMININ	3	4	0	3
MASCULIN	3	3	1	4
TOTAL	6	7	1	7

Le sexe féminin a montré une résistance de 3 personnes à la NVP et le RPV, 4 à EFV.

Le sexe masculin avait indiqué 3 résistances au NVP et EFV, 4 au RPV, 1 patient à ETR.

Aucun patient du sexe féminin n’a montré de résistance aux INTI. Pour le sexe masculin, nous avons observé que toutes les molécules avaient un patient résistant à l’exception du DDI qui avait deux(2) patients résistants.

Avec Rega, nous n’avons pas observé de résistance aux IP.

## **6. COMMENTAIRE ET DISCUSSION**

Nous avons inclus 175 patients nouvellement diagnostiqués et n'ayant reçu aucune molécule d'ARV.

Sur les 175 patients inclus dans notre étude, le test de génotypage a pu être réalisé chez 135(77,14%) patients. Les séquences obtenues du test de génotypage ont été utilisées pour identifier les sous types et les mutations de résistances liées aux molécules.

Aucun de nos patients n'avait de mutation majeure de résistance à différentes classes d'ARV, en revanche nous avons retrouvé des polymorphismes qui confèrent une résistance naturelle au Tipranavir et au saquinavir qui ne sont pas utilisés au Mali.

### **6.1. Données sociodémographiques et biologiques**

Avec 61,5%, le sexe féminin était prédominant, ce qui est similaire à l'étude de Maiga et al.(44) qui a montré une prédominance de 62,74% du sexe féminin, ces données sont aussi en accord avec l'Enquête Démographique et de Santé réalisée au Mali (EDSM V) en 2012 et publié en novembre 2013(20) qui indique la prédominance du sexe féminin pour le VIH avec une prévalence de 1,3% contre 0,8% pour les hommes. Cependant, le sexe de huit(8) patients de l'étude n'était pas renseigné.

L'âge moyen était  $40 \pm 15,07$ ans, l'âge minimal et maximal étaient respectivement 19 ans et 66ans ce qui est similaire à l'étude de Maiga et al. à Ségou qui portait sur des patients adultes(45). Et la plupart de nos patients (63,704%) avaient un taux de LT CD4 en dessous de 200 mm<sup>3</sup> contrairement aux données de Ségou. Ces données pourraient s'expliquer par le fait que les patients viennent tardivement dans les centres de prise en charge et le statut naïf de tout traitement ARV.

### **6.2. Diversité Génétique :**

En utilisant les algorithmes (ANRS, Stanford, Rega) nous avons obtenu avec les séquences de la Prot et de la RT de nos patients les sous types suivants :

#### **➤ Avec l'algorithme de l'ANRS :**

Les séquences de la RT de nos patients nous ont permis d'obtenir des résultats qui indiquaient le CRF02\_AG comme le plus représenté avec 80,74%, ce qui est similaire à

## Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

celui obtenu au Niger par AG-Marcelin(46) suivi du CRF01\_AE (5,95%), CRF06\_cpx (3,7%), G (2,22%), CRF15 (2,22%), A1 (1,48%), CRF09 (0,74%), et du D (0,74%).

Avec les séquences de la Prot le CRF02\_AG était aussi prévalent avec 86,67% suivi du CRF06\_cpx (2,22%), A1 (2,22%) CRF01\_AE (1,48%), le sous types CRF09, CRF15, G, et du D avec respectivement 1,48%, 1,48%, 0,74% et 0,74%. Les pourcentages obtenus avec l'algorithme de l'ANRS étaient en accord avec les études menées en Afrique qui indiquaient le CRF02\_AG comme le sous type le plus représentative avec 70,5% en 2005 et 72% en 2006 en Afrique de l'Ouest particulièrement au Mali et que le sous-type B n'était pas représentatif au Mali (8).

### ➤ Avec l'algorithme STANFORD et REGA :

Les résultats des séquences de la Prot ont montré une prédominance du CRF02\_AG avec 91,11% suivi du sous types A (5,93%), CRF01\_AE (0,74%), D (0,74%), G (0,74%), J (0,74%) et K (0,74%), les résultats des séquences de la RT étaient sur la même logique que ceux des séquences Prot faisant du CRF02\_AG le plus observé avec 83,7% suivi CRF01\_AE (8,15%), G (4,44%), K (1,48%), A (0,74%), B (0,74%), C (0,74%).

Les résultats de la séquence Prot et la RT étaient semblables à ceux de Burda et al. (47) qui ont trouvé au Cameroun la même prédominance du CRF02\_AG avec 73%, mais aussi à l'étude de Fall-Malick et al.(48) qui ont eu 64.6% pour le sous type CRF02\_AG.

En somme, nos résultats selon les algorithmes de l'ANRS, STANFORD et REGA sont en accord avec les données de Maiga et al.(45) sur les souches les plus prévalentes au Mali. Le sous types CRF02\_AG reste le plus important au Mali.

## 6.3. Prévalence de mutations de résistance aux ARV

Un taux important de mutations a été identifié dans notre population d'étude. Des mutations entraînant des résistances aux INTI, INNTI et aux IP :

### 6.3.1. Prévalence de mutations de résistance aux INTI

Sur nos 135 patients chez qui le test de génotypage a pu être réalisé, 95,55% soit 129/135 des patients n'avaient aucune mutation de résistance aux INTI, seul un patient avait 5 mutations et 6 patients avaient chacune une mutation. Le taux faible de résistance aux INTI pourrait s'expliquer par le statut naïf et la variabilité des barrières génétiques des molécules de cette famille.

Les mutations les plus fréquentes associées à la résistance aux INTI étaient : Insertion 69 (2,96%), qui confère une résistance à l'Abacavir, la Stavudine, la Didanosine, la Lamivudine, l'Emtricitabine et à la Zidovudine suivi du M184, M41L, E44D, D67N, T215F-Y-N-C, K219Q-E 1 avec 0,74% chacun.

La M184 (0,74%) entraîne une résistance à l'Abacavir, Lamivudine, l'Emtricitabine.

### **6.3.2. Prévalence de mutations de résistance aux INNTI**

Dans notre population, 60% des patients n'avaient aucune mutation, et 40% avaient entre 1 et 7 mutations de résistance aux INNTI. Ce taux de résistance pourrait être caractérisé par une sélection rapide de virus porteurs d'une ou plusieurs mutations sur le gène de la transcriptase inverse du VIH, conduisant à une résistance de haut niveau et des résistances croisées entre tous les agents de cette classe. Ces mutations persistent même en l'absence d'inhibiteur(49).

### **6.3.3. Prévalence des mutations de résistance aux IP**

Nos patients avaient essentiellement des mutations mineures, 44,44% avaient 5 mutations liée aux IP, 24 avaient 4 mutations et 23 ont eu 6 mutations. Mais aucune mutation majeure de résistance associée à la famille des IP n'a été observée. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les IP ne sont pas des molécules de première intention, mais surtout par le fait qu'ils ont une barrière génétique élevée(50).

Les mutations les plus fréquentes liées aux IP étaient : H69I-K-N-Q-R-V (88,15), L89I-M-R-T-V (88,15), M36I-L-V, K20I-M-R-T (80,74), L63P (35,56), I15A-V (28,15), G16E (25,19), L10I\_F\_V\_C\_R (24,44).

Des mutations qui ne provoquent pas à elle seule une résistance, mais en présence d'autre molécules peuvent entraîner des résistances à certaines molécules comme le Saquinavir, le Lopinavir, l'Atazanavir et le Darunavir.

Au vu des mutations, la résistance devient un phénomène alarmant comme l'a signalé l'étude de Maiga et al (45).

## **6.4. Résistance aux familles ARV**

En faisant le cumul de la résistance aux molécules de chaque famille nous avons obtenu 9,63% de résistance à une famille et 0,74% à deux familles avec les algorithmes de REGA et STANFORD. Avec l'algorithme de l'ANRS nous avons obtenu une résistance de 18,52 % à une famille et 3,7% à deux familles.

Les différences entre les algorithmes : dans l'identification des sous-types, la résistance aux molécules, et les mutations pourraient expliquer les résultats différents de la résistance aux familles.

Aucun de trois algorithmes n'avaient indiqué une résistance à trois familles ce qui pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon et le statut naïf de nos patients.

## **6.5. Évaluation des variables intervenant sur l'apparition de la résistance par rapport à l'algorithme utilisé**

### **6.5.1. Croisements du facteur âge et les différentes molécules**

Avec les trois algorithmes, les résultats des croisements nous ont indiqués qu'il n'y avait pas de relation entre l'âge et la résistance aux molécules. Ces résultats indiquent le fait que quel que soit l'âge, on peut être infecté par le VIH et la résistance primaire dépend de la personne infectante, de la souche, du traitement de la personne source et de sa résistance.

Cependant, un pourcentage légèrement élevé de résistance a été observé dans la famille INNTI et tranche d'âge de 30-66ans pour les trois algorithmes avait plus de mutation.

### **6.5.2. Croisements entre le taux de LT CD4 et les molécules selon les algorithmes**

Le taux de LT CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> nous a indiqué plus de résistance pour les molécules de la famille des INTI et des INNTI.

Mais aucune résistance aux molécules de la famille des IP n'a été observée avec les algorithmes utilisés. Avec l'algorithme de Stanford quelques pics ont été observés chez les patients qui avaient un taux de LT CD4 compris entre 350-499/mm<sup>3</sup> avec certaines molécules de la famille des INNTI.

### **6.5.3. Croisements entre le sexe et les molécules selon les algorithmes**

Avec les 3 algorithmes, le sexe masculin a montré plus de résistance que le sexe féminin, mais la différence n'est pas statistiquement significative en raison de la petite taille de notre échantillon.

## **6.6. Comparaison des algorithmes**

### **6.6.1. Sous-types :**

Les trois algorithmes ont montré la prédominance du CRF02\_AG ce qui est en accord avec les données de Fleury(51) qui indiquait la prédominance du CRF02\_AG en Afrique de l'Ouest. Mais une grande divergence pour l'identification des autres sous types entre les séquencés RT et Prot et entre les algorithmes.

Ce qui montre un véritable problème dans l'identification des sous-types, mais aussi une grande discordance entre les algorithmes.

### **6.6.2. Résistance aux molécules (ANRS, STANFORD ET REGA)**

Les trois algorithmes ont indiqué quelques similitudes aux INTI avec 0,74% de résistance. A l'exception du didanosine qui avait un pourcentage de 1,48% selon l'algorithme de Rega. Cette discordance entre les algorithmes concorde avec ceux obtenus par Deldalle pour son diplôme études spécialisées de biologie médicale(52).

Nos patients avaient une résistance significative aux molécules de la famille des INNTI(53).

Dans la famille des IP, les algorithmes de REGA et STANFORD avaient indiqué une petite résistance, mais avec ANRS nous avons obtenu 11,11% de résistance à l'Atazanavir et 0,74% pour le Darunavir. Ces discordances peuvent s'expliquer par les désaccords dans l'identification des sous types, la sensibilité des molécules, les mutations observées, et les interprétations des séquences, ce qui est similaire à ceux obtenus par Vergne et al.(54), qui ont obtenu de très grandes différences entre les algorithmes.

Nos résultats comparatifs des algorithmes sur la résistance aux molécules sont similaires à ceux obtenus par Snoeck et al. (55) qui avait comme objectifs de comparer les algorithmes.

Les résultats obtenus par l'algorithme de Rega et Stanford étaient similaires, mais une grande différence avec les résultats obtenus avec l'algorithme de l'ANRS, ce qui concorde avec les résultats donnés par Wagner et al. (53), qui avaient obtenu un grand nombre d'écarts entre l'algorithme de l'ANRS et les deux autres

## **6.7. Résistance primaire :**

Avec l'algorithme de Stanford, nous avons une prévalence globale de 9,63% pour la résistance primaire ce qui est proche des données de la Guinée qui ont eu 8,6%(56)

Mais avec l'algorithme de l'ANRS nous avons une résistance primaire de 18,52% supérieur aux 12,5% obtenu en 2009 au Niger(46).

## Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

Les données obtenues sont en accord avec les études menées depuis 2009 qui prévoyaient une augmentation de la résistance primaire au-dessus de 6%, faisant de l'Afrique une zone où la résistance primaire est supérieure à 10% comme en Amérique du Nord et en Europe (dont 10-12 % en France) avec respectivement 12,9% et 10,9%<sup>5(56)</sup>

Malgré la petite taille de notre échantillon, nos résultats indiquent néanmoins la progression de la résistance primaire au Mali.

### **7. Limites de notre étude**

Une étude avec un échantillonnage plus large sur l'étendue du territoire aurait permis de connaître réellement les souches les plus prévalentes, mais aussi de déterminer la résistance primaire du VIH1 au Mali.

Nos tests de génotypage ont été effectués en France, notre étude aurait été plus intéressante si nous avions nous-même réalisé nos analyses.

Une étude plus élargie sur l'étendue du territoire avec les appareils de génotypage nous aurait permis de déterminer les caractéristiques à prendre en compte avant l'instauration du TARV chez des patients naïfs.

## **8. Conclusion et Recommandations**

### **8.1. Conclusion**

Nos résultats ont montré une prévalence du sous types CRF02\_AG très élevée avec plus de 80% pour les trois (3) algorithmes. Le sexe féminin avec 61.5% était plus important et la majeure partie des patients avait un taux de LT CD4 <200mm<sup>3</sup>. Des mutations de résistance pouvant entraîner une résistance aux molécules de la famille des INTI, INNTI, IP rendant le traitement de première intention non adapté à certains patients ont été observées.

Les croisements entre les données sociodémographiques et la résistance ont donné des résultats qui indiquent qu'il n'avait pas de relation entre ces deux paramètres.

Le CRF02\_AG a été le plus prévalent selon les 3 algorithmes utilisés, cependant une grande discordance a été observée pour les autres sous types, ce qui montre la nécessité de mener une étude comparative des algorithmes utilisés afin de déterminer avec certitude les souches circulantes au MALI.

Notre étude montre une augmentation de la prévalence globale de la résistance primaire de 9,63% et 18,52% avec les algorithmes Stanford et ANRS.

Une enquête vaste sur toute l'étendue du territoire incluant des sites de prise en charge urbain, semi-urbain et ruraux avec un échantillonnage suffisant permettra de déterminer la résistance primaire réelle et la diversité du VHI-1 au MALI.

## **8.2. Recommandations**

Au vue de nos résultats, la résistance devient un phénomène alarmant, il est important d'effectuer régulièrement des études pour mettre les données à jour afin de surveille la résistance primaire pour cela nous avons des recommandations à l'endroit :

### **❖ Des autorités sanitaires et administratives**

- Rendre accessibles les ressources humaines, matérielles et financières pour la continuité des tests de génotypage,
- Faciliter l'accès des tests de génotypage aux patients

### **❖ Cliniciens**

- Une meilleure organisation de la gestion, du suivi biologique, et du suivi d'observance des patients sous traitement antirétroviral

### **❖ Aux pharmaciens, biologiste, et personnels des laboratoires d'analyses biomédicales**

- Assurer la bonne collecte des échantillons et leurs conservations,
- Respecter les bonnes pratiques de laboratoire (toujours se protéger avant de manipuler les échantillons et les tests)
- Publier les résultats obtenus pour informer nos décideurs et la communauté scientifique internationale.

### **❖ Aux partenaires techniques et financiers**

- Appuyer les laboratoires et les institutions de recherche
- Instaurer des formations continues du personnel.

### **❖ A la population, aux personnes vivant avec le VIH/SIDA :**

- S'informer sur leurs statuts et être compréhensible avec les personnes vivant avec le VIH.
- Etre adhérent aux traitements pour un meilleur succès thérapeutique, mais aussi pour protéger les autres

## 9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. ALVES T. Rôles du pharmacien dans la prévention de la transmission du VIH/SIDA [Internet]. Netherlands; 2004. 33 p. (2004). Disponible sur: <https://www.fip.org/files/fip/HIV/french/Module1FRv2.pdf>
2. MAIGA AI. CARACTERISATION DES BASES MOLECULAIRES DE LA RESISTANCE DES VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE DE TYPE 1 (VIH-1) DE SOUS-TYPE NON-B AUX ANTIRETROVIRAUX. [France]: Paris VI; 2010.
3. ONUSIDA. Rapport Mondial sur l'épidémie mondiale de SIDA [Internet]. 2013 p. 274. Disponible sur: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_fr\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_fr_1.pdf)
4. ONUSIDA. STATISTIQUES MONDIALES SUR LE VIH.pdf. 2017;8.
5. COMITE SDLCLS, MINISTERE DE LA SANTE. POLITIQUE ET PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE ANTIRÉTROVIRALE DU VIH/SIDA [Internet]. MALI; 2008 p. 73. Disponible sur: <http://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/FR286/FR286.pdf>
6. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355(22):2283-96.
7. Organisation mondiale de la Santé. Recommandations rapides: traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent. 1211 Genève 27; 2009 p. 32.
8. Derache A, Maiga A-I, Traore O, Akonde A, Cisse M, Jarrouse B, et al. Evolution of genetic diversity and drug resistance mutations in HIV-1 among untreated patients from Mali between 2005 and 2006. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(3):456-63.
9. Haidara A. Étude de la résistance des sous-types non-B du VIH-1 aux antirétroviraux au Mali [Internet]. Montréal; 2012. Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/7041>
10. Jean Marie Huraux, Jean Claude Nicolas, Henri Agut, Héléne PEIGUE-LAFEUILLE. *Traité de Virologie Médicale*. ESTEM. Paris, 2003. 699 p.
11. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220(4599):220:868-71.
12. VIH: Les structures brèves de l'ARN en épingle à cheveux - Le blog des séropositifs en colère [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://seroposition.canalblog.com/archives/2011/01/19/20163759.html>
13. L'INFECTION à VIH : ASPECTS VIROLOGIQUES [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/vih.html>

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

14. CHATELIER J-Y. VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH) [Internet]. 18 p. Disponible sur: Disponible sur: [https://cnacl.retraites.fr/sites/default/files/pdf/VIH\\_CNRACL.pdf](https://cnacl.retraites.fr/sites/default/files/pdf/VIH_CNRACL.pdf)
15. FOFANA DB. Profil des mutations de résistance chez des patients infectés par le VIH-1, et en échec virologique de leur traitement antirétroviral de seconde ligne à Bamako au Mali. [BAMAKO -MALI]: des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2009.
16. Bukrinskaya AG. HIV-1 assembly and maturation. Arch Virol 2004;149(6):1067-82.
17. « Rôle du pharmacien dans la prévention de la transmission du VIH/SIDA », Module I. groupe de travail F. Fédération International Pharmaceutique, « pharmacien et Sida »;
18. Je connais les 3 phases de l'évolution naturelle de l'infection au VIH [Internet]. Disponible sur: <http://www.hepsilo.org/je-connais-les-3-phases-de-levolution-naturelle-de-linfection-au-vih>
19. ONUSIDA. Le sida en chiffres 2015 [Internet]. CH-1211 Genève 27 Suisse; 2015 p. 12. Disponible sur: Disponible sur: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_2015\\_fr.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_fr.pdf)
20. Institut National de la Statistique IS. Enquête démographique et de santé au Mali 2012–2013 [Internet]. MALI; 2013 p. 577. Disponible sur: <http://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/FR286/FR286.pdf>
21. Kampo DB. Bases moléculaires de la résistance des VIH-1 de sous-types non B aux nouveaux antirétroviraux [PhD Thesis], Paris, 2014; 127.
22. Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, et al. HIV-2 CRF01\_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. J Acquir Immune Defic Syndr 1999 2010;54(3):241-7.
23. Les chiffres mondiaux du VIH: des progrès et des défis | Vih.org [Internet]. Disponible sur: <http://vih.org/20170721/chiffres-mondiaux-du-vih-progres-et-defis/139489>
24. Bouchaud O, IMEA, Université Paris 13/France. *Prise en charge globale du VIH Guide formation paramedical*. [Internet]. 2<sup>e</sup> éd. France; 2015. 146 p. (GUIDES DE FORMATION DEDIES AU VIH). Disponible sur: [http://www.sfls.aei.fr/userfiles/Prise\\_en\\_charge\\_globale\\_du\\_VIH\\_Guide\\_formation\\_paramedical.pdf](http://www.sfls.aei.fr/userfiles/Prise_en_charge_globale_du_VIH_Guide_formation_paramedical.pdf)
25. Plantier J-C, François S. Diagnostic sérologique des infections à VIH [Internet]. Laboratoire de virologie CHU Charles Nicolle 76031 ROUEN; 2002. Disponible sur: <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10797.html>
26. *Couv\_EstherWEB\_11102011.indd - guide\_module3.pdf* [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: [http://www.pathexo.fr/docfiles/guide\\_module3.pdf](http://www.pathexo.fr/docfiles/guide_module3.pdf)
27. Greenberg ML, Cammack N. Resistance to enfuvirtide, the first HIV fusion inhibitor. J Antimicrob Chemother 2004;54(2):333-40.
28. Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. AIDS Patient Care STDs 2006;20(7):489-501.

29. OMS. Sécurité et efficacité des traitements antirétroviraux chez l'adulte plus particulièrement en situation de ressources limitées: SECTION UNE. PRINCIPES DES THÉRAPIES ANTIRÉTROVIRALES\*: 1.5. Échec thérapeutique [Internet]. 2001. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2965f/3.5.html>
30. Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *J Infect Dis* 2007;196(12):1773-8.
31. Gazzola L, Tincati C, Bellistri GM, Monforte A d'Arminio, Marchetti G. The absence of CD4+ T cell count recovery despite receipt of virologically suppressive highly active antiretroviral therapy: clinical risk, immunological gaps, and therapeutic options. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009;48(3):328-37.
32. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH Rapport 2010 [Internet]. Paris; 2010. 417 p. Disponible sur: [http://www.memobio.fr/sources/virologie/VIH/Rapport\\_2010\\_sur\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_medicale\\_des\\_personnes\\_infectees\\_par\\_le\\_VIH\\_sous\\_la\\_direction\\_du\\_Pr\\_Patrick\\_Yeni.pdf](http://www.memobio.fr/sources/virologie/VIH/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf)
33. Tamalet C, Colson P. Choix d'une combinaison fixe d'inhibiteurs nucléos(t)idiques en vue du traitement initial d'une infection à VIH : apport des données virologiques 2006;10(333-340):8.
34. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux [Internet]. France; 2016. Disponible sur: [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/02/experts-vih\\_resistance.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/02/experts-vih_resistance.pdf)
35. Brenner B, Turner D, Oliveira M, Moisi D, Detorio M, Carobene M, et al. A V106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to efavirenz confers cross-resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Lond Engl* 2003;17(1):F1-5.
36. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH: rapport 2008 [au Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative] : recommandations du groupe d'experts. Paris: Flammarion médecine-sciences 2008. 417 p. (10).
37. Maga G, Amacker M, Ruel N, Hübscher U, Spadari S. Resistance to nevirapine of HIV-1 reverse transcriptase mutants: loss of stabilizing interactions and thermodynamic or steric barriers are induced by different single amino acid substitutions. *J Mol Biol* 1997;274(5):738-47.
38. Velázquez-Campoy A, Vega S, Fleming E, Bacha U, Sayed Y, Dirr HW, et al. Protease inhibition in African subtypes of HIV-1. *AIDS Rev* 2003;5(3):165-71.
39. Mahalingam B, Louis JM, Reed CC, Adomat JM, Krouse J, Wang YF, et al. Structural and kinetic analysis of drug resistant mutants of HIV-1 protease. *Eur J Biochem* 1999;263(1):238-45.
40. Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, Erickson J, Gustchina E, Albert J, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. *AIDS Lond Engl* 1999;13(17):2349-59.
41. Christophe R. Intérêt des tests génotypiques de résistance du VIH aux antirétroviraux en pratique clinique quotidienne France. *independent academia* 2017 : 1-14.

42. Masquelier DB, Descamps D. J Virol 2002, AIDS 1999. Bases de la résistance du VIH aux ARV -.
43. Masquelier B. Résistance primaire aux antirétroviraux. Lab Virol CHU Bordx Groupe Hosp Pellegrin Bordx [Internet]. 2017;1-137(80). Disponible sur: [http://www.pistes.fr/transcriptases/80\\_1145.htm](http://www.pistes.fr/transcriptases/80_1145.htm)
44. Maiga AI, Fofana DB, Maiga AC, Diallo F, Ait-Arkoub Z, Daou F, et al. Transmitted Antiretroviral Drug Resistance in Newly HIV-Infected and Untreated Patients in Ségou and Bamako, Mali. AIDS Res Hum Retroviruses 2013;29(1):182-6.
45. Maiga AI, Fofana DB, Maiga AC, Diallo F, Ait-Arkoub Z, Daou F, et al. Transmitted Antiretroviral Drug Resistance in Newly HIV-Infected and Untreated Patients in Ségou and Bamako, Mali. AIDS Res Hum Retroviruses 2013;29(1):182-6.
46. Marcelin DA-G. Résistance primaire au Niger en 2009 [Internet]. Niger, PARIS: Solidarité Thérapeutique et Initiatives contre le Sida; 2009 p. 11. Disponible sur: <https://solthis.org/wp-content/uploads/2015/10/52.-AG-MARCELIN-Niger-Resistances-primaires.pdf>
47. Burda ST, Viswanath R, Zhao J, Kinge T, Anyangwe C, Tinyami ET, et al. HIV-1 Reverse Transcriptase Drug-Resistance Mutations in Chronically Infected Individuals Receiving or Naïve to HAART in Cameroon. J Med Virol 2010;82(2):187-96.
48. Fall-Malick F-Z, Tchiakpe´ E, Soufiane SO, Diop-Ndiaye H, Baye AM, Babana AOH, et al. Drug Resistance Mutations and Genetic Diversity in Adults Treated for HIV Type 1 Infection in Mauritania. J Med Virol. 2013;86(404-410).
49. Delaugerre, Chaix M-L. Résistance du VIH aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Virologie 2006;VIROLOGIE(10):12.
50. Arkell C. Le traitement du VIH et la charge virale indétectable pour prévenir la transmission du VIH [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.catie.ca/fr/feuilles-info/transmission/vih-charge-virale-traitement-transmission-sexuelle>
51. Fleury HJ. HIV-1, sous-types et CRF: différences dans la réponse aux traitements et la résistance aux antirétroviraux. Journ Québécoises Sur L'infection VIH Montr Can. 2010;
52. DELDALLE Joséphine. GENOTYPAGE DE RESISTANCE DU VIH-1 CHEZ LES PATIENTS NAIFS : APPORT DU SEQUENCAGE DE L'ADN PAR METHODE SANGER ET DE L'ARN PAR SEQUENCAGE HAUT DEBIT Thèse, LILLES 2017.
53. Wagner S, Kurz M, Klimkait T, Swiss HIV Cohort Study. Algorithm evolution for drug resistance prediction: comparison of systems for HIV-1 genotyping. Antivir Ther 2015;20(6):661-5.
54. Vergne L, Snoeck J, Aghokeng A, Maes B, Valea D, Delaporte E, et al. Genotypic drug resistance interpretation algorithms display high levels of discordance when applied to non-B strains from HIV-1 naïve and treated patients. Pathog Dis 2006;46(1):53-62.
55. Snoeck J, Kantor R, Shafer RW, Van Laethem K, Deforche K, Carvalho AP, et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus are subtype dependent. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(2):694-701.

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

56. La lettre de Solthis. La lettre. Numéro 14 - Décembre l'accès aux soins pour tous par le renforcement des compétences de chacun - PDF [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://docplayer.fr/58628555-La-lettre-de-solthis-la-lettre-numero-14-decembre-l-acces-aux-soins-pour-tous-par-le-renforcement-des-competences-de-chacun.html>

## FICHES SIGNALÉTIQUE

**Nom:** MAIGA

**Prénom:** ARKIETOU

**Nationalité:** Malienne

**Section:** PHARMACIE

**Email:** [arkietoum0@gmail.com](mailto:arkietoum0@gmail.com)

**Téléphone:** 00-223-73-13-71-57

**Secteur d'intérêt:** Santé publique, Sérologie-immunologie, Maladies infectieuses, Epidémiologie,

**Titre de thèse:** Évaluation de la fréquence de virus résistant chez les personnes VIH-1 positives initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako, Mali

**Ville de soutenance:**  
BAMAKO/MALI

**Lieu de dépôt:** Bibliothèque de la faculté de Pharmacie

**Année:** 2017-2018

### Résumé :

Notre objectif a été d'évaluer la fréquence de virus résistant chez les personnes séropositives au VIH-1 initiant un premier traitement ARV afin de pouvoir renseigner le programme national de prise en charge des patients vivant avec le VIH et l'étude multicentrique.

Notre étude c'était déroulée au centre de recherche et de formation sur le VIH/SIDA et la tuberculose (UCRC/SEREFO) situé au sein la faculté de pharmacie FAPH à l'USTTB/Mali.

En utilisant la technique maison de l'ARNs le test de géotypage a marché chez 135 patients soit 85,98% des patients recrutés au niveau du centre de soins, d'animation et de conseils (CESAC) et à l'unité de soin, d'accompagnement et de conseil(USAC). Nous avons utilisé les algorithmes ANRS, STANFORD et REGA pour identifier les sous types, les mutations et la résistance de nos patients.

Environ 97,04% des patients étaient naïfs de tout traitement. Le sexe féminin était le plus représenté avec 61,48% et 63,704% avaient un taux de LT CD4<200mm<sup>3</sup>.

La détermination des souches en utilisant les séquences de la RT ont indiqué que le CRF02\_AG est le plus répandu avec 80,74%(ANRS), 83,7%(STANFORD et REGA). Mais pour les séquences de la Prot le CRF02\_AG est le plus répandu avec 86,67%(ANRS), et 91,11%(STANFORD et REGA). Une discordance des algorithmes pour l'identification des autres souches a été observée.

Les algorithmes REGA et STANFORD ont indiqué 9,63% de résistance à une famille de molécule et 0,74% à deux familles. Par contre l'algorithme de l'ANRS a indiqué 18,52% et 3,7% pour une et deux familles. Il n'y avait pas de résistance à 3 familles.

Des mutations mineures de résistances aux INTI et INNTI ont été observées contre peu de mutations aux IP. La résistance n'était pas liée aux paramètres sociodémographiques.

Cette étude montre des mutations résistance chez nos patients naïfs de tous traitements. Ceci rend le traitement de première ligne non adapté à certains patients. Cette étude indique

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un  
premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

la nécessité d'entreprendre des études plus vastes, aussi la nécessité du test de génotypage pour les patients.

Mots clé: VIH, sida, résistance primaire, Mutations, génotypage

## IDENTIFICATION SHEET

**Last name:** MAIGA

**First name:** ARKIETOU

**Nationality:** Malian

**Section:** Pharmacy

**E-mail:** [arkietoum0@gmail.com](mailto:arkietoum0@gmail.com)

**Contact:** 73-13-71-57

**Focus Area:** Public Health,  
Sérologies-Immunology,  
Infectious Diseases, Epidemiology

**Title:** Evaluation of the frequency of the resistant virus in HIV-1 positive persons initiating a first antiretroviral treatment in Bamako, Mali

**City of defense:** Bamako/Mali

**Place of the deposit:** Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry odonto

**Academic Year:** 2017-2018

### Summary:

Our goal was to assess the frequency of the resistant virus in HIV-1 positive people initiating first ARV treatment in order to inform the national program for the management of patients living with HIV and the multicenter study.

Our study was conducted at the HIV/AIDS and Tuberculosis Research and Training Center (UCRC/SEREF0) located within the FAPH Faculty of Pharmacy at USTTB/Mali. Using the in-house ARNS technique, the genotyping test was carried out in 135 patients, 85.98% of the patients recruited at the care, animation and counseling center (CESAC) and at the care unit. Companion and Counseling (USAC). We used the ANRS, STANFORD and REGA algorithms to identify the subtypes, mutations and resistance of our patients. About 97.04% of patients were naive to any treatment. Females were the most represented at 61.48% and 63.704% had a CD4 count <200.

Strain determination using RT sequences indicated that CRF02\_AG is most prevalent with 80.74% (ANRS), 83.7% (STANFORD and REGA). But for CRF02\_AG Prot sequences the more rependu with 86.67% (ANRS), and 91.11% (STANFORD and REGA). A discordance of the algorithms for the identification of the other strains was observed. The REGA and STANFORD algorithms reported 9.63% resistance to one molecule family and 0.74% to two families. On the other hand,

The ANRS algorithm indicated 18.52% and 3.7% for one and two families. There was no resistance to three families. Minor mutations of resistance to NRTIs and NNRTIs were observed against few mutations at PIs. Resistance was not related to socio-

Évaluation de la fréquence de virus résistants chez les personnes vih-1 positif initiant un premier traitement antirétroviral à Bamako au Mali

---

demographic parameters. This study shows mutations resistant to our naive patients from all treatments. This makes the first line treatment unsuitable for some patients

This study indicates the need to undertake larger studies, also the need for genotyping test for patients.

Key words: HIV, AIDS, primary resistance, mutations, genotyping

## SERMENT DE GALIEN

*« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.»*

*Je le jure*

