

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES,
DES TECHNIQUES ET
TECHNOLOGIES DE BAMAKO



Année universitaire 2022-2023

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi

FACULTE DE PHARMACIE
(FAPH)



N° thèse :/

THEME

**SUIVI VIROLOGIQUE DES PATIENTS VIH-1 POSITIFS
SOUS TRAITEMENT A BASE DE DOLUTEGRAVIR AU
CESAC ET A L'USAC DE LA COMMUNE V
DU 1^{er} NOVEMBRE 2022 AU 30 AVRIL 2024**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 14/11/2024 devant le jury de
la Faculté de Pharmacie Par :

Mme. Aminata SAMAKE

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président : M. Daouda K. MINTA, Professeur Titulaire

Directeur : M. Almoustapha I. MAIGA, Maître de Recherche

Co-Directeur : Mme Djeneba B. FOFANA, Maître de Conférences

Membres : M. Seidina DIAKITE, Maître de Conférences.

M. Oumar DOLO, Chercheur

FACULTE PHARMACIE

LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS ENSEIGNANT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024

➤ ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

➤ PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
8	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
9	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
10	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
11	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
12	Alou A.	KEÏTA	Galénique
13	Mamadou	KONE	Physiologie
14	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
15	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
16	Saïbou	MAÏCA	Législation
17	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
18	Mahamadou	TRAORE	Génétique
19	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie
20	Yaya	COULIBALY	Législation

➤ PROFESSEURS DECEDES

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique

**SUIVI VIROLOGIQUE DES PATIENTS VIH-1 POSITIFS SOUS TRAITEMENT A BASE DE
DOLUTEGRAVIR AU CESAC ET A L'USAC DU 1^{er} NOVEMBRE 2022 AU 30 AVRIL 2024**

4	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
5	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

➤ **DER: SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie-Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Professeur	Parasitologie-Mycologie
6	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
7	Akory Ag	IKNANE	Professeur	Santé Publique/Nutrition
8	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
9	Ousmane	KOITA	Professeur	Biologie-Moléculaire
10	Issaka	SAGARA	Directeur de recherche	Bio-statistique
11	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
12	Ousmane	TOURE	Maitre de Recherche	Santé Publiq/Santé environ

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de recherche	Bactériologie-Virologie
3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de recherche	Bio-statistique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de conférences	Biochimie clinique
5	Djénéba Coumba	DABITAO	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
6	Antoine	DARA	Maître de conférences	Biologie-moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Maître de conférences	Parasitologie - Mycologie
8	Laurent	DEMBELE	Maître de conférences	Biotechnologie-Microbienne
9	Seydina S. A.	DIAKITE	Maître de conférences	Immunologie
10	Fatou	DIAWARA	Maître de conférences	Epidémiologie
11	Ibrahima	GUINDO	Maître de conférences	Bactériologie Virologie
12	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de conférences	Parasitologie – Mycologie
13	Fanta	SANGO	Maître de conférences	Santé publ/Santé commun.
14	Yéya dit Dadio	SARRO	Maître de conférences	Epidémiologie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
5	Klétiogui Casimir	DEMBELE	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
6	Yaya	GOITA	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
7	Aminatou	KONE	Maître-Assistant	Biologie moléculaire
8	Birama Apho	LY	Maître-Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire
10	Djénéba	COULIBALY	Maître-Assistant	Nutrition/Diététique

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	GRADE	SPECIALITE
1	Cheick Amadou	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
2	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
3	Falaye	KEITA	Attaché de Recherche	Santé Publique/Santé Environn.
4	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
5	Djakaridia	TRAORE	Assitant	Hématologie
6	Michel Emmanuel	COULIBALY	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
7	Abdallah Amadou	DIALLO	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie
8	Oumou	NIARE	Attaché de Recherche	Biologie appliquée
9	Alou	TRAORE	Attaché de Recherche	Sciences biologiques appliqu
11	Lamine	SOUMAORO	Attaché de Recherche	Entomologie/Parasitologie

➤ DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maitre de Conférences	Pharmacie hospitalière

2	Mahamane	HAIDARA	Maitre de Conférences	Pharmacognosie
---	----------	---------	-----------------------	----------------

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maitre-Assistant	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Maitre-Assistant	Gestion
3	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maitre-Assistant	Pharmacie hospitalière
4	Adama	DENOU	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
5	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maitre-Assistant	Galénique
6	Adiaratou	TOGOLA	Maitre-Assistant	Pharmacognosie
7	Aminata Tiéba	TRAORE	Assistant-Assistant	Pharmacie hospitalière

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation
6	Aichata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORÉ	Assistant	Gestion pharmaceutique
10	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

➤ DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoit Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Professeur	Toxicologie

1. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maitre de Conférences	Toxicologie

2	Hamadoun Abba	TOURE	Maitre de Conférences	Bromatologie Chef de DER
---	---------------	-------	-----------------------	--------------------------

2. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maitre-Assistant	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maitre-Assistant	Chimie thérapeutique
4	Madani	MARIKO	Maitre-Assistant	Chimie Analytique
5	Karim	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacologie

3. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalave Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
6	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
7	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique

➤ DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIAUTE
1	Lassana	DOUMBIA	Maitre de Conférences	Chimie appliquée
2	Abdoulaye	KANTE	Maitre de Conférences	Anatomie
3	Boubacar	YALCOUYE	Maitre de Conférences	Chimie organique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maitre-Assistant	Botanique-Biol. Végét Chef de DER
2	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

➤ **CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Satigui	SIDIBÉ	Pharmacie vétérinaire
7	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
8	Fana	TANGARA	Mathématiques
9	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
10	Mahamadou	TRAORE	Génétique
11	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique
12	Mahamoudou	KONE	Droit et Ethique

**DEDICACE ET
REMERCIEMENTS**

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

A Allah le tout puissant, le tout miséricordieux, très miséricordieux, merci de nous avoir montré ce jour si important à nos yeux

Mon cher père : Yacouba SAMAKE

Merci papa pour tout ce sacrifice, vous avez toujours été pour moi un bon exemple de par votre rigueur, votre sens du travail bien fait, votre amour pour le travail bien fait. Ma seule prière est que le bon Dieu puisse vous garder longtemps auprès de nous afin que vous jouissiez des fruits que nous portons

A ma maman : Ba-Hawa DIAKITE

Ma maman chérie, si seulement pouviez imaginer combien de fois vous êtes chère à mes yeux. Votre souhait s'est réalisé, que je fais des études supérieures. Ma prière est que vous demeuriez à nos côtés le plus longtemps possible.

A mon cher et bien aimé mari : Siaka Dembélé

Cher mari merci beaucoup pour ton soutien sans faille, tes conseils et encouragement. Je prie le bon Dieu pour que nous puissions vieillir ensemble, voir nos enfants grandir et être heureux.

A mes Sœurs et frères : Kadiatou SAMAKE, Aminata SAMAKE, Oumou SAMAKE, Drissa SAMAKE et Aboubacar SAMAKE, merci beaucoup pour vos soutiens, que nos liens restent à jamais soudés.

A mes oncles et tantes : Yamoussa DIAKITE, Maimouna DIAKITE, Bassan DIAO, merci pour vos conseils qu'Allah vous récompense.

A mes filles : Alimata DEMBELE et Aminata DEMBELE, vous êtes la lumière des yeux de papa et maman qu'Allah nous donne l'Age et la santé de vous voir grandir.

Remerciements

Mes remerciements les plus sincères s'adressent :

A la famille : famille SAMAKE de Niono et de Bamako, famille DEMBELE de Diakourouna et Bamako, et famille Diao de Niono et Bamako merci pour tout ce que vous avez fait et faites pour moi, Dieu vous le rendra au centuple.

A mes très chers amis : Naba MAGASSA, Binta TOGORA, Alimata TRAORE, Sanaba COULIBALY et Fatoumata SYNAYOKO, en souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci de votre soutien, vos encouragements, votre aide. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur autant dans votre vie professionnelle que sociale.

A tous les enseignant : De l'école fondamentale de dialakorodji 2, du lycée privé badrah TOURE dit LPBT, du lycée privé n'guelèba kané de dialakorodji dit LPNKD, de la faculté de pharmacie, grâce à vos enseignement de qualité, je suis arrivée à terme de ce travail qui est le fruit de votre connaissance

A tous mes collègues de l'hôpital Gabriel Touré, de l'UCRC : Salimata A OUEDRAGO, Penda DEMBELE, Amadou KOROKOSSE, Emmanuel MALLE, Kate BEDNADE, Salif DIABATE, je vous dis vraiment merci pour votre différent aide, conseils et votre collaboration vraiment merci beaucoup.

A tous les personnels du laboratoire d'analyse biomédicale du centre hospitalier universitaire Gabriel TOURE. Merci pour tout et je vous réitère ma reconnaissance.

A mes chers maître formateurs : Mr Sidi DIENTA, Dr Oumar DOLO, Dr José TOGO , Dr Sory KEITA, Dr Amadou KODIO, Dr Fatoumata TATA. Ce travail est à vous, mes sincères remerciements pour vos aide, vos suggestions, vos conseils, vos repos sacrifié pour mener à bien ce travail. Je ne saurai jamais assez-vous remercié, toutes nos gratitude et notre profonde reconnaissance chers maîtres.

A ma promotion : Promotion feu Pr Elimane MARIKO, merci à vous

A tous les personnels de l'équipe pharma-orient merci pour votre sens de sociabilité et vos différents soutiens.

**Hommages aux
membres du jury**

A notre maître et président du jury

Professeur Daouda Kassoum MINTA

- **Professeur titulaire des universités ;**
- **Professeur Agrégé de maladies infectieuses et tropicales ;**
- **Directeur du centre d'excellence de lutte contre le VIH ;**
- **Chargé des cours de parasitologie, des maladies infectieuses et de thérapeutique à la FMOS ;**
- **Vice-président de la société Africaine de Pathologies Infectieuse ;**
- **Président de la SOMARAM.**

Honorable maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples et importantes occupations. Votre rigueur, votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître respecté et admiré de tous.

Veillez trouver ici cher maitre, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et Directeur de thèse

Pr Almoustapha Issiaka MAIGA

- **Maître de recherche et Enseignant à la Faculté de Pharmacie ;**
- **Pharmacien virologue ;**
- **Responsable de l'unité d'épidémiologie moléculaire de résistance du VIH aux ARV du SEREFO ;**
- **Chef de département de biologie médicale du CHU Gabriel Touré ;**
- **Secrétaire général, de l'Association Africaine de lutte contre la Résistance aux antimicrobiens (AARAM).**

Cher maître,

Permettez-moi de vous adresser notre sincère remerciement pour la confiance que vous avez portées en nous acceptant et en nous confiant ce travail. Plus qu'un maître vous avez été pour nous un père à travers vos conseils. Votre rigueur, vos qualités d'excellent communicateur et de travailleur en équipe, vos qualités de transmission des sciences nous ont impressionnées durant notre séjour dans le service et ont forcé notre admiration. Heureuse sommes nous de nous compter parmi vos disciples ; cher maître c'est le moment de vous rendre un hommage mérité. Que Dieu le Tout Puissant vous bénisse et vous comble de sa grâce.

Veillez agréer cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre maître et Co-Directrice de thèse

Pr Djeneba B FOFANA

- **Docteur en Pharmacie ;**
- **PhD en virologie clinique ;**
- **Maître de Conférences de Bactériologie-Virologie à la FMOS ;**
- **Pharmacienne Biologiste consultante ;**
- **DU en Pathologies infectieuses Sorbonne-Université, Paris-cité ;**
- **Diplômée d'Assurance Qualité au laboratoire de biologie médicale Sorbonne-Université, Paris-cité ;**

Chère maître,

C'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant d'être la co-directrice de ce travail.

Nous avons admiré la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de codiriger ce travail.

Votre rigueur scientifique, votre disponibilité, et votre courage font de vous un modèle à suivre.

Cher maître veuillez agréer ici notre profonde gratitude, notre respect et nos sincères remerciements.

A notre maître et juge

Pr Seidina A.S DIAKITE

- **Docteur en Pharmacie ;**
- **PhD en Immunologie ;**
- **Maitre de conférences en Immunologie à la FAPH ;**
- **Chercheur MRTC.**

Cher maître

Nous avons beaucoup apprécié votre disponibilité et vos qualités humaines. Nous avons été marquées par la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Merci pour votre patience et votre disponibilité. Veuillez accepter, cher maitre l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

A notre maître et juge

Dr Oumar DOLO

- **Doctorat en Pharmacie à la FAPH ;**
- **Master en Bio-informatique au Centre d'excellence Africain de Bio-informatique à l'Institut des Sciences Appliquées (ISA) ;**
- **Diplôme Universitaire de Rétrovirologie (DU) à USTTB ;**
- **Etudiant en PhD à l'Ecole Doctorale des Sciences et des techniques du Mali (EDSTM) ;**
- **Chercheur et Pharmacien Assistant à la Cellule Sectorielle de lutte contre VIH/Sida, la Tuberculose et les Hépatites Virales (CSLS-TBH);**
- **Coordinateur des travaux pratiques du Diplôme Universitaire de Rétrovirologie ;**
- **Membres de plusieurs sociétés savantes nationales et internationales sur le VIH/SIDA.**

Cher maître

Malgré vos multitudes occupations vous avez prêté attention de façon minutieuse à ce travail, vous nous avez donné l'amour de cette thèse à travers votre implication, votre bon sens, votre aimabilité et votre savoir-faire. Nous sommes très heureux de vous voir parmi les juges.

Veuillez agréer cher maitre nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance, vraiment merci beaucoup. Nous espérons aider quelqu'un d'autres comme vous l'avez fait avec nous.

Qu'Allah le tout puissant vous bénisse et qu'il fasse que nous n'oublions pas ce que vous avez fait pour nous

Liste des abréviations

ABC : Abacavir

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALAT : Alanine transférase

ASAT : Aspartate transférase

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

AZT : Azidothymidine (Zidovudine)

CMLN : Comité Militaire de Libération National

CCR5: motif chemokine receptor 5

CXCR4 : C-X-C motif chemokine receptor

CD4 : Cellules de différenciations4

CSCOM : Centre de Santé Communautaire

CSRef : Centre de Santé de Référence

CV : Charge Virale

DTG : Dolutégravir

ddi : Didanosine

EDSM : Enquête Démographique et de Santé au Mali

EFV : Efavirenz

ELISA : Enzyme Like Immuno Sorbent Assay

IDV : Indinavir

IgG : Immuno globuline G

IgM : Immuno Globuline M

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Anti Rétroviraux

INI : Inhibiteur d'intégrase

INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : Inhibiteur de protéase

LPV : Lopinavir

NVP : Névirapine

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PVVIH : Personnes Vivants avec le VIH

RTV : Ritonavir

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TB : Tuberculose

TDF : Ténofovir

USAC : Unité de Soins d'Accompagnement et Conseil

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

3TC : Lamivudine

DOLI 50 : Dolutégravir 50 mg

Tableau des matières

1 INTRODUCTION	1
2 OBJECTIFS	3
2.1 Objectif Principal.....	3
2.2 Objectifs spécifiques.....	3
3 GENERALITE SUR LE VIH/SIDA	4
3.1 Définitions des concepts	4
3.2 Historique naturelle de l'infection à VIH.....	4
3.3 Épidémiologie.....	5
3.4 Le VIH.....	6
3.5 Physiopathologie	8
3.6 Diagnostic.....	10
3.7 Les antirétroviraux.....	10
3.8 Traitement antirétroviral.....	15
4 METHODOLOGIE	22
4.1 Cadre et Lieu d'étude	22
4.2 Patient et méthode	25
4.3 Variables étudiées.....	26
4.4 Collectes et analyse des données.....	26
4.5 Considération éthique.....	26
4.6 Déroulement de l'étude	26
4.7 Protocole simplifié du dosage de la charge virale plasmatique sur la Plateforme : Abbott m2000sp.....	54
EXTRACTION AUTOMATISEE (m2000sp)	54
<input type="checkbox"/> Procédures de maintenance	54
<input type="checkbox"/> Chargement des échantillons contrôles et calibrateurs	56
<input type="checkbox"/> Lecture des réactifs	58
<input type="checkbox"/> Procédure d'addition du master mix	59
3-RESULTAT	35
3.1-Données socio-démographiques	35
3.2-Données des examens paracliniques	37
4 COMMENTAIRES ET DISCUSSION	41
4.1 Profil sociodémographique des patients	41

<i>4.2 Données biologiques</i>	42
<i>4.3 Profil virologique</i>	42
5 RECOMMANDATIONS ET CONCLUSION	44
<i>CONCLUSION</i>	44
<i>RECOMMANDATIONS</i>	45
REFERENCES	46
<i>Fiche signalétique</i>	52
<i>Abstract</i>	53
<i>Serment de Galien</i>	61

Liste des illustrations

Liste des tableaux

Tableau I: Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitution recommandées.....	17
Tableau II: Les options de schémas thérapeutiques.....	20
Tableau III: Les participants selon le sexe	35
Tableau IV: Les participants selon la tranche d'âge	36
Tableau V: Les participants selon le niveau d'éducation.....	36
Tableau VI: Les participants selon le statut matrimonial.....	36
Tableau VII: L'observance du traitement	37
Tableau VIII: Le taux de CD4 à l'initiation	37
Tableau IX: La charge virale à l'initiation (J0).....	37
Tableau X: L'évolution de la charge virale selon l'âge à l'initiation	38
Tableau XI: L'évolution de la charge virale selon la situation matrimoniale à l'initiation.....	38
Tableau XII : L'évolution de la charge virale selon le niveau d'éducation à l'initiation	39
Tableau XIII: La charge à 24 semaines après l'initiation (S24).....	39
Tableau XIV: La charge virale à 48 semaines après l'initiation (S48)	39
Tableau XV: L'évolution de la charge virale selon les visites.....	40

Liste des figures

Figure 1: Diagramme schématique en coupe du virion du VIH	7
Figure 2: Cycle de réplication du VIH et sites d'action des ARV	9
Figure 3: Diagramme des flux montrant l'inclusion des patients et les différents suivis.....	35
Figure 4: Evolution de la charge virale indétectable au cours du suivi	40
Figure 5: Evolution de la charge virale de 50 à 1000 copies/ml au cours du suivi	41
Figure 6: Evolution de la charge virale > 1000 copies/ml au cours du suivi.....	41

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est à l'origine d'une infection qui attaque le système immunitaire de l'organisme [1].

Selon le rapport 2022 de l'ONUSIDA, environ 39 millions de personnes dans le monde vivaient avec le VIH ; 1,3 million de personnes ont été nouvellement infectées au VIH ; 630 000 personnes sont mortes de maladies associées au Syndrome d'Immuno- Déficience Acquisée [2]. Depuis 2010, les nouvelles infections au VIH ont diminué de 38 %, passant de 2,1 millions à 1,3 million en 2022 [2]. Le nombre de personnes sous traitement antirétroviral a quadruplé, passant de 7,7 millions en 2010 à 29,8 millions en 2022 [2].

Face à cette situation dramatique, L'ONUSIDA a engagé ses partenaire à atteindre les objectifs des 3X90 qui consistait à diagnostiquer 90 % de toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), mettre 90% des PVVIH diagnostiquées sous un traitement antirétroviral (TAR) salvateur et et supprimer la charge virale chez 90% des PVVIH sous traitement avant 2020 .

En 2017, le Mali était à 52% des PVVIH connaissant leur statut sérologique, 54% des PVVIH mis sous traitement ARV et 11% des patients mis sous ARV ayant une charge virale indétectable (rapport CSLS/MSAS et Spectrum 2017) [3].

Comparativement les objectifs 3X90 et les données du rapport du CSLS/MSAS et Spectrum 2017 montrent que le Mali est très loin pour l'atteinte des objectifs de lutte établi par l'ONUSIDA.

L'ampleur croissante de la résistance acquise aux ARV par le virus, favorisée par l'utilisation de molécules à faible barrière génétique à la résistance, particulièrement les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI) plus précisément la névirapine (NVP) et l'éfavirenz (EFV) ainsi que l'évolution des seuils critiques de résistance primaire ont récemment conduit l'OMS à modifier la stratégie de traitement pour les pays du Sud et la recommandation inédite de molécules plus robustes en première ligne [4]. Ainsi, la nouvelle 1^{ère} ligne du traitement antirétroviral recommandée pour le Sud chez l'adulte est celle à base d'inhibiteur d'intégrase (dolutégravir) en lieu et place d'Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (Efavirenz et Névirapine) avec comme principale combinaison recommandée, Ténofovir+Lamivudine+ Dolutégravir [5].

Le dolutégravir a été approuvé par le FDA depuis 2013 du fait de son meilleure activité antivirale et surtout sa très haute barrière génétique à la résistance, mais aussi sa toxicité réduite en comparaison aux Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse et aux inhibiteurs de la protéase (Rotinavir). Le DTG a été introduit en 1^{ère} intention de traitement dans

les normes et protocoles de prise en charge au Mali en 2019 suite aux recommandations de l'OMS [6].

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre la charge virale indétectable (inférieure à 50 copies/ml) en 6 mois, et ceci de façon durable et d'atteindre un chiffre de lymphocytes T CD4 supérieure à 500 cellules/mm³ [7].

En 2019, 82 pays à revenu faible ou intermédiaire ont indiqué avoir amorcé une transition vers des schémas thérapeutiques à base de DTG contre le VIH. Ces nouvelles recommandations actualisées visent à aider davantage de pays à améliorer leur politique de lutte contre le VIH [8].

Malgré les différentes données sur le dolutégravir il n'y'a pas assez de données sur l'évaluation des régimes de traitement contenant le dolutegravir chez les PVVIH au Mali.

C'est dans ce sens que nous avons jugé pertinent d'initier ce travail dans le contexte du Mali.

OBJECTIFS

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif Principal

Evaluer l'efficacité virologique chez les patients VIH-1 positifs sous traitement à base de dolutégravir prise en charge à l'USAC et au CESAC du 1^{er} novembre 2022 au 30 Avril 2024.

2.2 Objectifs spécifiques

- 1) Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients VIH-1 positifs ;
- 2) Déterminer la charge virale chez les patients à J0, S24 et S48 suite à une mise sous traitement à base de dolutégravir ;
- 3) Déterminer le taux de succès thérapeutique chez les patients VIH-1 positifs sous traitement à base de dolutégravir.

GENERALITES

3 GENERALITE SUR LE VIH/SIDA

3.1 Définitions des concepts

Le VIH : appartient à la famille des *rétroviridae* et au genre des *lentivirus*. Ce virus se caractérise par une longue période d'incubation, et une évolution lente vers le stade SIDA, pathologie caractérisée par une répllication virale active, une diminution du taux de lymphocytes T CD4+ circulants (<200 cellules/ μ l), ainsi qu'une susceptibilité accrue à des infections opportunistes conduisant à la mort des patients infectés [9]. Il en existe deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2

Stratégie antirétrovirale : méthode d'élaboration de schémas les plus adéquats et les mieux tolérés à base de molécules agissants sur les rétrovirus.

Dolutégravir : Le dolutégravir est un inhibiteur de l'intégrase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le troisième de cette classe d'agents qui ciblent l'intégrase virale. Le dolutégravir n'est utilisé qu'en association avec d'autres agents antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH [8].

Succès thérapeutique : On parle de succès thérapeutique lorsqu'un traitement mis en place montre son efficacité tant sur le plan biologique que clinique.

3.2 Historique naturelle de l'infection à VIH

Après une exposition au VIH, une personne peut développer la maladie mais elle peut aussi rester indemne : le risque de développer la maladie est variable selon le type d'exposition, sa sévérité et d'autres facteurs pouvant influencer la contamination.

Lorsque la contamination se produit, l'infection à VIH va évoluer en passant par plusieurs phases :

❖ La primo-infection :

Elle commence au moment de la contamination et va durer plusieurs semaines. Dans 60 % des cas, elle se manifeste par des symptômes cliniques qui ne sont pas du tout spécifiques de l'infection à VIH. Il y a donc un risque pour que des symptômes tels qu'un syndrome pseudo-grippal, une éruption cutanée ou des signes neurologiques ne soient pas reconnus en tant que signes évocateurs d'une infection à VIH.

❖ La phase asymptomatique :

Elle peut durer de nombreuses années marquées par une latence clinique. Après quelques années, le patient commence à présenter des infections mineures de plus en plus fréquentes et longues. Après une évolution de 10 ans, 20 % des patients seront au stade d'infections mineures

mais 70 % seront au stade sida. Seule une minorité (5 à 10 %) n'aura pas évolué : ce sont les non progressseurs à long terme.

❖ **La phase sida :**

Le sida correspond à un état d'immunodépression avancé caractérisé par des manifestations cliniques sévères. La définition de cet état dépend de la classification adoptée par le pays. L'évolution, en l'absence de traitement, se fera vers l'aggravation et le décès.

3.3 Épidémiologie

3.3.1 Dans le monde [10]

Le VIH reste un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, qui a entraîné jusqu'ici selon le rapport annuel de l'ONUSIDA, 40,4 millions de PVVIH en 2023, et connaît une transmission continue dans tous les pays du monde ; dont certains signalent une tendance à la hausse des nouvelles infections alors qu'elles étaient auparavant en baisse.

On estimait à 39,0 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH à la fin de 2022, dont plus des deux tiers (25,6 millions) dans la Région africaine de l'OMS.

En 2022, 630 000 personnes sont mortes de causes liées au VIH et 1,3 million de personnes ont contracté le VIH.

Il n'existe pas de moyen de guérir l'infection à VIH. Cependant, grâce à l'accès à une prévention, à un diagnostic, à un traitement et aux soins efficaces, y compris pour les infections opportunistes, l'infection à VIH est devenue une pathologie chronique qui peut être prise en charge avec la possibilité de vivre longtemps et en bonne santé.

L'OMS, le Fonds mondial et l'ONUSIDA ont tous des stratégies mondiales de lutte contre le VIH alignées sur les cibles 3.3 des ODD visant à mettre fin à l'épidémie de VIH d'ici 2030.

D'ici 2025, 95 % de toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) doivent avoir un diagnostic, 95 % d'entre elles doivent suivre un traitement antirétroviral (TAR) salvateur et 95 % des PVVIH sous traitement doivent obtenir une suppression de la charge virale tant pour améliorer leur état de santé que pour réduire la transmission ultérieure du VIH.

Si l'on considère l'ensemble des PVVIH, 86 % connaissaient leur statut, 76 % recevaient un traitement antirétroviral et 71 % avaient obtenu une suppression de la charge virale.

3.3.2 En Afrique

L'Afrique abrite près de 70% des adultes et 80% des enfants vivant avec le VIH dans le monde et a enterré les trois quarts des 20 millions et plus de personnes qui, dans le monde, sont mortes du SIDA depuis le début de l'épidémie.

L'Afrique du Sud est le pays qui compte le plus grand nombre d'individus vivant avec le

VIH/SIDA et la croissance de l'épidémie y est l'une des plus rapides du globe avec 4,2 millions de personnes infectées. L'Afrique de l'Ouest est relativement moins touchée, avec des taux de prévalence inférieurs à 2% dans certains pays. En Afrique du Nord, les données sont insuffisantes, les sites de surveillance au nord et au sud Soudan indiquent que le VIH se répand dans la population générale. L'Afrique de l'Est, ayant le taux d'infection autrefois plus élevés du continent, se situent juste au-dessus de ceux de l'Afrique de l'Ouest, mais ont maintenant été dépassés par les taux observés dans le cône Austral.

Au Mali ; les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographie et Santé⁴ au Mali (EDSM V), ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays à épidémie généralisée du VIH à prévalence basse avec tendance à la stabilisation. Globalement les femmes sont plus touchées que les hommes (respectivement 1,3% et 0,8%). La région de Bamako reste la plus touchée (1,7%), suivie de Ségou 1,2%, Kayes 1,0%, Koulikoro 1,0%, Sikasso 0,8% et Mopti 0,7%. La séroprévalence chez les adultes reste plus élevée en milieu urbain (1,6%) qu'en milieu rural (0,9%) [4].

Par rapport aux objectifs des 3X90 c'est-à-dire 90% de ceux vivant avec le VIH doivent connaître leur statut, 90% de ceux connaissant leur statut doivent être sous traitement ARV et enfin 90% de ceux qui sont sous traitement ARV doivent avoir une charge virale supprimée , le Mali est à 52% des PVVIH connaissant leur statut sérologique, 54% des PVVIH mis sous traitement ARV et 11% des patients mis sous ARV ayant une charge virale indétectable (rapport CSLS/MSAS et Spectrum 2017) [3].

3.4 Le VIH

3.4.1 La classification taxonomique

Rang : *Riboviria*

Règne : *Pararnavirae*

Embranchement : *Artverviricota*

Classe : *Revtraviricetes*

Ordre : *Ortervirales*

Famille : *Retroviridae*

Sous-famille : *Orthoretrovirinae*

Genre : *Lentivirus*

Espèces : *Lentivirus humimdefl.*

3.4.2 Les sérotypes de VIH

Il existe deux (2) sérotypes de VIH :

- ✚ **Le VIH1** : Possède trois (3) sous-groupes (**M, N, O**), ainsi que les virus recombinants appelés CRF (Circulating Recombinant Forms) et URF (Unique Recombinants Forms).
- **Le groupe M** (majoritaire) regroupe 11 sous types (A à K). Le groupe M est responsable de la majorité des infections VIH-1 dans le monde
- **Le groupe O** : groupe outlier.
- **Le groupe N** : groupe non M et non O.
- ✚ **Le VIH2** : Possède Six (6) sous-types nommés de A à F.

Alors que le VIH-1 a une distribution mondiale, le VIH-2 est surtout présent en Afrique de l'Ouest [7].

Le VIH possède :

Une enveloppe composée des restes de la membrane de la cellule infectée. Cette enveloppe est recouverte de deux types de glycoprotéines : la première est la gp41 qui traverse la membrane lipidique, la seconde est la gp120 qui recouvre la partie externe de la gp41. Une très forte liaison existe entre la gp120 et le récepteur des marqueurs CD4 présent à la surface des cellules CD4+ du système immunitaire. C'est pour cette raison que le VIH infecte des cellules ayant ce récepteur à leur surface, qui sont en très grande majorité les lymphocytes T CD4+.

Un core viral ou nucléocapside, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.

Un génome constitué de deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase reverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32) [14].

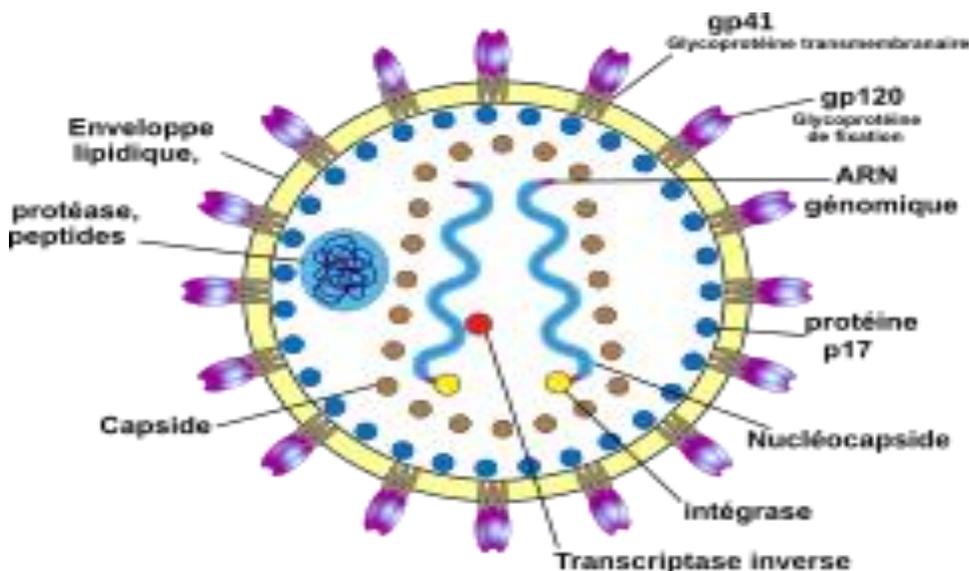


Figure 1: Diagramme schématique en coupe du virion du VIH [15].

3.4.3 Mode de contamination

Le VIH peut se transmettre par le contact étroit et non protégé avec les liquides biologiques d'un sujet infecté : sang, lait maternel, sperme et sécrétions vaginales. On a la :

Transmission sexuelle : elle peut se faire au cours de tout rapport non protégé au cours duquel un des partenaires est séropositif pour le VIH. (Rapport vaginal, anal, oraux génitaux).

Transmission Sanguine : elle peut se faire au cours de tout contact du sang avec une muqueuse ou une plaie cutanée ouverte (utilisateur de drogue par voie intraveineuse ; transfusion de sang contaminé ; utilisation de matériels contondants souillés ; accidents d'exposition au sang).

Transmission verticale (de la mère à son enfant) : la transmission peut se faire au cours de la grossesse, de l'accouchement, ou de l'allaitement. [16]

3.5 Physiopathologie

Dès la pénétration du virus au sein des muqueuses, le VIH est transporté vers les organes lymphoïdes proximaux de la porte d'entrée par les cellules dendritiques, où il infecte les cellules cibles lymphocytes T CD4+ (appelés ci-dessous "CD4") par la liaison entre la glycoprotéine d'enveloppe virale gp120 et le récepteur cellulaire CD4, et son corécepteur CCR5 (virus R5) ou CXCR4 (virus X4). [18,19] Une fois dans la cellule cible, le virus intègre son matériel génétique dans le génome de la cellule, après rétro transcription de l'acide ribonucléique (ARN) viral en acide désoxyribonucléique (ADN), puis utilise ses trois enzymes (transcriptase inverse, intégrase et protéase) pour compléter son cycle de réplication, fabriquer de nouveaux virions ou s'intégrer dans les cellules quiescentes dites réservoirs. Toutes les étapes de ce cycle constituent des cibles thérapeutiques.[19] La pathogénie du VIH est la conséquence de l'invasion de l'organisme par voie sanguine ou muqueuse (sexuelle essentiellement), et se traduit par une destruction des CD4 activés et des macrophages soit par atteinte directe (le virus se multiplie à l'intérieur des CD4 et entraîne une lyse cellulaire) soit indirectement par une réaction immune (des CD4 non infectés sont détruits par complexes immuns). [20,21]

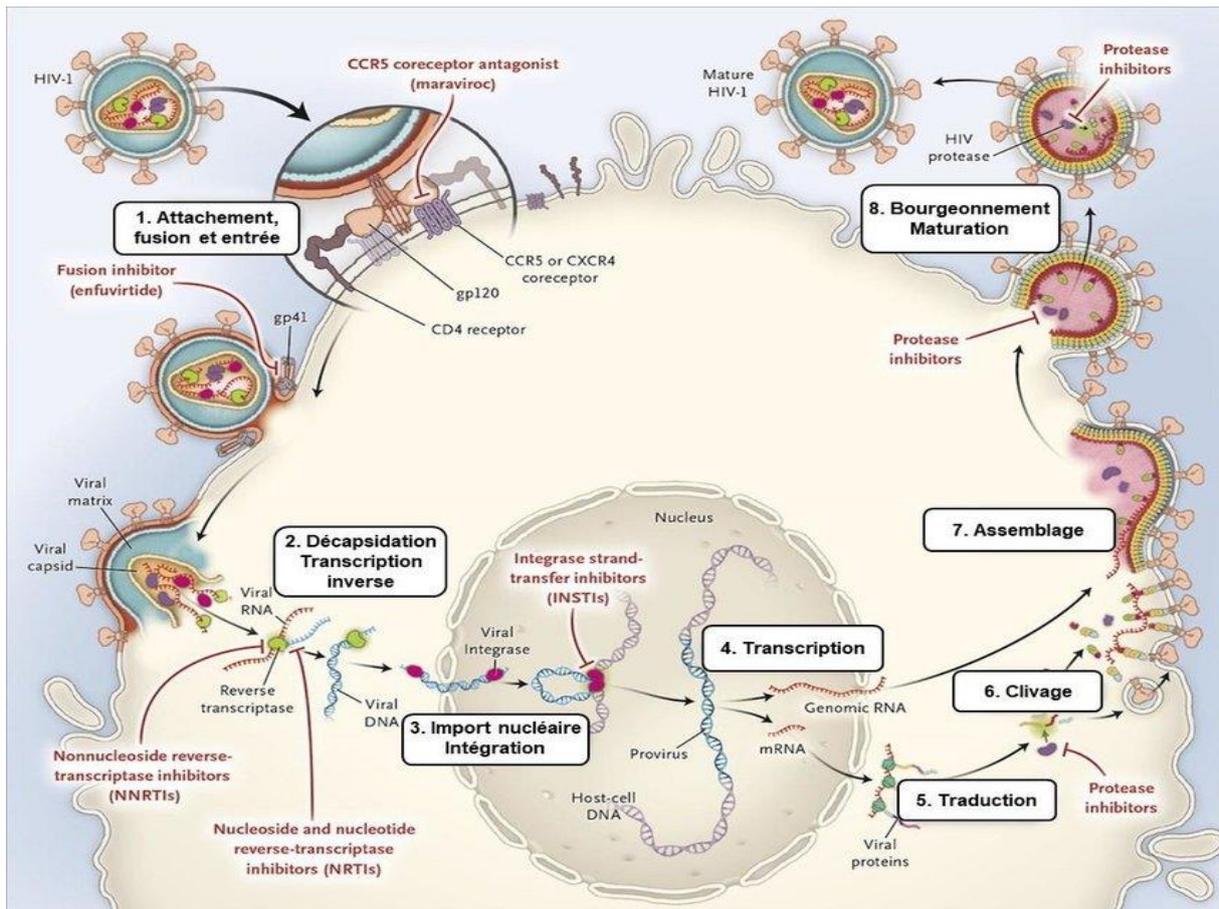


Figure 2: Cycle de réplication du VIH et sites d'action des ARV [22]

Sans traitement ARV, le profil de l'infection par le VIH était classiquement décrit en trois phases (Figure 2) :

- La phase de primo-infection, qui est associée à une réplication virale massive, avec une déplétion rapide et transitoire des CD4 ;
- La phase chronique, asymptomatique ou pauci symptomatique, durant plusieurs années et pendant laquelle un déficit immunitaire CD4 s'installe progressivement ;
- Le stade SIDA, défini par la survenue d'affections rares et souvent mortelles, principalement de nature infectieuse opportuniste ou tumorale. Cette classification a perdu de l'intérêt au fur et à mesure qu'on connaissait mieux la maladie. La phase dite "chronique" s'est révélée être une phase active, où la réplication virale avait des conséquences en termes d'activation et d'inflammation, elles-mêmes responsables de morbidité, et où la diminution progressive des CD4 exposait à un risque accru de maladies communautaires telles que la tuberculose et les maladies infectieuses invasives, particulièrement fréquentes en Afrique.

Les traitements antirétroviraux permettent de contrôler la réplication virale, réduire la charge virale circulante du VIH au minimum, permettant ainsi une restauration immunitaire. Ceci

diminue le risque de morbidité infectieuse ou inflammatoire liée au VIH et donc la mortalité. [23, 24]

Toutefois, ces traitements ne permettent pas l'éradication du virus, du fait de leur persistance à l'état de latence dans des réservoirs cellulaires ou des sanctuaires tissulaires plus difficilement accessibles. [25, 26]

3.6 Diagnostic

3.6.1 Diagnostic biologique du VIH (20) :

On distingue deux types de test biologique de détection du VIH :

3.6.1.1 Les tests sérologiques indirects :

Les tests sérologiques indirects qui se basent sur la détection des anticorps anti- VIH sont des méthodes essentielles pour le dépistage et le diagnostic de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois. Les tests de dépistage rapide et le test immuno-enzymatique de type ELISA sont des moyens utilisés pour visualiser la réaction antigène-anticorps. Pour affirmer la séropositivité au VIH d'un sujet, il est nécessaire de réaliser 2 tests sérologiques :

- Le premier pour le dépistage de type ELISA qui détecte les anticorps anti-VIH
- Le second pour confirmer que les anticorps détectés sont bien liés à une infection par le VIH. Pour cela, on utilise la méthode de western blot (WB).

3.6.1.2 Les tests directs :

Les tests directs consistent à mettre en évidence le virus. Ils comportent la quantification virale (la PCR est la technique utilisée), la culture virale et la recherche d'un constituant du virus l'Ag p24. Chez l'enfant de moins de 18 mois né d'une mère séropositive, les tests sérologiques ne sont pas utilisables car les anticorps anti VIH maternels persistent dans son sang. Les tests directs de détection du virus est la méthode la plus adaptée. En cas de primo-infection à la phase aigüe, vu que les anticorps ne sont pas encore apparus, les tests sérologiques indirects ne décèlent pas l'infection, on propose de réaliser deux tests à deux mois d'intervalle ou faire le diagnostic par la recherche de l'antigène p24 dans le sérum ou la quantification virale (PCR), qui est un moyen des tests directs. Un diagnostic précoce de l'infection par le VIH est important pour une bonne prise en charge du VIH/sida (20).

3.7 Les antirétroviraux

3.7.1 Définition

Les antirétroviraux constituent un ensemble de médicaments anti-infectieux actifs sur les virus du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH1 et VIH2). Les ARV bloquent la multiplication du virus, mais ne le tuent pas [32].

3.7.2 Classification

Les antirétroviraux actuels agissent au niveau des trois enzymes nécessaires à la réplication du VIH et à l'entrée du virus dans la cellule par :

- Inhibition de la fusion entre le virus et la membrane cellulaire ;
- Inhibition de la transcriptase inverse : enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral. Cette famille regroupe les inhibiteurs nucléosidiques et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ;
- Inhibition de l'intégrase, enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN chromosomique des cellules hôtes ;
- Inhibition de la protéase, enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques ;
- Inhibition des corécepteurs CCR5 du VIH [33].

3.7.2.1 Les Inhibiteurs de la transcriptase Inverse

Ils agissent sur l'enzyme permettant la synthèse d'ADN pro viral à partir de l'ARN viral, étape précédant son intégration dans le génome de la cellule hôte.

3.7.2.2 Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse

❖ Mécanisme d'action

En se liant à la transcriptase inverse, ils entrent en compétition avec les nucléosides naturels conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN pro viral ; l'ADN qui en résulte est incomplet et ne peut créer de nouveaux virus.

❖ Les différentes molécules : On distingue

- La Zidovudine (AZT, ZDV)
- La Didanosine (DDI), retiré du marché
- La Lamivudine (3TC)
- L'Abacavir (ABC)
- Le Tenofovir (TDF)
- La Zalcitabine (DDC) retiré du marché à cause des effets secondaires (en 2006)

3.7.2.3 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

❖ Mécanisme d'action

De structure chimique différente des analogues nucléosidiques, ces composés sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcription du VIH-1. Ils sont inactifs sur le VIH-2. A la différence des analogues nucléosidiques, les INNTI inhibent la reverse transcriptase de façon non compétitive, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Pour être actifs, ils ne nécessitent pas de modification chimique, en particulier pas de phosphorylation

préalable. Ces produits peuvent présenter une activité anti-rétro virale importante mais ils se caractérisent tous par l'émergence rapide de résistance en situation d'échec virologique pour les molécules de première génération.

❖ **Les différentes molécules**

- Première génération
 - Névirapine (NVP)
 - Efavirenz (EFV)
 - Delavirdine
- Deuxième génération
 - Etravirine

N.B. : Les deux premières molécules sont utilisées au Mali

3.7.2.4 Les inhibiteurs de protéase

Leur découverte en 1996 a constitué un élan important dans la prise en charge thérapeutique des personnes vivant avec le VIH et le Sida.

❖ **Mécanisme d'action des IP**

Les IP du VIH agissent au niveau du processus d'assemblage des protéines virales nouvellement synthétisées en utilisant l'action d'une enzyme clé qui est la protéase. Ils ont tous un métabolisme prenant la voie des cytochromes P450. Ils induisent des interactions médicamenteuses avec des produits utilisant les mêmes voies métaboliques comme la rifampicine. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs permettant de générer les protéines structurelles et enzymatiques du virion. En présence des antis protéases, des virions immatures sont produits, lesquels sont incapables d'infecter de nouvelles cellules. Les IP sont actifs également sur les lymphocytes T CD4 activés et sur les cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages.

❖ **Les différentes molécules**

- Indinavir (IDV) retiré du marché
- Ritonavir (RTV)
- Nelfinavir (NFV)
- (Lopinavir+Ritonavir) en une molécule fixe (LPV/RTV)
- Atazanavir
- Amprénavir
- Saquinavir
- Fosamprénavir

- Tipranavir
- Darunavir

3.7.2.5 Inhibiteur de la fusion : L'Enfuvirtide

❖ Mécanisme d'action

Il bloque une nouvelle étape du cycle viral en empêchant la pénétration du virus dans la cellule
Il se présente sous forme injectable avec une biodisponibilité de 70-100%.

3.7.2.6 Inhibiteur du CCR5

L'inhibition du corécepteur CCR5 du VIH, qui est également un récepteur de chimiokines, constitue une nouvelle approche thérapeutique antirétrovirale. De petites molécules antagonistes inhibent de façon non compétitive le corécepteur CCR5 du VIH, qui est essentiel à l'entrée du virus dans la cellule [34].

❖ Molécules

- aplaviroc (GlaxoSmithKine)
- vicriviroc (Schering-Plough)
- maraviroc (Pfizer).

Le développement de l'aplaviroc a été interrompu pour hépatotoxicité.

3.7.2.7 Inhibiteur de l'intégrase

Les inhibiteurs de l'intégrase constituent une nouvelle classe d'agents antirétroviraux qui bloquent l'activité de l'intégrase du VIH. Les inhibiteurs de l'intégrase 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. Comme mode d'action, il bloque l'intégration de l'ADN pro viral dans l'ADN chromosomique de la cellule infectée et ainsi d'empêcher la réplication virale [35].

❖ Molécules

- Dolutégravir
- Raltégravir
- L'Elvitegravir

3.7.2.7.1 Le Dolutégravir

La classe des inhibiteurs de l'intégrase du VIH a désormais une place de choix dans les combinaisons préférentielles recommandées en première ligne chez les personnes vivant avec le VIH, et ce du fait de leur puissance virologique de leur excellente tolérance clinique, métabolique, pharmacologique, et une meilleure barrière génétique contre la résistance du VIH [36].

3.7.2.7.1.1 Mécanisme d'action

Le dolutégravir se lie au site actif de l'intégrase, une enzyme du VIH qui catalyse le transfert du matériel génétique viral dans les chromosomes humains. Cela empêche l'intégrase de se lier à l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral et bloque l'étape de transfert de brins, essentielle au cycle de réplication du VIH [10].

❖ Propriétés pharmacologiques

- Absorption : repas riches en graisses améliorent la biodisponibilité (pas de recommandations) ;
- Métabolisme : glucurono conjuguaison par UGT1A1 majoritaire (85%) CYP3A4 minoritaire (15%) ;
- Elimination : biliaire, T_{1/2} 14h [37].

❖ Posologie

Cette nouvelle molécule a pour avantage, par rapport aux autres représentants de sa classe, une administration en une prise par jour de 50mg sans contraintes alimentaires et ne nécessitant pas de potentialisation [36].

❖ Efficacité

Le dolutégravir a montré son efficacité tant en 1^{re} ligne que chez des patients prétraités, avec une très bonne tolérance clinique et biologique [36].

De nouvelles données issues de deux vastes essais cliniques comparant l'efficacité et l'innocuité du DTG et de l'EFV en Afrique ont maintenant étoffé la base de données probante. Les risques de malformations du tube neural sont significativement moindres que ce que les études initiales ont pu suggérer [38].

❖ Perspective thérapeutique

La seule parade trouvée à ce jour est de poursuivre la trithérapie à vie. En effet, tous les médicaments antiviraux utilisés à ce jour ont favorisé une évolution darwinienne du VIH: le virus développe au cours du temps des mutations qui le rendent résistant aux molécules et il peut ainsi échapper à leur action. Ces mutations ont toujours été jusqu'à présent favorables au virus. Le Dolutégravir s'avère être la première molécule antirétrovirale entraînant l'inverse: si des mutations sont sélectionnées, elles défavorisent le VIH dont la capacité répliquative (appelée fitness) est diminuée de 80%. Si un tel fait était confirmé *in vivo* chez les patients non prétraités par inhibiteur d'intégrase, ceci permettrait de nouvelles hypothèses sur la mutagenèse dirigée. "Si l'on obtient ces deux mutations il est possible que le virus ne puisse se multiplier qu'à minima ou même plus du tout" déclare Pierre Dellamonica, Professeur de Maladies Infectieuses au Centre Hospitalier Universitaire de Nice.

Actuellement la recherche est focalisée sur le vaccin et les tentatives d'éradication du virus (pour le vaccin pour l'instant ni l'immunité humorale ni l'immunité cellulaire n'ont pu être stimulées de façon efficace). Il est donc légitime d'explorer cette nouvelle hypothèse en constituant une cohorte de patients traités par Dolutégravir et en mettant en place un essai clinique de traitement précoce par Dolutégravir.

Cette dernière approche permettrait de mettre le VIH hors d'état de nuire tout en préservant l'immunité cellulaire (CTL) développée contre lui, qui serait alors capable par la suite de contrôler le VIH à la place des antirétroviraux...et donc d'arrêter ceux-ci [39].

3.8 Traitement antirétroviral

3.8.1 Objectif

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir la charge virale indétectable au mieux possible afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients. [31]

3.8.2 Principes

- Il s'agit d'un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi régulier par le personnel soignant et par les organisations communautaires ;
- Le traitement antirétroviral est une multi thérapie associant généralement un inhibiteur d'intégrase ou un inhibiteur de protéase (IP) à deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) et / ou d'autres classes thérapeutiques ;
- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge ;
- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale de mise sur le marché et doivent être nécessairement pré-qualifiées par l'OMS ;
- Le traitement prendra en compte la prise en charge des comorbidités ;
- Les médicaments efficaces, à faible toxicité sont privilégiés ;
- L'intégration du traitement prophylactique de préexposition dans l'arsenal thérapeutique ;
- Le traitement prendra en compte la bonne palatabilité des produits ;
- L'harmonisation des régimes entre les différents groupes d'âge et les populations différentes.[13]

383 Protocoles Thérapeutique antirétroviral chez l'adulte et l'adolescent Indications du traitement antirétroviral

Le traitement antirétroviral est indiqué dès la découverte du statut VIH positif.

- Le Traitement ARV est initié immédiatement pour les patients des stades OMS I ou II ;
- Il est différé de 7 jours maximum pour les patients des stades OMS III et IV.

Dans tous les cas le traitement ARV doit être initié dans un délai maximum de 7 jours. Pour l'initiation au TARV le prestataire doit s'assurer des conditions suivantes :

- Acceptabilité du statut
- Informations maximums sur le traitement
- Acceptabilité du traitement.

Un bilan biologique minimum (NFS, créatininémie, protéinurie, glycémie, ALAT/ASAT, CD4) sera demandé sans toutefois attendre les résultats pour l'initiation du TARV.

PRISE EN CHARGE

La prise en charge des patients initiant le Traitement ARV se fera par un paquet de soins adapté au statut clinique des PVVIH.[13]

❖ Chez les patients précoces asymptomatiques (Stades I et II OMS)

Le paquet de soins comprend :

- La santé sexuelle et reproductive,
- Le diagnostic et la prise en charge de la santé mentale,
- L'éducation nutritionnelle ;
- Le diagnostic et la prise en charge des Maladies Non Transmissibles,
- Le screening de la tuberculose et la chimio prophylaxie primaire par le CTX* et l'INH*.

❖ Chez les patients à un stade avancé (Stades III et IV OMS)

Le paquet de soins comprend en plus :

- Le screening pour la TB : GeneXpert, Urine-LAM chez les patients symptomatiques
- Le dépistage de l'infection cryptococcique par l'antigène cryptocoque (CrAg) ; le traitement préventif de la cryptococcose par fluconazole si CrAg-positif sans évidence de méningite ;
- La chimioprophylaxie primaire par le CTX et l'INH ;
- L'éducation thérapeutique [13].

3.8.4 Schémas thérapeutiques

Est considéré comme schéma de première ligne :

- Tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf de tout traitement

antirétroviral ;

- Toute substitution en cas d'intolérance par exemple, est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne.

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1^{ère} ligne [13].

3.8.4.1 Schémas de première ligne

3.8.4.1.1 Schémas de première ligne pour le VIH-1

❖ Chez les adultes et adolescents

Ils associent deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur d'intégrase.

- Le **schéma préférentiel** est le suivant :

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Dolutégravir (DTG)

- Le **schéma ALTERNATIF** est le suivant :

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) 400

❖ Chez les adolescentes et femmes en âge de procréer

- Les adolescentes et les femmes en âge de procréer sous une contraception efficace.

Le **schéma préférentiel** est le même que celui des adultes et adolescents.

- ❖ **Les adolescentes et les femmes en âge de procréer ayant des difficultés d'accès à la contraception ou ayant un désir d'enfant (procréation).**

Il leur sera proposé le **schéma alternatif** suivant :

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) 400

Tableau I: Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitution recommandées

ARV 1 ^{ère} ligne	Toxicité la plus fréquente	Molécule en substitution
DTG	Troubles neurologiques	Raltégravir
TDF	Toxicité rénale	TAF
EFV	Troubles neuropsychiatriques persistants	ATV/r

Remarque :

- Ne pas utiliser le Ténofovir en cas d'insuffisance rénale (IR).
- La prise du DTG peut entraîner :
 - Des céphalées : prescrire un antalgique de palier I ;

- La diarrhée : prescrire un traitement symptomatique ;
- Une augmentation de la concentration de la Metformine : prendre en compte lors du traitement chez les diabétiques ;

Il existe un risque de diminution de concentration du DTG lié aux interactions avec les antiacides, le magnésium et les laxatifs. Ceci nécessite la prise du DTG, 2 heures avant ou 6 heures après ces médicaments. [13]

3.8.4.1.2 Schéma de première ligne pour le VIH-2 ou co-infection VIH-1+VIH-2 ou VIH-1 du groupe O

Le choix thérapeutique exclut les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur VIH-1 de groupe O.

On utilisera les schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur d'intégrase (IIN) ou un inhibiteur de protéase boosté (IP/r). [13]

❖ Chez les adultes et adolescents

Le traitement ARV associe eux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur d'intégrase (IIN).

Le **schéma préférentiel** est le suivant :

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Dolutégravir (DTG)

Le **schéma alternatif** est le suivant :

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Raltégravir (RAL) [13]

❖ Chez les adolescentes et femmes en âge de procréer

- Les adolescentes et les femmes en âge de procréer sous une contraception efficace : Le schéma préférentiel est le même que celui des adultes et adolescents.
- Les adolescentes et les femmes en âge de procréer ayant des difficultés d'accès à la contraception ou ayant un désir d'enfant (procréation).

Il leur sera proposé le **schéma alternatif** suivant :

Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Raltégravir (RAL)

3.8.4.1.3 Traitement de deuxième ligne

Il est indiqué chez un patient en échec thérapeutique documenté (Cf. chapitre échec thérapeutique). Chez un patient en échec thérapeutique, il est recommandé de renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

3.8.4.1.3.1 Gestion de l'échec de 1^{ère} ligne chez l'adulte et l'adolescent

Si la CV plasmatique est supérieure ou égale à 1000 copies/ml :

- Vérifier et renforcer l'observance ;
- Contrôler la CV trois mois plus tard.

Si la charge virale revient inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1^{ère} ligne.

Si la charge virale reste supérieure ou égale à 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en 2^{ème} ligne.

NOTE : Ces directives seront alignées sur celles de l'OMS en cas de revue du seuil de détectabilité de la charge virale [13].

3.8.4.1.3.2 Les schémas proposés en deuxième ligne thérapeutique

Le schéma de 2^{ème} ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne. La Lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2^{ème} ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH1 ou VIH2 de la 1^{ère} ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé :

2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur de protéase boosté.

Les IP préférentiels sont Atazanavir/ritonavir (ATV/r) ou Lopinavir/ritonavir (LPV/r) [13].

3.8.4.1.4 Traitement de troisième ligne

Il est indiqué chez les patients sous TARV en échec de 2^{ème} ligne de traitement.

3.8.4.1.4.1 Gestion des échecs de 2^{ème} ligne chez l'adulte et l'adolescent

Si la CV plasmatique est supérieure ou égale à 1000 copies/ml :

- Vérifier et renforcer l'observance ;
- Contrôler la CV trois mois plus tard.

Si la charge virale revient inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 2^{ème} ligne. Si la CV plasmatique est toujours supérieure ou égale à 1000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible en tenant compte du résultat du test de résistance :

- En cas d'absence de mutations de résistance : maintenir le schéma et renforcer l'observance au traitement ;
- En cas de présence de mutations de résistance : le dossier est discuté en réunion du comité scientifique qui décide de la mise sous traitement ARV de 3^{ème} ligne. L'observance doit toujours être renforcée ;
- La prescription et la dispensation des ARV de 3^{ème} ligne chez les adultes et les adolescents se feront au niveau des CHU (Gabriel Touré et Point G) et le CESAC Bamako [13].

Tableau II: Les options de schémas thérapeutiques

Schémas première ligne	Schémas deuxième ligne	Schémas troisième ligne
TDF + 3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r)	DRV/r + DTG (50 mg BID) + ABC/3TC ou ABC
TDF + 3TC + EFV 400	AZT + 3TC + DTG	DRV/r + DTG (50 mg BID) + 1ou 2 INTI*
TDF + 3TC + RAL	AZT + 3TC + ATV/r	DRV/r + DTG (50 mg BID) + 1ou 2 INTI*

3.8.5 Observance du traitement antirétroviral

❖ Définition

L'observance se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales. Le seuil de bonne observance concernant les ARV se situe au-dessus de 90%, voire 95% c'est-à-dire moins de trois prises omises pour un traitement de deux fois par jour.

Toutefois, en ce qui concerne l'infection à VIH, l'observance au traitement revêt une importance particulière car :

- L'observance au traitement antirétroviral est le principal facteur explicatif du succès (ou de l'échec des traitements en cas d'observance),
- Notamment en traitement de première ligne. L'observance est associée au succès virologique mais également immuno-clinique des multi thérapies.
- Le niveau d'observance nécessaire à une bonne réponse immuno-virologique des traitements est très élevé (il varie entre 80 et 100% selon les études et les méthodes de mesure de l'observance), considérablement plus élevé que ce qui est habituellement toléré pour d'autres pathologies chroniques.
- Un niveau élevé d'observance est nécessaire pendant un traitement prescrit à vie.
- Au-delà de la perte d'efficacité du traitement, une mauvaise observance peut favoriser l'émergence de souches résistantes et compromettre par le jeu des résistances croisées l'efficacité des traitements de seconde ligne.

3.8.5.1 Mesure de l'observance

Il n'existe pas d'instrument de mesure universelle de l'observance. Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature médicale avec leurs avantages et leurs inconvénients.

❖ Méthodes dites « Subjectives » :

Evaluation par le prescripteur : Rarement utilisé dans les études, cette méthode est peu fiable car dépendante des représentations des médecins et de leur relation avec leur patient. En effet par exemple, le fait que les prescripteurs aient connaissance des résultats biologiques de leurs patients influence directement leur jugement. En comparant les différents résultats obtenus par cette méthode avec ceux produits par d'autres mesures plus objectives, l'observance des patients semble être surestimée.

Auto questionnaires : (Evaluation par le patient) Méthode la plus simple et la plus utilisée dans le champ de recherche ; elle se fonde sur la déclaration des patients recueillie soit sur un questionnaire auto administré ou au cours d'un entretien. Néanmoins certains biais doivent être pris en considération : des problèmes de mémoire, en particulier lorsque la période considérée porte sur les derniers jours ayant précédé la passation du questionnaire, ou une volonté de « conformisme social » de la part du patient, en particulier lorsque les données sont directement recueillies par l'équipe soignante. Cette méthode semble présenter une bonne fiabilité, bien qu'elle ait tendance à sous- estimer la non observance (manque de sensibilité). En revanche, elle est très spécifique pour la non observance.

❖ Méthodes dites « objectives »

Comptage des comprimés : Le comptage des comprimés emportés et ramenés dans les pharmacies hospitalières paraît plus sensible pour détecter les problèmes de non observance que l'auto questionnaire mais la signification de l'oubli de ramener les boîtes vides à la pharmacie est mal connue. Cette méthode impose également une source d'approvisionnement en médicament unique pour le patient et est difficile à mettre en place en dehors d'essais thérapeutiques spécifiques.

Piluliers électroniques : difficile dans la pratique. Il s'agit d'un outil technique, où certains experts biomédicaux espèrent trouver une mesure plus objective de la prise réelle de médicament. Cette technique est plus sensible pour détecter la non observance plus que les deux précédents mais n'est pas à l'abri du détournement de la part des Patients. De plus, la mesure de l'observance avec ce type de méthode risque d'être biaisée à cause de l'effet « intervention ». La mesure par pilulier électronique peut en revanche être utile pour mesurer l'observance de façon plus précise dans les essais cliniques.

Marqueurs biologiques : La charge virale n'est pas le marqueur biologique des comportements d'observance des patients. D'autres facteurs sont associés au succès virologique, comme l'histoire pré thérapeutique du patient, le niveau d'immunodépression lors de l'initiation du traitement, ou encore la puissance de la combinaison antirétrovirale. Quant aux dosages pharmacologiques, ils ne peuvent techniquement pas remonter à plus de 72 heures, étant donné la demi-vie courte des ARV (à l'exception des inhibiteurs non nucléosidiques). De plus les résultats peuvent différer en fonction de la variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique d'inhibiteur de protéase, due aux différences d'absorption et de métabolisme selon les patients.

❖ **Conséquence de la mauvaise observance**

- Diminution du contrôle de la charge virale
- Diminution des CD4 $\frac{3}{4}$ Réapparition des infections opportunistes et donc augmentation de la mortalité et de la morbidité ;
- Apparition des résistances ;
- Echec du traitement antirétroviral ;
- Aggravation de la maladie (5, 40, 41).

METHODOLOGIE

4 METHODOLOGIE

4.1 Cadre et Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée au CESAC à l'USAC de la commune V pour le recrutement des participants ainsi qu'à l'UCRC pour le traitement des échantillons biologiques.

❖ **Présentation du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) :**

Ce centre a été créé en 2013 à travers un partenariat entre le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la recherche scientifique, le ministère de la santé et de l'hygiène publique du Mali, l'université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB), et les instituts Nationaux de la santé (NIH), Bethesda, maryland aux Etats-Unis. Le centre est situé au CHU du Point G et a ses laboratoires au sein de la FMOS/FAPH de Bamako, Mali. L'UCRC a pour but d'améliorer les infrastructures et les ressources nécessaires pour faciliter la recherche clinique au Mali. L'UCRC fournit des services de base de données cliniques et dans le diagnostic médical. Il aide également les investigateurs dans la conception et la mise en œuvre des protocoles de recherche clinique.

• **Infrastructures et équipement**

L'UCRC est doté d'un volet laboratoire s'appuyant sur quatre principaux laboratoires et d'un volet clinique au CHU du Point G, aussi situé à Bamako

○ **Laboratoire core Immunologie**

Le laboratoire core immunologie est un laboratoire de dernière génération qui soutient des études complexes visant à mieux comprendre le système immunitaire de l'homme et la pathogenèse de la maladie. Ce laboratoire dispose des équipements modernes pour mesurer les taux de CD4, la charge virale du VIH. En plus de ces derniers, les cytomètres de flux sophistiqués nous permettent d'initier des tests immunologiques complexes.

○ **Laboratoire d'hématologie et de biochimie**

Les essais cliniques sont conduits dans ce laboratoire doté d'automates pour l'analyse des paramètres hématologiques et biochimiques.

○ **Laboratoire de niveau de sécurité 3 « BSL3 »**

Le laboratoire de niveau de sécurité 3 a été construit sur des critères du NIH permettant de manipuler en toute sécurité les agents bactériologiques et virologiques dangereux. En 2006, le P3 a reçu la certification appropriée, représentant le premier laboratoire P3 certifié au Mali.

○ **Laboratoire de biologie moléculaire**

Le laboratoire de biologie moléculaire est doté de plusieurs appareils de PCR permettant de faire le génotypage des mycobactéries, des virus des fièvres hémorragiques.

○ **Unité d'épidémiologie moléculaire de la résistance du VIH aux ARV**

La charge virale, le test génotypique de résistance sont effectués par cette unité. L'équipe travaille aussi sur les pathologies liées aux virus.

○ **Technologies de l'information et de la communication**

Les laboratoires UCRC sont équipés en ordinateurs connectés à internet via un satellite (VSAT) qui assure la connexion directe avec le NIH des Etats unis. Le monitoring des réfrigérateurs, des congélateurs et des incubateurs se fait selon un SMS. Deux groupes électrogènes (de 110 KVA) sont installés pour pallier les éventuelles coupures d'électricité.

○ **Le personnel**

L'équipe UCRC est composée de chercheurs (médecins, pharmaciens, biologistes, techniciens et anthropologue) du Mali et des Etats Unis d'Amérique (USA) engagés pour l'amélioration des soins et l'avancement de la recherche biomédicale.

○ **Programme de recherche de l'UCRC**

L'UCRC permet aux chercheurs d'utiliser le savoir, l'expertise et des ressources afin de tester et de développer de nouveaux outils de diagnostic de traitement et de prévention selon les normes internationales afin d'améliorer la qualité des soins de santé. Le centre offre aussi aux jeunes investigateurs l'opportunité d'une formation de qualité en recherche biomédicale et clinique. L'UCRC contribue au développement de collaboration au niveau local, national et international pour assurer la durabilité des infrastructures de recherche.

❖ **Présentation de CESAC**

Le CESAC a été créé en septembre 1996 afin d'apporter une réponse médicale et psychosociale adaptée aux problèmes de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

Ce Centre a été créé grâce au soutien financier de la Coopération Française en collaboration avec le Ministère de la Santé, des Personnes Agées et de la Solidarité et de l'Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à domicile des personnes vivant avec le VIH/SIDA (ARCAD/SIDA) qui assure la gestion et l'animation.

Le CESAC est une structure de prise en charge en milieu ouvert. Il est situé dans le centre de Bamako (commune III) dans les locaux alloués par le Ministère de la Santé.

Il se compose de :

- Une pièce d'accueil et de secrétariat ;
- Une salle pour l'archivage
- Une salle de documentation faisant aussi fonction de salle d'attente et de réunion ;
- Une salle de soins et de prélèvements avec une salle d'observation de jour contiguë possédant 5 lits ;

- Cinq (05) bureaux pour les consultations médicales et une salle conseil pour dépistage ;
- Deux (02) bureaux pour les travailleurs sociaux ;
- Deux (02) salles de pharmacie (une salle pour la dispensation des médicaments et une salle pour le stockage des médicaments) ;
- Une salle de biologie ;

Le personnel est pluridisciplinaire et est placé sous la responsabilité d'un coordinateur. Le personnel est constitué d'une équipe permanente composée de :

- Quatre médecins dont un Coordinateur, un Responsable des Soins à Domicile et un Responsable des consultations médicales et un médecin d'appui ;
- Deux (02) pharmaciens et une assistante ;
- Trois (03) techniciens de laboratoire ;
- Une assistante sociale ;
- Une Personne chargée des OEV (Orphelin et Enfants Vulnérables)
- Trois (03) infirmiers dont un infirmier d'Etat ;
- Une sage-femme ;
- Un secrétaire, et deux personnes chargées des archives.
- D'une équipe vacataire composée de :
 - Deux infirmiers pour les soins à domicile.

❖ **Unité accueil, information du public, secrétariat, logistique**

Cette unité est sous la responsabilité de la secrétaire, d'un animateur vacataire qui l'assiste dans ses activités. Ces personnes ont pour fonction :

L'accueil administratif et l'orientation des consultants vers les personnels concernés pour les consultations (médecins, assistant social, infirmier, sociologue)

- La gestion des dossiers
- Le secrétariat et la gestion des appels téléphoniques
- La maintenance de la logistique
- Unité de consultations médicales
- Unité soins, prélèvements, pharmacie
- Unité d'assistance sociale
- Autres activités du CESAC
- Activités culinaires :

Ces activités sont organisées tous les vendredis au CESAC. Le programme est soutenu et financé par « Ensemble contre le SIDA », association française de lutte contre le sida.

❖ **Présentation de l'USAC de la commune V**

L'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil (USAC) est une unité de prise en charge des personnes vivant avec le VIH et le Sida. Elle a été créée par ARCAD/SIDA (Association de Recherche, de Communication et d'accompagnement à Domicile des personnes vivant avec le VIH/SIDA) grâce au soutien du Fonds Mondial en juillet 2007.

L'unité est logée dans un bâtiment comportant un bureau de consultation médicale, une pharmacie, une salle de conseil et dépistage, une salle pour la saisie des dossiers, et un hangar pour les activités culinaires.

Le personnel de l'USAC est composé d'un médecin, un pharmacien, une conseillère psychosociale, une opératrice de saisie des dossiers dans le logiciel ESOPE et d'un technicien de surface.

Les objectifs de l'USAC sont de contribuer à la prévention et à la prise en charge médicale, psychosociale des personnes vivant avec le VIH, et contribuer à la recherche médicale dans le service de dermatologie. (BORE, 2020).

4.2 Patient et méthode

4.2.1 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude cohorte descriptive à collecte prospective

4.2.2 Période d'étude

L'étude a été réalisée du 1^{er} Novembre 2022 au 30 Avril 2024.

4.2.3 Population d'étude

L'étude portait sur des personnes vivant avec le VIH sous traitement ARV depuis 6 mois suivis au CESAC ou à l'USAC de la commune V du district de Bamako.

4.2.4 L'échantillonnage : exhaustif

4.2.4.1 Critères d'inclusions

Ont été inclus dans l'étude tous les patients :

- Agés de 18 ans et plus ;
- Infectés par le VIH-1 ;
- Sous TARV de 1^{ère} ligne à base d'INNRT depuis au moins 6 mois ;
- Initiant une nouvelle 1^{ère} ligne d'ARV à base de DTG suivant les recommandations nationales ;
- Ayant accepté et signé un consentement libre et éclairé.

4.2.4.2 Critères de non inclusion

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

- Infection par le VIH-2 ou VIH1+2 ;

- Participation en cours à une autre étude portant sur l'infection à VIH ;

4.3 Variables étudiées

- ❖ **Les variables biologiques** : charge virale, taux de CD4.
- ❖ **Les variables sociodémographiques** : Age, Statut matrimonial, profession, niveau d'étude, sexe, observance thérapeutique.

4.4 Collectes et analyse des données

Les données ont été collectées et saisies directement et analysées par le logiciel Excel 2016.

La saisie du document et le traitement des tableaux par le logiciel de la suite office de Microsoft Word 2016.

4.5 Considération éthique

L'approbation du comité d'éthique de l'USTTB a été obtenue le 30 septembre 2021 à travers la note N°2021/239/CE/USTTB.

4.6 Déroulement de l'étude

Lors de l'inclusion des patients une série d'analyse a été réalisée dont la charge virale et le taux de lymphocytes T CD4. Nous avons effectué deux suivis à savoir S24 et S48.

❖ Définition opérationnelle :

- **Type de VIH** : le VIH est un virus extrêmement variable de la famille des *Retroviridae* et du genre *Lentivirus* et classé en deux types : VIH 1 et VIH 2 [43].
- **Charge virale** : c'est le nombre de copies d'un virus indiquant une réplication virale dans un volume donné de fluide [44]. Elle est exprimée en copie par millilitre ou en logarithme.
- **Taux de lymphocytes T CD4** : par mm³ de sang, caractérise l'état immunitaire de la personne, c'est l'une des mesures clés pour suivre l'évolution de l'infection et mesurer l'efficacité des traitements [45].
- **Observance thérapeutique** : est l'adéquation entre une prescription et/ou un régime préventif et le comportement effectif du patient [46].
- **Charge virale indétectable** : est égale 50 copies/ml.

4.7 Technique de laboratoire utilisée

Dans notre étude, nous avons utilisé deux grandes techniques :

✚ La PCR pour la charge virale [78]

La technologie de PCR en temps réel devient de plus en plus populaire dans différents secteurs d'activité. Cette technologie est basée sur la détection et la quantification d'un reporter fluorescent dont l'émission est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés

pendant la réaction de PCR. Étant donné qu'elle utilise généralement des systèmes en tubes fermés et que la quantification ne requiert aucune manipulation post amplification, les problèmes de contamination post-PCR par les amplicons sont significativement réduits. Le processus complet est automatisé du début à la fin rendant cette technologie très performante pour des applications d'analyses à grande échelle.

Principe : Depuis son invention, la PCR est devenue la technique la plus utilisée pour la détection de l'ADN et de l'ARN. À partir d'une simple copie d'une séquence particulière d'acides nucléiques, cette séquence peut être spécifiquement amplifiée et détectée. Sa nature exponentielle rend cette technique attrayante pour des analyses quantitatives. Théoriquement, il existe une relation quantitative entre la quantité de la séquence cible de départ et la quantité du produit amplifié à n'importe quel cycle. En pratique, il n'est pas rare que les réactions de PCR en replica donnent des taux différents d'amplicons. Le développement de la PCR quantitative en temps réel a éliminé les variabilités traditionnelles associées à la PCR quantitative et permet la quantification du produit de la PCR de façon fiable et routinière.

BD FACSPresto [79]

Le BD FACSPresto System se compose du BD FACSPresto Near-Patient CD4 Counter et de la BD FACSPresto Cartridge. Le BD FACSPresto System est un système automatisé proche du patient conçu pour un usage diagnostic in vitro pour énumérer les valeurs absolues et les pourcentages de lymphocytes T CD4⁺ ainsi que pour déterminer la concentration d'hémoglobine dans le sang total humain.

Principe : La BD FACSPresto Cartridge, la cartouche CD4/%CD4/Hb, contient des réactifs lyophilisés composés d'anticorps conjugués au fluorochrome. Lorsque le sang réagit avec les réactifs, les anticorps contenus dans les réactifs se fixent sur les antigènes de surface des lymphocytes et des monocytes. Après la période d'incubation, les cellules sont analysées sur le BD FACSPresto Near-Patient CD4 Counter (l'instrument). Le logiciel identifie les populations cellulaires d'intérêt et calcule le nombre absolu de CD4, le pourcentage de lymphocytes CD4 et la concentration d'hémoglobine (Hb). Le système mesure l'hémoglobine totale par une méthode spectrophotométrique, en utilisant l'absorbance à un point isobestique pour l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine, avec correction de la dispersion.

RESULTATS

3-RESULTAT

Notre étude a porté sur 249 personne vivant avec le VIH (PVVIH) ayant bénéficié d'un suivi virologique.

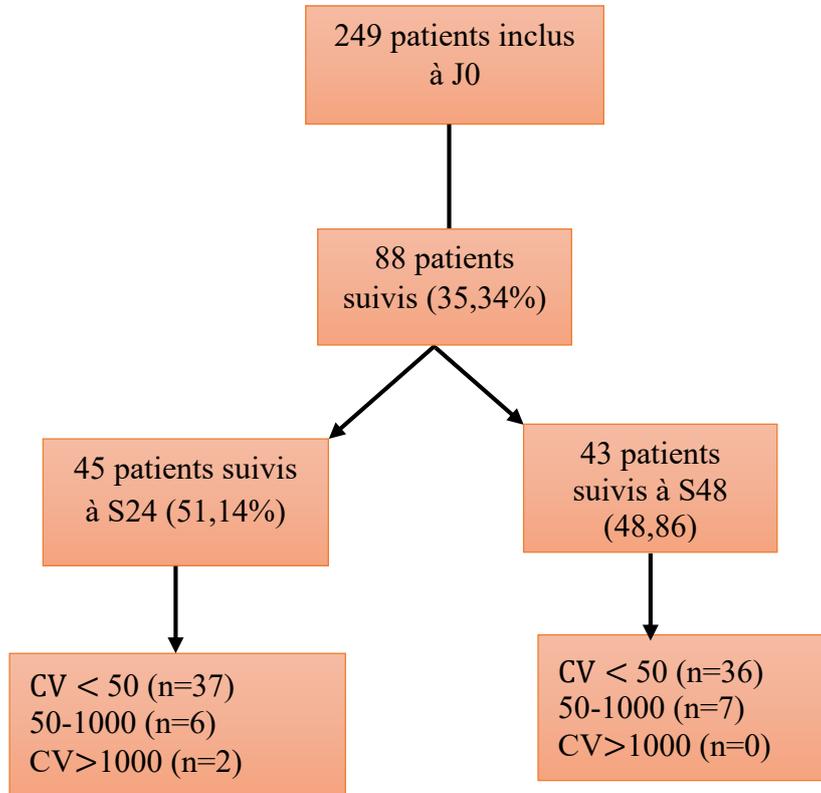


Figure 3: Diagramme des flux montrant l'inclusion des patients et les différents suivis

3.1-Données socio-démographiques

Tableau III: Les participants selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Féminin	247	99,20
Masculin	2	0,80
Total	249	100

Le sexe féminin prédominait soit 99,20% avec un sex-ratio à 0,008.

Tableau IV: Les participants selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
19-29 ans	47	18,87
29-39 ans	130	52,21
39-49 ans	72	28,92
Total	249	100

L'âge moyen était de $34,88 \pm 5,66$ ans avec des extrêmes allant de 19 à 49 ans.

Tableau V: Les participants selon le niveau d'éducation

Niveau d'éducation	Effectif	Pourcentage (%)
Primaire	216	86,75
Secondaire	22	8,84
Supérieur	6	2,41
Non scolarisé	5	2,00
Total	249	100

Nous avons trouvé que 86,75% de nos participants avaient un niveau primaire.

Tableau VI: Les participants selon le statut matrimonial

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage (%)
Marié(e) monogame	132	53,01
Marié(e) polygame	67	26,91
Veuve/veuf	28	11,24
Célibataire	15	6,02
Séparé(e)/divorcé(e)	7	2,81
Total	249	100

Les marié(es) monogames étaient les plus représentés soient 53,01%.

3.2-Données des examens paracliniques

Tableau VII: L'observance du traitement

Observance	Effectif	Pourcentage (%)
Bonne	230	92,37
Mauvaise	19	7,63
Total	249	100

Une bonne observance était reportée par 92,37 % des participants.

Tableau VIII: Le statut immunologique

Taux CD4	Effectif	Pourcentage (%)
<350 cellules / mm^3	79	31,73
350- 500cellules/ mm^3	35	14,05
>500 cellules/mm^3	135	54,22
Total	249	100

Environ 54,22 % des participants avaient un taux de CD4 supérieur à 500 cellules/ mm^3 . Le taux moyen de CD4 était de $608 \pm 286,37/mm^3$

Tableau IX: Le statut virologique à l'initiation (J0)

Charge virale (copies/ml)	Effectif	Pourcentage (%)
< 50 copies/ml	190	76,30
50-1000 copies/ml	25	10,04
>1000 copies/ml	34	13,66
Total	249	100

La charge virale était inférieure à 50 copies/ml dans 76,30 % des cas.

Tableau X: La tranche d'âge selon le statut virologique

Age	Charge virale			Total
	< 50 copies/ml	50-1000 copies/ml	>1000 copies/ml	
19-29 ans	27 (10,84 %)	8 (3,21 %)	12 (4,82 %)	47
29-39 ans	115 (46,18 %)	5 (2,01 %)	10 (4,02 %)	130
39-49 ans	48 (19,28 %)	12 (4,82 %)	12 (4,82 %)	72
Total	190	25	34	249

La tranche d'âge de 29-39 ans avait la charge indétectable (< 50 copies/ml) dans 46,18% des cas.

Tableau XI: La situation matrimoniale selon le statut virologique

Situation matrimoniale	Charge virale			Total
	< 50 copies/ml	50-1000 copies/ml	>1000 copies/ml	
Marié(e) monogame	116 (46,59 %)	5 (2,01 %)	11 (4,42 %)	132
Marié(e) polygame	57 (22,89 %)	6 (2,41 %)	4 (1,61 %)	67
Veuve/veuf	13 (5,22 %)	5 (2,01 %)	10 (4,02 %)	28
Célibataire	3 (1,20 %)	7 (2,81 %)	5 (2,01 %)	15
Séparé(e)/divorcé(e)	1	2 (0,8 %)	4 (1,61 %)	7
Total	190	25	34	249

Les mariés(es) monogame avaient la charge indétectable (< 50 copies/ml) dans 46,59% de cas et 1,61% des polygames ont une charge virale >1000 copies/ml.

Tableau XII : Le niveau d'éducation selon le statut virologique

Niveau d'éducation	Charge virale			Total
	< 50 copies/ml	50-1000 copies/ml	>1000 copies/ml	
Primaire	178 (71,49 %)	17 (6,83 %)	21 (8,43 %)	216
Secondaire	7 (2,81 %)	5 (2,01 %)	10 (4,02 %)	22
Supérieur	3 (1,20 %)	1 (0,40 %)	2 (0,80 %)	6
Non scolarisé	2 (0,80 %)	2 (0,80 %)	1 (0,40 %)	5
Total	190	25	34	249

Les patients du niveau primaire avaient la charge indétectable (< 50 copies/ml) dans 71,49% de cas.

Tableau XIII: Le statut virologique 24 semaines après l'initiation (S24)

Charge virale	Effectif	Pourcentage (%)
< 50 copies/ml	37	82,22
50-1000 copies/ml	6	13,33
>1000 copies/ml	2	4,45
Total	45	100

La charge virale était indétectable chez 82,22% des patients à S24.

Tableau XIV: Le statut virologique 48 semaines après l'initiation (S48)

Charge virale (copies/ml)	Effectif	Pourcentage (%)
< 50 copies/ml	36	83,72
50-1000 copies/ml	7	16,28
>1000 copies/ml	0	0
Total	43	100

La charge virale était inférieure à 50 copies/ml chez 83,72% des patients à S48.

Tableau XV: Le statut virologique selon les visites

Charge virale	J0		S24		S48	
	N	%	N	%	N	%
< 50 copies/ml	190	76,30	37	82,22	36	83,72
50-1000 copies/ml	25	10,04	6	13,33	7	16,28
>1000 copies/ml	34	13,66	2	4,45	0	0
Total	249	100	45	100	43	100

A S48, 83,72% des participants avaient une charge virale indétectable (< 50 copies/ml).

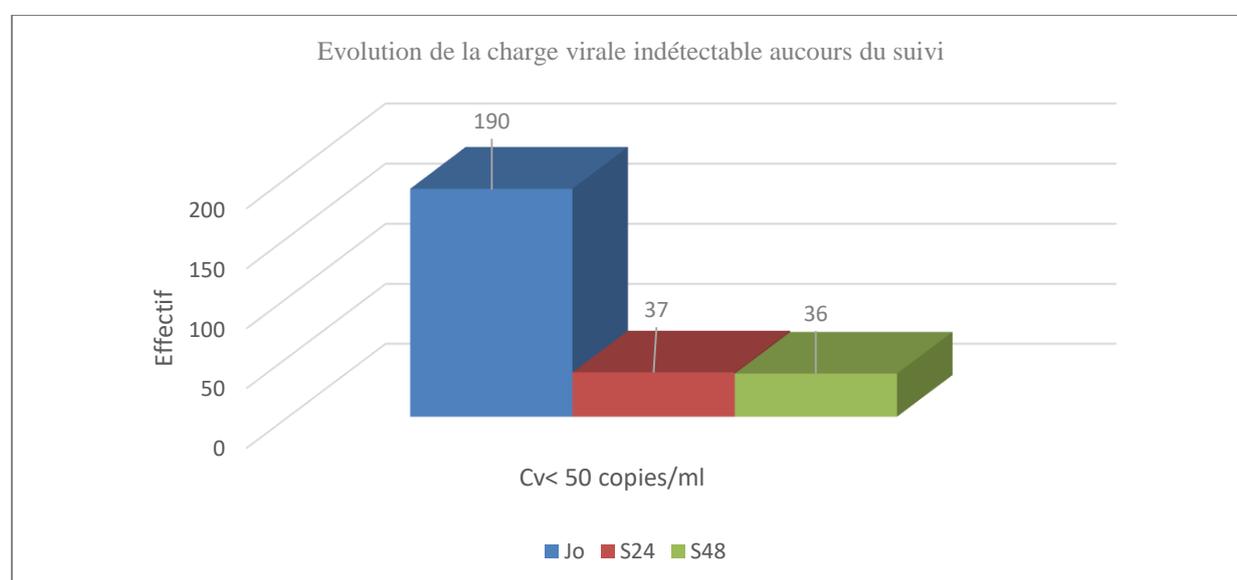


Figure 4: Evolution de la charge virale indétectable au cours du suivi

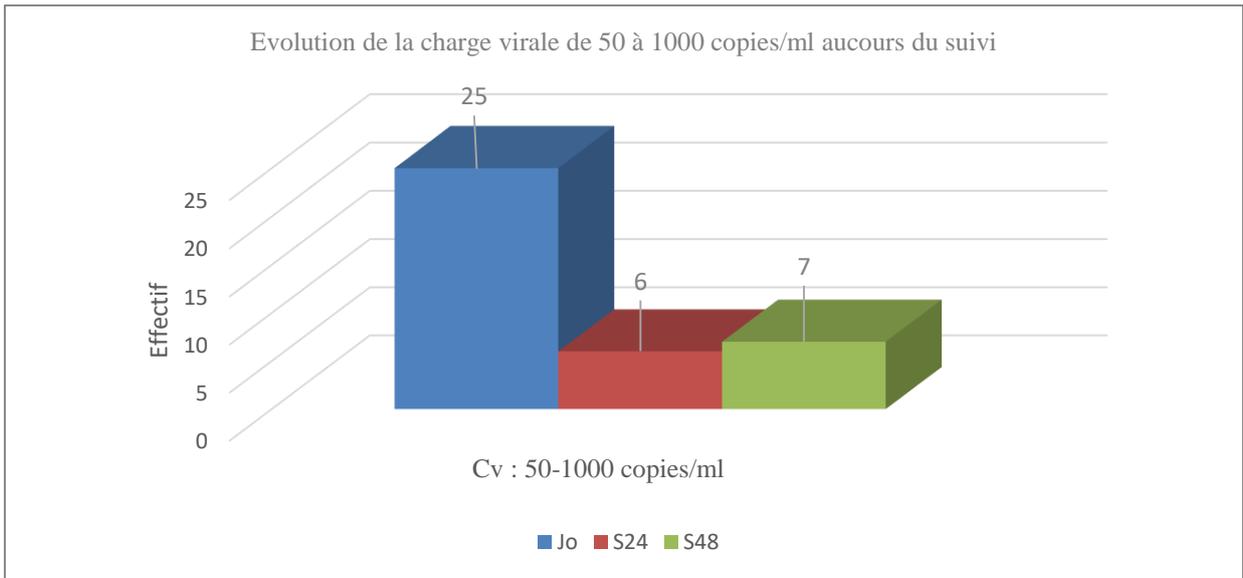


Figure 5: Evolution de la charge virale de 50 à 1000 copies/ml au cours du suivi

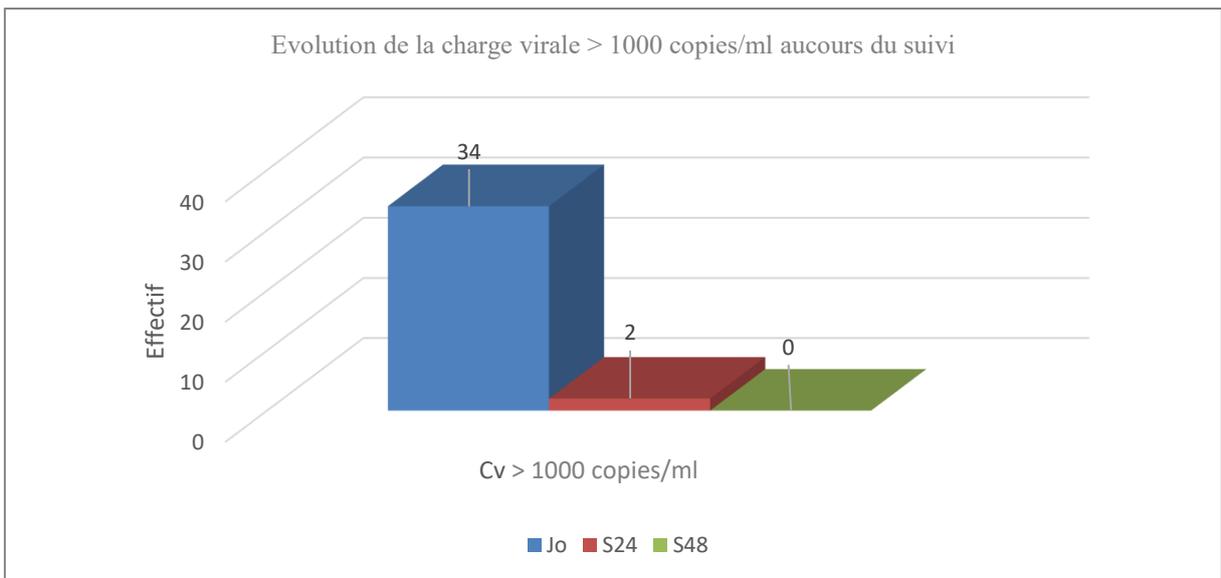


Figure 6: Evolution de la charge virale > 1000 copies/ml au cours du suivi

**COMMENTAIRES
ET DISCUSSION**

4 COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Nous avons mené une étude de cohorte descriptive à collecte prospective chez des patients infectés par le VIH-1 qui ont commencé un traitement ARV à base de dolutégravir. Une telle étude permet de suivre les patients sur une période donnée. L'objectif général de l'étude était d'évaluer l'efficacité virologique chez les patients VIH-1 positif initiant un traitement à base de dolutégravir.

Difficultés rencontrées étaient l'indisponibilité des résultats de la charge virale et du taux de CD4 ; le non-respect du plan de suivi et la perte de vue de certains patients à chaque visite.

4.1 Profil sociodémographique des patients

L'âge moyen était de $34,88 \pm 5,66$ ans (Tableau IV). En effet la tranche d'âge de 29 à 39 ans représentait 52,21% avec des extrêmes allant de 19 à 49 ans. Notre résultat est inférieur à ceux de Boré [63] et Kourounté [65] qui ont retrouvé respectivement $49,9 \pm 18$ ans et $42,4 \pm 12,9$ ans. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait qu'il n'y avait pas de consensus de traitement contenant du DTG au départ chez les femmes en âge de procréer ce qui justifie la proportion élevée de cette tranche par rapport à notre étude.

Le sexe féminin était majoritaire soit 99,20% avec un sex-ratio à 0,008 (Tableau III) corrobore avec ceux de Kourounté [65] ; Boré [63] et Maïga [62] qui ont rapporté respectivement un sex-ratio à 0,37 ; 0,38 et 0,78. Par contre différent de celui de Samaké [64] qui a retrouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio à 1,74. La vulnérabilité du sexe féminin pourrait s'expliquer par l'anatomie de l'appareil génital féminin, le faible pouvoir économique des femmes, la sexualité précoce, la fréquence élevée des infections sexuellement transmissible (IST) susceptibles de favoriser la transmission du VIH et du fait du dépistage systématique du VIH pendant les consultations prénatales.

Dans les pays développés, plusieurs études ont montré une prédominance du sexe masculin. La méta-analyse de 13 cohortes d' Egger et al [69] regroupant les pays d'Europe et d'Amérique du Nord a évoqué une prédominance masculine.

Le niveau primaire était retrouvé dans 86,85% (Tableau V). Notre résultat diffère à ceux de Samaké [64] et Issa [69] qui a rapporté les non scolarisé(es) dans respectivement à 39,3% et 45,2%.

Dans notre étude, les marié(es) monogames étaient les plus représentés soient 53,01% (Tableau VI) similaire à celle de Dumbia [70] qui a rapporté 88% de marié(es) monogames et différent de Samaké [64] qui a observé 67,86 de mariage polygame. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la population continue d'avoir des pratiques sexuelles à risque tel que des rapports sexuels

non protégés avec plusieurs partenaires (l'infidélité, polygamie, grande pauvreté, flux migratoires importants, le tourisme).

4.2 Données biologiques

Dans notre étude, le taux de CD4 supérieur à 500 cellules/ mm^3 était observée chez 54,22% (Tableau VIII) des personnes vivant avec le VIH au début de l'initiation du traitement ARV. Notre résultat diffère de Kourounté [65] et Maïga [67] qui ont rapporté un taux de CD4 inférieur à 500 cellules/ mm^3 dans respectivement chez 28,5% et 67,2% des PVVIH au début de l'initiation du traitement ARV.

Le taux de CD4 normal constaté dans notre étude pourrait s'expliquer par l'observance du traitement ARV initial.

Dans notre étude nous n'avons pas pu évaluer le taux de lymphocytes CD4 à S24 et S48. Cependant Dolo [71] dans son étude réalisée en 2011 au laboratoire ALGI a pu établir un lien entre le taux de CD4 et les charges virales et a rapporté à six mois de traitement un taux de CD4 supérieur à 350 cellules/ μl chez 41,5% des PVVIH ; à 12 mois de traitement un taux de CD4 supérieur à 350 cellules/ μl chez 58,8% des PVVIH. Ceci pourrait s'expliquer par une bonne tolérance et efficacité du traitement. Nos participants étaient bien contrôlés dans la majorité des cas. Cependant un dosage régulier du taux de CD4 chez les PVVIH sous thérapie reste un facteur important et déterminant dans l'évolution de la maladie.

En effet selon les recommandations du groupe des experts de France, le TAR devrait être entamé dès que le nombre de lymphocyte TCD4 atteint 350/ mm^3 chez les patients asymptomatiques ne concorde pas avec notre étude.

Dans notre étude le nombre moyen de TCD4 à l'inclusion était de $608 \pm 286,37/mm^3$ (Tableau VIII) différent à celui de Carmody et al [72] ($276/mm^3$) au Brésil, et ($255/mm^3$) de la série de Danel et al [73] en Côte d'Ivoire. Dokékias et al [74] au Congo, Sozio et al [75] en Italie, Saka et al [76] au Togo qui avaient noté respectivement des taux moyens de lymphocytes CD4 à l'inclusion de ($133/mm^3$) ; ($139/mm^3$) et ($143/mm^3$), ces valeurs étaient légèrement inférieures aux nôtres. Getahun et al [77] avaient trouvé un taux moyen de lymphocytes TCD4 plus bas ($13/mm^3$). Ces différences sont dues sûrement à la taille des différents échantillons.

4.3 Profil virologique

Chez le malade traité par les ARV, la charge virale constitue un marqueur essentiel du suivi de l'efficacité du traitement, l'idéal est de réaliser au moins deux déterminations annuelles et au minimum une détermination annuelle est recommandée. Lors de la première visite (J0) c'est-à-dire à l'initiation la majorité avait la charge virale indétectable (< 50 copies/ml) dans 76,30%.

Une virémie supérieure à 1000 copies/ml a été observée chez 13,66% (Tableau IX). Ceci pourrait surtout s'expliquer par la prise en charge très tardive de la maladie mais aussi de l'abandon ou l'inobservance de traitement par certains patients.

Un traitement antirétroviral de première ligne correctement pris permet de contrôler la réplication du VIH ; ce qui permet d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable en moins de 24 semaines.

L'évolution de la charge virale en 24 semaines de traitement dans notre série montrait une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) chez 82,22% des PVVIH et supérieure à 1000 copies/ml dans 4,45% à S24 de traitement (Tableau XV). Cette baisse et l'indétectabilité de la charge virale pourrait s'expliquer par une bonne observance donc de l'efficacité du traitement. Ce résultat escompté corrobore avec ceux de Boré [63] ; Kourounté [65] ; Samaké [64] et Dolo [71] qui ont rapporté respectivement après 24 semaines de traitement la charge virale (\leq 50copies/ml) chez 44,44% ; (< 1000 copies/ml) chez 79,7% ; indétectable chez 62,3% et enfin (CV < 25copies/ml) chez 56,25% et (CV < 40 copies/ml) chez 30,2% des PVVIH. Ce résultat montre un succès virologique à S24 du traitement antirétroviral à base de dolutégravir favorisé par une bonne observance.

A 48 semaines de traitement (Tableau XV), la charge virale était indétectable chez 83,72% des PVVIH. L'analyse statistique montre que la charge virale >1000 copies/ml chez les PVVIH à J0 (34/249) a diminué considérablement à S48 (0/43) supportant qu'il y a un succès virologique à S48. Ce résultat pourrait être associé à une bonne observance au traitement antirétroviral à base de dolutégravir favorisant ainsi le succès virologique.

A la lumière de toutes les observations faites dans notre série nous supportons que le régime du TAR à base de dolutegravir (TDF-3TC-DTG) a favorisé le succès virologique.

**RECOMMANDATIONS
ET CONCLUSION**

5 RECOMMANDATIONS ET CONCLUSION

CONCLUSION

L'infection à VIH reste un réel problème de santé publique. Au terme de notre étude nous constatons que les sujets jeunes (52,21 %) sont les plus atteints. A l'initiation du traitement à base de dolutégravir (TDF-33TC-DTG) le taux de lymphocytes TCD4 supérieur à 500 cellules/ mm^3 était observée dans 54,22% et la charge virale supérieure à 1000 copies/ml était observée dans 13,94%. Ce résultat suggère l'efficacité de cette molécule et l'importance d'une bonne observation afin d'éviter tout phénomène de résistance.

RECOMMANDATIONS

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

❖ A l'endroit des autorités socio-sanitaires

- Assurer la pérennisation de la gratuité des bilans de suivi (taux de CD4 et charge virale) des PVVIH dans toutes les structures publiques, privées et associatives sur l'ensemble du territoire Malien.

❖ A l'endroit du personnel soignant

- Encourager le dépistage précoce
- Débuter la méthode test and treat le plus tôt possible ;
- Assurer le suivi biologique régulier (au moins deux dosages du nombre de lymphocytes TCD4 et la charge virale plasmatique par an) ;
- Assurer l'éducation thérapeutique des patients.

❖ A l'endroit des patients

- Rester observant du traitement ARV et mesures associées ;
- Respecter le plan de suivi.

REFERENCES

1. Virus de l'immunodéficience humaine. In : Wikipédia [Internet]. 2021
2. ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH. 2022
<https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
3. Diallo M. Observance aux traitements antirétroviraux chez les patients adultes vivant avec le VIH suivis à l'unité de soins d'accompagnement et de conseils du centre de sante de référence de la commune vi du district de Bamako. [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2013. 64p.
4. WHO-b. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance: July 2017.<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255880/9789241550055-eng.pdf>. 2017.
5. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach - Second edition. 2016.
6. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2013; 369(19): 1807-18
7. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. Lancet 2006; 368(9534): 505-10.
8. Traore F. Evaluation du succès virologique d'une stratégie antirétrovirale comportant le dolutégravir administre chez des patients infectés par le VIH suivis au CESAC de Bamako de mars 2020 à aout 2021. [Thèse]. Bamako : USTTB ;2023. 80p.
9. Canada A de la santé publique du. VIH et sida : Symptômes et traitement [Internet]. 2020 Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/vih-et-sida.html>
10. Principaux repères sur le VIH/sida [Internet]. [cited 2024 Oct 6]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
11. Le VIH/SIDA en Afrique [Internet]. Disponible sur: https://www.un.org/french/ga/sida/fs_africa_f.htm
12. Dell. Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA [Internet]. 2013. Disponible sur: C:\Users\dell\Desktop\Document de politique et protocoles therapeutiques déc 2013.VF
13. Spire B, Dray-Spira R, Heard I. Chapitre 2. L'échec thérapeutique : un risque faible, mais inégalement réparti [Internet]. Presses de l'ehesp; 2008.
14. Anissa B. Les protéines de nucléocapside du VIH-1 : structures, dynamiques, propriétés de fixation et de déstabilisation des acides nucléiques [Thèse]. Paris Saclay : école normale

- supérieure ; 2017.297p. N°577.
15. Pubchem.Dolutegravir2022.Disponiblesur:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54726191>
 16. Diarra D. Évaluation du programme PTME dans le District sanitaire de la commune VI. [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2020. 118p. 20P75.
 17. Normes et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA.
 18. Diallo df. PRESIDENT : Professeur Moussa HARAMA. 2009;110.
 19. Structure du VIH [Internet]2022. Disponible sur: <https://biosci.mcdb.ucsb.edu/immunology/Immunodeficiencies/HIV-structure.htm>
 20. Vaudre G, Catherine D., Olivia. P, Roux P. Parcours du jeune majeur face au VIH. Janssen; 2013.
 21. Cohen MS, Shaw GM, mcmichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. N Engl J Med. 19 mai 2011;364(20):1943-54.
 22. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, Michelmore HM, Brooke P, Penny R. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet Lond Engl. 9 mars 1985;1(8428):537-40.
 23. Palich R, Katlama C, Ghosn J. . Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. 2018.
 24. Sheppard HW, Ascher MS. The natural history and pathogenesis of HIV infection. Annu Rev Microbiol. 1992;46:533-64.
 25. Okoye AA, Picker LJ. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. Immunol Rev. Juill 2013 ;254(1):54-64.
 26. Cycle de réplication du VIH-1 et sites d'action de six classes de... | Télécharger le diagramme scientifique [Internet]. [Cité 14 déc 2024]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Cycle-de-replication-du-VIH-1-et-sites-daction-de-six-classes-de-molecules_fig3_342717370
 27. Pinto AN, Grey P, Shaik A, Cooper DA, Kelleher AD, Petoumenos K. Early Treatment of Primary HIV Infection Is Associated with Decreased Mortality. AIDS Res Hum Retroviruses. Nov 2018;34(11):936-41.
 28. Lambert CT, Sandesara PB, Hirsh B, Shaw LJ, Lewis W, Quyyumi AA, Schinazi RF, Post WS, Sperling L. HIV, highly active antiretroviral therapy and the heart: a cellular to epidemiological review. HIV Med. Juin 2016;17(6):411-24.
 29. Kimata JT, Rice AP, Wang J. Challenges and strategies for the eradication of the HIV reservoir. Curr Opin Immunol. Oct 2016;42:65-70.

30. Rouzioux C, Avettand-Fenoël V. Total HIV DNA: a global marker of HIV persistence. *Retrovirology*. 3 avr 2018;15(1):30.
31. Diop M. Etude du traitement ARV dans la prévention de la transmission mère enfant du VIH dans le centre de santé de référence de la commune III. [N° thèse 21M18] Bamako : USTTB; 2019.116p.
32. Colebunders R, Francis H, Mann JM, Bila KM, Izaley L, Kimputu L, Behets F, Van der Groen G, Quinn TC, Curran JW. Persistent diarrhea, strongly associated with HIV infection in Kinshasa, Zaire. *Am J Gastroenterol*. Sept 1987;82(9):859-64.
33. McArthur JC. Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine (Baltimore)*. 1987;66(6):407-37.
34. Ouassou S. Prise en charge de la femme enceinte séropositive au service de Gynécologie Obstétrique II au CHU HASSAN II. [Thèse N°008/18]. Fès : faculté de médecine et de pharmacie ; 2018. 175p.
35. Maïga B. Impact du partage du statut sérologique sur l'observance du traitement arv chez les adultes séropositifs suivis à l'USAC du CNAM. [thèse n°19M365]. Bamako : USTTB ; 2019. 88p.
36. Haslett C., Chilver Er., Boon Na., Colledge Nr., Hunter Jaa. Infection à VIH dans Davidson Médecine Interne "Principe et pratiques". 19^{ème} édition anglaise. 2005;113-175.
37. Plantier J.C Et Francois S. Diagnostic sérologique des infections à VIH. Développement et Santé ; 2002.
38. De la Tribonnière X, Yazdanpanah Y, Reynes J. Les inhibiteurs de CCR5 : une nouvelle classe d'antirétroviraux: CCR5 antagonists: a new class of antiretrovirals. *Médecine Mal Infect*. 1 mars 2008;38:1-6.
39. Ammari DL. Antirétroviraux : Classification, Mécanisme d'action. :32.
40. Ghosn J. Dolutégravir : un nouvel inhibiteur de l'intégrase dans l'arsenal thérapeutique anti-VIH. *J Anti-Infect*. 1 oct 2015;17(3):111-4.
41. Célia L. Facteurs de variabilité et relation concentration-tolérance. 2017;10.
42. L'OMS recommande le dolutégravir comme option thérapeutique à privilégier contre le VIH dans toutes les populations [Internet].
Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/22-07-2019-who-recommends-dolutegravir-as-preferred-hiv-treatment-option-in-all-populations>
43. Communiqué de presse - Le Dolutégravir susceptible d'induire une guérison fonctionnelle de l'infection à VIH selon l'avps [Internet]. 24presse.
44. Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Edition 2007. Doin; 2007. 756 p.

45. Memento thérapeutique du VIH en Afrique - commentaires et discussion.
46. Futura la rédaction de. Définition | VIH | Futura Santé [Internet]. Futura.
47. Charge virale. In: Wikipédia [Internet]. 2022
48. CD4 (nombre de) [Internet]. Sidaction.
49. L'observance thérapeutique [Internet]. <https://www.lamedicale.fr/>. 2021
50. SACKO BM. Etude des changements de schémas thérapeutiques au cours du traitement antirétroviral chez les patients suivis au Centre Hospitalier Universitaire du Point-G. [thèse n°20P13] Bamako : USTTB ; 2020. 103p
51. DEMBELE M. Prévalence des échecs virologiques et facteurs associés chez les PVVIH sous traitement ARV suivies au csref de la Commune V de Bamako (Mali). [thèse n°22P15] Bamako : USTTB; 2021. 106p.
52. Barry F. Evaluation de l'observance du traitement ARV chez les PV VIH suivies à l'usac du centre de santé de référence de Koulikoro. [Faculté de Médecine]: USTTB; 2017.
53. Diallo A. Etude de l'observance aux traitements antiretroviraux chez les patients "population clés" dans la clinique les halles de l'arcad-SANTE PLUS de JUIN 2018 A MAI 2019. [thèse]: USTTB; 2020.
54. Dene EK. Suivi des paramètres biologiques des PVVIH sous traitement ARV a l'EPH de Gao. [thèse]. Gao : USTTB ; 2010. 88p.
55. Bougoudogo N. Etude des facteurs liés à l'échec thérapeutique chez les personnes vivant avec le VIH à l'USAC de la Commune I de Bamako (Mali). [Thèse n°15M168]. Bamako : USTTB ; 2015. 62p.
56. Bivigou-Mboumba B, Iroungou BA, Moussavou-Boundzanga P, Mangouka LG, Akombi FL, Bouassa-Bouassa A, Francois-Souquière S, Nzenze JR. HIV Genetic Diversity, Virological Failure, and Drug Resistance in Libreville, Capital of Gabon, before a Total Dolutegravir-Based Regimen Transition. *World J AIDS*. 20 sept 2022;12(3):156-68.
57. Briand C, Dollfus C, Faye A, Kantor E, Avettand-Fenoel V, Caseris M, Descamps D, Schneider V, Tabone M-D, Vaudre G, Veber F, Blanche S, Frange P. Efficacy and tolerance of dolutegravir-based combined ART in perinatally HIV-1-infected adolescents: a French multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 1 mars 2017;72(3):837-43.
58. COULIBALY B. Suivi du bilan biologique chez les personnes vivant avec le VIH et le SIDA sous traitement antirétroviral au CESAC de Bamako du 1er janvier 2009 au 31 janvier 2010. [Thèse n°10P62]. Bamako : USTTB ; 2009.110p.
59. Traoré DM. Suivi de l'observance des patients adultes sous traitement antirétroviral au niveau du site Mékin Sikoro en commune I du district de Bamako. [Thèse n°11P32].

- Bamako : USTTB ; 2011. 95p.
60. Garba FO. Evaluation de l'observance aux traitements antirétroviraux chez la femme enceinte a l'unité de soins, d'accompagnement et de conseils du centre de sante de référence de la commune v (USAC) BAMAKO. [Thèse n°08P45]. Bamako : USTTB ; 2008. 78p.
61. Frange P, Avettand-Fenoel V, Veber F, Blanche S. Similar efficacy and safety of dolutegravir between age groups of HIV-1-infected paediatric and young adult patients aged 5 years and older. *HIV Med.* 2019;20(8):561-6.
62. MAIGA, Abdoulaye Dit Papa. Le suivi biologique des malades infectés par le VIH/Sida sous chimiothérapie antirétrovirale à l'hôpital Sominé Dolo de Mopti. [Thèse n°11M89]. Mopti : USTTB ; 2011. 123p.
63. BORÉ, Soungou Abdoulaye. Suivi longitudinal des patients infectés par le VIH1 et mis sous ARV au CESAC et à l'USAC Bamako. [Thèse n°21M23]. Bamako : USTTB ; 2021. 97p.
64. SAMAKÉ, Gninè Mariam. Évaluation du succès thérapeutique d'une stratégie antirétrovirale comportant le dolutégravir administré chez des patients infectés par le VIH suivis à l'USAC du CSRef de la commune VI du District de Bamako. [Thèse n°23P70]. Bamako : USTTB ; 2023.
65. KOUROUNTÉ, Idrissa. Suivis de la charge virale et le taux de CD4 chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement dans la région de Mopti au Mali de janvier à décembre 2021. [Thèse n°]. Mopti : USTTB ; 2023. p
66. Coulibaly B. Suivi du bilan biologique chez les personnes vivant avec le VIH et le SIDA sous traitement antirétroviral au CESAC de Bamako du 1 janvier 2009 au 31 janvier 2010 [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2010. 102p.
67. MAIGA A. Suivi virologique des patients infectés par le VIH-1 sous traitement ARV au CHU Gabriel Touré [Thèse]. Bamako : USTTB ; 2019. 92p.
68. Egger M, Sterne J, Phillips A. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003 ; 362 : 679-86.
69. Issa PMI. Etude de l'observance du traitement ARV des patients suivis à l'hôpital de GAO. [Thèse]: Med: Bamako:2015; 82p.
70. DOUMBIA, Minata. Prévalence des échecs virologiques chez les PVVIH sous traitement ARV suivies au CSRef de La Commune V de Bamako (Mali). [Thèse n°22P15]. Bamako : USTTB ; 2022. 106p.

71. DOLO, Mariam. Evolution de la charge virale plasmatique et du taux de lymphocyte TCD4 chez une cohorte de 930 patients sous ARV suivi sur 18 mois au laboratoire Privé ALGI à Bamako. [Thèse n°11P05]. Bamako : USTTB ; 2011. 126p.
72. Carmody ER, Diaz T, Starling P, Dos Santos AP, Sacks HS. An evaluation of antiretroviral HIV/AIDS treatment in a Rio de Janeiro public clinic. *Trop Med Int Health* 2003; 8: 378-85.
73. Danel C, Moh R, Azian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, et al. Tolerance and acceptability of an Efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in west Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 29-35
74. Dokekias AE, Galiba FO, Bokilo AD, Ntsimba P, Ntsou MB, Malanda F, et al. Evaluation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the department of Hematology, University Hospital of Brazzaville, Congo. *Bull Soc Pathol Exot* 2008; 101: 109-12.
75. Sozio F, Polilli E, D Annunzio M, Falconi L, Di Masi F, Tontodonati M, et al. Efficacy and safety of a salvage regimen based on tipranavir, enfuvirtide and three nucleoside analogues in HIV1 infected patients with clinical progression: 96-week evaluation. *Infez Med* 2009; 17: 228-35.
76. Saka B, Landoh DE, Kombaté K, Mouhari-Toure A, Makawa MS, Patassi A, Djadou KE, Nabroulaba KT, Messan E, Avodagbe LB, Aho K, Singo A, Pitché P. Évaluation du traitement antirétroviral de 1 620 personnes infectées par le VIH au Togo. *Med Sante Trop*. 2012 Apr-Jun;22(2):193-7. PMID: 22890092.
77. Getahun A, Tansuphasawadikul S, Desakorn V, Dhivat J, Pitisuttihum P. Efficacy and safety of generic fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-vir) in advanced HIV infection. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 1472-8
78. Mathys V, P. Lefèvre, V. Fontaine, M. Dehem, P.Y. Donnio, F. Février et al. La PCR en temps réel : principe et application en infectiologie. *Antibiotiques*. 2007.9(3) : Pages 205-211.
79. BD-FACSPresto-Brochure.pdf [Internet]. [Cité 14 déc 2024]. Disponible sur : <https://www.bdbiosciences.com/content/dam/bdb/marketing-documents/BD-FACSPresto-Brochure.pdf>

Fiche signalétique

Auteur : Aminata SAMAKE

Titre : suivi virologique des patients passant à un régime à base de dolutégravir

Année de soutenance : 2023-2024

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : MALI

Lieu de dépôt : Bibliothèque FAPH-Mali

Secteur d'intérêt : Virologie, microbiologie et infectiologie

Adresse mail :

Résumé : Il s'agissait d'une étude cohorte descriptive à collecte prospective chez les patients infectés par le VIH-1 allant de novembre 2022 à Avril 2024 ont été inclus dans l'étude tous les patients âgés de 18 ans et plus infectés par le VIH-1 sous TARV de 1^{ère} ligne à base d'INNRT depuis au moins 6 mois, initiant une nouvelle 1^{ère} ligne d'ARV à base de DTG suivant les recommandations nationales et ayant accepté l'étude et fourni un consentement libre, éclairé et écrit.

Nous avons colligé 249 PVVH. L'âge moyen était de $34,88 \pm 5,66$ ans avec des extrêmes allant de 19 ans à 49 ans. Le sexe féminin était majoritaire avec un sex-ratio à 0,08. Tous les patients étaient sous le TAR selon le schéma TDF-3TC-DTG. A l'initiation du traitement le taux de lymphocytes TCD4 était supérieur à 500 *cellules/mm³* chez 54,22% des patients et la charge virale supérieure à 1000 copies/ml chez 13,66%.

Après 24 semaines (S24) de traitement, la charge virale était indétectable (< 50 copies/ml) dans 82,22%; charge virale supérieure à 1000 copies/ml dans 4,45%.

Après 48 semaines (S48) de traitement, la charge virale était indétectable < 50 copies/ml) dans 83,72%; supérieure à 1000 copies/ml (0%).

Conclusion : la combinaison du TAR par dolutégravir a permis d'avoir un succès virologique dans notre série.

Mots clés : charge virale du VIH, lymphocyte TCD4, TARV.

Abstract

Author: Aminata SAMAKE

Title: virological monitoring of patients switching to a dolutegravir-based regimen

Year of defense: 2023-2024

City of defense: Bamako

Country of origin: MALI

Place of deposit: FAPH-Mali Library

Sector of interest: Virology, microbiology and infectious diseases

Mail address:

Summary: This was a descriptive cohort study with prospective collection in patients infected with HIV-1 from November 2022 to April 2024. All patients aged 18 years and over infected with HIV were included in the study. HIV-1 on 1st line ART based on INNRT for at least 6 months, initiating a new 1st line ART based on DTG following national recommendations and having accepted the study and provided free, informed and written consent.

We collected 249 PVVH. The average age was 34.88 ± 5.66 years with extremes ranging from 19 years to 49 years. The female gender was in the majority with a sex ratio of 0.08. All patients were on ART according to the TDF-3TC-DTG regimen. At the initiation of treatment, the TCD4 lymphocyte level was greater than 500 cells/ [mm]³ in 54.22% of patients and the viral load was greater than 1000 copies/ml in 13.66%.

After 24 weeks (W24) of treatment, the viral load was undetectable (<50 copies/ml) in 82.22%; viral load greater than 1000 copies/ml in 4.45%.

After 48 weeks (W48) of treatment, the viral load was undetectable <50 copies/ml) in 83.72%; greater than 1000 copies/ml (0%).

Conclusion: the combination of ART with dolutegravir provided virological success in our series.

Key words: HIV viral load, TCD4 lymphocyte, ART.

ANNEXE

6 ANNEXES

6.1 Protocole simplifié du dosage de la charge virale plasmatique sur la Plateforme : Abbott m2000sp

EXTRACTION AUTOMATISEE (m2000sp)

✓ Allumage de l'appareil

- Allumer le centre de contrôle en appuyant sur les interrupteurs marche/arrêt situe sur l'écran de l'ordinateur
- Saisir le nom d'utilisateurs et le mot de passe pour déterminer le niveau d'accès et cliquer sur ok en bas et à droite de l'écran.
- Allumer le m2000sp en appuyant sur l'interrupteur marche/arrêt situe en bas de l'appareil et attendre 1mn pour qu'il y ait connexion entre l'instrument et le centre de contrôle.
- Le statut de l'appareil passe de DECONNECTER à ARRET, écrit au milieu et en haut de l'écran.
- Sélectionner START dans le menu et à gauche de l'écran pour passer du statut ARRET au statut PRET (Initialisation).

NB : l'appareil doit être initialisé à chaque allumage.

✓ Procédures de maintenance

- Pour effectuer les procédures de maintenance quotidienne, dans l'écran (statut de l'appareil), sélectionner (Système), puis (Procédures de Maintenance)
- Ou sélectionner l'icône procédures de maintenance ?
- Sélectionner (maintenance quotidienne) dans la liste des protocoles.
- Retirer les éléments suivants du plan de travail :
 1. *Unité de traitement 1 mL*
 2. *Portoirs échantillons*
 3. *Supports de cuves de réactif*
 4. *Les supports de portoirs DiTi*
 5. *Les supports de réactif du dosage sur la plateforme de Déchargement*
- Sélectionner la fonction (Configurer analyse) dans le menu (Opérations de Maintenance).
- Fermer le panneau et sélectionner (Démarrage) dans le coin inférieur droit de l'écran. Un message s'affiche indiquant que la procédure s'est interrompue. Sélectionner (Fermer).
- Effectuer les procédures suivantes :
 1. *Serrer toutes les seringues ; assurez-vous que les connexions sont serrées à la main.*

2. Remplacer les seringues présentant des fuites ;
3. Resserrer les vis de serrage des pistons et les raccords de vannes ; assurez-vous que toutes les connexions sont serrées à la main.
4. Vérifier et resserrer les raccords des tubulures.
5. Vérifier que les tubulures ne présentent ni fuite, ni bouchon, ni pliure.

Remarque : Toutes les opérations de resserrage doivent être effectuées à la main.

N'utilisez pas d'outils pour ces procédures. Les vis des raccords de vannes, les vis des seringues et les vis de serrage. Des pistons de seringues sont toutes des vis filetées à droite.

- Essuyer avec précaution chaque cône et chaque extrémité d'embout à l'aide d'un essuie-tout ou d'un chiffon non pelucheux humidifié avec de l'éthanol à 70%.
- Inspecter chaque cône et la pointe sortante, à savoir le prolongateur de tube, pour vérifier qu'ils sont propres et exempts de tout dépôt. En présence d'un dépôt, veuillez démonter et nettoyer ensuite soigneusement le dispositif de saisie.

Ouvrez le panneau et effectuez les procédures suivantes :

- Nettoyer le panneau de sécurité, le plan de travail, la plate-forme de déchargement et la station de déchets de tout dépôt.
 - Contrôler la poubelle de déchets solides et la poubelle de déchets liquides et videz-les si nécessaire.
 - Contrôler le bidon de liquide système et remplissez-le, si nécessaire.
 - Nettoyer le panneau de sécurité avec de l'eau ou une solution détergente afin d'éliminer toute salissure ou éclaboussure de réactif ou échantillon.
 - Essuyer la surface à l'aide d'un essuie-tout ou d'un chiffon non pelucheux et d'un désinfectant tel que le sporicidin.
 - Nettoyer la surface à l'aide d'un essuie-tout ou d'un chiffon non pelucheux humidifié avec de l'eau afin d'éliminer tout résidu de désinfectant.
 - Essuyer la surface du plan de travail et de l'unité de traitement 1ml avec de l'eau ou une solution détergente pour éliminer toute éclaboussure de réactif.
 - Essuyer le plan travail avec une solution d'hypochlorite de sodium à 0.1%.
 - Essuyer le plan travail avec de l'alcool ou de l'eau.
 - Utiliser des quantités suffisantes d'alcool ou d'eau pour éliminer toute trace visible de chlore.
- ✓ Utilisation d'une application

Tous les utilisateurs sont susceptibles de sélectionner et de lancer une procédure d'extraction de l'échantillon, l'appareil doit être au statut prêt avant de commencer l'extraction et toutes les calibrations du système doivent être validé avant de lancer une série.

- Sélectionner dans l'écran demande puis extraction de l'échantillon ou sélectionner l'icône « sample extraction » dans la barre d'outils, l'écran s'affiche, indiquant les protocoles actuellement disponibles dans la liste application et spécification.
- Sélectionner « configurer une série » dans la liste (Opération d'extraction de l'échantillon).
- Saisir ou éditer les informations suivantes :
 1. Nom de la série,
 2. Commentaire « qui est facultatif »,
 3. (Information Control kit, Calibration kit, Amplification kit, Extraction kit) en saisissant : le numéro de lot du kit, la date de péremption, la concentration réelle des contrôles et des calibreurs.

Remarque : les informations relatives aux calibreurs doivent être actualisé lorsque ceux-ci sont charger sur le portoir échantillon, vérifié le statut de la calibration sur le m2000rt pour vous assurer qu'il existe une calibration active pour le réactif de dosage à utiliser.

- Sélectionner Next, l'écran (extraction de l'échantillon : lecture de l'échantillon) s'affiche.

✓ **Chargement des échantillons contrôles et calibreurs**

- Ajouter les tubes contrôle et calibreurs directement sur le portoir en tournant l'étiquette codes-barres vers la droite.
 - **Remarque :** les contrôles et les calibreurs peuvent être place partout dans le portoir échantillon, retirer les couvercles des contrôles et calibreurs avant de lancer la série.
- Charger avec précaution les échantillons dans les portoirs appropriés en fonction de la taille des tubes.
 - **Remarque :** il est possible de traiter 96 échantillons lors d'une série charge au maximum dans six portoirs.
- Charger avec précaution les portoirs contenant les échantillons sur le plan de travail.
- Charger les portoirs échantillons de la droite vers la gauche. Le second portoir doit toujours être charge à gauche du premier.
- Faire légèrement glisser les portoirs échantillon pas dessus des ergots de

positionnement jusqu'à ce que les portoirs touchent l'ergot d'arrêt.

- Sélectionner au bas de l'écran (Extraction de l'échantillon : lecture de l'échantillon).
- Après lecture les chiffres en rouge sont enregistrés manuellement
- Sélectionnez suivant en mode ouvert l'écran (extraction de l'échantillon : configuration du plan de travail) s'affiche : la configuration du plan de travail commence par l'ajout des cupules réactionnels dans l'unité de traitement 1ml. Ecran (extraction de l'échantillon : configuration du plan de travail de 1ml) indique qu'un chargement de cupules réactionnels est attendu pour chaque portoir d'unité de traitement 1ml qui doivent être chargé.
- Retirer le couvercle du portoir de l'unité de traitement 1ml.
- Charger une cupule réactionnelle de 5ml pour chaque échantillon a préparé dans l'unité de traitement 1ml. Les cupules réactionnelles doivent être remplies comme indiquer sur l'écran.
- Remettre le couvercle en place permettant de maintenir en place les cupules réactionnelles 5ml.
- Charger les portoirs de l'unité de traitement 1ml en suivant l'écran. Vérifier que l'ergot de verrouillage du support du couvercle du portoir est tourné vers la face arrière.
- Fermer le panneau et sélectionner suivant lorsque tout est prêt.
- Charger les portoirs d'embouts à usage unique 1000µl pleins dans le support 1, positions 1 et 2. (Un portoir partiellement plein peut rester dans l'une de ces positions s'il a été utilisé pour l'une des analyses précédentes et si le statut des embouts affiché à l'écran est correct).
- Charger des portoirs pour embouts à usage unique de 1000µl pleins sur les étagères 2 à 8.
- Compléter les champs requis suivant (ID de la plaque a puits profond, saisi du numéro de lot et date d'expiration du réactif d'extraction).
- Vérifier la poubelle pour déchets solides. Vider-la si nécessaire et installez-y un nouveau sac pour déchets potentiellement infectieux.
- Vérifier le liquide système.
- Vider la poubelle pour déchets liquides si nécessaire.
- Placer un plateau a embouts à usage unique vide et propre au-dessus du portoir d'embouts à réutiliser sur le support de portoirs d'embouts 1, position 3, si le nombre d'échantillons analyses est inférieur ou égal à 48. Placer un second plateau a embouts à usage unique propre sur le portoir 2, position 6, si le nombre d'échantillons analyses est supérieur ou égal à 49.
- Placer une nouvelle plaque a puits profonds au fond de chaque portoir d'embouts à réutiliser

en cours de réutilisation.

- Placer une plaque a puits profonds sur la plate-forme de déchargement, en s'assurant que le coin diagonal est dans le coin avant gauche et que la position A1 est dans le coin arrière gauche, et que la plaque est ras de la plate-forme de déchargement.
 - Retirer les portoirs de cuves de réactif 200 µl du plan de travail du m2000sp.
 - Charger les cuves de réactifs étiquetés a 200 µl dans les positions appropriées dans les supports de réactifs, de telle sorte a ce que les étiquettes soient tournées vers la droite conformément au tableau de réactif sur l'écran.
 - Ouvrir le coffret-réactifs de préparation d'échantillons Abbott. Le coffret-réactifs contient deux tiroirs, chacun supportant deux plateaux de réactif. Le coffret-réactifs complet fournit suffisamment de réactifs pour analyser jusqu'à 96 échantillons, contrôles et calibrateurs. Consulter la notice de réactif spécifique au dosage pour connaître le nombre exact d'échantillons que chaque plateau de réactifs de préparation d'échantillon peut alimenter. Assurer-vous qu'un nombre suffisant de flacons de réactifs (plateaux) est utilisé pour le nombre total d'échantillons de la série.
 - Ajouter les contrôles internes au flacon de tampon de lyse. Consulter toujours la notice du dosage correspondant pour des instructions relatives aux volumes et d'autres informations.
 - Verser délicatement les réactifs dans les cuves de réactifs et placer celles-ci dans le portoir prévu à cet effet.
 - Avant de verser le réactif dans la cuve, vérifier que la solution est homogène. En cas de présence de cristaux, garder le réactif à température ambiante jusqu'à ce que tous les cristaux se dissolvent.
 - En cas de présence de bulles, éliminer-les en utilisant les bonnes pratiques de laboratoires ou laisser reposer les réactifs à température ambiante jusqu'à dissipation des bulles.
 - Après avoir versé les réactifs dans les cuves de réactif 200µl, replacer avec précaution les portoirs de cuves de réactif 200µl sur le pan de travail en veillant à ce qu'il n'y ait pas d'éclaboussures.
 - Faites correspondre l'étiquette du portoir de cuves de réactif 200µl place à la fin du portoir de réactifs au chiffre indique sur le plan de travail. L'étiquette code-barres du portoir doit être tournée vers l'arrière du plan de travail.
 - Fermer la porte de sécurité en veillant à ce que les deux loquets soient bien en place.
- ✓ **Lecture des réactifs**
- L'écran (Extraction de l'échantillon : Lancer série) s'affiche pour indiquer à

l'utilisateur qu'il doit vérifier que toutes les opérations ont été réalisées.

- Sélectionner « Start » pour lancer la série.
- La fin de la série est montrée par l'affichage d'un message, confirmer le message et sélectionner « Fermer le processus » situé à droite de l'écran avant de passer à l'ajout du master mix.
- ✓ **Procédure d'addition du master mix**
- Sélectionner « Opération d'addition du master mix » dans le menu demande.
- L'écran (Addition du master mix : Détails de la plaque) s'affiche, fournissant des informations détaillées sur le contenu de la plaque a puits profonds et permettant ainsi de confirmer qu'il s'agit du support à traiter.
- Sélectionner (Suivant). L'écran (Addition du master mix : Configuration du plan de travail) affiche le nombre total de puits traités sur la plaque.
- Afin d'identifier la plaque pour les analyses à venir, saisir l'ID code-barres sur la plaque PCR dans le champ requis (Nom de la plaque PCR). Cet ID sera mémorisé pour toute la procédure par le m2000rt™.
- Charger la plaque a puits profonds dans la plate-forme de déchargement de telle sorte que le coin diagonal de la plaque a puits profonds soit en position frontale gauche et que la position A1 se trouve sur l'arrière gauche.
- Vérifier le liquide système (remplir si nécessaire). Vider les poubelles à déchets liquides et solides, si nécessaire.
- Positionner la plaque ABBOTT 96-Well Optical Réaction plate (plaque de réaction optique a 96 puits) sur la plate-forme de déchargement de telle sorte que le puits de la position A1 soit sur l'arrière gauche du support de plaque PCR et que le coin diagonal soit sur l'arrière droit du support de plaque PCR.
- Sélectionner (Suivant). Un message apparait indiquant que l'appareil contrôle les capacités des poubelles à déchets liquides et solides, ainsi que la capacité du liquide système.
- Lorsque les vérifications sont terminées, l'écran (Addition du master mix : Statut des embouts à usage unique) s'affiche en indiquant l'inventaire actuel des embouts à usage unique dans les étagères et sur le plan de travail détecté par l'analyseur.
- Lorsque tous les consommables et inventaires sont chargés, sélectionner (Suivant). Un message indiquant que la vérification de l'étagère 1 est en cours apparait.
- Charger les réactifs.

- Sélectionner lecture.
- Sélectionner (Démarrer) pour lancer la procédure.
- Lorsque la série est terminée, l'application affiche la boîte de dialogue d'avertissement qui informe l'utilisateur que la série est terminée et qu'elle s'est déroulée correctement. Sélectionner « Close » et ensuite « Close Process » à partir du menu « Process Tasks » afin de remettre l'appareil en statut (READY).
- Après la fin de l'ajout du master mix, Sceller la plaque PCR avec un couvercle adhésif optique.
- Retirer la plaque PCR scelle de la plate-forme de déchargement m2000sp pour les opérations d'amplification et de détection
- Transférer la plaque scellée sur le m2000rt.
- Retirer les consommables usages suivants du plan de travail et éliminer-les conformément aux réglementations en vigueur (coffret de réactif, tube de master mix, plaque a puits profonds).
- Eteindre le système de contrôle et le m2000sp.

6.2 Approbation du comité d'éthique

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