

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique



République du Mali

Un Peuple - Un But - Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES  
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

# Faculté de Pharmacie

FAPH

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2018 – 2019

N°...../P

## THESE

*SUIVI VIROLOGIQUE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH-1  
SOUS TRAITEMENT ARV AU CHU GABRIEL TOURE*

Présentée et soutenue publiquement le. / 16-12 / 2019 devant la Faculté de pharmacie

Par

Mlle Aïcha Aboubacrine MAIGA

Pour obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

Jury

Président : Pr Ababacar I MAIGA

Membres : Dr Alhassane BA

Dr Moussa Y Dicko

Dr Ibrehim Guindo

Co-directeur : Dr Almoustapha I MAIGA

Directeur : Pr Daouda Kassoum Minta

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE  
ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019**

**ADMINISTRATION****Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur****Vice-doyen : Ababacar I MAÏGA, Professeur****Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil****Agent comptable : Famalé DIONSAN, Inspecteur des Finances****PROFESSEURS HONORAIRES**

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

**DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES****1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Abdoulaye	DJMIDE	Parasitologie – Mycologie
7	Amagana	DOLO	Parasitologie – Mycologie

8	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique / Nutrition
9	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
10	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

## 2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie
2	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
3	Kassoum	KAYENTAO	Santé /Bio-Statistique
4	Bourèma	KOURIBA	Immunologie <b>Chef de DER</b>
5	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé environnement
6	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
7	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique

## 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie méd.
7	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
9	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
11	Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
12	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-virologie
13	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Dionkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
17	Almoustapha Issiaka	MAIGA	Bactériologie-Virologie
18	Oumar	SANGARE	Epidémiologie
19	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire

## 4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

## **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

### **1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE**

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

### **2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie
2	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
3	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
4	Bourèma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
5	Ousmane	TOURE	Santé-Publique/Santé environnement

### **3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie méd.
7	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
9	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique

10	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
11	Yaya	GOÏTA	Biochimie clinique
12	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-virologie
13	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Biostatistiques
14	Aminata	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Dionkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
17	Issaka	SAGARA	Santé publique/Biostatistiques
18	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
19	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
20	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Santé publique/ Biostatistiques

#### 4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
4	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
5	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
6	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
7	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé Environnement
8	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
9	Yacouba	MAÏGA	Biostatistiques
10	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
11	Oumar	SANGHO	Epidémiologie
12	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

#### DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

##### 1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

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

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

<b>N</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
-	Néant	-	-

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

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

**4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE**

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

**DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT****1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie chimique
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

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

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

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

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

**4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE**

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

**DER : SCIENCES FONDAMENTALES****1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE**

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

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

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

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

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

**4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE**

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

**CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

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

## **Dédicaces**

### **A mon père Aboubacrine Abdoulaye MAIGA**

Papa je ne saurais te remercier pour l'amour et le courage durant ces années, infatigable travailleur au service de la famille, ta patience et ton dévouement pour la famille constituent un exemple pour tous. Tu m'as très vite appris à être responsable, mais le plus important c'est de m'avoir inscrit à l'école et de t'assurer que j'ai une formation de qualité ce qui m'a permis d'avancer dans la vie. J'ose espérer que je serais à la hauteur de tes attentes. Merci papa, tu as toujours aimé avoir un docteur et voilà un. Je prie Dieu pour une longue vie et une bonne santé, que je puisse longtemps profiter de tes conseils et ta confiance.

### **A ma mère Aissata KONTA**

Merci maman pour toute l'attention que tu m'as apporté durant cette étape de ma vie. Tu m'as soutenue, accompagné durant ce travail. Tu as toujours été une femme forte et battante, toujours prête à aider les autres. Tu t'es toujours sacrifiée pour qu'on avance. Une maman que tous les enfants rêveraient d'avoir. Une maman qui est toujours à l'écoute.

Puisse Allah te donner longue vie et une bonne santé pour jouir des fruits de ton labeur.

### **A mes frères et sœurs MAIGA**

Farimata, Kadidia, Ramata, Aminata, Sekou, Hamadou, Agaicha, Abdoulaye, Hadidiatou, Fatoumata, merci pour votre confiance et soutien, Que Dieu vous donne longue vie.

### **A mes cousins et cousines**

Abdoulaye, Mahamane, souleymane, Agaichatou, Aissata, Hadi, Fati, Mohamadou

### **A ma tante**

Safiatou Maiga

## **Remerciements**

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

Merci à Allah soubahana-watallah l'unique, le miséricordieux, le plus clément, le tout puissant.

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

Merci pour m'avoir guidé, protégé, et pour m'avoir donné la chance et aussi l'opportunité d'atteindre cet objectif.

Allah continue à nous assister, et nous guider sur le droit chemin Amen. Merci

### **A La Famille Maiga et Konta**

Mahamadou, Soumane, Salif, Hamadou, Mohamadou Aguisa, Nouhoum, Barou, Fatoumata Maiga.

### **A ma tante Mariam Sidibé**

Merci pour tes conseils et ton soutien durant toutes ces années, tu as toujours été une femme forte et battante que Dieu te donne longue vie et une bonne santé.

**A mes amis :** Zeina, Arkiétou, Assetou, Joséphine, Ousmane, Fayçal, Bintou, Aicha, korotoum Que Dieu réalise tous vos vœux.

### **A la pharmacie Fatoumata Sidibé :**

**Dr Aboubacar Richard** si la connaissance n'a pas de prix sachez que je vous serai toujours reconnaissante merci de m'avoir accueilli dans votre pharmacie et de m'avoir enseigné les principes du métier.

Au Dr Battji Ibrahim Cissé et à tout le personnel merci à vous, recevez ma profonde gratitude.

### **Au Dr Almoustapha I. MAIGA :**

Je ne saurais comment vous remercier pour votre patience compréhension et votre disponibilité. Merci pour les leçons de vie autant sur le métier que la vie au quotidien

### **A mes collègues internes du laboratoire du CHU Gabriel TOURE :**

Mohamadou cissé, Héli, Barry, Kodjo, Konaté, Zeina, merci pour ces moments agréables

### **A tout le personnel du laboratoire du CHU Gabriel Toure et SEREFO**

Merci également à **M. Youssouf TOURE** (major), **Amadou KEITA**, **Dièta**, **Mme COULIBALY**, **Mme KONE**, **Mme DIARRA**, **Mme KONE Ina**, **Mme SIDIBE** (actuel major), **Kadi**, **Adama**, **DIARRA**, **Sylla**, **Dr Namory**, **Dr Josué**, **Dr Dolo**, **Dr Tata** ,vous m'aviez initié, et vous m'aviez donné le goût de la recherche. Recevez l'expression de mes sentiments les plus distingués.

Par nos différences chacun d'entre vous m'a appris à travailler, à vivre et à avancer en équipe hétérogène. Je vous formule des vœux sincères de reconnaissance, de respect et d'encouragement. Aux Parents, frères, Sœurs, Amis(es) et connaissances, Docteurs et Professeurs cités ou pas, je viens à vous : aucun mot ni geste ne peut exprimer ma gratitude, juste merci.

**A notre Maître et Président du Jury**

**Professeur Ababacar I Maiga**

- ✓ **Professeur Titulaire de Toxicologie à la FAPH**
- ✓ **Vice Doyen de la FAPH**
- ✓ **Enseignant chercheur**
- ✓ **Ancien directeur adjoint de la direction de la pharmacie et du médicament**

**Honorable maître :**

Nous sommes honoré que vous ayez accepté la présidence du jury.

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

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

Que DIEU vous donne longue vie qu'on puisse longtemps profiter de votre savoir.

**A notre Maître et Juge**

**Professeur Alhassane BA**

- ✓ **Pharmacien des Forces Armées Maliennes (FAMa)**
- ✓ **Agrégé du Val-de-Grâce**
- ✓ **Titulaire d'un Doctorat (PhD) d'Aix-Marseille Université**
- ✓ **Directeur Général Adjoint du Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako.**

**Honorable maître,**

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

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

Vos conseils et remarques ont été d'une grande utilité à l'amélioration de ce travail.

Avec tout le respect et toutes les considérations, Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

**A notre Maître et juge**  
**Docteur Ibrehim Guindo**

- ✓ **Pharmacien Biologiste**
- ✓ **Chef du service Bactériologie-virologie de l'INRSP**
- ✓ **Responsable du laboratoire des IST/VIH de l'INRSP**
- ✓ **Maître-assistant de Bactériologie –Virologie à la FAPH**

**Honorable maître**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations.

Nous avons été touchés par votre simplicité et vos qualités intellectuelles qui font de vous un bon maître. Recevez ici l'expression de nos vifs remerciements et nos profond, respect.

**A notre Maître et Juge**

**Dr Moussa Y Dicko**

- ✓ **Spécialiste en hépato-gastro-entérologie**
- ✓ **Praticien hospitalier au CHU GABRIEL TOURE**
- ✓ **Secrétaire Général de la Société Malienne des maladies de l'Appareil Digestif**
- ✓ **Chargé de Recherche**

**Honorable maître,**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations.

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

Avec tout le respect et toutes les considérations, nous vous prions de bien vouloir recevoir nos humbles remerciements.

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

**Dr Almoustapha Issiaka MAIGA**

- ✓ **Responsable de l'unité d'épidémiologie moléculaire de résistance du VIH aux ARV du SEREFO**
- ✓ **Chef de Département de Biologie Médicale du CHU Gabriel Touré**
- ✓ **Secrétaire General, de l'Association Africaine de lutte contre la Résistance aux Antimicrobiens (AAARAM)**
- ✓ **Membre de plusieurs sociétés savantes internationales sur le VIH dans le monde**
- ✓ **Enseignant vacataire à la faculté de Pharmacie**
- ✓ **Charge de Recherche, CHU Gabriel Touré**

**Honorable maître,**

Nous sommes très honoré de vous avoir comme codirecteur et de pouvoir bénéficier de votre apport et conseil pour l'amélioration de ce travail.

Votre disponibilité, votre générosité, votre attention et votre modestie ne nous ont pas laissé indifférent, nous en somme touché.

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

**A notre Maître et Directeur de thèse**

**Professeur Daouda Kassoum MINTA**

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

**Honorable maître,**

C'est un privilège et un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Vos compétences professionnelles, vos qualités scientifiques et humaines, votre simplicité, votre amabilité, font de vous un maître unique.

Recevez cher maître avec tout le respect et toutes les considérations nos humbles remerciements,

## *Table de matières*

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	XX
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	XXI
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	XXII
<b>LISTE DES ANTIRETROVIRAUX</b> .....	XXIV
1.INTRODUCTION .....	1
2.OBJECTIFS .....	3
2.1.Objectif général .....	3
2.2.Objectifs spécifiques .....	3
3.GENERALITES .....	4
3.1.Virus de l’Immunodéficience Humaine (VIH) .....	4
3.1.1.Histoire, origine et définition : .....	4
3.1.2.Structure et organisation génomique des VIH .....	4
3.1.3.Variabilité génétique des VIH .....	6
3.1.4.Cycle de réplication .....	7
3.1.5.Stabilité physico-chimique .....	9
3.2.Classification .....	10
3.2.1.Classification de trois sous-familles .....	10
3.2.2.Classification en stade clinique .....	10
3.3.Epidémiologie .....	11
3.3.1.Données sur l’épidémie : .....	11
3.3.2.Mode de transmission : .....	12
3.4.Diagnostic biologiques au laboratoire .....	12
3.4.1. Diagnostic indirect .....	12
3.4.2. Diagnostic direct.....	13
3.4.2.1.Détection de l’antigène p24 .....	13
3.4.2.2.Isolement du VIH en culture de cellule .....	13
3.4.2.3.Détection des acides nucléiques viraux .....	14
3.4.2.4."Polymérase Chain Réaction" (PCR) ou Réaction de Polymérisation en Chaîne :.....	14
3.4.2.5.RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymérase Chain Réaction) .....	16
3.4.3. Séquençage de l’ADN .....	17
3.4.3.1.Objet de la bio-informatique .....	17
3.4.3.2.Analyse des séquences .....	17

3.5.Traitement et échecs aux antirétroviraux .....	18
3.5.1. Traitement .....	18
3.5.1.1.Définition des ARV.....	18
3.5.1.2.Objectifs du traitement antirétroviral .....	18
3.5.1.3.Obstacles .....	18
3.5.1.4.Différentes classes thérapeutiques.....	19
3.5.1.5.Nouvelles molécules antirétroviral.....	23
3.5.1.6.Stratégies de traitement antirétroviral .....	24
3.5.2. Echec thérapeutique .....	29
3.5.2.1.Echec clinique .....	29
3.5.2.2.Echec immunologique.....	29
3.5.2.3.Echec virologique.....	29
3.5.2.4.Observance.....	30
3.5.2.5.Résistance aux ARV .....	30
4.METHODOLOGIE .....	33
4.1.Cadre et lieu d'étude .....	33
4.2.Type et période d'étude.....	33
4.3.Population d'étude .....	33
4.4.Critères d'inclusion .....	33
4.5.Critères de non inclusion.....	33
4.6.Calcul de l'échantillonnage.....	34
4.7.Aspects Ethiques : .....	34
4.8.Méthodes utilisées.....	34
4.8.1.Technique Abbott HIV-1 Real Time TM.....	34
4.8.1.1.Principe .....	34
4.8.1.2.Organisation du local de la charge virale .....	35
4.8.1.3.Procédure de prélèvement de sang pour la charge virale .....	38
4.8.2.Procédure de la technique .....	39
4.8.3.Analyse des données .....	44
5.RESULTATS.....	45
6.COMMENTAIRES ET DISCUSSION .....	49
6.1.Limite de notre étude.....	49
6.2.Technique utilisée .....	49
6.3.Données démographiques et biologiques .....	49

6.4.Le traitement antirétroviral.....	50
6.5.Charge virale plasmatique:.....	51
7.CONCLUSION.....	53
8.RECOMMANDATIONS : .....	54
9.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	55

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 : Structure morphologique du VIH-1.....</b>	<b>6</b>
<b>Figure 2: Arbre phylogénétique des VIH.....</b>	<b>7</b>
<b>Figure 3 : Cycle de réplication des VIH.....</b>	<b>9</b>
<b>Figure 4 : Courbe de température par cycle pendant la PCR.....</b>	<b>15</b>
<b>Figure 5 : Représentation schématique des trois (03) étapes de la PCR.....</b>	<b>16</b>
<b>Figure 6: Amplification exponentiel : Nombre de copies par cycle pour 35 cycles.....</b>	<b>16</b>
<b>Figure 7 : Répartition de la charge viral en fonction d'âge.....</b>	<b>47</b>
<b>Figure 8: Répartition de la charge viral en fonction du taux lymphocyte TCD4.....</b>	<b>48</b>
<b>Figure 9: Répartition de la charge viral en fonction du sexe.....</b>	<b>48</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 : liste des molécules ARV commercialisées .....</b>	<b>22</b>
<b>Tableau 2 : Schémas thérapeutiques antirétroviraux de première intention préférés et alternatifs recommandée en 2019 par l’OMS.....</b>	<b>25</b>
<b>Tableau 3: Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS) .....</b>	<b>26</b>
<b>Tableau 4 : Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l’une des molécules du schéma préférentiel.....</b>	<b>27</b>
<b>Tableau 5: Schémas thérapeutiques antirétroviraux préférés et alternatifs deuxième intention recommandée par l’OMS en 2019 .....</b>	<b>28</b>
<b>Tableau 6: Répartition des patients en fonction de l’âge .....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau 7 : Répartition des patients en fonction du sexe .....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau 8 : Répartition des patients en fonction des charges virales plasmatiques .....</b>	<b>46</b>
<b>Tableau 9: Répartition des patients en fonction du taux de lymphocyte T CD4+ .....</b>	<b>46</b>
<b>Tableau 10: Répartition des patients en fonction de schéma thérapeutique .....</b>	<b>46</b>
<b>Tableau 11: Répartition des patients ayant une charge virale en fonction des ligne traitement.....</b>	<b>47</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- ADNc** : ADN complémentaire
- ARN** : Acide Ribonucléique
- ARV**: Antirétroviraux
- CD**: Cluster of Differentiation
- CDC**: Centers of Disease Control and prevention
- CCR5** : Chemoekine Receptor 5
- CESAC** : Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseils
- CV** : Charge Virale
- CSLS** : Cellule Sectorielle de Lutte contre le Sida
- CRF**: Circulating Recombinant Form
- CXCR4**: CXC Chemokine Receptor 4
- EDTA** : Ethylène Diamine Tétra Acétique
- EDS V** : Enquête Démographique et de Santé du Mali V
- ELISA** : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
- Env.** : Enveloppe
- FAPH** : Faculté de Pharmacie
- FMOS** : Faculté de Médecine et d'odontostomatologie
- Gag** : Group antigen
- Gp** : Glycoprotéine
- IMAARV** : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux
- INNTI** : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
- INTI** : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
- IP** : Inhibiteur de la protéase
- LTR** : Long Terminal Repeat
- NASBA**: Nucleic Acid Sequence Based Amplification
- OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**ONUSIDA** : Organisation des Nations-Unis contre le SIDA

**Pol** : Polymerase

**PV VIH** : Personnes vivant avec le Virus de l'Immunodéficience humaine

**RT-PCR** : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

**SIV** : Simian Immunodeficiency Virus

**TAR** : Traitement Antirétroviral

**TDR** : Test de Dépistage Rapide

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

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

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

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

## ***LISTE DES ANTIRETROVIRAUX***

**3TC** : Lamivudine

**ABC** : Abacavir

**ATV** : Atazanavir

**AZT** : Zidovudine

**d4T**: Stavudine

**DdI**: Didanosine

**DRV** : Darunavir

**DTG** : Dolutegravir

**EFV** : Efavirenz

**ETV** : Étravirine

**Fos APV** : Fosamprénavir

**FTC** : Emtricitabine

**IDV** : Indanavir

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

**MRV** : Maraviroc

**NFV** : Nelfinavir

**NVP** : Nevirapine

**RAL**: Raltegravir

**RPV**: Rilpivirine

**RTG**: Raltegravir

**SQV** : Saquinavir

**T20** : Enfuvirtide

**TDF** : Ténofovir

**TPV** : Tipranavir

## 1. INTRODUCTION

Le virus de l'immunodéficience humaine est un virus à ARN dont deux types sont actuellement connus, ce sont le VIH1 et le VIH2.

Ce virus appartient au sous-groupe des Lentivirus et à la famille des Rétrovirus. Le VIH-1 a été isolé pour la première fois en 1983 par François Barre-Sinoussi à l'Institut Pasteur de Paris(1).

L'infection par le VIH est actuellement un problème de santé publique dans tous les pays du monde.

Selon le rapport de l'ONUSIDA, le nombre total des personnes vivant avec le VIH a atteint son plus haut niveau. On estime que 37,9 millions de personnes vivaient avec le VIH et Soixante-dix-neuf pour-cent (79%) de toutes les personnes vivants avec le VIH connaissaient leur statut VIH en 2018 et le nombre d'adultes infectés est de 36,2 millions et 1,7 million d'enfants infectés. En 2018, 1,7 million des personnes étaient nouvellement infectées par le VIH contre 2,9 million en 1997 et 23,3million de personnes vivant avec le VIH avaient accès au traitement antirétroviral, soit une augmentation de 2.3 million depuis 2016 et de 7,7 million en 2010. 62% des adultes vivant avec le VIH avaient eu accès au traitement. Les décès liés au sida étaient réduits de plus de 56% depuis le pic de 2004(2).

En 2018,770000 personnes sont décédées de maladies liées au sida dans le monde contre 1,7 million en 2004 et 1,2 millions en 2010 (2).

En 2016 au Mali 110000 personne sont attient par le VIH, 5900 nouvelles infections à VIH et 6100 décès liés au sida, Il y avait 42078 personnes infectées par le VIH qui avaient accès au traitement (3).

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir durablement la charge virale (CV) indétectable afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Au Mali, l'Initiative malienne d'Accès aux Antirétroviraux (IMAARV) a considérablement amélioré la vie des personnes vivants avec le VIH grâce à l'élargissement de l'accès aux molécules ARV.

Ainsi le régime de première intention comprend : 2 Inhibiteurs Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse + 1 Inhibiteur Non Nucléotidique de la Transcriptase Inverse ou 1 Inhibiteur de la Protéase dans certains cas.

Le schéma de 2<sup>ème</sup> ligne doit inclure au moins 2 nouvelles molécules dont une issue d'une famille différente des familles utilisées en 1<sup>ère</sup> ligne. La lamivudine (3TC) doit être toujours maintenue en 2<sup>ème</sup> ligne.

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1<sup>ère</sup> ligne, le schéma préférentiel de 2<sup>ème</sup> ligne suivant est recommandé: 2INTI+1IP(4).

L'échec virologique est défini par :

- Non réponse au traitement: Réduction de la Charge virale plasmatique < 1 log un mois après l'initiation du traitement.
- Echec primaire: Persistance d'une charge virale plasmatique détectable (>50 copies) 6 mois après l'instauration du 1er traitement.
- Echec secondaire: Rebond de la charge virale plasmatique > 50 copies après une période de succès virologique(5).

Au Mali, l'échec virologique est défini comme étant l'impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après six mois de traitement bien conduit. Il est caractérisé par une charge virale plasmatique supérieure à 1000 copies/ml après vérification de l'observance(6).

La numération des CD4 égale ou inférieure à 200 copies/mm<sup>3</sup> suivant un échec clinique ou persistance d'une numération de CD4 inférieure à 100 cellules/mm<sup>3</sup>.

Si la charge virale n'est pas disponible en routine le diagnostic d'échec thérapeutique doit reposer sur un suivi de la numération des CD4 et quand c'est possible, une mesure ciblée de la charge virale pour confirmer l'échec virologique. La mesure de la charge virale permet de comprendre, de contrôler et de se motiver pour observer leur traitement et expliquer les implications d'une charge virale détectable ou indétectable(7).

Si des travaux antérieurs ont démontré l'efficacité des molécules antirétrovirales disponibles, il n'en demeure pas moins que des échecs surviennent après des années de traitement d'où l'intérêt de ce travail qui a pour but d'évaluer la prévalence de l'échec virologique des patients infectés par les VIH-1 sous ARV au CHU GABRIEL TOURE.

## **2. OBJECTIFS :**

### **2.1.Objectif général :**

Evaluer la prévalence de l'échec virologique des patients adultes infectés par le VIH-1 sous traitements ARV au CHU GABRIEL TOURE.

### **2.2.Objectifs spécifiques :**

- ✚ Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients
- ✚ Déterminer la prévalence de l'échec virologique chez les patients VIH-1 sous traitements
- ✚ Déterminer la prévalence de l'échec en fonction des lignes thérapeutiques
- ✚ Evaluer le dernier 90% de l'ONUSIDA au CHU GABRIEL TOURE

### **3. GENERALITES**

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

##### **3.1.1. Histoire, origine et définition :**

Le Virus de l'immunodéficience Humaine (VIH) appartient à la famille des Rétrovirus, définie principalement par son mode de répllication : le génome, constitué d'ARN, est transcrit en ADN grâce à la transcriptase inverse (TI) d'origine virale.

La première définition de l'infection à VIH/SIDA fut établie en 1982 par le CDC(8). Le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquis) est une maladie infectieuse d'origine virale causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) se traduisant par un déficit majeur de l'immunité à condition qu'il n'y ait pas d'autres causes physiologiques, pathologiques ou thérapeutiques d'immunodéficience(9).

Les infections à VIH dérivent de l'introduction chez l'homme de rétrovirus simiens appelés SIV pour simien immunodéficience virus. Ces animaux sont chassés et utilisés comme animaux de compagnies et le passage à l'homme peut s'expliquer par des blessures ou des morsures(10).

On connaît actuellement plus de 18 espèces de singes infectés par ces SIV, mais chez aucune d'entre elles, ces virus n'apparaissent pathogènes(10).

C'est en 1981 que M. Gottlieb, à Los Angeles, est amené à observer une pneumonie à Pneumocystose jiroveci chez un sujet masculin jeune sans antécédents médicaux notables et présentant un effondrement d'une sous population lymphocytaire jouant un rôle majeur dans l'orchestration des défenses immunitaires : les lymphocytes T porteurs du récepteur CD4, lymphocytes T CD4. Après que l'hypothèse physiopathologique (toxicité du nitrite d'amyle pour les LTCD4) ait été rapidement balayée par les événements, l'hypothèse d'un agent infectieux transmissible par le sang et les relations sexuelles, va faire son chemin. Et c'est en 1983 dans le laboratoire de L. Montagnier à l'Institut Pasteur de Paris que va être isolé pour la première fois le virus responsable du SIDA par Françoise Barré-Sinoussi. En 1986, la même équipe isolait chez deux malades portugais hospitalisés à Lisbonne après un long séjour en Guinée Biseau, et présentant un SIDA, un virus apparenté au VIH-1 mais différent au niveau de ses protéines de surface : HIV-2 ou VIH-2(1)

##### **3.1.2. Structure et organisation génomique des VIH :**

Le VIH-1 est un virus à ARN, de 90 à 120 nm de diamètre, composé de 2 molécules d'ARN reliées entre elles par leur extrémité 5` covalente; ce sont des particules sphériques

enveloppées de type D. Le génome du VIH consiste en un peu moins de 9700 nucléotides et est par conséquent 100 000 fois plus petit que le génome humain.

Il comporte trois gènes principaux : gag, Pol et env, et six gènes accessoires vif, nef, vpr, tat, rev et vpu.

A chaque extrémité du génome se trouve des séquences répétées LTR.

- Le gène gag code pour les protéines de la nucléocapside synthétise un précurseur intracellulaire de 55kDa qui sera clivé par une enzyme pour donner :

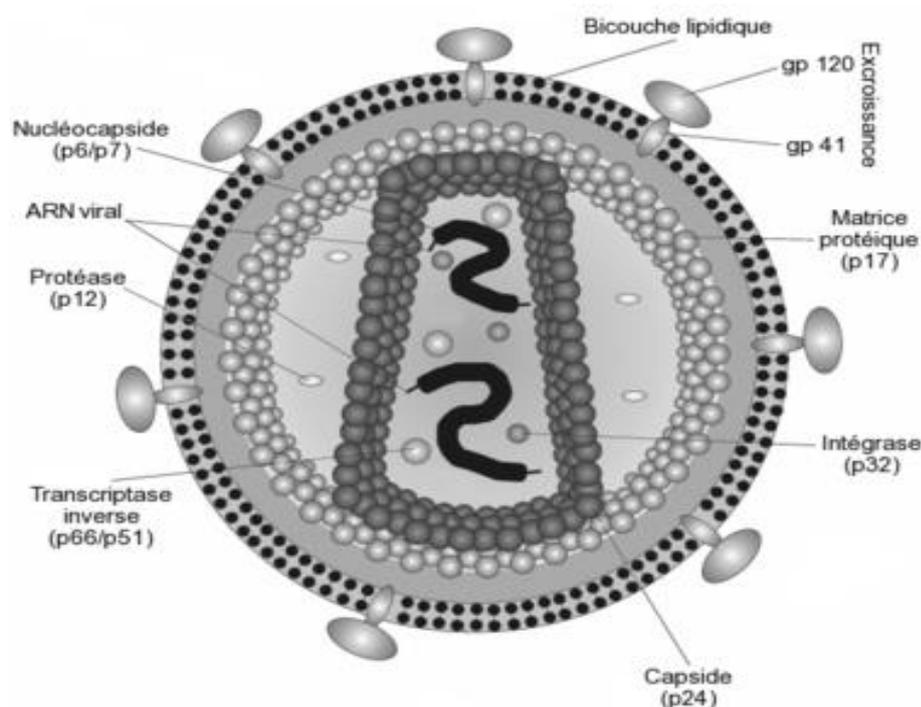
P24 (PM 24000), protéine majeure de la capsid

P17 (PM 17000), phosphoprotéine N-terminal, protéine de la matrice

P15 (PM 15000), nucléoprotéine N-terminal

- Le gène pol code pour les trois enzymes : La Protéase indispensable au clivage du précurseur gag p55,

- Le gène env. (enveloppe) code pour les glycoprotéines de l'enveloppe synthétise un précurseur glycolyse intracellulaire de 160kDa qui sera clivé par d'autres enzymes pour donner : GPSU gp120 (superficielle) et GPTM gp41 (transmembranaire). Les LTR (Long Terminal Répétas), sont des longues répétitions terminales des régions qui se trouvent à chaque extrémité du génome du VIH. Elles sont essentielles pour l'intégration du provirus dans un chromosome hôte(10).



**Figure 1 : Structure morphologique du VIH-1(11)**

### 3.1.3. Variabilité génétique des VIH :

Le VIH est un virus qui a une très importante variabilité génétique et présente ainsi une très grande diversité. Deux sous-types du VIH ont été découverts :

- **VIH-1, le plus présent dans le monde**
- **VIH-2 moins contagieux que le VIH-1. Il sévit principalement en Afrique de l'ouest**

Sur la base de la distance génétique entre les VIH-1 retrouvés chez les patients ; on a une classification en quatre groupes distincts tel que : M (« Main »), O (« Outlier »), N (« non-M, non O ») et P.

Le groupe P est un nouveau variant VIH-1 identifié récemment chez une femme Camerounaise.

Le groupe M (Majoritaire), regroupe 11 sous-types (A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J et K) dont le sous-type majoritaire est le C qui représente plus de 50% des infections dans le monde.

La répartition géographique de ces sous-types est variable. Récemment 03 sous-types du groupe M (A3, A4 et A5) ont été identifiés. Les groupes O et N, beaucoup plus rares, sont retrouvés principalement au Cameroun avec une prévalence de 2 à 5 %.

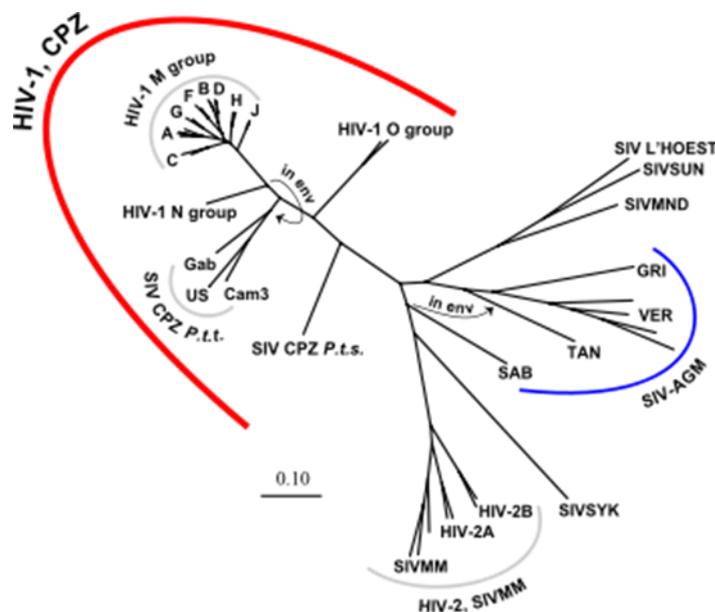
Dans le cas de coïnfection par plusieurs types de VIH-1, des phénomènes de recombinaisons entre les virus distincts permettent l'émergence de virus recombinants, les « Circulation Recombinant Form » (CRF), composant de véritables mosaïques des différents sous-types(12).

Les trois premiers groupes [les M, o et N] sont proches du VIS infectant le chimpanzé et correspondraient chacun a une transmission indépendante du chimpanzé a l'homme. Le dernier groupe p cependant est fortement apparent au VIS infectant le gorille.

Le groupe M prédomine largement avec plus de 40 millions de personnes contaminées, contre un peu plus de 500 pour le groupe O et seulement 7 pour le groupe N.

Non seulement le groupe M est de loin le groupe le plus important en nombre de personne contaminées , mais il est également le plus répandu de par le monde en étant présent sur tous les continents alors que les autres groupes sont uniquement présents en Afrique centrale.

La variabilité des VIH a de nombreuses conséquences dont la plus importante est la difficulté à développer un vaccin préventif, qui n'est pas non plus sans conséquences sur la physiopathologie de la maladie et sur la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH1 de sous type non B(12).



**Figure 2: Arbre phylogénétique des VIH(13).**

### 3.1.4. Cycle de réplication :

Cibles des molécules antirétrovirales, les principales étapes du cycle réplcatif du VIH sont communes aux Rétrovirus.

Le virus entre en contact avec le récepteur CD4 via sa glycoprotéine gp120, qui va subir certaines modifications lui permettant de se fixer à un corécepteur (CCR5 ou CXCR4). Cette fixation dévoile la gp41, permettant ainsi la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Jusqu'il y a peu de temps, il était acquis que la transcription inverse de l'ARN viral n'avait lieu qu'après la décapsidation(14).

Or, des études ont montré que cette étape pouvait avoir lieu également dans la capsid, présente dans le cytoplasme.

L'ARN génomique y est ainsi rétro-transcrit en ADN par la TI.

L'ADN migre ensuite dans le noyau sous forme de complexe de pre-intégration pour être intégré dans le génome de la cellule hôte sous forme pro virale grâce à l'intégrase. L'ADN pro viral reste ensuite soit à l'état latent, soit est transcrit en ARN par la machinerie cellulaire.

Les ARN produits sont destinés à plusieurs étapes : certains serviront de matériel génétique pour les nouveaux virions, d'autres seront traduits en poly protéines, en ayant subi une étape d'épissage au préalable ou non. Les poly protéines produites vont subir certaines modifications ; la gp160 est clivée par une protéase cellulaire en gp120 et gp41, protéines qui vont ensuite migrer vers la membrane cellulaire. Le précurseur gag et gag-Pol vont ensuite être clivés par la protéase virale, qui se sera auto-clivée de gag-Pol au préalable. Tous ces éléments vont ensuite se rapprocher de la membrane cellulaire pour être empaquetés. Le virion ainsi formé, après bourgeonnement, entre dans un processus de maturation grâce à la protéase pour aboutir à un virus mature dont la capsid est définitivement assemblée(14).

## Cycle réplcatif des HIV

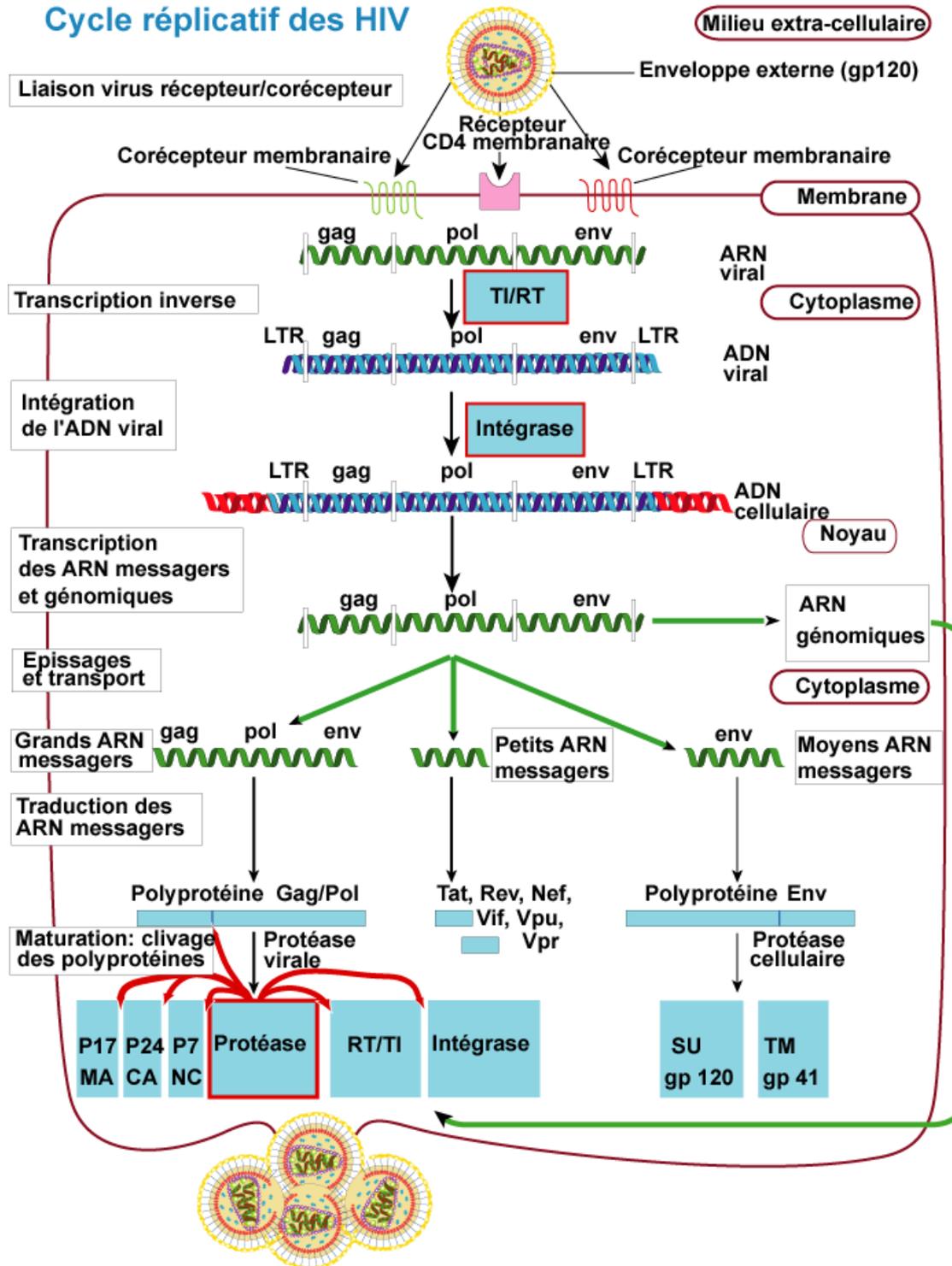


Figure 3 : Cycle de réplcation des VIH(10)

### 3.1.5. Stabilité physico-chimique :

Le VIH étant un virus enveloppé, il est sensible aux solvants des lipides et aux détergents.

Il ne résiste pas à la chaleur puisqu'il est inactivé à 56°C pendant 30 minutes et également par traitement pendant 5 minutes à hypochlorite de sodium à 0,2%, l'éthanol à 70 %, le glutaral-déhyde à 0,2 %.

### **3.2. Classification :**

#### **3.2.1. Classification de trois sous-familles :**

La famille des rétrovirus, qui recouvre en fait toute particule virale possédant un génome à ARN monocaténaire et une transcriptase inverse, est classée selon des critères morphologiques ou pathologiques. Selon la pathogénie des rétrovirus on distingue trois sous-familles :

-Les **ONCOVIRUS** à ARN sont les rétrovirus les plus répandus. Il s'agit d'oncovirus capables de transformer les lymphocytes TCD4+ in vitro. Ces virus sont associés à des tumeurs et à des leucémies. On distingue : Les HTLV (Human T-Cell Leukemia Virus), identifiés à la fin des années 1970 chez des malades atteints de leucémie T ou d'un lymphome cutané (HTLV-1), puis chez un patient présentant une leucémie à tricholeucocytes (HTLV-2).

Récemment, deux nouveaux membres de la famille HTLV, désignés HTLV-3 et HTLV-4, ont été identifiés au Cameroun(15).

- Les **LENTIVIRUS** sont des virus qui provoquent des maladies à évolution latente (pneumonies, désordres neurologiques) et qui sont cytopathogènes en culture(16).

Les HIV, ou VIH en français, agents responsables du SIDA, font partir de cette sous-famille. Deux types de virus ont été identifiés à ce jour : le VIH-1, le plus répandu sur l'ensemble des continents, et le VIH-2, présent surtout en Afrique de l'Ouest(17).

-Les **SPUMAVIRUS** sont des virus identifiés chez de nombreux mammifères, mais ils ne sont associés à aucune maladie connue chez l'homme et chez l'animal(18).

#### **3.2.2. Classification en stade clinique**

Selon OMS 2018

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

- Patient asymptomatique
- Adénopathies persistantes généralisées

##### **Stade clinique 2, défini par :**

- Perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel

- Manifestations cutané muqueuses mineures (dermite séborrhéique, ulcérations buccales récurrentes).
- Zona au cours des 5 dernières années.
- Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures.

**Stade clinique 3, défini par :**

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

**Stade clinique 4, défini par :**

- Pneumocystose.
- Toxoplasmose cérébrale.
- Maladie de Kaposi.
- Lymphome.
- Mycobactéries atypique généralisée, et plus généralement toute affection grave apparaissant chez un patient infecté par le VIH, ayant une baisse importante de son immunité (taux de CD4 inférieur à 350/mm<sup>3</sup>).

### **3.3. Epidémiologie**

#### **3.3.1. Données sur l'épidémie :**

A l'échelle mondiale, 37,9 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2018 ; la majorité étant en Afrique sub-Saharienne. La même année, 770000 million de décès liée au SIDA ont été recensés. L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions les plus gravement touchées avec près d'un adulte sur vingt (4,9%) vivant avec le VIH, ce qui représente 2/3 des nouvelles contaminations. La prévalence régionale de l'infection à VIH est plus élevée en Afrique subsaharienne qu'en Asie. Mais environ 5,1 millions de personnes vivent avec le virus dans l'ensemble de l'Asie du Sud, du Sud-est et de l'Est. Après l'Afrique subsaharienne, les régions les plus fortement touchées sont les Caraïbes, l'Europe de l'Est et l'Asie centrale.

A l'échelle mondiale, le nombre de nouvelles infections 1,7 millions des personnes ont été infectées par le VIH en 2018(2).

Depuis 2010 les nouvelles infections par le VIH chez les adultes ont diminué d'environ 11% passant de 1,9 millions à 1,7 millions en 2017. A la même année, 940000 millions de décès dus au SIDA ont été enregistrés dans le monde entier(19).

En 2016 le mali estime 5900 nouvelles infections à VIH et 6100 décès liés au sida, il y avait 110000 personnes infectée par le VIH(3).

### **3.3.2. Mode de transmission :**

Trois principaux modes de transmission sont actuellement responsables de l'expansion de l'épidémie du VIH :

#### **La transmission par voie sexuelle :**

Quatre-vingt pour cent des infections dans le monde ont été acquises lors de rapports sexuels non protégés, hétérosexuels pour 70% d'entre eux, et homosexuels entre hommes pour 5 à 10%. La transmission sexuelle de l'infection à VIH se fait par les muqueuses, muqueuses du vagin, du pénis, du rectum ou de la bouche, en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus

#### **La transmission de la mère à l'enfant :**

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à des moments différents, in utero dans les semaines précédentes l'accouchement dans 2/3 des cas, ou pendant l'allaitement.

#### **Transmission par voie sanguine :**

Ce mode de transmission concerne principalement trois groupes de population: Les usagers de la drogue par voie intraveineuse, les hémophiles et les autres malades ayant reçu une transfusion de sang ou des dérivés du sang(10).

### **3.4.Diagnostic biologiques au laboratoire :**

Le diagnostic de l'infection VIH est fondé sur une méthode sérologique indirecte c'est-à-dire sur la détection des anticorps, et reste dans la majorité des cas l'approche diagnostic la plus pertinente et la plus accessible. La mise en évidence du virus par la méthode directe se fait par extraction et RT-PCR de l'ARN viral plasmatique.

#### **3.4.1. Diagnostic indirect (20):**

##### **Dépistage**

Les tests de dépistage de l'infection par les VIH reposent, d'une part, sur la mise en évidence des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 par méthode immuno-enzymatique de type ELISA ou par test rapide, et, d'autre part, sur la mise en évidence couplée des anticorps anti-VIH1 et VIH-2 et l'antigène p24 du VIH-1 grâce aux trousse ELISA dites « combinées ».

Si le sérum et le plasma restent les liquides biologiques utilisés en priorité pour des questions de qualité, d'autres matrices biologiques telles que le sang total capillaire, les urines ou la salive ont été proposées.

### **Confirmation**

La technique de référence utilisant des tests sérologiques de confirmation est le Western-blot, où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose. La présence d'anticorps contre une protéine donnée est révélée par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la position de la protéine sous la forme d'une bande colorée.

Des tests comparables au western-blot, fabriqués à partir de protéines recombinantes et de peptides de synthèse déposés en bandes séparées sur un support, sont agréés comme réactifs de confirmation. Leur sensibilité est un peu supérieure à celle des Western-blot mais des informations qu'ils apportent sont moins fines.

### **3.4.2. Diagnostic direct(20)**

#### **3.4.2.1. Détection de l'antigène p24 :**

Les méthodes ELISA commercialisées détectent essentiellement la protéine p24 du VIH-1, même si des réactivités croisées avec la p26 du VIH-2 sont parfois observées. La positivité de la réaction doit être confirmée par un test de neutralisation de l'antigène et permet ainsi d'exclure un possible faux positif. La recherche isolée de l'antigène p24 dans le sérum est aujourd'hui pratiquée en cas de suspicion de primo-infection et lors de la qualification des donneurs d'organes, de tissus et de cellules. Comme indiqué plus haut, la recherche de l'antigène p24 est associée à celle des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 dans les tests ELISA combinés.

#### **3.4.2.2. Isolement du VIH en culture de cellule :**

L'isolement viral se fait à partir de cellules mononuclées sanguines ou du plasma du sujet infecté grâce à l'adjonction de cellules mononuclées de donneurs sains qui servent de support pour la multiplication virale. Une variante particulière est fondée sur la purification des cellules CD4+ du sujet infecté et leur activation avant Co culture : cette approche permet de détecter le virus qui constituerait les cellules réservoirs de l'infection VIH [33]. Dans tous les cas, la multiplication virale est détectée par l'apparition de l'antigène p24 et/ou d'une activité enzymatique de transcriptase inverse dans le milieu de culture. La culture cellulaire est entretenue et étudiée pendant plusieurs semaines.

Le VIH-2 est isolé par une procédure identique et détecté par son activité transcriptase inverse ; du fait des réactions croisées, il est souvent détecté par les techniques ELISA de mise en évidence de l'antigène p24 du VIH-1.

#### **3.4.2.3. Détection des acides nucléiques viraux :**

L'amplification génique (PCR ou amplification multienzymatique de type NASA) permet de détecter l'ADN pro viral intégré dans l'ADN cellulaire et, après une étape supplémentaire de transcriptase inverse, l'ARN génomique contenu dans les particules virales. Cette technique est intrinsèquement plus sensible que l'isolement viral et, effectuée dans les meilleures conditions, cette approche moléculaire présente l'avantage d'être bien adaptée à l'étude de prélèvements congelés pour lesquels l'isolement viral est plus difficile ainsi que d'être rapide et automatisable.

#### **3.4.2.4. "Polymerase Chain Reaction" (PCR) ou Réaction de Polymérisation en Chaîne :**

Mise au point en 1983 par Kary Mullis, la PCR est une technique de biologie moléculaire qui permet de repérer un fragment d'ADN ou de gène précis, même présent en quantité infime dans un mélange, puis de l'amplifier exponentiellement. Les réactifs nécessaires à la réalisation d'une réaction de PCR sont : L'ADN généralement sous forme de double brin contenant le fragment à amplifier ;

Deux amorces sens et anti-sens qui sont de petits brins d'ADN (d'environ 20 bases) appelés oligonucléotides.

Ils sont capables de hybrider de façon spécifique, grâce à la complémentarité des bases sur le brin d'ADN ou sur son brin complémentaire ;

Une enzyme, l'ADN Polymérase qui est une ADN polymérase thermorésistante extraite de la bactérie *Thermos aquaticus*.

La température optimale d'action de la Taq est de 72° et elle est capable de résister à des passages successifs à 95°, ce qui permet l'automatisation de la procédure.

Quatre nucléotides : dGTP, dATP, dTTP, dCTP, appelés globalement dNTPs qui sont des éléments de base utilisés par la Taq polymérase pour synthétiser les brins d'ADN complémentaires ;

Le  $MnCl_2$  permet une meilleure dissociation de l'ADN double brin et fidélise l'action de la polymérase(21).

#### **• Principe de la PCR**

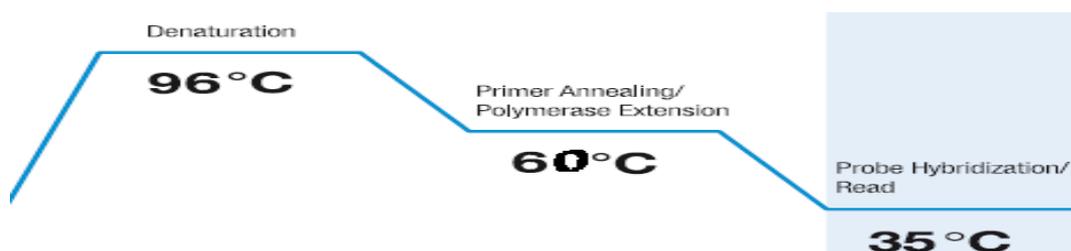
La PCR est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser le brin complémentaire d'un ADN servant de matrice. Pour initier le processus, un segment d'acide nucléique doit s'y

associer afin de servir d'amorce. Cette amorce (ou primer), de séquence complémentaire à celle du brin à amplifier, est un oligonucléotide synthétique d'une longueur de 17 à 30 bases. Son association à l'ADN aboutissant ainsi à la synthèse d'un ADN double brin. La PCR consiste en une succession cyclique de trois étapes. Le milieu tamponné comprend tous les éléments indispensables : le précurseur tri nucléotidiques (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), le cation  $Mg^{2+}$  indispensable au bon fonctionnement de l'enzyme et à l'incorporation correcte des précurseurs, l'ADN polymérase et les amorces. A ce milieu, est ajouté l'ADN extrait du milieu biologique à étudier(22).

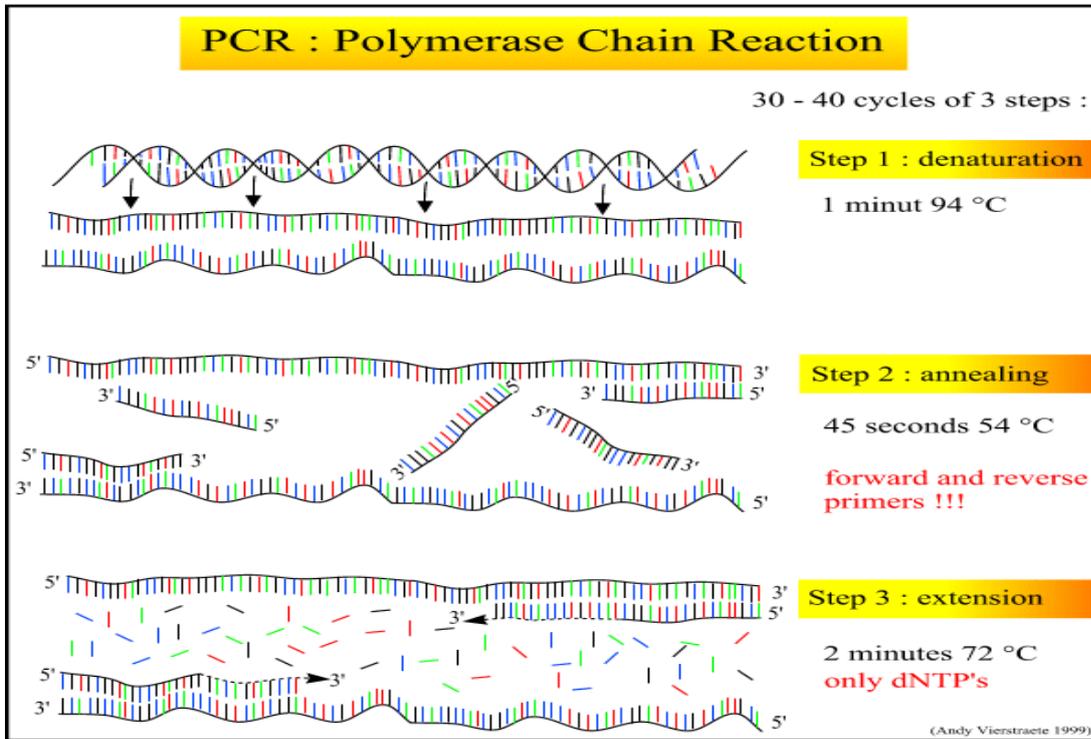
- **Réaction de PCR**

Une réaction de PCR correspond à la succession d'une trentaine de cycles comportant chacun 3 étapes :

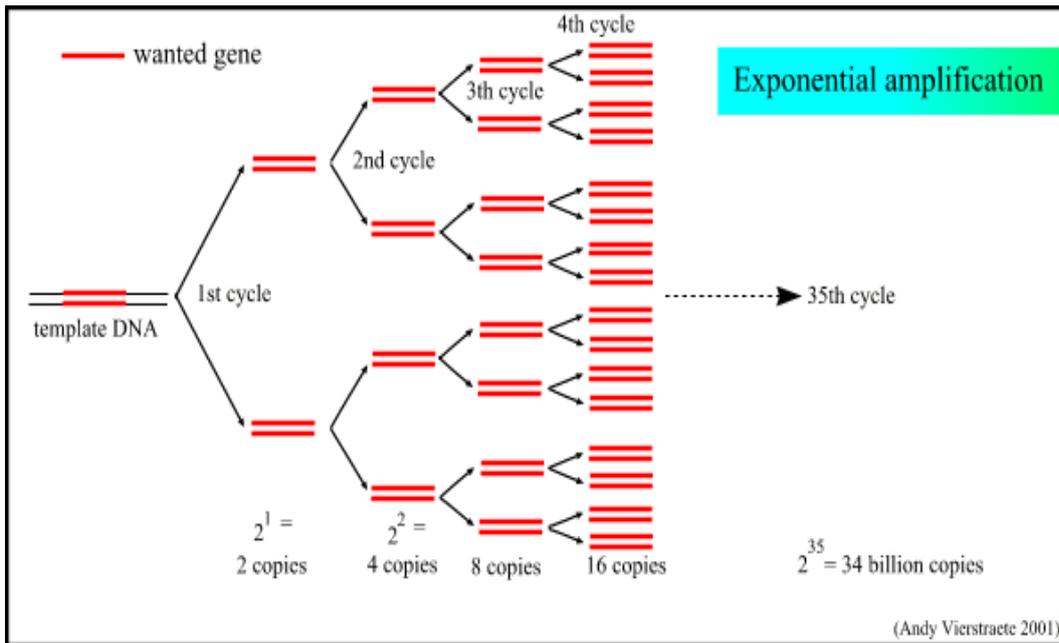
- Dénaturation de l'ADN (94-95°): les doubles brins d'ADN se séparent
- Hybridation ou annelage des amorces (55-57°):les amorces reconnaissent leur séquence complémentaire et hybrident chacune sur leur brin respectif.
- Elongation ou extension des amorces (72°): la Taq Polymérase permet d'ajouter des nucléotides aux amorces hybridées, dans le sens 5''-3''(21).



**Figure 4 : Courbe de température par cycle pendant la PCR(21)**



**Figure 5 : Représentation schématique des trois (03) étapes de la PCR(21)**



**Figure 6: Amplification exponentiel : Nombre de copies par cycle pour 35 cycles(21).**

**3.4.2.5.RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymérase Chain Réaction):**

La PCR est une technique qui amplifie l'ADN. Par conséquent, pour étudier l'ARN par PCR, il faut passer par une étape intermédiaire, la transcription inverse ou reverse transcription (RT), qui transforme l'ARN en son ADN complémentaire (ADNc).

On peut alors réaliser une PCR. Une enzyme, la transcriptase inverse, qui est une ADN polymérase ARN-dépendante, transforme l'ARN en son ADNc. Cet ADNc pourra être amplifié par la technique de PCR déjà décrite. Pour agir, cette enzyme a besoin, de la même manière que l'ADN polymérase, d'une amorce(23).

Le domaine d'application de la RT-PCR pour le diagnostic clinique comprend l'étude de la charge virale des virus à ARN, l'analyse du produit de l'expression des gènes(24).

### **3.4.3. Séquençage de l'ADN :**

#### **✓ Principe :**

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre des nucléotides sur la molécule d'ADN. C'est le niveau de résolution le plus élevé pour rechercher la présence de mutations ponctuelles dans un gène. La méthode utilisée aujourd'hui, proposée par F. Sanger en 1977 (prix Nobel de chimie en 1980), repose sur l'utilisation de nucléotides particuliers appelés didésoxynucléotides, qui bloquent la synthèse d'ADN par les ADN polymérases après leur incorporation. Ce blocage est dû à l'impossibilité qu'ont ces nucléotides de former une liaison phosphodiester avec un autre nucléotide en raison de l'absence du groupement hydroxyle sur le carbone 3'. Depuis 1977, la méthode a considérablement évolué grâce à la mise au point de séquenceurs automatiques et de marquages des nucléotides à l'aide de fluorochromes. Elle est devenue aujourd'hui une technique rapide et fiable utilisée fréquemment dans le diagnostic de certaines maladies héréditaires mais, reste néanmoins coûteuse et réservée à certains gènes en nombre limités et de petites tailles

#### **3.4.3.1. Objet de la bio-informatique:**

La bio-informatique est une discipline basée sur les acquis de la biologie, des mathématiques, et de l'informatique. Elle consiste en l'ensemble des méthodes et programmes pour gérer, organiser, comparer, analyser, explorer, l'information génique et génomique stockée dans les bases de données dans le but de prédire et produire de nouvelles connaissances et de développer aussi de nouveaux concepts(25).

#### **3.4.3.2. Analyse des séquences :**

L'analyse bio-informatique fondamentale et principale réalisée sur les séquences d'ADN est l'alignement. Il s'agit de comparer des séquences grâce à des algorithmes.

L'objet d'un alignement de séquences est en général pour :

- Quantifier et localiser la similarité

- Trouver la meilleure mise en correspondance des résidus qui conservent l'ordre des séquences. (Score de l'alignement)

- Prendre en compte des mutations ponctuelles qui se résument en trois événements majeurs : Insertion, Délétion et Substitution. 3analyse bio-informatique fondamentale et principale réalisée sur les séquences d'ADN est l'alignement. Il s'agit de comparer des séquences grâce à des algorithmes.

### **3.5. Traitement et échecs aux antirétroviraux :**

#### **3.5.1. Traitement :**

##### **3.5.1.1. Définition des ARV**

Un antirétroviral (ARV) est une classe de médicaments utilisée pour le traitement des infections liées aux rétrovirus. Il s'agit de médicaments essentiellement virostatiques (actif sur VIH-1 et VIH-2) qui agissent au niveau des trois enzymes et des protéines cibles nécessaires à l'entrée et à la réplication du VIH dans la cellule.

##### **3.5.1.2. Objectifs du traitement antirétroviral (26)**

A titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral (ARV) est d'empêcher la progression vers le sida et le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>. Dans la Collaboration Européenne de cohortes COHERE, la mortalité des hommes ayant un nombre de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale. Pour atteindre ce but et diminuer les effets pathogènes du VIH, le traitement ARV doit rendre la charge virale plasmatique (CV) indétectable (<50 copies/ml), ce qui maximalise la restauration immunitaire, minimalise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.

Si l'efficacité immune virologique est l'objectif principal du traitement ARV, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, clinique et biologique, à court, moyen et long termes ;
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;
- la diminution du risque de transmission du VIH.

##### **3.5.1.3. Obstacles**

Les avancées thérapeutiques ne doivent, cependant, laisser place aux triomphalismes car les raisons suivantes peuvent constituer des obstacles : une minorité de patients infectés par le VIH dans le monde entier à accès aux antirétroviraux.

En Afrique subsaharienne, seulement 30% des personnes ayant besoin d'ARV en bénéficient réellement.

- les difficultés d'accès aux soins (précarité sociale, désorganisation des structures sanitaires, contexte psychologique...), concernent un nombre significatif de patients,
- les contraintes de traitement au long cours sont réelles
- les phénomènes de résistance acquise aux antirétroviraux actuellement disponibles surviennent chez un nombre croissant de patients,
- les complications métaboliques (syndrome lypodystrophique, anomalies glucidolipidiques) laissent présager une incidence accrue de complications vasculaires à moyen ou à long terme.

#### **3.5.1.4. Différentes classes thérapeutiques**

Appartenant à six classes d'ARV, plus d'une vingtaine (20) de molécules sont disponibles actuellement.

##### **✓ Les inhibiteurs de la transcriptase inverse**

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

Les INTI (ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pro-médicaments qui doivent être tri-phosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils subissent une activation en nucléoside triphosphate par les kinases cellulaires. Les formes triphosphates (et diphosphate pour le Ténofovir) possèdent une forte affinité pour la transcriptase inverse du virus VIH-1 et entrent en compétition avec les désoxynucléosides triphosphates naturels. Ils sont donc incorporés préférentiellement dans la chaîne de l'ADN en croissance causant une terminaison précoce de celle-ci (en raison du manque 3'-hydroxyl pour former le lien phosphodiester entre nucléotides). Le groupe OH 3' libre est nécessaire pour former une liaison avec le prochain nucléotide de la chaîne nucléotide en formation. Une fois phosphorylée, ces analogues trompent la transcriptase inverse en la faisant incorporer dans la chaîne de nucléotides en formation où ils servent de terminateur de chaîne (27).

Les analogues nucléotidiques sont à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases précliniques de leur développement. Cette toxicité à une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances poly viscérales par

acidose lactique, parfois fatales. Des rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse (28).

### **Les inhibiteurs non nucléotidiques de la Transcriptase inverse (INNTI)**

Ces sont des composés de structure chimique complètement différentes de celles des nucléosides normaux. Ce sont des inhibiteurs non compétitifs allostériques.

Les INNTI occupent une poche hydrophobe voisine du site ADN-polymérase. Leur complexation modifie la géométrie de l'enzyme, ce qui diminue considérablement son efficacité catalytique. Cela provoque un changement de conformation du site actif en déplaçant les résidus d'aspartate catalytiques (en relation avec le site de liaison) de la polymérase de telle façon qu'il ne peut plus se lier à un substrat nucléotide, rendant ainsi l'enzyme inactif (29).

Contrairement aux INTI, les INNTI n'ont pas besoin d'une activation cellulaire puisqu'ils n'ont pas besoin de phosphorylation pour être actifs. Par conséquent, ces molécules ont un potentiel plus élevé que les INTI et inhibent la transcriptase inverse du VIH-1 de façon irréversible mais pas celle du VIH-1 de groupe O et du VIH-2.

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

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour protéase inhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes gag et pol codant les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et incapables d'infecter de nouvelles cellules. Métabolisés par le cytochrome P450, les IP sont l'objet d'interactions avec d'autres médicaments utilisant les mêmes voies métaboliques. Certaines de ces autres médicaments sont contre-indiqués avec les IP, d'autres imposent des ajustements de doses. Les associations de deux IP et d'INNTI peuvent également nécessiter de tels ajustements. L'utilisation des IP est associée, à des degrés divers à une redistribution des graisses, à des troubles de la glycorégulation et à des hyperlipidémies (29).

### **Les inhibiteurs d'entrée**

Les inhibiteurs d'entrée ont plusieurs avantages sur les inhibiteurs de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase principalement parce qu'ils agissent de façon extracellulaire. Par conséquent, ils n'ont pas besoin de traverser la membrane cellulaire, ni besoin d'une activation intracellulaire. Les inhibiteurs d'attachement Après la fixation du VIH sur le récepteur CD4, des interactions ont lieu entre le virus et des corécepteurs protéiques, faisant partie de la famille de chimio kinés, en particulier le CCR5 et le CXCR4 (30).

Sur la partie transmembranaire du co-récepteur et induisent alors une modification des domaines extracellulaires du co-récepteur qui empêche la fixation de la gp120 (31).

### **Les inhibiteurs de fusion**

Le seul inhibiteur de fusion actuellement disponible est un polypeptide, devant donc être injecté, dont la séquence correspond à une région de la gp41 (HR2, heptad repeat region). Il se lie de façon spécifique à l'ectodomaine (domaine HR1) de la protéine gp41, au moment où celle-ci est découverte par la liaison de gp120 au récepteur CD4 et aux récepteurs des chémokines. Les inhibiteurs de fusion empêchent le changement de conformation de gp41 qui mènerait à la fusion des membranes du virus et de la cellule-hôte. En fait, ils seraient liés à la gp41 sous sa conformation de « repos » et l'empêcherait ainsi d'adopter une conformation en épingle à cheveux favorable à la fusion(32).

### **Les inhibiteurs de l'intégrase**

L'intégrase est une enzyme nécessaire à la catalyse de l'étape d'insertion et de transfert de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte. Cette étape d'intégration est fondamentale pour le maintien et la stabilité du génome viral, ainsi que pour une expression optimale des gènes viraux. Les inhibiteurs de l'intégrase constituent une nouvelle classe d'agents antirétroviraux qui bloquent l'activité de l'intégrase du VIH-1 (33).

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. Les inhibiteurs d'intégrase disponibles ou en développement empêchent le transfert de brins l'ADN non intégré est ensuite dégradé.

Tableau 1 : liste des molécules ARV commercialisées(33)

Denomination Commune International (DCI)	Abréviation	Nom Commercial	Autorisation de mise sur le marché
<b>Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverses</b>			
Zidovudine	AZT	Retrovir	1987
Lamivudine	3TC	Epivir	1996
Stavudine	d 4T	Zerit	1996
Didanosine	ddI	Videx	1992
Abacavir	ABC	Ziagen	1999
Emtricitasine	FTC	Emtriva	2003
<b>Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverses</b>			
Ténofovir	TDF	Viread	2002
<b>Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverses</b>			
Nevirapine	NVP	Viramune	1998
Efavirenz	EFP	Sustiva	1999
Étravirine	ETR	Emtelence	2008
<b>Combinaison d'Inhibiteurs de la Transcriptase Inverses</b>			
Zidovudine / Lamivudine	AZT/3TC	Combivir	1998
Ténofovir / Emtricitasine	TDF/ FTC	Truvada	2005
Abacavir Lamivudine	ABC/3TC	Kivexa	2004
Zidovudine/ Emtricitasine Efavirenz	AZT/ FTC/ EFP	Trivizir	2000
Stavudine/Lamivudine Nevirapine	d 4T/3TC/ NVP	Triomune	2001
<b>Inhibiteurs de la protease</b>			
Indinavir	IDV	Crixivan	1996
Ritonavir	RTV	Norvir	1996
Saquinavir	SQV	Invirase	1996
Nelfinavir	NFV	Viracept	1998
Fosamprenavir	FosAPV	Telzir	2004
Atazanavir	ATV	Reyataz	2004
Lopinavir Ritonavir	LPV/r	Kaletra	2001
Tipranavir	TPV	Aptivus	2005
Darunavir	DRV	Prezista	2008
<b>Inhibiteurs d'entrée</b>			
Enfuvirtide	T20	Fuzeon	2003
Maraviroc	MRV	Celsentri	2008
<b>Inhibiteur d'intégrase</b>			
Raltégravir	RGV	Isentress	2008

<b>Elvitégravir</b>	<b>EVG</b>	<b>Vitekta</b>	<b>2013</b>
<b>Dolutégravir</b>	<b>DTG</b>	<b>Tivicay</b>	<b>2013</b>

### 3.5.1.5. Nouvelles molécules antirétroviral

La CROI 2011 (Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes 2011) à Boston (USA) du 27 Février au 2 Mars a permis de faire le point sur la Rilpivirine, un non nucléosidique, le Dolutégravir une anti-intégrase, et le BMS-068 un inhibiteur d'attachement. La Rilpivirine proche du niveau structural de l'Etravirine a été développée par Jansen. Elle a été approuvée en Mai 2011 aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration, elle est en cours d'évaluation en Europe (34).

Le Dolutégravir est un nouvel inhibiteur développé récemment par ViiV Healthcare. Les résultats d'étude de phase IIb permettront de mieux conclure sur l'efficacité du Dolutégravir chez les patients infectés par un virus résistant au Raltégravir(35).

Une revue systématique actualisée mise à jour en 2019 par l'OMS pour soutenir les lignes directrices réaffirmé qu'un schéma thérapeutique de première intention du DTG combiné à deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) conduit à une suppression virale plus élevée et à un risque moindre d'interrompre le traitement et développer une résistance aux médicaments anti-VIH comparés aux schémas à base de EFV chez les patients traités adultes naïfs.

DTG présente d'autres avantages par rapport à EFV, notamment:

Potentiel d'interactions médicamenteuses plus faible, virus plus rapide suppression et barrière génétique plus élevée au développement du VIH résistance aux médicaments.

Le DTG est également actif contre le VIH-2 infection, qui est naturellement résistant à la EFV.

Cependant, un risque accru de troubles du sommeil et un gain poids a également été détecté.

Les avantages et les risques de l'utilisation de DTG à la conception ont été évaluées en examinant les dernières données du Botswana, d'autres pays et la modélisation des risques au niveau de la population et avantages de l'utilisation de DTG chez les femmes en âge de procréer.

Le risque d'anomalies du tube neural associé à l'utilisation de DTG à la conception a diminué depuis le rapport initial publié en mai 2018 mais reste statistiquement significative plus élevé que dans les autres groupes exposés aux ARV(36).

Une surveillance continue est nécessaire pour confirmer plus définitivement, ou réfuter le signal de défaut du tube neural, et plusieurs études sont en cours pour y remédier.

Une femme centrée sur les droits L'approche basée sur l'administration antirétrovirale doit être appliquée.

Les femmes devraient recevoir des informations sur les avantages et les risques de faire un choix éclairé concernant l'utilisation de DTG ou autre TAR.

### 3.5.1.6. Stratégies de traitement antirétroviral

En l'absence de vaccin anti-VIH, le traitement antirétroviral comme outil de prévention de la transmission est une évolution récente et majeure, avec plusieurs études qui démontrent le rôle bénéfique des ARV non plus seulement au niveau de la santé de l'individu mais aussi dans la réduction drastique de la contagiosité lorsque la charge virale plasmatique est contrôlée sous traitement (37).

Ainsi l'OMS recommandent en 2013 l'initiation du traitement chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C de la classification CDC 1993 ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B) et chez les sujets asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 500 / mm<sup>3</sup>

#### Schémas thérapeutiques

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

Au Mali, les régimes préférentiels en première intention ou schéma de 1<sup>ère</sup> ligne et en deuxième intention ou de 2<sup>ème</sup> ligne chez l'adulte et l'adolescent sont les suivants (6).

#### ✓ Schémas de 1<sup>ère</sup> ligne

Il associe deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Le régime préférentiel en première intention est le suivant :

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

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

**Tableau 2** : Schémas thérapeutiques antirétroviraux de première intention préférés et alternatifs recommandée en 2019 par l'OMS(36)

population	Shémas thérapeutique de première intention préférée	Shémas alternatif de première intention	Circonstances spéciales
Adultes et adolescents	TDF + 3TC (ou FTC) +DTG	TDF + 3TC + EFV 400 mg	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV 600 mg
			AZT + 3TC + EFV 600 mg
			TDF + 3TC (ou FTC) + PI /r
			TDF + 3TC (ou FTC) + RAL
			TAF+ 3TC (ou FTC) + DTG
			ABC + 3TC + DTG
Enfants	ABC + 3TC + DTG	ABC + 3TC + LPV / r	ABC + 3TC + EFV (ou NVP)
		ABC + 3TC + RAL	AZT + 3TC + EFV(ou NVP)
		TAF + 3TC (ou FTC) + DTG	AZT + 3TC + LPV / r (ou RAL)
Nouveau-nés	AZT + 3TC + RAL	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV / r

**Tableau 3:** Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS)

ARV 1ère ligne	Toxicité la plus fréquente	Changement
ABC	Réaction d'hypersensibilité	AZT ou TDF
AZT	Anémie sévère ou neutropénie <500mm <sup>3</sup> Intolérance gastro-intestinale sévère Acidose lactique	TDF ou ABC ABC TDF ou ABC
TDF	Toxicité rénale	AZT ou ABC
EFV	Toxicité du système nerveux central	NVP ou TDF ou ABC
NVP	Hépatite	EFV ou TDF ou ABC
	Réaction d'hypersensibilité  Rash sévère mettant la vie en danger	TDF ou ABC

### ✓ Schémas de 2<sup>ème</sup> ligne

Le schéma de 2<sup>ème</sup> ligne doit inclure au moins (02) nouvelles molécules dont l'une issue d'une famille différente des familles utilisées en première ligne.

La lamivudine (3TC) ou l'Emtricitabine (FTC) doit être toujours maintenue en 2<sup>ème</sup> ligne. En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH 1 et 2 de la 1<sup>ère</sup> ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé :

Deux (02) inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la TI + Un (01) inhibiteur de protéase boosté.

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

Les schémas suivants sont proposés

**Tableau 4 :** Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indication ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel.

Schéma 1 <sup>ère</sup> ligne	Schéma 2 <sup>ème</sup> ligne	
	INTI	IP
TDF +3TC + (EFV ou NVP)	AZT+3TC	LPV/r  ou ATV/r
AZT + 3TC + (EFV ou NVP)	TDF+3TC	
ABC+ 3TC + (EFV ou NVP)	TDF+3TC  AZT+3TC	

**Tableau 5:** Schémas thérapeutiques antirétroviraux préférés et alternatifs deuxième intention recommandée par l’OMS en 2019(36)

Population	Échec du schéma thérapeutiques de première intension	Schémas préféré de deuxième intension	Schémas alternatifs de deuxième intension
<b>Adultes et adolescents</b>	TDF+ 3TC (ou FTC) + DTG	AZT + 3TC + ATV / r (ou LPV / r)	AZT + 3TC + DRV / r
	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV(ou NVP)	AZT + 3TC+ DTG	AZT + 3TC + ATV / r (ou LPV / r ou DRV / r)
	AZT + 3TC + EFV (ou NVP)	TDF+ 3TC (ou FTC) + DTG	TDF+ 3TC (ou FTC) + ATV / r (ou LPV / r ou DRV / r)
<b>Les enfants ET les nourissons</b>	ABC + 3TC + DTG	AZT + 3TC + LPV / r (ou ATV /r)	AZT + 3TC + DRV / r
	ABC (ou AZT) + 3TC + LPV / r	AZT (ou ABC) + 3TC + DTG	AZT (ou ABC) + 3TC + RAL
	ABC (ou AZT) + 3TC + EFV	AZT (ou ABC) + 3TC + DTG	AZT (ou ABC) + 3TC + LPV / r (ou ATV / r)
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG	ABC + 3TC + LPV / r (ou ATV /r ou DRV / r)

✓ **Schémas de 3<sup>ème</sup> ligne**

- **Choix des molécules de 3<sup>ème</sup> ligne**

**Optimisation de la nouvelle combinaison thérapeutique de 3<sup>ème</sup> ligne**

- En cas de multi résistance aux INTI, éviter cette classe mais

- Envisager de maintenir la Lamivudine (3TC) même en cas de présence de résistance documentée (mutation M184V)
- Sélectionner un IP boosté actif et éviter autant que possible l'utilisation de 2 IP boostés.

**Le schéma de troisième ligne recommandé sera :**

**Darunavir/r (DRV/r)+ 1INTI sensible + Raltégravir (RLT)**

### **3.5.2. Echec thérapeutique**

L'échec thérapeutique regroupe différentes situations

#### **3.5.2.1. Echec clinique**

Il se caractérise par la survenue de manifestations cliniques témoins de la progression de la maladie VIH (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste ou rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs (38).

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

#### **3.5.2.2. Echec immunologique**

Il est défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois. Cette situation se rencontre plus volontiers chez les patients ayant initialement un taux de lymphocytes CD4 pré thérapeutique bas, un âge plus avancé. Cet échec peut s'accompagner d'un succès ou d'un échec virologique (38).

#### **3.5.2.3. Echec virologique**

L'échec virologique constitue la situation la plus fréquemment rencontrée. Il est stricto sensu défini comme toute valeur détectable de la charge virale plasmatique, c'est-à-dire juste au-dessus du seuil de détection. Actuellement, un seuil à 50 copies/ml est le plus souvent utilisé et constitue l'objectif à atteindre pour toute intervention thérapeutique quelle que soit la situation thérapeutique : traitement initial ou traitements de ligne ultérieure (39).

Au Mali, l'échec virologique est défini comme étant l'impossibilité de réduire la charge virale à un niveau indétectable après six mois de traitement bien conduit. Il est caractérisé par une charge virale plasmatique supérieure à 1000 copies/ml après vérification de l'observance (6).

Il faut différencier l'échec virologique du « rebond virologique » qui est défini comme une charge virale détectable après une période d'indétectabilité (au moins 2 points consécutifs) ; celui-ci doit être distingué d'un « blip » de la charge virale (détection d'une charge virale plasmatique isolée comprise entre 50 et 1000 copies/ml sur un prélèvement avec un point suivant de charge virale, réalisé au plus tard un mois après, < 50 copies/ml (40).

En règle générale, l'échec virologique résulte d'une inhibition suboptimale de la réplication virale, conséquence d'une puissance insuffisante du traitement. Celle-ci peut être due : à une concentration de molécules antirétrovirales insuffisante, résultant soit d'un défaut d'observance, soit de posologies inadaptées, soit d'interactions médicamenteuses néfastes ; au développement de la résistance vis-à-vis d'une ou de plusieurs molécules antirétrovirales (41).

#### **3.5.2.4. Observance**

Compte tenu de la puissance antirétrovirale des traitements actuellement utilisés en initiation, L'absence de réduction de la charge virale d'au moins  $1\log_{10}$ , un mois après l'initiation du traitement, ou une charge virale toujours  $> 200$  copies/ml à 6 mois rendent presque toujours compte d'une observance médiocre au traitement.

#### **3.5.2.5. Résistance aux ARV (42)**

La résistance aux antirétroviraux est la sélection de variant portant des mutations sur les différents gènes ciblés par les traitements. Les mécanismes de résistance diffèrent d'une classe thérapeutique à une autre.

##### **✓ Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique de la TI**

Deux mécanismes différents sont responsables de la résistance aux INTIs. D'une part, il existe un phénomène d'excision de l'analogue nucléosidique/nucléotidique incorporé en présence de TAMs (Thymidine Analogs Mutations); ces mutations favorisent l'accès de l'ATP au site de polymérisation de l'ADN proviral, qui va exciser l'analogue thymidique inséré, permettant ainsi au nucléoside naturel de s'y incorporer. Les TAMs sont sélectionnées par l'AZT et le d4T, analogues de la thymidine, et elles sont responsables de la résistance à tous les INTIs, à différents niveaux. L'autre mécanisme de résistance est la diminution de l'incorporation des analogues nucléosidiques/nucléotidique, au profit des nucléosides naturels, dans la chaîne d'ADN viral; il y a donc reprise de la synthèse de l'ADN, donc également de la réplication virale. Ce type de résistance est régi par la mutation de résistance au 3TC/FTC.

##### **✓ Les inhibiteurs non nucléosidiques de la TI**

Une seule mutation, proche du site actif, peut entraîner une résistance croisée de haut niveau aux INNTI de première génération; ce sont des molécules qui ont une barrière génétique faible. Si une mutation apparaît dans la poche hydrophobe, l'inhibiteur ne peut plus venir s'y fixer pour bloquer l'activité de la TI.

##### **✓ Les inhibiteurs de protéase**

Il existe deux types de mutations: les mutations majeures et les mutations mineures.

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

Une mutation mineure ne va pas influencer la liaison de l'IP au site actif: à elle seule, elle ne confère pas de résistance.

Mais l'accumulation de celle-ci avec une mutation majeure ou de nombreuses mutations mineures confèrent une résistance aux IP.

De nombreuses mutations mineures sont situées au niveau de positions polymorphiques présentes dans de nombreux VIH-1 de sous-type non-B.

### ✓ **Les inhibiteurs d'entrée**

#### **Inhibiteurs de fusion**

L'Enfuvirtide ou T20 (Fuzeon®), seul représentant de la classe, est un polypeptide synthétique dont la séquence correspond à la région HR2 de la gp41 et qui se fixe sur la région HR1 de cette même glycoprotéine. Les premières études in vitro mirent en évidence le développement de mutations de résistance sur trois codons de cette région. Puis les études in vivo chez des patients en échec de T20 ont montré l'émergence de mutations sur un nombre plus large de positions. Ces mutations sont situées au niveau des codons 36 à 45 du gp 41. Ces mutations suffisent parfois à engendrer un niveau élevé de résistance traduisant ainsi la faible barrière génétique du T20 et la nécessité de l'associer à d'autres molécules pleinement actives pour éviter un échec virologique rapide.

#### **Inhibiteurs des corécepteurs**

De petites molécules inhibitrices de l'interaction gp 120-CCR5, telles que le maraviroc, sont des antagonistes allostériques non compétitifs qui se lient au même site que la gp 120 sur le corécepteur CCR5. In vitro, la résistance au maraviroc est liée à des changements de la gp 120 qui permettent à l'enveloppe virale de s'attacher au complexe CCR5-maraviroc mais d'isolats cliniques résistants au maraviroc ont été étudiés.

La résistance semble associée à des mutations de la boucle V3, variables d'un isolat à l'autre, du maraviroc chez des patients prétraités par des antirétroviraux.

#### **Les inhibiteurs de l'intégrase**

La résistance aux inhibiteurs d'intégrase est due à la sélection et à l'émergence, sous traitement, de variants viraux initialement minoritaires, portant des mutations de résistance. In vivo, deux profils majoritaires distincts comportant soit la mutation N155H, soit la mutation Q148H/K/R, associées à une ou plusieurs mutations secondaires, ont été mis en évidence en cas d'échappement virologique au Raltégravir.

En ce qui concerne l'Elvitégravir, différents profils peuvent être sélectionnés, notamment les mutations E92G/Q ou N155H ou Q148R/K. Il existe une résistance croisée entre Raltégravir et l'Elvitégravir(43).

## **4. METHODOLOGIE**

### **4.1. Cadre et lieu de l'étude**

Notre étude s'est déroulée dans l'unité de charge virale du laboratoire d'analyses biomédicales du CHU Gabriel Touré.

Les patients provenaient de CHU Point G et au CHU Gabriel Toure.

Le CHU Gabriel TOURE est situé à Bamako, capitale du Mali, en commune III au centre commercial de la ville, Rue VAN VOLLENHOVEN. Il est bâti sur une superficie de 3,1 hectares. En 1959, l'ancien Dispensaire Central de Bamako a été érigé en hôpital. Il sera baptisé «Hôpital Gabriel TOURE» en hommage au sacrifice d'un jeune Soudanais stagiaire en 4eme année de médecine de Dakar (Sénégal). Il était venu faire son stage de vacances au dispensaire central de Bamako. Cela a coïncidé avec une épidémie de peste au Soudan Français. Le jeune étudiant en médecine fut des actions sacerdotales pour sauver les victimes. Il contracta lui-même la peste lors de cette épidémie et mourut en 1934.

C'est l'ancien local de la pharmacie l'hospitalière qui a été réaménagée en un département de biologie médicale qui est composée de trois services :

- ✓ Un service biomédical
- ✓ Un service de transfusion sanguine
- ✓ Bientôt un service d'anatomo-pathologie

### **4.2. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée de janvier 2018 à décembre 2018

### **4.3. Population d'étude :**

Tous les patients adultes âgés de plus de 18ans infectés par le VIH-1 ayant reçu une prescription de mesure de la charge virale.

### **4.4. Critères d'inclusion**

Ont été inclus :

Les Patients adultes Infectés par le VIH-1 ;

Les Patients infectés sous traitement ARV depuis plus de 6 mois,

Et Patients ayant bénéficié au moins une charge virale au laboratoire

### **4.5. Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus :

- ✓ Patients ne répondant pas aux critères ci-dessus cités
- ✓ Patients infectés par le VIH-2 ou VIH-1/VIH-2.

#### **4.6. Echantillonnage**

Nous avons utilisé le logiciel Epi Info pour le calcul de la taille de l'échantillon. Notre étude a porté sur 364 patient ayant bénéficié une charge virale au laboratoire de CHU Gabriel Toure. Nous avons fait un recrutement consécutif des patients ayant bénéficiés d'une charge virale au CHU GABRIEL TOURE.

#### **4.7. Aspects Ethiques :**

L'étude a été réalisée au laboratoire de la charge virale où les dossiers des patients sont déjà informatisés dans la base des données sur un fichier Excel. Des dispositions ont été prises pour préserver la confidentialité sur les informations portant sur l'identité des patients inclus dans la base (par exemple l'utilisation des numéros à la place des noms pour préserver l'anonymat des patients).

#### **4.8. Méthodes utilisées**

Il s'agissait de mesurer la charge virale plasmatique des patients.

La charge virale plasmatique a été réalisée sur Abbott Real Time HIV-1 Quantitative Assay avec un kit prêt à l'emploi.

Les données sur les paramètres démographiques, comme l'âge et le sexe, les renseignements sur les traitements reçus ainsi que les paramètres immunologiques ont été obtenus à partir des fiches de demande de charge virale.

##### **4.8.1. Technique Abbott HIV-1 Real Time™(44):**

###### **4.8.1.1. Principe :**

La RT-PCR en temps réel sur Abbott HIV-1 RealTime™ Quantitative Assay est un test d'amplification de signal de l'ARN cible converti en ADNc grâce à l'activité de transcription inverse de la polymérase thermostable rTth ADN pour la quantification directe d'ARN VIH-1 dans le plasma ou autres liquides biologiques des individus infectés. En premier lieu, les amorces ou primer de transcription inverse du VIH-1 et du contrôle interne s'hybrident avec leurs cibles respectives et s'étendent au cours d'une période d'incubation prolongée. Ces deux amorces sont non compétitives, et le CI (Contrôle Interne) est détecté même à des niveaux élevés de VIH. La cible de l'amorce VIH-1 est le gène de l'intégrase dans la région Pol.

Après l'étape de dénaturation, au cours de laquelle la température de la réaction s'élève au-dessus du point de fusion du produit ADNc double brin : ARN, une deuxième amorce s'hybride avec le brin de l'ADNc et s'étend sous l'activité de l'ADN polymérase afin de créer un produit d'ADN à double brin. L'amplification exponentielle du produit est réalisée grâce aux cycles répétés entre températures élevées et basses du thermocycleur pour obtenir une amplification des séquences cibles d'un milliard ou plus. La technologie Abbott HIV-1 Real Time TM utilise deux sondes d'hybridation, une spécifique au VIH et l'autre spécifique au CI (Contrôle Interne).

#### **4.8.1.2. Organisation du local de la charge virale :**

L'unité de charge virale est subdivisée en zones (zone 1 et zone 2). La zone 1 (Z1) est dédiée à l'extraction des acides nucléiques (secteur 1) et à l'ajout des acides nucléiques purifiés au master mix (secteur 2). La zone 2 (Z2) est uniquement réservée à la phase d'amplification et de détection.

##### **➤ Réactifs et matériels**

#### **Les réactifs et matériels ont été répartis par zone**

##### **▪ Zone 1**

#### **-Secteur 1**

#### **-Réactifs**

Réactifs d'extraction ARN : "Abbott m Sampler Préparation System Reagents" comprend:

- Solution de lyse mLysis : 100 mmol/L de solution TRIS contenant du Thio cyanate de guanidinium et du détergent (Tween 10%).
- Solution de lavage mWash1 : 50 mmol/L de solution acétate contenant du thiocyanate de guanidinium et du détergent (Tween)
- Solution de lavage mWash2 : eau sans RNases (nucléases) ;
- Tampon d'élutions : 20 mmol/L de solution phosphate avec conservateur ;
- Microparticules : 1,5% de microparticules (particules d'oxyde de fer Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) dans 50% de solution de lyse ;

##### **➤ Contrôles HIV: "Abbott Real Time HIV-1 control kit":**

- CONTROL - = contrôle négatif, flacon de 1,8 mL de plasma humain négative, analysé et trouvé non réactif pour l'AgHBs, l'ARN VIH, l'ARN VHC, l'ADN VHB et pour les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 et anti-VHC;
- CONTROL + = Low Positive control (contrôle positif bas), flacon de 1,8 ml d'ARN encapsulé non infectieux contenant des séquences de VIH-1 dans du plasma humain négatif

analysé et trouvé non réactif pour l'AgHBs, l'ARN VIH, l'ARN VHC, l'ADN VHB et pour les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 et anti-VHC;

- CONTROL ++ = High Positive control (contrôle positif fort), flacon de 1,8 ml d'ARN encapsulé non infectieux contenant des séquences de VIH-1 dans du plasma humain négatif analysé et trouvé non réactif pour l'AgHBs, l'ARN VIH, l'ARN VHC, l'ADN VHB et pour les anticorps anti-VIH-1/VIH-2 et anti-VHC ;

- Calibrateurs HIV: “Abbott Real-time HIV-1 calibrator kit”:

- CAL A = Calibrator A (Calibrateur A), flacon de 1,8 mL d'ARN encapsulé non infectieux contenant des séquences de VIH-1 dans du plasma humain négatif analysé et trouvé non réactif pour l'AgHBs, l'ARN VIH, l'ARN VHC, l'ADN VHB et pour les anticorps anti-VIH1/VIH-2 et anti-VHC ;

- CAL B = Calibrator B (Calibrateur B), flacon de 1,8 mL d'ARN encapsulé non infectieux contenant des séquences de VIH-1 dans du plasma humain négatif analysé et trouvé non réactif pour l'AgHBs, l'ARN VIH, l'ARN VHC, l'ADN VHB et pour les anticorps anti-VIH1/VIH-2 et anti-VHC ;

- Ethanol 70%;

- Hypochlorite de sodium ;

- Eau distillée.

- **Matériels et consommables**

- Deux bains secs pour des tubes de 1,5 mL (75°C) et des tubes de 12 x 75 mm (50°C) ;

- Trois pissettes, une pour l'éthanol, une pour l'hypochlorite de sodium et une pour l'eau distillée ;

- Un chronomètre ;

- Des poubelles et sacs plastiques autoclavables et non autoclavables

- Deux congélateurs de - 25°C et - 16°C ;

- Des marqueurs de tubes

- Vortex ;

- Supports (portoirs) magnétiques (rouge) pour des tubes de 12 x 75 mm ;

- Supports (portoirs) magnétiques (bleu) pour tubes de 1,5 ;

- Portoirs (4) non magnétiques pour les échantillons, les contrôles, les Calibrateurs, les tubes de 1,5 mL et les tubes de 12 x 75 mm

- Portoirs métalliques (2) pour contrôles et calibrateurs ;

- Multipette plus ou micropipette à répétition ;

- Micropipette de 1000  $\mu$ L fixe pour la distribution des calibrateurs, des contrôles et des échantillons (protocole 600  $\mu$ L) ;
- Micropipette de 500  $\mu$ L fixe uniquement pour le contrôle interne ;
- Micropipette 1000  $\mu$ L pour le lavage ;
- Micropipette de 100  $\mu$ L pour la distribution du tampon d'éluion et de l'eau sans RNase ;
- Pipettes pasteur stériles à bout fin ;
- Supports de plaques optiques (supports anti-éclaboussures) ou « splash free support base »
- Films optiques ou « Optical adhesive cover » ;
- Applicateurs pour films optiques ou « adhesive cover applicator » ;
- Embouts Combitips plus de 10 ml ;
- Pointes à filtre de 1000  $\mu$ L ;
- Pointes à filtre de 100  $\mu$ L ;
- Tubes de 12 x 75 mm et des bouchons ;
- Tubes microfuges à bouchon à vis de 1,5 mL ;
- Tubes DNase/RNase free 1.5 mL de type Beckmann ;
- Cryotubes DNase/RNase free de 2 mL pour la conservation des aliquotes

- **Secteur 2**

- **Réactifs**

- ✓ Kit de réactifs d'amplification "Abbott RealTime HIV-1 Amplification Reagent kit"
- Réactif 1 = 0,40 mL de réactif d'activation "Activation Reagent", 30 mL de solution de chlorure
- Réactif 2 = 1,10 mL de réactif d'oligonucléotides de VIH-1 = 4 amorces, 2 sondes et 1 oligonucléotides désactivateur, et de DNTPs dans une solution tampon contenant un fluor chrome de référence ;
- Réactif 3 = 0,141 mL d'enzyme Roth polymérase thermostable dans une solution tampon.

Matériels et consommables

- Vortex ;
- Base et couvercle "StrataCooler 96" (conserver à -20°C) ;
- Portoir de travail en métal pour "StrataCooler 96" (conserver à +4°C) ;
- Micropipette de 100  $\mu$ L pour la distribution du master mix dans les puits de la plaque optique ;
- Micropipettes (2) de 1000  $\mu$ L : préparation du master mix ;
- Plaques optiques de réaction "96-Well Optical Réaction Plate" ;

- Pointes à filtres, RNase free 1000  $\mu$ L ;
- Pointes à filtres, RNase free 100  $\mu$ L ;
- Tubes DNase/RNase free de 1.5 mL de type Beckman ;
- Gants non poudrés
- Poubelles.

#### Zone 2

##### Equipements :

- "m2000rt instrument system" = Ordinateur + module d'amplification/détection;
- Une imprimante de marque OKI B4600 pour l'impression des résultats de charge virale ;
- Des onduleurs pour assurer un débit normal pour le thermocycleur, l'ordinateur et l'imprimante en cas de coupure d'électricité ; Réactifs
- Kit de calibration optique qui comprend les éléments suivants :
  - 1 Plaque de calibration de la région d'intérêt (ROI) ; 96 puits, 0,1 mL/puits, 0,2  $\mu$ M de fluor chrome dans une solution tampon ;
  - 1 plaque de comptage du bruit de fond ; 96 puits, 0,05 mL/puits, solution tampon ;
  - Plaques de fluorochromes purs (CyTM5, FAMTM, JOETM, NEDTM, ROXTM, SYBR®, TAMRATM et VIC®) ; 1 plaque par fluor chrome, 96 puits, 0,05 mL/puits, 0,2  $\mu$ M de fluor chrome dans une solution tampon.
- Ethanol 70% ;
- Eau distillée et de l'hypochlorite de sodium

#### **4.8.1.3. Procédure de prélèvement de sang pour la charge virale**

##### **✓ Lignes directives de prélèvement :**

Prélever au niveau du pli du coude 10 mL de sang veineux sur tube EDTA ou ACD dans les centres cliniques.

Les échantillons (de sang total) fraîchement prélevés peuvent être conservés pendant 6 heures entre 15 et 30°C (température du laboratoire) ou pendant 24 heures entre 2 et 8°C (au réfrigérateur).

Si l'échantillon étiqueté de plasma n'est pas analysé dans les 30 minutes de la séparation, le stocker à -20°C dans un congélateur.

Eviter les cycles de congélation et de décongélation.

##### **✓ Technique de prélèvement et transport**

Prélèvement sur tube EDTA (bouchon violet) 2 tubes de 5 ml bien remplis.

Les tubes héparines et les tubes secs ne doivent pas être utilisés.

Homogénéiser selon les techniques de prélèvements habituels pour éviter la formation de caillots.

Remplir correctement la fiche de demande (par le médecin), le laboratoire doit vérifier que la fiche est bien remplie.

Le prélèvement de sang doit être acheminé dans une glacière ou un sac thermostable à +4°C jusqu'à destination au plus tard dans les 12 heures qui suivent le prélèvement.

*NB : ne pas congeler le sang total (éviter le contact direct entre le tube et les hicc-packs).*

✓ **Technique pour les sites qui sont capables de centrifuger et de stocker le plasma à -20°C et transport.**

Faire exactement comme en ci-dessus

Centrifuger à 2600 tours/mn pendant 15 mn (centrifuger dans les deux heures qui suivent le prélèvement)

Recueillir le plasma et faire au moins deux (02) ou trois (03) aliquots de 1,5 ml dans un cryotube puis ranger dans un cryobox et conserver à - 20°C avant l'expédition.

Garder les plasmas au congélateur à cette même température jusqu'à l'expédition. Le transfert des échantillons (plasma ou sang total) doit se faire à une température de + 4°C jusqu'à destination (Glacière avec hicc-pack ou sac thermostable avec hicc-pack).

Dans tous les cas la fiche de demande doit être impérativement bien remplie par le médecin prescripteur et vérifiée par le technicien ou le biologiste.

Pour les patients dont le prélèvement a été déjà aliquote :

Vérifier les conditions de transport et de conservation avant l'arrivée au laboratoire,

Vérifier les quantités de plasma aliquotes,

Vérifier que les numéros sur les aliquots correspondent bien à la fiche de demande de charge virale, Réceptionner les prélèvements et enregistrer les données dans le registre et le tableur

Excel sur l'ordinateur de charge virale ; Attribuer un numéro du laboratoire au prélèvement

Stocker à -20°C deux (02) tubes pour la charge virale

Stocker à -20°C un autre tube pour le plasma thèque

#### **4.8.2. Procédure de la technique (44)**

Consignes de sécurité :

Prenez les précautions universelles en tout temps.

Tous les échantillons, y compris les contrôles, doivent être traités comme s'ils étaient potentiellement infectieux.

L'équipement de protection du personnel (blouse, gants) est obligatoire.

✓ **L'extraction des ARN du VIH-1**

La préparation des échantillons a pour objectifs d'extraire et d'isoler les molécules cibles d'ARN, afin de rendre les cibles accessibles pour l'amplification, et d'éliminer tout inhibiteur potentiel de l'amplification de l'extrait. Le système de préparation des échantillons Abbott m Sampler Préparation système utilise la technologie des particules magnétiques afin de capturer les acides nucléiques et laver les particules afin d'éliminer tout composant non lié de l'échantillon.

Les acides nucléiques liés sont élués et transférés dans les tubes de 1,5 mL. Le contrôle interne est soumis à l'intégralité de la procédure de préparation des échantillons, avec les calibreurs, les contrôles et les échantillons. Le temps moyen d'extraction quel que soit le nombre d'échantillons (24 ou 48) était de 4 heures.

•Mode opératoire :

La procédure d'extraction des ARN du VIH-1 est réalisée dans le secteur 1.

1. Nettoyer le petit matériel avec de l'hypochlorite de sodium, puis à l'eau distillée et enfin à l'éthanol 70%. Utilisez du papier buvard pour le nettoyage

2. Allumez les bains à sec chauffant : réglez le bain des tubes de 12 x 75mm à 50°C et celui des tubes de 1,5 mL à 75°C ;

3. Décongelez les échantillons, les contrôles, les calibreurs et le contrôle interne s'ils sont congelés, à une température comprise entre 15 et 30°C ou 2 et 8°C (vérifier toujours l'absence de cristaux dans les réactifs, sinon amener les solutions à température ambiante jusqu'à ce qu'ils disparaissent) :

- Passez les échantillons 3 fois au vortex;

- Pour les contrôles, les calibreurs et le contrôle interne, mélangez le contenu des flacons en les passant au vortex et tapotez afin d'en faire tomber le contenu au fond.

- Si les échantillons, les contrôles et les calibreurs ne sont pas immédiatement traités, conservez les à une température entre 2 et 8°C pendant maximum 6 heures, le contrôle interne pouvant atteindre 24 heures au maximum ;

4. Etiquetez tous les tubes (nombre requis pour la manipulation, de 24 à 52) : pour chaque échantillon, un tube de 12 x 75 mm et un tube microfuges à bouchon à vis de 1,5 ml ;

5. Préparez le tampon m Lysis et ajoutez 500 µL de contrôle interne par flacon de tampon de lyse (1 flacon pour un protocole de 24 à 26 échantillons et 2 flacons pour un protocole de 48 à 52 échantillons) et mélangez par retournement 5 à 10 fois tout en évitant la formation de mousse ;

6. Remettez les particules m Microparticules en suspension en secouant doucement d'avant en arrière jusqu'à ce que les particules soient en suspension ;

7. Préparez les tampons de lavage m Wash 1 et m Wash 2 et le tampon d'éluion m Elution en mélangeant par retournement 5 à 10 fois ;

8. Lyse :

- Adaptez un Combitips de 10 mL à la pipette à répétition ;
- Ajoutez rapidement 100  $\mu$ L de particules m Microparticules à chaque tube de 12 x 75 mm à l'aide d'une pipette à répétition ;
- Mélangez le tampon de lyse mLysis contenant du contrôle interne par retournement 5 à 10 fois et ajoutez 2,4 mL (800  $\mu$ Lx 3) à l'aide de la pipette à répétition;
- Transférez les échantillons (prélèvements, calibrateurs et contrôles) vers les tubes de lyse la quantité étant fonction du protocole utilisé ;
- Mélangez les échantillons avec le tampon de lyse par aspiration-refoulement ; (Utilisez des embouts à filtre et changez d'embouts après chaque transfert de liquide)
- Placez les tubes de lyse dans le bain sec chauffant à 50° C pendant 20 minutes.

9. Retirer les tubes du bain sec chauffant et placez-les dans le support de capture magnétique des tubes de 12 x 75 mm (rouge) pendant 2 mm ;

Résistance aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-1.

10. Retirer soigneusement le lysat de chaque tube à l'aide de pipettes pasteur stériles à bout fin.

N'ouvrez qu'un tube à la fois, retirer autant de fluide que possible et éviter de toucher les microparticules avec le bout des pipettes pasteur ;

11. Premier lavage Wash 1 : Transférez les tubes de 12 x 75 mm vers un support non magnétique immédiatement après le retrait du tampon de lyse :

- ajoutez 700  $\mu$ L de solution mWash 1 dans chaque tube et remettez les particules magnétiques en suspension par aspiration-refoulement, rincez les particules des parois du tube si nécessaire ;
- transférez le liquide de lavage et les particules dans un tube microfuges à bouchon à vis de 1,5 mL étiqueté ;
- Placez les tubes de 1,5 mL dans un support de capture magnétique (bleu) pendant une minute ;

12. Retirez avec soins la solution de mWash 1 de chaque tube à l'aide d'embouts de pipettes à filtre.

N'ouvrez qu'un tube à la fois et changez d'embouts après tout transfert de liquide ;

13. Second lavage Wash 1 : Transférez les tubes 1,5 mL vers un portoir non-magnétique :

- ajoutez 700  $\mu\text{L}$  de solution mWash 1 dans chaque tube et remettez les particules magnétiques en suspension par aspiration-refoulement, rincez les particules des parois du tube si nécessaire ;

- Placez les tubes de 1,5 mL dans un support de capture magnétique (bleu) pendant une minute ;

14. Retirez la solution de m Wash 1 et jetez le liquide

15. Premier lavage Wash 2 : même procédure que le second lavage Wash 1

16. Second lavage Wash 2 : même procédure que précédemment

17. Retirez la solution de m Wash 2 et jetez le liquide

18. Elution : transférez les tubes de 1,5 mL vers un portoir non-magnétique :

- Ajoutez 25  $\mu\text{L}$  de tampon m Elution dans chaque tube et remettez les particules magnétiques en suspension par aspiration-refoulement, rincez les particules des parois du tube si nécessaire

- Placez les tubes de 1,5 mL dans un bain chauffant à 75°C ;

- Incubez pendant 20 minutes ; démarrez la muniterie lorsque vous avez placé le dernier tube dans l'incubateur.

19. Retirez les tubes de 1,5 mL du bain chauffant et les transférez vers un portoir non magnétique ;

20. ajoutez 63  $\mu\text{L}$  de solution mWash 2 et remettez les particules magnétiques en suspension par aspiration refoulement ; rincez les particules des parois du tube, si nécessaire ;

21. Placez les tubes de 1,5 mL dans un support de capture magnétique (bleu) jusqu'à la fin de la préparation du master mix ;

22. Ensuite transférez les éluât vers les tubes 1.5 mL DNase/RNase free de type Beckman correspondants en faisant attention à ne pas toucher aux microparticules.

#### ✓ Préparation du master mix

Cette étape se déroule au niveau du secteur 2.

Changez de gants.

Si vous effectuez une série de 24 à 48 ou 52 réactions, préparez une seconde solution de master mix à l'aide d'un autre coffret-réactifs pour amplification

1. Décongelez le coffret-réactifs de dosage à une température entre 15 et 30°C ou 2 et 8°C; une fois décongelé, les réactifs peuvent être conservés entre 2 et 8°C pendant 24 heures Maximum ;

2. Mélangez par aspiration et ajoutez 271  $\mu\text{L}$  du réactif d'activation VIH-1 (Réactif 1) dans le flacon d'enzyme ADN rTth polymérase thermostable (Réactif 3) et 949  $\mu\text{L}$  du réactif d'oligonucléotides VIH-1 (Réactif 2) dans le même flacon (réactif 3) puis mélangez.

S'assurez avant le mélange des différents réactifs qu'il n'y a pas de cristaux dans le fond des flacons.

3. Pipetez le master mix contenu dans le flacon d'enzyme dans un tube DNase/RNase free et passez au vortex pour homogénéiser.

4. Retirez la base et couvercle "StrataCooler 96" (conserver à -20°C) et Portoir de travail en métal pour "StrataCooler 96" (conserver à +4°C) du réfrigérateur et les montez ;

5. Placez une plaque de réaction optique à 96 puits Abbott dans le "StrataCooler 96" ;

6. Distribuez le master mix à l'aide d'une pipette réservée à cet usage, distribuez des aliquots de 50 µL dans la plaque à 96 puits en allant du puits A à H et de A1 à A12, utilisez le même embout pour distribuer le master mix dans tous les puits et éviter la formation de bulles dans les puits ;

6. vérifiez visuellement le niveau de remplissage (50 µL)

✓ **Ajout de l'éluât (addition de l'ARN) au master mix :**

Cette étape est réalisée dans le secteur 1.

1. Transférez 50 µL d'échantillon vers la plaque à 96 puits placée sur le "StrataCooler96" dans l'ordre du puits A à H et de A1 à A12 et éviter toujours la formation de bulles dans les puits.

Les puits A1, A2 et A3 sont respectivement occupés par les contrôle négatif, contrôle positif faible et le contrôle positif fort ;

2. Homogénéisez le mélange réactionnel en aspirant et rejetant la solution dans le puits 3 à 5 fois ; utilisez un embout de pipette différent pour chaque transfert d'éluât d'échantillon ;

3. Vérifiez visuellement le niveau de remplissage (qu'un total de 100 µL et pas plus a bien été distribué dans chaque puits ;

4. Scellez la plaque à 96 puits : utilisez un couvercle adhésif optique et fixez-le à l'aide de l'applicateur pour couvercles adhésifs optiques.

Ne touchez en aucun cas la surface du film adhésif sinon changer de film adhésif ;

5 Séparez les bandes situées sur les bords en utilisant la ligne perforée ;

6 Retirez la plaque à 96 puits du "StrataCooler 96" et placez-la sur la base de support anti éclaboussures et transférez vers la zone d'amplification (zone 2) pour l'amplification et la détection.

### ✓ **Interprétation et rendu des résultats**

Les résultats sont automatiquement rendus sur la station de travail m2000rt. Ils peuvent être exprimés en copies/mL, en log [copies/mL], en unités internationales (UI)/mL, ou en log [UI/mL] ; (1UI = 0,58 copies, 1 copie = 1,74 UI). Les expressions les plus utilisées sont : copies/mL et log [copies/mL]. Les critères de résultats étaient ceux adoptés par l'OMS

#### **4.8.3. Analyse des données**

Nos données ont été saisies dans Microsoft Excel 2010 et analysées par le logiciel Epi info

## 5. RESULTATS

Au terme de notre étude, 364 patients ont bénéficié d'une charge virale effectuée au CHU Gabriel Touré, dont 101 patients avaient une charge virale >1000 copies/ml répondant aux critères d'étude soit 27,75%.

Nos patients provenaient essentiellement du CHU Point-G et du CHU Gabriel TOURE.

**Tableau 6: Répartition des patients en fonction de l'âge**

AGE	Effectif	Pourcentage
19-25	76	20,88%
25-35	105	28,85%
35-45	96	26,37%
45-55	63	17,31%
55+	24	6,59%
Total	364	100,00%

Environ 28, 85% de nos patients étaient dans la tranche d'âge de 25 à 35 ans avec une médiane d'âge 36 ans et des extrêmes allant de 19 à 68 ans.

**Tableau 7 : Répartition des patients en fonction du sexe**

Sexe	Effectif	pourcentage
F	248	68,13%
M	116	31,87%
Total	364	100,00%

Le sexe féminin était prédominant avec 68, 13% des patients avec un sexe ratio 2.12

**Tableau 8 : Répartition des patients en fonction des charges virales plasmatiques**

CV en cp/ml	Effectif	Pourcentage
<50	216	59,34%
50-1000	47	12,91%
>1000	101	27,75%
Total	364	100,00%

Cent- un (101) patients sur 364 patients avaient une charge virale >1000 copies/ml soit un taux d'échec virologique de 27, 75% et 59,34% avaient une charge virale <50copies/ml étaient en succès virologique.

**Tableau 9: Répartition des patients en fonction du taux de lymphocyte T CD4+**

TCD4	Effectif	Pourcentage
<350	58	50,00%
350-500	20	17,24%
500>	38	32,76%
Total	116	100,00%

Par rapport au Taux de lymphocyte T CD4+, (50%) de nos patients avait un taux de lymphocytes TCD4+ < 350mm et 248 patients n'ont pas de taux de lymphocyte CD4.

**Tableau 10: Répartition des patients en fonction de schéma thérapeutique**

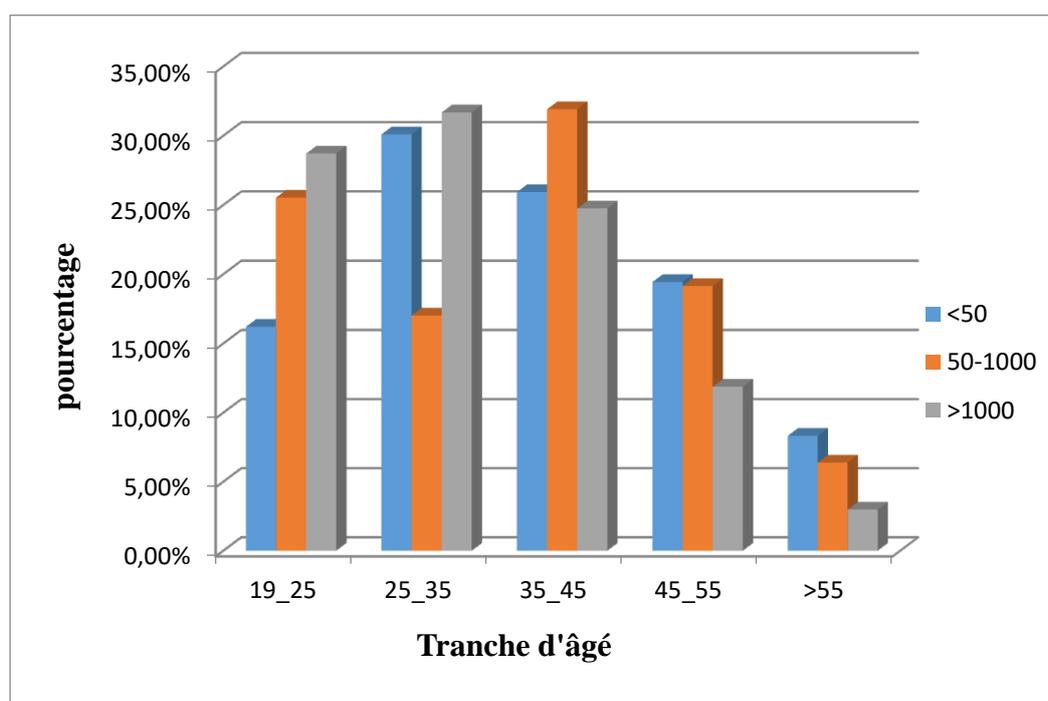
SCHEMA DE TRAITEMENT	Effectif	Pourcentage
ABC+3TC +LPV/r	6	1,64%
ABC+3TC+ATV/r	18	4,95%
ABC+3TC+DRV/r	1	0,27%
ABC+3TC+EFV	13	3,57%
AZT+3TC+ATV/r	4	1,10%
AZT+3TC+EFV	2	0,55%
AZT+3TC+LPV/r	6	1,65%
AZT+3TC+NVP	8	2,20%
Cotrimoxazole	2	0,55%
TDF+3TC+ATV/r	3	0,82%
<b>TDF+3TC+EFV</b>	<b>288</b>	<b>79,12%</b>
TDF+3TC+LPV/r	10	2,75%
TDF+3TC+NVP	3	0,82%
Total	364	100,00%

Les patients sous le schéma thérapeutique TDF+3TC+EFV étaient les plus nombreux soit 79,12% et 0,55% était sur cotrimoxazole

**Tableau 11:** Répartition des patients ayant une charge virale en fonction des ligne traitement

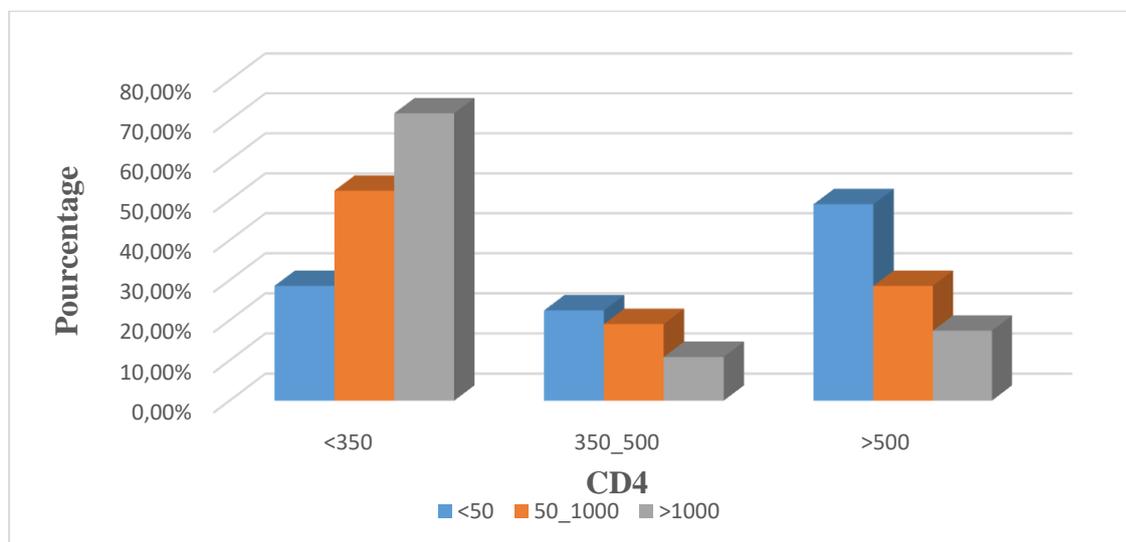
Charge virale	1 ère Ligne	Pourcentage	2ème Ligne	pourcentage
>50	190	87,96%	26	12,04%
50_1000	39	82,98%	8	17,02%
>1000	88	88,89%	11	11,11%
TOTAL	317	87,57%	45	12,43%

Quatre-vingt-huit virgule quatre-vingt-neuf pourcent 88,89% des patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement avaient une charge virale >1000copie/ml et 11,11% sont sur la 2<sup>ème</sup> ligne



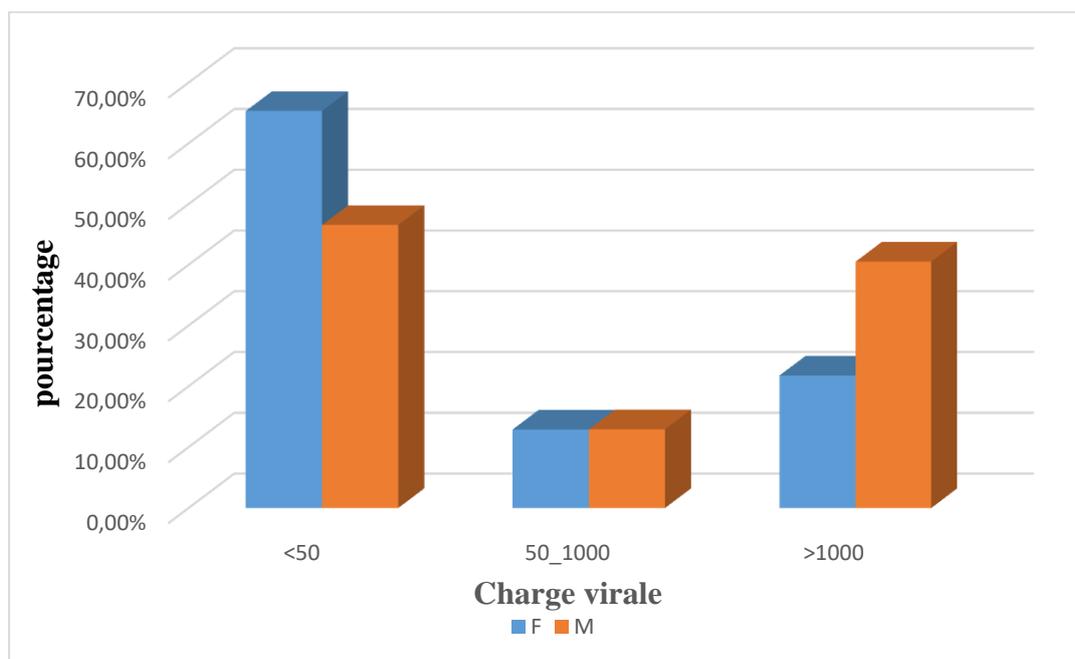
**Figure 7 :** Répartition des patients ayant la charge virale en fonction d'âge

Environ 31,68% des patients qui sont dans la tranche d'âge 25-35 ans, avaient une charge virale >1000 copie/ml



**Figure8: Répartition de la charge virale en fonction du taux lymphocyte TCD4**

Soixante-onze virgule soixante-treize pourcent 71,74% de nos patients ayant un taux de TCD4<350cellules/mm<sup>3</sup> avaient une charge virale >1000 copie/ml



**Figure 9: Répartition de la charge virale en fonction du sexe**

La majeure partie de sexe féminin (21,77%) avait une charge virale >1000copie/ml et 40,52% de sexe masculin avaient une charge virale >1000copies/ml.

## 6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

### 6.1. Limite de notre étude

Les échantillons collectés ont été testés par un appareil m2000rt d'Abbott pour la charge virale plasmatique au laboratoire du CHU Gabriel Toure

Pour la conduite de notre travail, nous nous sommes basés sur la mesure de la charge virale et sur des données biologiques recueillies sur des fiches des patients, sans imprécision sur le niveau l'observance du traitement antirétroviral chez nos patients qui, si elle n'est pas effective, elle pourrait signifier l'augmentation des charges virales dans certains cas.

Notre étude a porté sur 364 patients suivis au CHU-Gabriel Touré et au CHU PG

Très vite nous avons été confrontés à des problèmes tels que :

- L'absence de certain renseignement sur les fiches des patients (dates du bilan de suivi) qui est du à l'irrégularité de certains patients aux visites ;
- L'indisponibilité temporaire ou permanente de certains examens (taux de CD4, charge virale) dans le dossier, dû au manque de suivi biologique régulier chez nos patients ou à l'archivage.

Ces problèmes énumérés ci-dessus expliquent les différences d'effectif à différent temps du traitement antirétroviral.

### 6.2. Technique utilisée

La mesure de la charge virale plasmatique est l'un des marqueurs les plus importants pour suivre l'évolution de la virémie chez les PV VIH sous traitement ARV (45).

Les charges virales ont été réalisées avec la trousse « Abbott Real Time HIV-1 Quantitative Assay™ » ce qui nous a permis d'avoir nos résultats, cette méthodologie est similaire à celui de Bado et al. qui a trouvé des résultats comparatifs au notre dans une étude sur l'implémentation de la PCR en temps réel pour la mesure de la charge virale plasmatique du VIH-1 sur m2000rt d'Abbott au Burkina Faso (41)

### 6.3. Données démographiques et biologiques

Cette étude, a permis de mieux comprendre la problématique de la prise en charge et l'intérêt de réaliser un suivi tant immunologique que virologique. Le sexe féminin représente 68,13% de notre population d'étude. Ce résultat est similaire à une étude réalisée au Sénégal par Diallo et al dont les femmes étaient majoritaires avec 72%(46). Ceci confirme la féminisation de l'infection à VIH en Afrique et particulièrement au Mali où les femmes représentent 1,3% (4).

La tranche d'âge de 25-35 ans était la plus représentée avec 28,85% des patients, ce même constat est fait dans une étude réalisée par Tepondjou dont sa classe d'âge la plus représentée était de 25 -49 avec 77.6% des cas(47).

L'âge médian était de 36 ans avec des extrêmes de 19 à 68 ans. Ce résultat est comparable à une étude réalisée par Maiga et al au SEREFO Mali sur 106 patients où ils avaient trouvés 35 ans comme âge médian (48).

**Aghokeng** et al. avaient aussi trouvés dans une étude sur la résistance aux ARV réalisée au Cameroun avec une médiane d'âge de 39 ans (49)

Ces résultats montrent que l'infection au VIH touche de façon prédominante la population jeune sexuellement active.

Au cours de notre étude 248 patients n'avaient pas bénéficiés de mesure de taux de lymphocytes T CD4+ soit 68.13% contre 116.

Sur ces 116, 50% (58/116) de nos patients avaient un taux de lymphocytes TCD4 < 350 cellules/mm<sup>3</sup>.

Ce résultat est similaire à celui de Cissé qui avait trouvé dans son étude 66,6% des patients qui avaient un taux de lymphocyte TCD4< 350 cellules/mm<sup>3</sup>(50).

#### **6.4. Le traitement antirétroviral**

Tous les patients de notre étude étaient sous traitement, à combinaisons de deux INTI associées à un INNT comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention et une combinaison de deux INTI associées à un IP comme traitement de 2<sup>ème</sup> intention conformément aux recommandation de l'OMS en 2016(45).

Le régime TDF+3TC+EFV était le plus utilisé chez nos patients soit 79,12% ce résultat est comparable à celui de Coulibaly qui a réalisé une étude au CESAC de Bamako sur 85 patients soit 69,4% qui étaient sur la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (2INT+1INNT) (51), cela peut s'expliquer par le fait que la TDF+3TC+EFV a été retenue comme schéma de 2<sup>ème</sup> intention par la politique nationale de prise en charge au Mali.

Le schéma de 2<sup>ème</sup> intention est composé d'ABC+3TC+ATV/r avec 4, 95%, suivie de TDF+3TC+LPV/r comme pourcentage 2,75% les molécules qui composent ces schémas sont différents. Ce résultat est comparable à celui d'une étude menée au Cameroun dont 4.18% des patients sont sous deuxième ligne de traitement (52).

Il est prescrit en cas d'échec thérapeutiques, qui regroupe plusieurs situations: Il peut s'agir d'un échec clinique dans le cadre d'une infection non contrôlée, d'un échec immunologique

avec persistance d'un déficit immunitaire, ou d'un échec virologique résultant d'une réplication virale persistante sous traitement. L'échec virologique constitue la situation la plus fréquemment rencontrée, Par l'introduction d'une IP à la place de l'INNTI et le changement d'un INTI (ABC/3TC par TDF).

Dans cette étude, le changement de ligne thérapeutique est lié à l'échec virologique observé chez 101 patients. L'origine de cet échec virologique est liée soit à un problème de mutation virale naturelle, soit probablement liée à une mauvaise observance au traitement ARV. L'échec virologique, lorsqu'il perdure; expose au risque d'accumulation de mutations de résistance aux ARV, de détérioration immunologique et de progression clinique. Dans cette situation, Il est recommandé de faire une intervention thérapeutique rapide, en changeant les molécules ARV(53).

### **6.5. Charge virale plasmatique:**

Sur les 364 patients qui avaient bénéficiés d'une quantification de la charge virale, 101 patients avaient une charge virale plasmatique supérieure à 1000 copies/ml soit un taux d'échec virologique de 27,75% ce resultat est comparable à celui de Diawara chez qui 102 patients avaient une charge virale > 1000 copies/ml étaient en échec virologique (54). Ceci pourrait s'expliquer par une mauvaise adhérence aux traitements antirétroviraux, un arrêt de traitement ou une accumulation de mutations de résistance dû à la longue durée sous traitement sans surveillance virologique.

**Gora et al** avaient trouvés 31.2% de détectabilité dans une étude à Dakar sur l'efficacité virologique du traitement antirétroviral par la mesure de la charge virale avec des seuils d'indétectabilité (<40 copies/ml) et de détectabilité (>1000copies/ml)(55).

Au Mali face à une charge virale comprise entre 50 et 1000 copies/ml les normes et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH recommandent de vérifier et de renforcer l'observance, de contrôler la charge virale trois mois plus tard, si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement. Dans notre étude 59,34% avaient une charge virale <50copies/ml répondant au dernière 90 de l'ONUSIDA.

Environ 31,68% des patients de la tranche d'âge 25-35 ans, avaient une charge virale >1000 copie/ml. On observe que les jeunes avaient une prévalence plus élevé en échec virologique que les plus âges.

Soixante-onze virgule soixante-quatorze pour-cent (71,74%) de nos patients ayant de taux TCD4<350cellules/mm<sup>3</sup> avaient une charge virale >1000 copie/ml. Ce résultat est comparable à celui de Diawara chez qui 75% des patients de taux TCD4<350cellules/mm<sup>3</sup> étaient en

échec virologique(54).cela pourrais s'expliquer que la majorité des patients étaient en déficit immunitaire, ce qui entraine une élévation de la charge virale aboutissant à l' échec virologique.

Vingt-un virgule soixante-dix-sept pourcent (21,77%) de sexe féminin étaient en échec virologique, et quarante virgule cinquante-deux pour-cent (40 ,52%) du sexe masculin étaient en échec virologique. Une prédominance féminine a été notée dans notre étude mais l'échec virologique était plus rencontré chez les hommes.

Ce même constat est fait dans une étude au Mali, 35,9% de sexe masculin étaient en échec virologique et 33,2% de sexe féminin avaient une charge virale >1000copies/ml(56).

Parmi les patients sous première ligne 88 ,89% étaient en échec virologique,

Le taux d'échec virologique parmi les patients de deuxième ligne étaient de 11,11%.

Cela peut être dû soit à une mauvaise observance ou à une accumulation de mutations de résistance.

Selon la politique et le protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH si la charge virale est supérieur à 1000copies/ml en cas d'échec de première ligne modifié le traitement et passer en deuxième ligne et en cas d' échec de deuxième ligne, modifier le traitement en tenant compte du resultat du test de resistance(57).

## 7. CONCLUSION

Nous avons mené une étude sur 364 patients infectés par le VIH-1 ayant demandés un test de charge virale plasmatique dans notre laboratoire étaient sous traitement antirétroviral, 101 patients avaient une charge virale  $>1000$  copies/ml soit un taux d'échec virologique de 27, 75%.

La majorité des patients étaient des femmes soit 68, 13% et 28, 85% des patients étaient dans la tranche d'âge de 25-35 ans avec une médiane d'âge de 36 ans.

Le régime TDF+3TC+EFV représentait 79, 12%, c'est le schéma le plus utilisé dans notre étude. La majeure partie des patients avaient un taux de LT CD4  $<350\text{mm}^3$ .

Les patients qui sont sur la 1<sup>ère</sup> ligne avec 88,89% étaient en échec virologique et 11,11% étaient en échec virologique sur la 2<sup>ème</sup> ligne. Ces données nous montrent qu'il est donc important d'étendre le suivi des patients infectés par le VIH par les tests de charge virale.

Notre étude a évalué le dernier 90 de l'ONUSIDA à 59,34%.

## 8. RECOMMANDATIONS :

Au terme de cette étude et au vu des résultats obtenus, nous formulons les recommandations suivantes :

✓ **A la Cellule Sectorielle de Lutte contre le Sida –tuberculose et Hépatite viral (CSLSTH):**

- Assurer la disponibilité constante des mesures de charge virale en approvisionnant régulièrement les laboratoires en réactifs et consommables,
- Assurer la maintenance des appareils,
- Identifier un laboratoire de référence pour la réalisation des CV même en cas de rupture dans les autres sites,

✓ **Aux partenaires techniques et financiers (M Sante):**

Appuyer les laboratoires et les institutions de recherché par :

- La formation continue du personnel,
- La mise en place de contrôle interne et externe de qualité.

✓ **Aux cliniciens :**

- Inciter les cliniciens pour demander de charge virale
- Assurer un meilleur suivi des patients sur le plan clinique et biologique dans le respect des délais perçus
- Respecter les recommandations de la politique nationale de prise en charge des patients infectés par le VIH,

✓ **Aux pharmaciens, biologistes et les personnels de laboratoire d’analyses médicales**

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

✓ **Aux personnes vivant avec le VIH/SIDA :**

- Être adhérent aux traitements pour un meilleur succès thérapeutiques

**REFERENCES :**

1. **Fleury H.** Abrégé de virologie humaine. 5ème édition.p.151-2. Masson; 2009.
2. Fiche d'information 2019 — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 6 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
3. **Mali | ONUSIDA** [Internet]. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/regionscountries/countries/mali>
4. **CPS/MS.** Cinquième Enquête Démographique et de Sante au MALI (EDSM V), Mali 2012.
5. [echecviro-msd-tamalet2008.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI08/Sympo/echecviro-msd-tamalet2008.pdf) [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI08/Sympo/echecviro-msd-tamalet2008.pdf>
6. **MS/SG/CSLS.** Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA. in Mali, p. 30–33. 2013.
7. Gestion échecs virologique disponible sur: <http://www.infectiologie.com//JNI08 sumpo>.
8. **CDC. CfDC.** Epidemiological aspects of the current out break of kaposi sarkoma and opportuniste infection. N Engl J Med. 1982;248–52.
9. **Montagnier L et col.** SIDA et infection par le VIH. Flamarion. Science M, editor. Paris; 1989.
10. **Jean-Marie Huraux, Jean-Claude Nicolas, Henri Agut HP-L.** traite de virologie médicale. ESTM. Paris; 2003. p. 319–29.
11. **Mme Fatoumata Oumar.** L'inféction par les VIH1-VIH2 associes dans les CHU Gabriel Touré et du point g de Bamako [Internet] [Thèse]. [Bamako]: FMOS; 2009 [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: [09M386.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI08/Sympo/echecviro-msd-tamalet2008.pdf)
12. **Lihana RW, Ssemwanga D, Abimiku A, Ndembi N.** Update on HIV-1 diversity in Africa: a decade in review. AIDS Rev. juin 2012;14(2):83-100.
13. [intro.pdf](https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/1999/1/intro.pdf) [Internet]. [cité 24 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/1999/1/intro.pdf>
14. **Arhel NJ, Souquere-Besse S, Munier S, Souque P, Guadagnini S, Rutherford S, et al.** HIV-1 DNA Flap formation promotes uncoating of the pre-integration complex at the nuclear pore. EMBO J. 20 juin 2007;26(12):3025-37.
15. **Mathieux R GA.** New human retroviruses:HTLV-3 and HTLV-4. Med Trop. 2005;65:525–8.
16. **Barre-Sinoussi F.** The early years of HIV research: integrating and basic research. Nat Med. 2003;9:844–6.

17. **Gordon S, Pandrea I DR.** The calls of the wild: wath can be learned from studies of SIV infection of natural host? HIV sequen. Leitner T, Foley B HB et al, editor. LOS ALMOS: Los Almos: theoretical biology and biophysics group; 2005. p. 2–29.
18. **Khan AS.** Simian foamy virus infections in humans: prévalence and management. *Expert REV anti Infect ther.* 2009;7:569–80.
19. Dernière statistique sur l'état d'épidémiologie du sida.2018.disponible sur <http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2018UNAIDS/factSheet> [Internet]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/resources/fact-sheet>
20. **Calvez V, Gautheret-Dejean A MA.** Diagnostic biologique de l'infection a VIH. DOIN, PARIS 2011;839.
21. **Bogard M LJ.** Biologie moléculaire et biologie clinique: méthodes .elsevier, TOME 1. 1998.
22. **Coulibaly K.** Génotypage et exploration du polymorphisme nucléotidique du CCR5, Récepteur de Chimio kinés et Corécepteur Majeur du VIH-1.de Bamako 05-M-38. DE BAMAKO. 2005.
23. **Holodniy M, Katzenskein DA, Sengupta S,Wang AM,Casipit C SD.** Détection and quantification of human immunodéficiency virus rna in patients serum by use of the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1991;163:862–6.
24. **Cave H, Acquaviva C, Bieche I, Brault D, DE Fraipont F FF et al.** [RT-PCR in clinical diagnosis]. *Ann Biol Clin* 2003, 61, pp.635–644.
25. **Dembélé D.** Cours de bioinformatique. Strasbourg. France, 2005.
26. **Lewden C, Bouteloup V, DE Wit S et al.** All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 (YEN) 500/mm<sup>3</sup> compared with the general population: Evidence from a large european observational cohort collabo-ration. *Int J Epidemiol* 2012;41:433-445.
27. **Sluis-cremer N, Arion D PM.** Molecular mechanisms of hiv-1 resistance to nucleoside re-verse transcriptase inhibitors (NRTIs). *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1408–22.
28. **Johnson AA, Ray AS, Hanes J, Suo Z, Colacino JM, Anderson KS et al.** Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chen.* 2001;276 (44):40847–57.
29. **Pohlmann S and DR.** Evaluation of current approaches to inhibit hiv entry. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2002;2(1):9–16.
30. **Margolis L SR.** Selective transmission of CCR5-utilizing HIV-1: “GATEKEEPER” *Probl Resolv NAT REV MICROBILLE* 2006;4:312–7.
31. **Tsamis F, Gavrillov S, Kajumo F, Seibert C, Kuhmann S, ketas T et al.** Analysis of the mechanism by which the small-molecule CCR5 antagonists SCH-351125 and SCH-350581 Inhibit Human Immunodeficiency Virus type 1 entry. *J Virol* 2003;77:5201–8.
32. **Cammack N.** The potential for hiv fusion inhibition. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:13-16.

33. **Lataillade M KM.** The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS PATIENT CARE STDS.* 2006;20:489–501.
34. **Eron J, et al.** Characterization of the resistance profile of TMC278: 48-week analysis of the phase III Studies Echo and Thrive. *ICAAC* 2010.
35. **Eron J et al.** DTG in subjects with HIV exhibiting ral resistance: functional monotherapy results of Viking Study Cohort II. *CROI* 2011.
36. update of recommandations on first- and second-line antirétroviral regimenS [Internet]. 2019. Disponible sur: file:///C:/Users/hp/Downloads/WHO-CDS-HIV-19.15-eng%20(1).pdf
37. **Donell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W CC et al.** Heterosexual HIV- 1 transmission after of initiation of antirétroviral therapy: A prospective cohort analysis. *LANCET*, 2010;375(9731):2092–8.
38. **Gazzola L, Tincati C, Bellistri GM et al.** The absence of CD4+ T Cell count recovery despite receipt of virologically suppressive highly active antiretroviral therapy: clinical risk, immunological gaps, and therapeutic options. *Clin Infect Dis* 2009;48(3):328–37.
39. **Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Bredt B, Hagos E LH et al.** T cell activation is associated with lower cd4+ t cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003;187:1534–43.
40. **Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA HG.** Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *J Infect Dis* 2007;196:1773–8.
41. **Bado G.** Implementation de la PCR en temps reel pour la mesure de la charge virale plasmatique du VIH-1 au laboratoire de biologie moleculaire du CHU Yalgado OUEDRAGO(CHU) de Ouagadougou, Burkina faso. 2007.
42. **Maïga AI.** Caractérisation des bases moléculaires de la resistance des virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) de sous-type non-b aux antirétroviraux. Thèse Doc (PHD)-Virol-Paris -2010-Paris-Frc- 6.
43. **Von Wyl V, Yerly S, Boni J, Burgisser P, Klimkait T, Battegay M et al.** Emergence of hiv-1 drug résistance in previously untreated patients initiating combination antirétroviral treatment: A comparison of different regimen types. *Arch Intern Med.* 2007;167:1782–90.
44. **ABBOTT.** Guide abrégé de préparation manuelle des échantillons pour les dosages Abbott RealTime HIV/HCV. 2010.
45. **OMS.** Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prevention de l'infection a VIH. Recommandation pour une Approche de Sante publique. 2013.
46. **Cissé Diallo VMP, Niang I, Diallo k, senghor GM, Sambou A, Diéme A, Diéye A, Massaly A, Fall NM, Diatta A, Diop S, Manga NM.** Facteurs associé à l' échec virologique chez les patients infectés par le VIH suivis dans le district sanitaire de

oussouye,region de ziguinchor au sénégal. Disponible sur:  
<http://www.rafmi.org/index.php/rafmi/article/download/272/97>

47. **MLLE GRACE TEPONDJOU NANDONG.** Morbilité et mortalité des patients infectés par le VIH/SIDA hospitalisés dans le service de maladies infectieuses et tropicales du C.H.U du Point G. [Internet]. [Bamako]: FMOS; 2017 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/Fmpos/theses/1990/17M124.pdf>
48. **Maiga AI, Fofana D.B, Cisse M, Diallo F, Maiga MY et al.** Characterization of hiv-1 antiretroviral drug resistance after second-line treatment failure in Mali, a limited-resources setting. *J Antimicrob Chemother* 2012;67-12:2943-8.
49. **Aghokeng AF, Kouanfack C, Eymard-Duvernay S, Butel C, Edoul GE, Laurent C, et al.** Virological outcome and patterns of HIV-1 drug resistance in patients with 36 months' antiretroviral therapy experience in Cameroon. *Journal of the International AIDS Society.* 2013;16(1):18004.
50. **Cissé M.** suivi de la prise en charge des femmes enceintes séropositives au VIH sous traitement ARV dans le cadre de la PTME dans le service gyneco-obstetrique au CHU GABRIEL TOURE [Internet]. [MALI]: FMOS; 2008 [cité 5 mai 2019]. Disponible sur: 08P63
51. 10P62.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2010/pharma/pdf/10P62.pdf>
52. **Lutresse Thome,1, Serge C. Billong,1,2,3, Calixte Ida Penda4,5, Joseph Fokam1,3,6, Désiré Akaba1, Anne C. Zoung-Kanyi Bissek1,3,7, Edith Bilounga1, Ornella Kouanfack1, Zéphérin Tsomo8, Charles Kouanfack8,9, Alexis Ndjolo1,6, Magloire Biwole Sida1.** Échec Thérapeutique, Résistance Acquise du VIH et Souches Virales chez les Adultes sous Traitement Antirétroviral de Deuxième Ligne au Cameroun: Étude sur 18 ans (1999-2017) de Monitoring à l'Hôpital Central de Yaoundé. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/profile/serge\\_billong/publication/332903334\\_échet...](https://www.researchgate.net/profile/serge_billong/publication/332903334_échet...)
53. Suivi virologique des patients infectés par le VIH-1 par la mesure de la charge virale.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.univ-bejaia.dz/dspace/bitstream/handle/123456789/10298/Suivi%20virologique%20des%20patients%20infect%C3%A9s%20par%20le%20VIH1%20par%20la%20mesure%20de%20la%20charge%20virale.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
54. **Diawara M.** Résistance aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-1 et sous traitement de première ligne après au moins 36 mois. 2013 [cité 27 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1918>
55. **Lo G, N'Deye C, Diawara PS.** Efficacité virologique du traitement antirétroviral dans un contexte de moyens limités, expérience d'un hôpital décentralisé de Dakar : Hôpital Militaire de Ouakam. ICASA. ADDIS ABABA; 2011.
56. **MME SIDIBE MALADO.** Evolution de la charge virale plasmatique chez les PV VIH - 1 après 6 mois de traitement antirétroviral à l'hôpital de Sikasso. [Internet]. [SIKASSO]: FAPH; 2017 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.keneya.net/fmpos/theses/1990/17M124.pdf>

57. **MaliART**guidelines20131413102690.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur:  
<http://preventcrypto.org/wp-content/uploads/2015/10/MaliARTguidelines20131413102690.pdf>

## FICHES SIGNALÉTIQUE

**Nom:** MAIGA

**Prénom:** AICHA

**Nationalité:** Malienne

**Section:** PHARMACIE

**Email:** maigaaicha84@gmail.com

**Téléphone:** 00-223-79-87-66-00

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

**Titre de thèse:** Suivi virologique des patients infectés par le VIH-1 sous traitement ARV au CHU Gabriel Toure

**Ville de soutenance:** BAMAKO/MALI

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

**Année:** 2018-2019

### **Résumé :**

Objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence de l'échec virologique des patients adultes infectés par le VIH-1 sous traitements ARV reçu au CHU GABRIEL TOURE.

Notre étude c'était déroulée au CHU Gabriel Toure incluant 364 patients âgés 19 à 55 ans.

Le régime TDF+3TC+EFV était le plus prescrit chez nos patients dans 79,12% et dans ces schéma de deuxième ligne le plus prescrit étant ABC+3TC+LPV/r (4,95%) suivie de TDF+3TC+LPV/r.

Le taux de CD4 était inférieur à 350 cellule par mm<sup>3</sup> chez 50% de nos patients ayant bénéficié d'une charge virale. L'échec virologique était estimé à 27,75% (101/364).

Cet échec survient plus chez les hommes avec 40,52%, les jeunes de 25-35 étaient plus en échec virologique avec 31,68%,

Ce travail, a permis de montre le niveau d'échec virologique des patients infectés par le VIH-1 au CHU Gabriel Toure et aussi la nécessité de renforce le suivi virologique et l'observance ainsi que l'accès au test de génotypage pour le patients en échec.

**Mots- clés : l'échec virologique ; VIH-1 ; ARV**

## IDENTIFICATION SHEETS

**Name:** MAIGA

**First Name:** AICHA

**Nationality:** Malian

**Section:** PHARMACY

**Email:** maigaaicha84@gmail.com

**Telephone:** 00-223-79-87-66-00

**Focus Area:** Public Health, Serology Immunology, Infectious Diseases, Epidemiology, HIV Infectious

**Thesis title:** Virological failure assessment of HIV-1 infected patient under treatment at Gabriel Touré university Hospital.

**City of defense:** Bamako / MALI

**Place of deposit:** Library of the Faculty of Pharmacy

**Year:** 2018-2019

### **Abstract:**

The objective of this study was to evaluate the prevalence of virologic failure in adult patients infected with HIV-1 on antiretroviral therapy at the Gabriel Touré university Hospital.

Our study was conducted at Gabriel Touré hospital it includes 364 patients from 19 to 55 years.

The TDF + 3TC + EFV regimen was the most prescribed to our patients with 79.12% and the second-line regimens consisted of ABC + 3TC + ATV / r with 4.95% followed by TDF + 3TC + LPV / r 2, 75%. The CD4 count was less than 350 cells per mm<sup>3</sup> in 50% of our patients who received a viral load. Virologic failure was estimated at 27.75% (101/364). This failure occurs more in men with 40.52%, young people aged 25-35 were more in virological failure with 31.68%,

This work showed the rate of virological failure among HIV-1 infected patients at Gabriel Touré Hospital and also the need to strengthen the virological monitoring the adherence observance as well as l' access to genotyping .

**Keywords:** virologic failure, HIV-1, ARV