

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la  
Recherche Scientifique

\*\*\*\*\*

REPUBLIQUE DU MALI

\*\*\*\*\*

Un Peuple-Un But-Une Foi



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako  
*Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie*

**FMOS**

Année universitaire 2019-2020

Thèse N° : ..... /

THEME

**SUIVI LONGITUDINAL DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH 1  
ET MIS SOUS ARV A L'USAC ET CESAC - BAMAKO**

Présenté et Soutenu publiquement le .../.../2020 devant le jury de la Faculté de Médecine  
et d'Odontostomatologie

Par :

**Soungou Abdoulaye BORE Epouse KEITA**

**Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)**

JURY

**Présidente du jury :** Pr KAYA Assétou SOUKHO

**Membre du jury :** Dr Mahamadou SAWADOGO

**Co-Directeur de thèse :** Dr Almoustapha I MAIGA

**Directeur de thèse :** Pr Moussa T DIARRA

## DEDICACES

ALLAH AZZAWADJAL, le Tout Puissant, le Tout Clément, l'Omniscient, l'Omnipotent, le Tout Sachant, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux, Celui qui subsiste par Lui-même de m'avoir donné le courage et la santé nécessaires pour y parvenir. Puisse-t-il continuer à nous assister nous protéger et guider nos pas pour des siècles et par la suite nous accorder une meilleure fin afin d'accéder à son paradis éternel. Amin.

Au prophète Mohamed « Paix et salut d'ALLAH sur lui » de nous avoir montré que la connaissance précède l'adoration et également de nous montrer la voie pour atteindre ALLAH.

« J'atteste qu'il n'y a de Dieu qu'ALLAH et que Mohamed (PSL) est son messenger » et j'atteste qu'il a bien transmis son Message.

### **A mon père Abdoulaye Issa BORE.**

✓ Abba je ne saurai 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 Abba, 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 Oumou KELLY.**

Extraordinaire maman, que de larmes versées ! que de souffrances ! que de prières élevées vers les cieux ! Que de sacrifices ! Tu peux sécher tes larmes et dire merci car Dieu a exaucé tes vœux. Maman tu as toujours su aimer, su pardonner et su partager dans la discrétion. Les mots ne suffissent pas pour exprimer ma gratitude pour tous les sacrifices que tu fais chaque jour pour mes frères et moi afin que nous ne manquions de rien. Tout ce que je suis

aujourd'hui c'est à toi que je dois, je transmettrai l'éducation reçu à tes petits enfants In sha'ALLAH. Ce travail est le fruit de ton labeur. Que l'éternel le Tout Puissant te bénisse et te garde longuement auprès de nous.

✓ **Feue Fanta**

Comment t'oublier chère grande sœur ? Ta bonté, ton esprit de famille auquel tu attachais un amour particulier restent encore gravés dans ma mémoire, j'imagine quelle serait ta joie aujourd'hui, j'aurais voulu que tu assistes à l'aboutissement de ces années de dur labeur mais ALLAH en a décidé autrement. Je témoigne que tu as préservé les liens sacrés du sang ma très chère sœur. Qu'ALLAH t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son paradis AL-firdaws. Amin.

## REMERCIEMENTS

### ✓ **A ma grande sœur et mes petits frères BORE**

Mariam, Allaye, Moussa, Seydou merci pour votre confiance et soutien. Je vous en suis très reconnaissante. Que Dieu vous accorde une longue vie et une santé de fer.

### ✓ **A mon mari Alpha KEITA**

Tu as été pour moi un frère après notre mariage et durant mes études universitaires. En effet, tu m'as beaucoup aidé à surmonter mes moments de détresse et tu n'as jamais ménagé tes efforts pour les nombreux sacrifices que tu as consentis pour moi. Tes conseils et ton optimisme pour ma réussite dans la vie ont permis l'aboutissement de ces études en médecine dont le couronnement est ce travail qui est donc aussi le tien. Que Dieu te garde encore longtemps auprès de moi et nos enfants.

### ✓ **A mes enfants Oumou et Abdoulaye**

Votre présence m'a toujours donné le courage et la force d'avancer. Que Dieu vous accorde longévité, santé et bonheur auprès de vos parents.

### ✓ **A la famille BORE à Kalaban coro :**

Tonton Sidi, depuis mon arrivée à Bamako, vous n'avez cessé de me soutenir pendant les moments difficiles. Ce travail est le fruit de la conjugaison de vos efforts. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

### ✓ **A ma tante feu Kadia Founè BOCOUM**

Chère tante tu as su m'ouvrir tes portes quand je n'avais pas d'endroit pour partir lorsque je venais à Bamako. Je ne te remercierai jamais assez, puisse le Tout Puissant t'accorder le repos éternel et t'accepter dans son paradis AL-Firdaws.

### ✓ **A mon beau-frère Sékouba Mariko**

Merci pour l'hospitalité et le respect qu'Allah te récompense

### ✓ **A mon oncle feu Nouhoum BORE**

C'est le lieu pour moi de te remercier de m'avoir aimé comme si j'étais ta propre fille et d'avoir toujours confiance en moi ce qui m'a aussi permis de persévérer.

Je te porterai toujours dans mon cœur qu'Allah t'accorde le repos éternel et t'ouvre les portes du paradis

✓ **A ma belle-famille**

Merci pour votre patience plus précisément à ma chérie Bawa merci pour l'accompagnement qu'ALLAH vous récompense tous et nous garde unis pour toujours

✓ **A mes amies Mariam KOUMARE, Hawa COULIBALY, Aminata SERIBARA,**

Toutes mes camarades de chambre et tous mes camarades de promotion, merci pour votre soutien et puisse le tout puissant vous accorder à tous un avenir plein de succès.

✓ **A notre responsable de classe feu Bamory KONE**

Vibrants hommages à toi pour tout l'effort que tu as fourni pour notre promotion que ton âme repose en paix.

✓ **A mon groupe d'étude Kadidiatou Tamboura ; Christoph ;Yaya Sylla ;Dado Doucouré** qu'Allah nous donne un avenir meilleur

✓ A tout le personnel du CESAC précisément au coordinateur Dr Zoumana Diarra ;Dr Savadogo ;Dr Traoré ;Dr Sanogo ;le major ;Ladji Keita merci infiniment à vous pour l'accueil

✓ A Dr Dolo Oumar du Serefo pour l'encadrement et le temps accordé

✓ Mention spéciale à toutes les personnes vivantes avec le VIH (PVVIH) au Mali et dans le monde, j'espère de tout cœur que Dieu vous garde en bonne santé si tel n'est pas le cas gardez espoir et nous ferons tout pour vous aider.

## **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

**A notre Maître et Présidente du jury,**

**Prof Kaya Assétou SOUCKO**

- ✓ **Maître de conférences agrégé en médecine interne à la FMOS**
- ✓ **Première femme agrégée en médecine interne au Mali,**
- ✓ **Patricienne hospitalière dans le service de médecine interne du CHU Point-G,**
- ✓ **Spécialiste en endoscopie digestive,**
- ✓ **Titulaire d'une attestation en épidémiologie appliquée.**
- ✓ **Spécialiste en médecine interne de l'université de Cocody (côte d'Ivoire),**
- ✓ **Diplômée de cours d'épidémiologie pour cadres supérieurs de la santé au Mali,**
- ✓ **Diplômée de formation post-graduée en gastro-entérologie de l'Organisation Mondiale de Gastro-Entérologie à Rabat (Maroc),**
- ✓ **Titulaire d'un certificat de formation de la prise en charge du diabète et complication à Yaoundé (Caméroun),**
- ✓ **Membre du bureau de la Société de Médecine Interne du Mali.**
- ✓ **Membre du bureau de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI),**

**Cher Maître,**

Vous nous faites un grand honneur de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Votre amour à transmettre vos connaissances et vos multiples qualités humaines et sociales font une enseignante dont la haute culture scientifique forge le respect et l'admiration de tous. Vous nous avez impressionné tout au long de ces années d'apprentissage, par la pédagogie et l'humilité qui vous caractérisent.

Nous vous prions cher Maître, d'accepter nos sincères remerciements. Que le Tout Puissant vous donner longue et heureuse vie.

**A notre Maître et Juge**

**Dr Mahamadou K SAVADOGO**

- ✓ **Ancien médecin coordinateur de l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils (USAC) des personnes infectées par le VIH et le SIDA au CSRéf de Koulikoro**
- ✓ **Médecin chargé de la prise en charge du VIH/SIDA au centre d'Ecoute de soins d'Accompagnement et de Conseil (CESAC) de Bamako**

Cher maître,

Vous avez accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre disponibilité, votre amour pour le travail bien fait et votre courtoisie sont là quelques-unes de vos qualités qui ont forcé notre admiration. Recevez ici l'expression de notre profonde gratitude.

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

**Dr Almoustapha Issiaka MAIGA,**

- ✓ **Spécialiste en virologie,**
- ✓ **Chef de service du laboratoire d'Analyses Médicales du CHU Gabriel TOURE,**
- ✓ **Chef de département de biologie médicale du CHU Gabriel TOURE,**
- ✓ **Responsable de l'unité d'épidémiologie moléculaire de la résistance du VIH aux ARV du SEREFO.**
- ✓ **Chargé de recherche à la faculté de pharmacie,**
- ✓ **Vice-président du comité scientifique national du VIH/SIDA.**
- ✓ **Secrétaire Général, de l'association Africaine de lutte contre la Résistance aux Antimicrobiens (AARAM)**
- ✓ **Membre de plusieurs sociétés savantes internationales sur le VIH dans le monde**

Cher Maître,

Votre simplicité, votre constante disponibilité, votre gentillesse et votre sens social élevé forcent l'admiration de tous.

Votre exigence et votre rigueur scientifique font de votre contribution un atout de bonne qualité scientifique pour ce travail. Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

**A notre Maître et Directeur de thèse.**

**Prof Moussa T DIARRA**

- ✓ **Professeur titulaire en Hépatogastro-Entérologie à la FMOS,**
- ✓ **Praticien hospitalier au CHU Gabriel TOURE,**
- ✓ **Président de la Société Malienne des Maladies de l'Appareil Digestif (SOMMAD),**
- ✓ **Enseignant-chercheur.**

Cher maître,

Vous nous faites un privilège et un énorme plaisir en acceptant de juger ce travail.

Votre grande disponibilité, votre humilité, l'étendue de vos connaissances de votre rigueur scientifique forcent votre admiration.

Veillez croire en l'expression de notre profonde gratitude et de notre grande considération.

## **LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES**

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ATV: Atazanavir

AZT : Zidovudine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN: Acide Ribonucléique

CV : Charge virale

CCR5 : Chemokine Receptor 5

CXCR4 : CXC Chemokine Receptor 4

CD4 : Taux de lymphocyte CD4

CESAC : Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseils

USAC/CNAM : Unité de Soins d'Animation et de  
Conseils/Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie

CDC: Centers of Disease Control and prevention

CSLS : Cellule Sectorielle de Lutte Contre le Sida

d4T: Stavudine

DdI : Didanosine

DRV: Darunavir

DTG: Dolutegravir

EFV : Efavirenz

ETV : Etravirine

ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

EDS V : Enquête Démographique et de Santé du Mali V

Env: Enveloppe

FosAPV : Fosamprénavir

FTC : Emtricitabine

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FAPH : Faculté de Pharmacie

Gp : Glycoprotéine

Gag: Group antigen

HTLV: Human T Cell Leukemia Virus

IDV : Indinavir

INTI : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteur Non Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de la protéase

Ig G : Immunoglobuline G

Ig M : Immunoglobuline M

IMAARV : Initiative Malienne d'Accès aux Antirétroviraux

LTR : Long Terminal Repeat

LPV/r : Lopinavir boosté par le Ritonavir

LTR : Long Terminal Repeat

LTR/r : Lopinavir/Ritonavir

M0 : Initiation = zéro mois

M6 : Six mois

M12 : Douze mois

M18 : dix-huit mois

MRV : Maraviroc

NFV : Nelfinavir

NVP : Nevirapine

NK : Natural Killers

ONUSIDA : Organisation des Nations-Unis contre le SIDA

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Pol : Polymerase

PVVIH : Personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine

PCR: Polymerisation by Chain Reaction

RAL : Raltegravir

SQV : Saquinavir

T20 : Enfuvirtide

TDF : Ténofovir

TPV : Tipranavir

TAR : Traitement antirétroviral

TDR : Test de dépistage rapide

USTTB : Université des sciences, des techniques, et des technologies de Bamako

VIH/SIDA : Virus de l'immunodéficience humaine/Syndrome d'immunodéficience acquise

VIScpz:Virus de l'immunodéficience Simien Chimpanzé

VISsm: Virus de l'immunodéficience Simien Mangabé

VISagn: Virus de l'immunodéficience Simien Singe vert

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : liste des molécules ARV commercialisées [54] .....	30
Tableau II: Schémas de 2ème ligne suivant proposé [57] .....	33
Tableau III : Répartition selon le statut matrimonial .....	54
Tableau IV: Répartition selon l'Occupation .....	55
Tableau V : Répartition de la Charge virale à M0 (Inclusion .....	56
Tableau VI: Répartition de la Charge Virale a M6 (6 mois de traitement) .....	56
Tableau VII: Répartition de la Charge virale a M12 (12 mois de traitement)....	57
Tableau VIII: Charge virale en fonction de l'âge .....	58
Tableau IX: Charge virale en fonction du sexe.....	58
Tableau X: Charge virale en fonction de l'occupation .....	58
Tableau XI: Charge virale en fonction du statut matrimonial .....	59
Tableau XII: Tableau croisé entre M0 et M6 en fonction de l'indéfectabilité de la charge virale .....	59
Tableau XIII: Tableau croisé entre M0 et M12 en fonction de l'indéfectabilité de la charge virale .....	60
Tableau XIV: Relation entre M6 et M12 en fonction de la charge virale .....	60

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: L'infection à VIH dans le monde [14].....	8
Figure 2: Structure du VIH. [23].....	11
Figure 3: Structure du génome viral de VIH [26].....	12
Figure 4: Cycle de réplication du VIH. [26] .....	15
Figure 5 : Evolution de l'infection par le VIH. [26].....	17
Figure 6: Position des principales mutations de résistance aux IP [66].....	40
Figure 7: Répartition selon le sexe.....	53
Figure 8 : Répartition selon l'âge.....	54
Figure 9 : Répartition Selon le site de prise en charge.....	55
Figure 10: Evolution de l'indéfectabilité de la charge virale au cours du temps	61

**SOMMAIRE**

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	4
1. GENERALITES.....	5
1.1. Historique .....	5
1.2. Au Mali.....	6
1.3. Definition :.....	7
1.4. Epidémiologie.....	7
1.5. Agent pathogène.....	9
1.6. Evolution de l'infection et diagnostique .....	16
1.7. Suivi des sujets infectés.....	22
1.8. Traitement.....	25
2. METHODOLOGIE.....	45
2.1. Cadres et lieux d'étude .....	45
2.2. Type et période d'étude .....	45
2.3. Population d'étude.....	48
2.4. Critères d'inclusion.....	49
2.5. Critères de non inclusion.....	49
2.6. Taille de l'échantillon.....	49
2.7. Collecte des données : .....	50
2.8. Techniques de Charge Virale : .....	50
2.9. Aspect éthique .....	52
2.10. Traitement et analyse des données .....	52
3. RESULTATS .....	53
3.1. Données sociodémographiques .....	53
3.2. Répartition de la Charge virale selon les visites.....	56
3.3. Répartition de la charge de la dernière visite en fonction des données sociodémographiques .....	58
4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION .....	62

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....	66
REFERENCES .....	68
ANNEXES .....	77

## INTRODUCTION

A la fin des années 1970 et au début des années 1980, une nouvelle pandémie a fait son apparition : le virus de l'immunodéficience Humaine (VIH), agent responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquis (SIDA), signalé dans presque tous les pays industrialisés et en voie de développement [1]

Isolé à l'institut Pasteur de Paris par l'équipe de Luc Montagnier pour la première fois en 1983 [2]. Il se transmet par les voies sexuelles, sanguine et Materno-foetale. Les récents chiffres mis en avant par l'Organisation des Nations Unies (ONU), contre le SIDA (ONU/SIDA) donnent vraiment de l'espoir dans la lutte contre le VIH/SIDA. Selon cet organisation dans son dernier rapport réalisé en 2018, qui estimait à environ 37 millions le nombre de personnes infectées par le VIH dans le monde. Environ les deux tiers de ces chiffres concernent l'Afrique sub-saharienne avec 25,6 millions (soit 69,75%). Dans les pays à revenu faible, la prévalence du VIH reste toujours à contrôler car de nombreux cas d'infection sont recensés chaque année. En Juin 2017, il a été enregistré 20,9 millions de personnes sous traitement (ARV) dans le monde selon l'ONU/SIDA [3]

Les résultats des Enquêtes Démographiques et de Santé au Mali (EDSM -V) réalisées en 2012 ont montré une régression du taux de prévalence de 1,3% en 2006 à 1,1% en 2012, faisant du Mali un pays à épidémie à faible prévalence avec une tendance à la stabilisation [4]

Le VIH peut être contrôlé à vie par une trithérapie consistant à associer 3 médicaments antirétroviraux (ARV) ou plus. Le TARV ne guérit pas l'infection à VIH, mais supprime la réplication virale dans l'organisme et permet au système immunitaire de se renforcer et de reconstituer sa capacité à combattre les infections. Ainsi la gratuité de la prise en charge du VIH a considérablement élargi l'accès aux traitements ARV avec la recommandation d'une combinaison d'au moins trois

molécules lancée en 2004 par l'IMAARV (Initiative Malienne d'Accès aux ARV) [4].

A la date du 30 juin 2019 le Mali comptait 49 255 patients séropositifs ayant initié un TARV (adultes et enfants) dont 46 016 patients en première ligne, 3 202 en deuxième ligne et 37 en troisième ligne [5].

Le traitement (ARV) doit prévenir la dégradation du système immunitaire et empêcher l'évolution de la maladie vers le stade SIDA. Il a pour objectif immunovirologique un maintien des CD4 au-dessus de 500/mm<sup>3</sup> et une indétectabilité de la charge virale plasmatique, aussi il serait performant de prévenir la transmission du virus [6].

Des études ont montré qu'en parallèle de la numération des lymphocytes CD4, la quantification de l'ARN du VIH-1 plasmatique était un marqueur de suivi très sensible. Sa valeur est étroitement liée à la dégradation du système immunitaire. Plus la charge virale est élevée plus la baisse du taux des lymphocytes CD4 est importante, et plus l'évolution vers le stade SIDA est rapide.

Avoir une charge virale diminuer de 2log (charge virale < 50 copies/ml) à six mois de traitement ARV voire indétectable (charge virale < 50 copies/ml) à douze mois est l'objectif principal après instauration d'un premier traitement antirétroviral. Cependant, des objectifs intermédiaires sont définis afin de mieux évaluer l'efficacité du traitement et la probabilité d'atteinte de l'objectif principal [7]

Dans le cadre d'une étude financé par l'université Northwertern à Chicago aux Etats-Unis et l'Université des sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako qui avait pour but d'évaluer le rôle mais aussi de comprendre d'avantage l'impact de l'infection et du traitement du VIH sur le microbiote intestinal.

Très peu de données sont disponibles sur le succès virologique chez les patients infectés par le VIH-1 initiant un premier traitement antirétroviral au bout de 12 mois surtout sur l'impact du microbiote intestinal. Notre travaillera portera uniquement

sur l'aspect du succès virologique dans cette étude sans relation avec l'étude du microbiote intestinal.

Notre étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité virologique chez les patients infectés par le VIH-1 qui ont commencé un premier traitement ARV avec 12 mois de suivi. Dans une large mesure cette étude a permis d'évaluer l'objectif des trois 90 de l'ONUSIDA, qui stipule que 90% de la population infectée par le VIH doivent connaître leur statut sérologique, 90% de ceux qui connaissent leur statut doivent être mis sous traitement ARV et enfin, 90% des patients qui reçoivent des traitements ARV doivent avoir une charge virale contrôlée (indétectable) [8].

**Hypothèse :** Les patients infectés par le VIH-1 initiant un premier traitement antirétroviral (TARV) avec un meilleur suivi sur 12 mois sont en succès virologique.

## **OBJECTIFS**

### **✓ OBJECTIF PRINCIPAL**

Evaluer l'efficacité virologique chez les patients infectés par le VIH-1 initiant un premier traitement ARV avec 12 mois de suivi

### **✓ OBJECTIFS SPECIFIQUES**

1. Décrire les paramètres sociodémographiques des patients.
2. Déterminer l'efficacité virologique des traitements ARV à 6 et à 12 mois
3. Déterminer les facteurs associés au succès virologique chez les patients.

## **1. GENERALITES**

Le virus du SIDA fait partir de la sous famille des Orthoretrovirinae, genre lentivirus. Il s'agit d'un virus à ARN, contenu dans une capsidie protéique, entouré par une enveloppe.

### **1.1. Historique**

#### **1.1.1. Dans le monde**

L'histoire du SIDA débute en Juin 1981 lorsque le « Center for Disease Control » (CDC) d'Atlanta est informé de l'utilisation de la pentamidine dans les hôpitaux de Los Angeles pour traiter cinq jeunes adultes atteints d'une forme particulièrement grave de pneumocystose pulmonaire. La survenue d'autres cas semblables chez des homosexuels et des toxicomanes aboutit à individualiser une nouvelle entité clinique, se manifestant par une altération de l'immunité cellulaire et donc appelée Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA).

L'épidémiologie a d'emblée suggéré une transmission par un agent pathogène présent dans le sang et les humeurs. L'hypothèse rétrovirale a très rapidement été avancée d'autant qu'il existait plusieurs modèles animaux de déficits immunitaires impliquant cette famille de virus et que le virus HTLV-I ( Human T-cell Leucemia/lymphoma virus) venait d'être isolé chez des malades atteints de leucémies et de lymphomes T humains.

L'agent causal du SIDA est le virus HIV-1 (pour : Virus de l'Immunodéficience Humaine ; auparavant LAV/HTLVII) isolé pour la première fois par F Barré-Sinoussi et al. à l'institut Pasteur en 1983 et par la suite aux Etats-Unis en 1984. Il est responsable de la pandémie actuelle. Un deuxième virus, appelé VIH-2, a été identifié en 1985 puis en 1986. Ce second virus est présent essentiellement en Afrique de l'Ouest et est également associé au SIDA. [9]

### **1.1.2. En Afrique**

Les premiers cas de SIDA ont été signalés en Afrique de l'Est au début des années 1980, dans la région des grands lacs en Ouganda et en Tanzanie.

L'épidémie s'est progressivement étendue à l'Ouest et au Sud de l'Afrique. Globalement, si les pays d'Afrique de l'Est restent très touchés, la prévalence du VIH semble s'y stabiliser entre 2 et 7%, elle a même diminué dans certains pays. Outre l'Ouganda, où la prévalence a diminué pour passer de 13% dans les années 1990 à 4% en fin 2003, elle s'est également infléchie dans les zones urbaines du Kenya et au Zimbabwe [10]. L'Afrique de l'Ouest reste la région la moins touchée d'Afrique, avec des prévalences stables entre 2 et 5%, à l'exception de la côte d'Ivoire où la prévalence atteint 10% chez les femmes enceintes. En revanche, l'Afrique Australe connaît des prévalences très élevées, supérieures à 20% dans les 5 pays (Afrique du Sud, Botswana, Lesotho, Namibie et Swaziland). L'évolution a été particulièrement rapide en Afrique du Sud, où la prévalence a augmenté en 10 ans pour passer de 1% dans les années 1990 à 19% en 2005 [10].

### **1.2. Au Mali**

Le premier cas de Sida au Mali a été décrit en 1986 par le Pr. A. Guindo dans le service de gastro-entérologie de l'hôpital Gabriel Touré.[11]

Depuis cette période, les autorités du pays ont mis en place divers mécanismes de lutte contre le VIH et le Sida à travers la création de la cellule sectorielle de lutte contre le Sida et du Haut Conseil de Lutte Contre le Sida. L'analyse de la situation effectuée dans le cadre de l'élaboration du plan de lutte contre le Sida 2001-2005 a permis d'estimer à au moins 130.000 le nombre de personnes vivant avec le VIH au Mali, selon le même plan de lutte on estime à 33.000 le nombre d'orphelins du Sida. Enfin au 31 Mars 1999 le Mali a notifié 5.069 personnes vivant avec le VIH /SIDA. [12]

Le Mali s'est engagé résolument dans la lutte contre le VIH/SIDA à travers divers projets de prise en charge des personnes déclarées séropositives, par l'accès gratuit aux ARV depuis 2004 mais aussi un suivi biologique constant et régulier.

### **1.3. Définition :** [13]

VIH = virus de l'immunodéficience humaine. Son nom correspond à son effet pathologique.

#### **1.3.1. Taxonomie :**

*Règne* : Virus

*Groupe* : Groupe VI

*Famille* : Retroviridae

*Sous-famille* : Orthoretrovirinae

*Genre* : Lentivirus

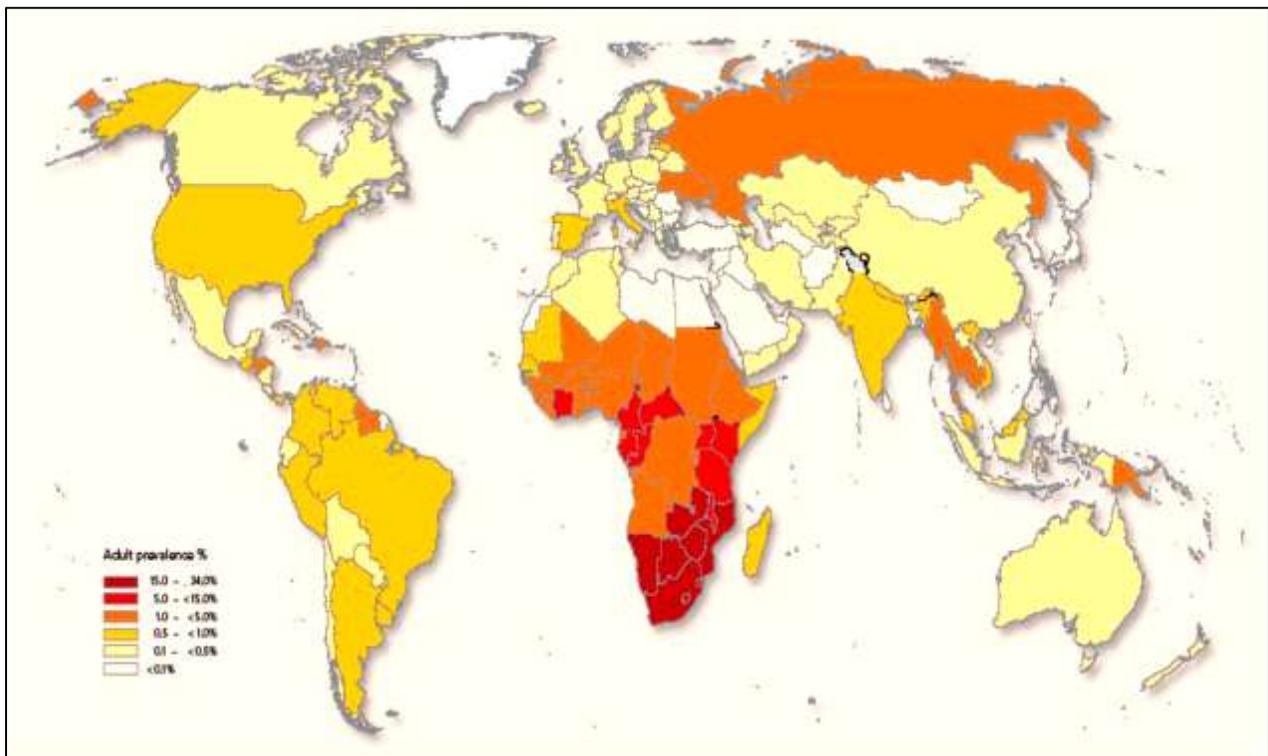
*Espèce* : on distingue deux types

- Le Virus de l'immunodéficience humaine type 1 (VIH-1)
- Le Virus de l'immunodéficience humaine type 2 (VIH-2).

### **1.4. Epidémiologie**

Bien que l'infection à VIH demeure l'un des défis de santé les plus importants au monde, la solidarité internationale qui s'est mise en place au cours de la dernière décennie pour lutter contre ce fléau continue de générer d'extraordinaires progrès. Combinée à l'émergence de nouveaux outils efficaces conçus pour prévenir les nouvelles infections et les décès liés au sida, la réussite spectaculaire de l'élargissement et de l'intensification des programmes liés au VIH a permis de jeter les bases de l'éradication définitive de cette maladie. A l'échelle mondiale 37,9 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2018 avec 770 000 décès de maladies liées au SIDA contre 1,7 millions en 2004 et 1,2 millions en 2010. Les décès liés au SIDA ont été réduits de 33% depuis 2010. L'Afrique subsaharienne reste l'une des régions la plus gravement touchée avec 25,6 millions des cas de VIH ce qui

représente 69,75% des personnes vivant avec le VIH dans le monde. A l'échelle mondiale en 2018 le nombre de nouvelles infections avoisinait de 1,7 millions [3]. Au Mali, les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographique et de Santé (EDS M-V), ont montré une baisse du taux de prévalence du sida de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays à faible prévalence. Globalement, les femmes sont les plus touchées que les hommes (respectivement 1,3% et 0,8%). Le pic de séroprévalence se situe, aussi bien chez les femmes que chez les hommes, dans la tranche d'âge 30-34 ans (2,2%), témoignage d'une épidémie bien installée [4].



**Figure 1: L'infection à VIH dans le monde [14]**

## **1.5. Agent pathogène**

### **1.5.1. Classification des rétrovirus [15]**

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des rétroviridae. Ces rétrovirus sont très largement répandus parmi les diverses espèces animales. Ils sont définis par leur mode de répllication. Le génome de ces virus est constitué de deux copies d'ARN simple brin de polarité positive (environ 10kd) ; il est en effet transcrit en un brin bicaténaire grâce à une enzyme contenue dans le virion et caractéristique de cette famille : la transcriptase inverse (ou RT du terme anglosaxon reverse transcriptase). Les rétrovirus se présentent sous forme d'une particule sphérique d'un diamètre de 80 à 100 nm. La famille des rétrovirus [16] couvre toute particule virale possédant une transcriptase inverse. Leur pathogénie permet de distinguer trois sous familles

#### **1.5.1.1. Oncovirus à ARN**

Sont les rétrovirus les plus répandus. Ils sont associés à des tumeurs et à des leucémies. Les HTLV (humane T Cella Leukimia Virus) [17] identifiés à la fin des années 1970 chez des malades atteints de leucémie T ou lymphome cutané (HTLV-1) puis chez un patient présentant une leucémie à tricholeucocytes (HTLV-2) appartiennent à cette sous famille. Un autre virus proche du HTLV-2 a été isolé chez des chimpanzés [18]

Bonobo et deux nouveaux membres de la famille HTLV dénommés HTLV-3 et HTLV-4 ont été identifiés récemment au Cameroun [19]

#### **1.5.1.2. Lentivirus :**

Ce sont des virus qui provoquent des maladies à évolution lente (pneumonie, désordre neurologique) et qui sont cytopathogènes en culture.

Les VIH (agents responsables du Sida) font partis de cette sous-famille [20]

Deux types de virus ont été identifiés à ce jour : Le VIH-1 répandu sur l'ensemble des continents et le VIH-2 présent surtout en Afrique de l'ouest. Des virus apparentés

appelés le VIS (virus de l'immunodéficience simienne) ont été détectés chez plus de 30 espèces de singes en Afrique [20 ;21]

### **1.5.1.3. Spumavirus :**

Ce sont des virus identifiés chez de nombreux mammifères, mais ils ne sont associés à aucune pathologie connue chez l'homme et chez l'animal [15]

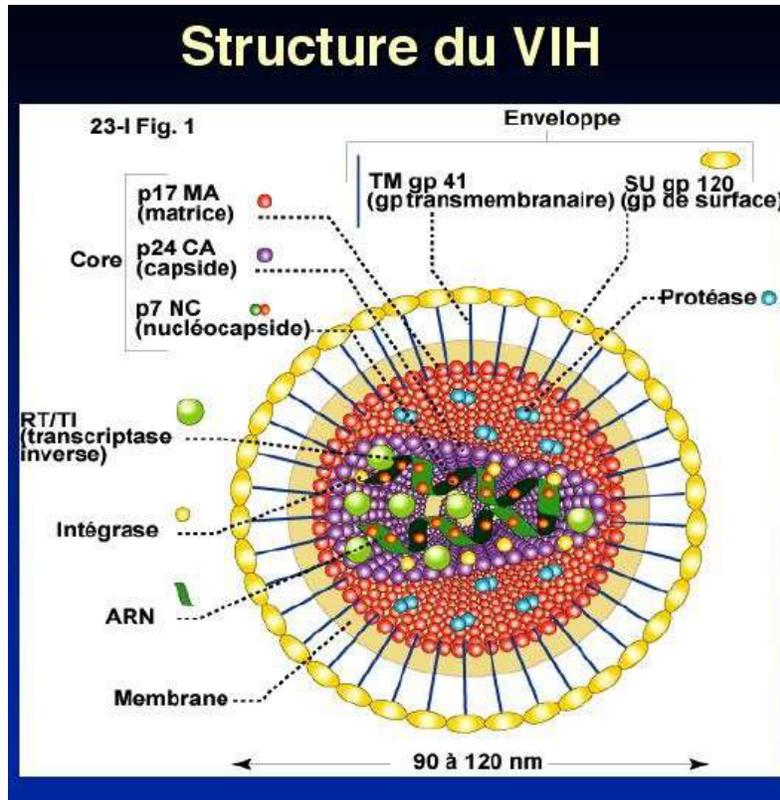
### **1.5.2. Types de VIH :**

On distingue actuellement deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2. Ces deux virus sont très proches (42% d'homologie au niveau de leur génome). Le VIH-1 est le plus répandu

### **1.5.3. Aspects structuraux :**

#### **1.5.3.1. Structure virale :** Le virus se compose de

- un matériel génétique (ARN) sous forme de deux molécules identiques associées à la transcriptase inverse (reverse transcriptase : RT) ;
- un cor cylindrique composé d'une protéine de 24.000 daltons de Poids moléculaire (p24) ;
- une protéine de 18 daltons (p18) la protéine de la matrice, située entre le cor et l'enveloppe ;
- l'enveloppe, émanation de la membrane cytoplasmique cellulaire, porte des glycoprotéines virales très importantes : la gp 41 en position transmembranaire et la gp110 ou gp120 à la surface du virus ; cette gp120 permettra la fixation du virus sur son récepteur cellulaire. [22]



**Figure 2: Structure du VIH. [23]**

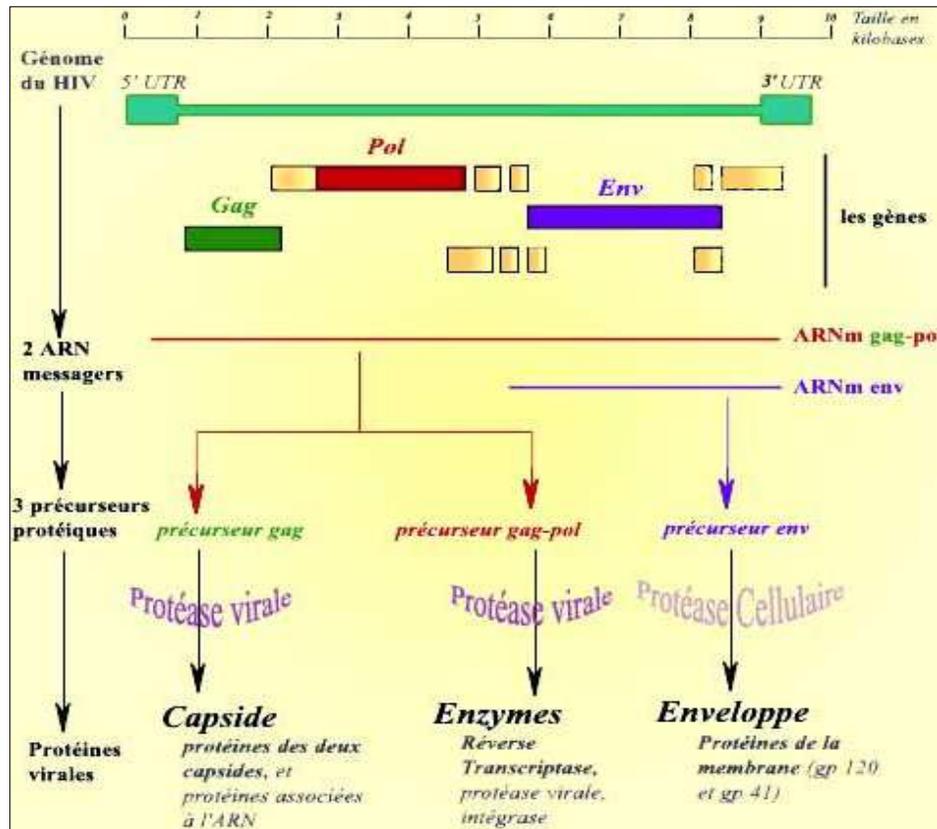
### 1.5.3.2. Génome viral

Le génome du VIH se compose d'un ARN simple brin de 9181 nucléotides [23]

Il est constitué d'au moins trois régions, appelées *gag*, *pol* et *env* qui codent respectivement les protéines internes du virion, les enzymes nécessaires à la réplication virale et les protéines de surface de virion [16] Une séquence de taille variable (Long Terminal Repeat ou LTR) est présente à chaque extrémité de l'ARN viral. Cette séquence permet l'intégration de l'ARN sous forme d'un provirus dans le génome de la cellule hôte et contient les éléments promoteurs nécessaires à l'expression de ces gènes. L'organisation du génome du VIH est très complexe car, outre les trois gènes rétroviraux classiques il existe deux régions particulières, situées entre les gènes *pol* et *env*, lesquelles contiennent au moins six gènes viraux supplémentaires dénommés *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* ou *vpx* et *nef*. Les protéines codées

par ces gènes supplémentaires sont pour la plupart impliquées dans des phénomènes de régulation, d'expression des protéines virales et par là même de la multiplication du virus [24 ; 25]

Elles sont également capables de modifier l'expression de certains gènes cellulaires et donc de provoquer une altération du fonctionnement des cellules de l'immunité touchées par le virus.



**Figure 3: Structure du génome viral de VIH [26]**

### 1.5.3.3. Variabilité génétique :

L'organisation génétique des VIH-1, VIH-2 et

VIS est similaire [16] [27 ;28]

Cependant, la présence de deux gènes de régulation (vpu et vpx) est variable au sein du génome des VIH/VIS.

On note trois profils distincts :

- Celui du VIH-1 et de son homologue chimpanzé (VIS cpz) avec vpu sans vpx;
- Celui du VIH-2 et de son homologue VIS chez les mangabé (VIS sm) avec vpx sans vpu ;
- Autre SIV comme celui du singe vert (VIS agn) sans vpu et sans vpx.

L'analyse comparative précise des VIH/VIS a d'ailleurs révélé la proximité génétique entre le VIH-1, SIVcpz et le SIV du gorille (VIS gor) d'une part et entre le VIH-2 et le SIVsm d'autre part, ce qui consolide l'hypothèse d'une origine Simienne des VIH-1 et VIH-2. [24] [29]

Sur la base des distances génétiques les VIH-1 retrouvés chez les patients, une classification des VIH-1 en trois groupes distincts, appelés M, N, O, a été établie. Le groupe M (majoritaire) regroupe, jusqu'à, présent 9 sous-types (A-D, F-H, J et K). Le groupe O (Outlier), beaucoup plus rare a été identifié au Cameroun et au Gabon. [27]

#### **1.5.4. Mode de transmission [26]**

Le VIH peut être transmis de diverses manières, qui impliquent le contact avec différents liquides biologiques : le sang, les sécrétions génitales, le lait etc.

Transmissions par voie sexuelle : elle représente 70 à 80% des cas d'infection.

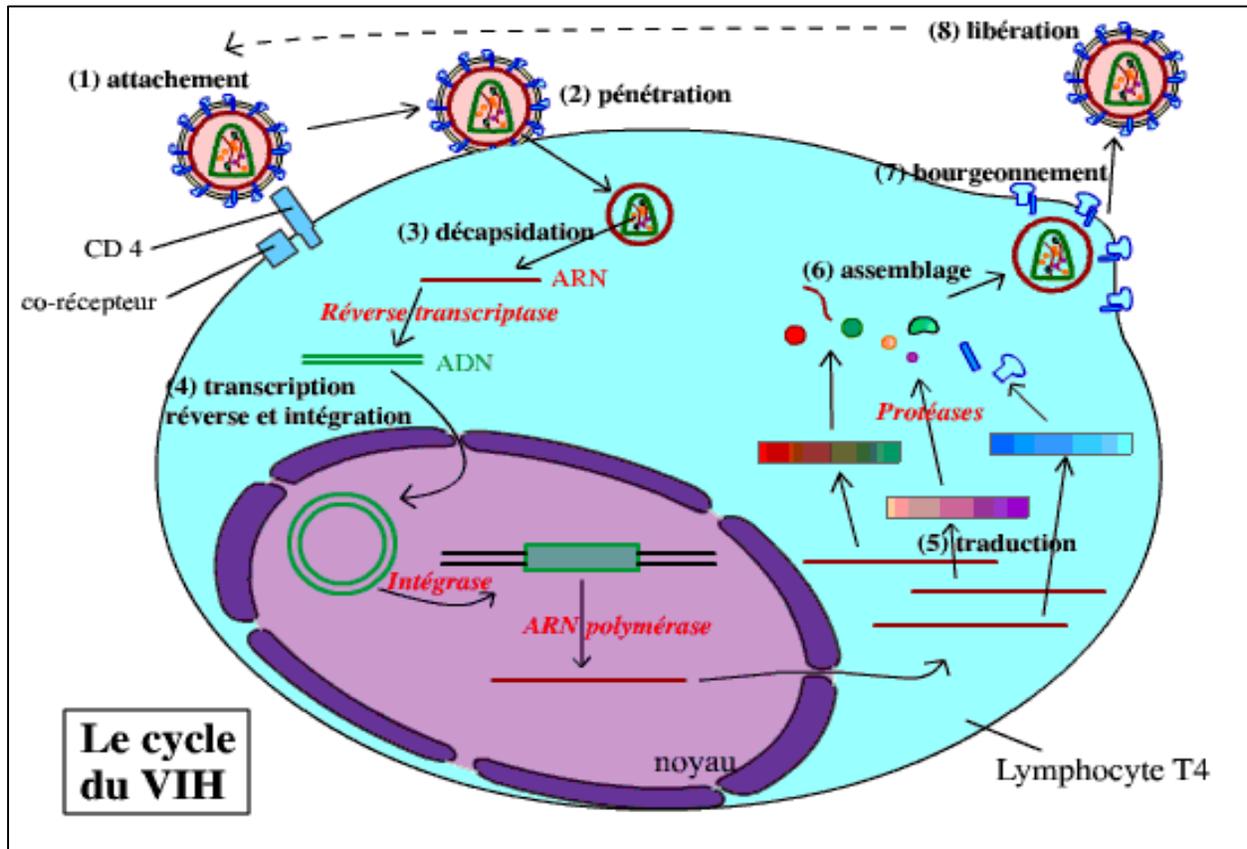
Le virus est présent dans les sécrétions génitales et peut donc être transmis lors d'un rapport sexuel qu'il soit homosexuel ou hétérosexuel (la majorité des PVVIH en Afrique sont contaminées lors des rapports hétérosexuels). Certaines maladies sexuellement transmissibles et surtout la multiplication des partenaires (sans protection lors des rapports) favorisent cette transmission.

Transmission par le sang : le virus étant présent dans le sang, il peut être transmis lors de tout don non dépisté d'un individu à un autre, lors de pratiques toxicomanes (échange de seringues), lors de blessure avec un matériel infecté. Un dépistage systématique des poches de sang a permis de réduire la transmission par transfusion (risque résiduel estimé à 1/500000). Transmission materno-foetale : le virus est

capable de traverser la barrière hémato-placentaire et ainsi de contaminer in utero le fœtus. Le cas le plus fréquent semble être toutefois l'accouchement. De plus, le virus se retrouve dans le lait maternel d'où une contamination lors de l'allaitement (cas fréquent surtout en Afrique). Sans le traitement le VIH-1 se transmet dans 15 à 20% des cas de la mère à l'enfant (30% si allaitement). Le VIH-2 ne se transmet lui qu'à 2%. Avec un traitement préventif, le taux de transmission du VIH-1 a baissé d'au moins 8% (en Europe moins de 2%). [15]

### **1.5.5. Cycle du VIH [15]**

Le VIH présent dans le sang est capable de se fixer à des cellules particulières du système immunitaire : les lymphocytes CD4. Ces lymphocytes sont ainsi nommés car ils sont porteurs de la protéine transmembranaire CD4. La fixation du virus à ces cellules fait intervenir la glycoprotéine gp120 du virus, ainsi que d'autres protéines membranaires (les corécepteurs). A partir de cette fixation, le matériel génétique du VIH peut pénétrer dans le lymphocyte. Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du virus est rétro-transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, et s'intègre au génome de la cellule hôte. L'expression des gènes du virus permet alors la fabrication des protéines du virus. Assemblées, elles permettent la formation de nouveaux virions, qui bourgeonnent dans la cellule, en s'entourant au passage d'une membrane (héritée de la cellule infectée). Ceci permet la libération de nouveaux virus dans le sang de l'organisme infecté. Il est à noter que l'expression du génome viral se réalise grâce à la machinerie de transcription (puis de traduction) de la cellule infectée.



**Figure 4: Cycle de réplication du VIH. [26]**

1. Attachement : Le virus se fixe sur le lymphocyte CD4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte (ainsi qu'un corécepteur).
2. Pénétration : Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside du virus dans le cytoplasme
3. Décapsidation : Les deux capsides se dissocient, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.
4. Reverse transcription et intégration : Grâce à la reverse transcriptase virale, l'ARN viral est rétro-transcrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.
5. Traduction : Après avoir été précurseurs transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces

précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.

6. Assemblage : Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associées pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.

7. Bourgeonnement : Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).

8. Libération : Les nouveaux virus sont libérés. Ils peuvent infecter de Nouveaux lymphocytes CD4.

## **1.6. Evolution de l'infection et diagnostique**

### **1.6.1. Evolution de l'infection [26]**

On distingue 3 phases lors d'une infection par le VIH :

#### **1.6.1.1. Primo -infection :**

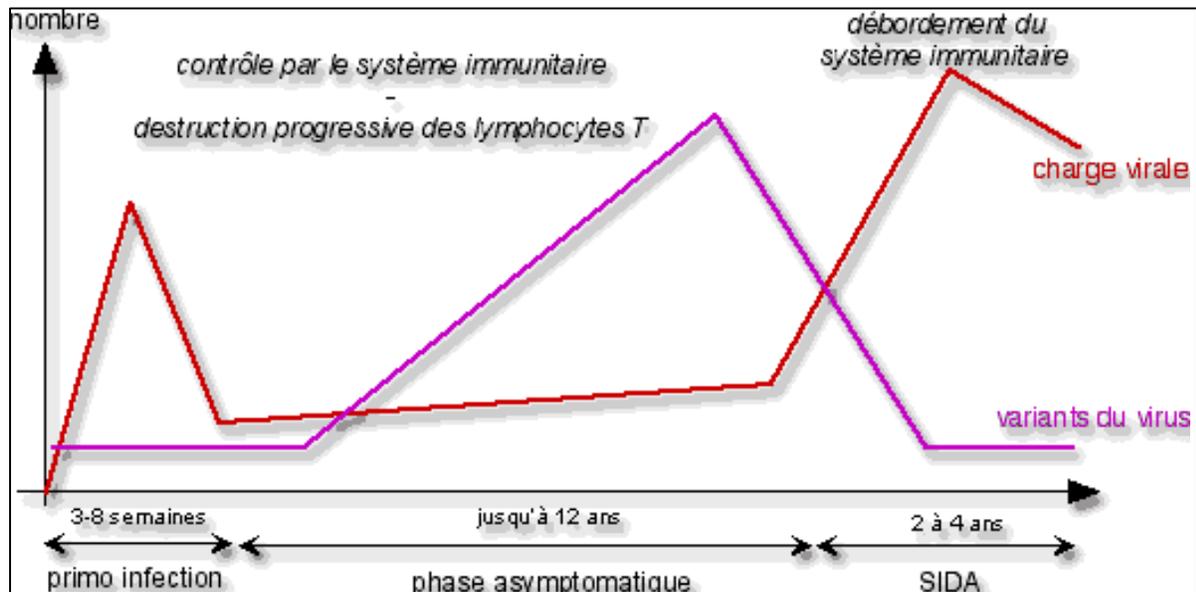
Juste après la contamination par le VIH, le nombre de virus présent dans le sang (charge virale) augmente fortement, puis diminue rapidement du fait de la réponse du système immunitaire ;

#### **1.6.1.2. Phase asymptomatique :**

L'individu atteint ne présente aucun symptôme de la maladie, et le nombre de virus n'augmente que très légèrement ; mais le nombre de variants augmente fortement. Malgré le contrôle de la maladie par le système immunitaire, les lymphocytes T sont détruits par le virus ;

#### **1.6.1.3. Phase symptomatique :**

Le système immunitaire est débordé ; le nombre de virus augmente fortement (mais le nombre de variant se limite aux plus efficaces) ; les symptômes apparaissent c'est la phase Sida.



**Figure 5** : Evolution de l'infection par le VIH. [26]

## 1.6.2. Diagnostic.

### 1.6.2.1. Diagnostic clinique :

Les premiers symptômes surviennent le plus souvent 10 à 15 jours après la contamination (extrême : 5-30 jours) [30 ;31] Ils sont peu spécifiques et réalisent un syndrome pseudo grippal. La fièvre est présente dans 90% des cas.

Les autres symptômes les plus fréquents sont la dysphasie, les céphalées, les myalgies, l'asthénie et l'amaigrissement. Si de nombreuses manifestations cliniques peuvent accompagner ce syndrome, les signes cliniques relevés le plus fréquemment sont cutanéomuqueux, ganglions, troubles digestifs et neurologiques. [30 - 32]

Classification de l'OMS de l'infection du VIH/sida de l'adulte révisée en 2006. [15]

#### 1.6.2.1.1. Stade I :

Asymptomatique ; Lymphoadénopathie

#### 1.6.2.1.2. Stade II :

- Perte de 10% du poids corporel ;
- Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermatite séborrhée, prurigo, ulcérations buccales récidivantes, perlèche) ;

- Zona au cours des 5 dernières années ;
- Infection des voies respiratoires récidivantes.

### **1.6.2.1.3. Stade III**

- Perte de poids à 10% du poids corporel ;
- Diarrhée chronique inexpliquée 1 mois ;
- Fièvre prolongée inexpliquée 1 mois ;
- Candidoses buccales persistantes ;
- Leucoplasie chevelue de la langue ;
- Tuberculose pulmonaire au cours de l'année ;
- Infections bactériennes sévères (pneumonie, tuberculose ganglionnaire) anémie inexpliquée (Taux hg < 8g/dl) neutropénie et/ou thrombopénie chronique.

### **1.6.2.1.4. Stade IV**

- Syndrome cachectique lié au VIH ; Pneumocystose à *pneumocystis jiroveci* ;
- Toxoplasmose cérébrale ;
- Cryptosporidiose ou isosporidiose avec diarrhée 1 mois ;
- Infection à herpes virus simplexe virus cutanéomuqueuse 1 mois, ou atteinte viscérale ;
- Mycoses disséminées (histoplasmosse, coccidiomycose, etc.) ;
- Septicémie récidivante (incluant les salmonelles non typhiques) ;
- Encéphalopathie VIH ; Sarcome de kaposi ;
- Cardiopathie ou néphropathie associées au VIH symptomatique.

## **1.6.2.2. Diagnostic indirect**

### **1.6.2.2.1. Tests de dépistages**

La détection des anticorps anti-VIH repose sur la réalisation et la visualisation d'une réaction antigène-anticorps entre les anticorps sériques du sujet infecté et les antigènes viraux produits en laboratoire. La détection des anticorps dans d'autres

liquides biologiques tels que les urines ou la salive a été proposée mais l'utilisation du sérum reste la méthode de référence.

Les méthodes de références pour la visualisation de la réaction antigène anticorps sont actuellement les méthodes immunologiques de types ELISA. La méthode ELISA demande seulement quelques heures, donne des résultats reproductibles et est automatisable. Selon les antigènes utilisés et les particularités techniques de la réaction on distingue des ELISA de première, deuxième, troisième et quatrième génération. Les tests sérologiques de première et deuxième génération ne mettent en évidence que des anticorps de la classe des IgG. Ceux de troisième génération, qui constituent la majorité des tests utilisés actuellement en routine, détectent les IgM et les IgG.

Une nouvelle catégorie de tests dits de quatrième génération apparue en 1997 est largement utilisée. Ces trousse permettent la détection combinée de la protéine p24 du VIH-1 et des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 de type IgM et IgG.

Par ailleurs, des tests dits rapides avec une réponse en quelques minutes sont aussi disponibles et facilement réalisables sans appareillage sophistiqué : les résultats sont obtenus plus rapidement qu'en ELISA classique par lecture classique. Si ces tests sont performants pour dépister les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 au cours de la phase chronique de l'infection, ils n'offrent cependant pas le même niveau de sensibilité que les tests de troisième et quatrième génération au cours de la primo-infection.

#### **1.6.2.2.2. Tests sérologiques de confirmation**

La technique de référence est le Western-blot, où les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur une membrane de nitrocellulose [15]

#### **1.6.2.3. Diagnostic Direct**

Il est caractérisé par :

- La détection de l'antigène p24 : Les antigènes viraux circulants correspondent

Aux particules et aux protéines virales libres. Les méthodes ELISA commercialisées détectent essentiellement la protéine p24 du VIH-1 ; même si des réactivités croisées avec la protéine p26 du VIH-2 sont parfois observées. La positivité de la réaction doit être confirmée par un test de neutralisation qui inhibe spécifiquement la détection de l'antigène et permet ainsi d'exclure un possible faux positif. La recherche de l'antigène p24 dans le sérum est aujourd'hui pratiquée en cas de suspicion de primo-infection. Elle est associée à celle des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 dans les tests de dépistage de quatrième génération. Cette méthode est de moins en moins utilisée [15]

- *L'isolement du VIH en culture de cellules ;*
- *les détections des acides nucléiques viraux ;*
- *la quantification virale et*
- *la caractérisation phénotypique et génotypique des isolats viraux.*

#### **1.6.2.4. Diagnostic de l'infection VIH**

##### **1.6.2.4.1. Cas général de l'adulte**

Depuis avril 2003, la procédure du diagnostic sérologique à pratiquer en première intention a été modifiée [33]

Sur le sérum du sujet suspect d'infection sont pratiqués deux tests de dépistage de type ELISA (ou un test ELISA et un test rapide) détectant les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2.

Si le résultat est doublement négatif, on peut affirmer l'absence de séroconversion vis-à-vis du VIH, et donc sauf dans le cas d'une forte suspicion de primo-infection très ressentie, l'absence d'infection par le virus ;

Si le résultat est dissocié ou doublement positif, on a recouru au western-blot où à un immun-blot comme test de confirmation sur le même prélèvement.

La présence sur le western-blot de bandes correspondant aux protéines du VIH-1 et remplissant les critères de positivité ne permet pas de poser le diagnostic d'infection

VIH qu'après avoir vérifié la positivité des tests de dépistage sur un nouveau prélèvement. La présence sur le Western-blot de bandes ne remplissant pas les critères de positivité définit un Western-blot indéterminé. Celui-ci peut traduire une séroconversion VIH-1 en cours, une infection à VIH-2 avec des anticorps donnant des réactions croisées ou une réactivité non spécifique vis-à-vis de certaines protéines virales. Il est alors important de faire un western-blot VIH-2 et de refaire un Western-blot VIH-1 ou VIH-2 après quelques semaines ; si le Western-blot reste indéterminé ou se négative, le diagnostic d'infection est exclu. Dans les pays en développement, les contraintes économiques et techniques imposent de diminuer au maximum ces tests de confirmations. On a proposé dans ce cas des stratégies alternatives associant la pratique séquentielle de deux ou trois tests ELISA de spécificités distinctes.

#### **1.6.2.4.2. Cas d'un enfant né de mère séropositive**

Les anticorps maternels transmis persistent pendant une grande partie de la première année de vie, rendant donc le diagnostic sérologique d'une éventuelle infection chez l'enfant très difficile pendant cette période. La diminution globale chez les enfants non infectés, ou au contraire, la réapparition de certains anticorps chez les enfants infectés ne peut être affirmée de façon nette qu'après 18 mois de surveillance.

Le diagnostic direct de détection du virus est dans ce cas l'approche la plus pertinente.

L'isolement et l'amplification génique offrent des performances comparables et complémentaires, permettant de déceler dans la majorité des cas l'infection dans le premier trimestre de la vie et souvent dès la naissance. En pratique, la recherche du virus par les techniques moléculaires est la technique la plus couramment utilisée (PCR ADN à partir de cellules sanguines ou PCR ARN plasmatique). Elle est effectuée à la naissance puis 1, 3 et 6 mois d'âge de l'enfant. Pour confirmer qu'un enfant n'est pas infecté, il faut deux prélèvements négatifs après l'âge d'un mois en

absence d'un traitement antirétroviral, ou hors période de traitement s'il y a eu traitement préventif de la transmission virale. Pour confirmer qu'un enfant est infecté, il faudrait deux prélèvements positifs.

Un résultat positif à la naissance est en faveur d'une infection in utéro ;

Un résultat plus tardivement positif est en faveur d'une infection acquise au moment de l'accouchement. En cas d'allaitement maternel, il est nécessaire de faire la détection du virus dans les trois mois qui suivent l'arrêt définitif de l'allaitement.

En ce qui concerne le VIH-2, seules les techniques de PCR-ADN peuvent être utilisées pour le diagnostic de l'infection chez l'enfant, car la PCR ARN-VIH2 n'a pas été validée dans ce contexte. Au-delà de 18 mois, les techniques sérologiques peuvent être utilisées selon le même algorithme que celui utilisé pour le diagnostic de l'infection chez l'adulte. [15]

#### **1.6.2.5. Autres marqueurs biologiques de l'infection à VIH. [34]**

- Le dosage pondéral des immunoglobulines : Il existe un risque évolutif si  $IgG > 17g/l$ , et surtout si  $IgA > 4g/l$ .
- Le dosage du taux sérique d'interféron alpha acide labile : ce taux varie dans le sens d'une augmentation au cours de l'infection à VIH.
- Le calcul de l'affinité des récepteurs érythrocytaires à la fraction C3b du complément : on observe une diminution des récepteurs au cours de l'ARC, et surtout au cours du SIDA.
- Diminution des lymphocytes « Natural Killers » (NK).
- Apparition d'auto anticorps.
- Présence de certains types d'HLA.

### **1.7. Suivi des sujets infectés**

#### **1.7.1. Valeur pronostique de la quantification virale**

En parallèle avec la numération des lymphocytes CD4 circulants, de nombreux marqueurs virologiques ont été proposés pour prédire l'évolution de l'infection à

VIH, parmi lesquels la disparition des anticorps anti- p24, l'apparition d'une antigénémie p24, la positivité de la virémie plasmatique, une charge virale élevée et l'apparition d'isolats de type SI. Les données des études de cohortes ont montré que la quantification de l'ARN plasmatique viral (charge virale) était le marqueur le plus pertinent. [35 ;36]

Sa valeur est étroitement corrélée à la dégradation ultérieure du système immunitaire. Plus la charge est élevée, plus rapide est la baisse des lymphocytes CD4. Un groupe de sujets ayant une charge virale basse, a ainsi un risque moins élevé d'évoluer rapidement vers le sida qu'un groupe ayant une charge virale élevée. Ces résultats ont conduit à proposer le suivi régulier de la charge virale chez des patients non traités à raison de deux mesures par an [37]

. Cependant, le pronostic de la charge virale plasmatique à l'instauration du traitement tend à s'effacer devant celle des lymphocytes CD4 lorsqu'elle est inférieure à 100.000 copies/ml [38]

Actuellement en France, la mise sous traitement antirétroviral est recommandée lorsque les patients sont asymptomatiques ou ont un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> quelle que soit la charge virale [37]

Lorsque le nombre de lymphocytes est compris entre 200 et 350/mm<sup>3</sup>, la mise sous traitement est à discuter, notamment si la charge virale est élevée supérieure à 100.000 copies/ml. Lorsque le nombre de TCD4<sup>+</sup> est supérieur à 350/mm<sup>3</sup> le traitement n'est pas recommandé sauf cas particulier. D'autres approches à visées pronostiques concernent la détection et la quantification du virus dans certains compartiments de l'organisme, tel que le système nerveux central, afin de mieux prévoir la survenue d'atteintes organiques dans ce compartiment. Comme pour l'étude du tissu lymphoïde, les procédures sont actuellement moins bien standardisées que la mesure de la charge virale plasmatique et la pertinence de cette approche n'a pas été clairement démontrées. En particulier, les résultats concernant

la relation entre la quantité de virus dans le liquide céphalorachidien et la survenue d'une encéphalopathie à VIH sont très discutés. [15]

### **1.7.2. Evolution du déficit en lymphocyte TCD4**

La lymphopénie TCD4 apparaît très schématiquement en quatre phases [39 ;40]

La première phase suivant la primo-infection est caractérisée par une chute rapide, transitoire et relative des lymphocytes TCD4 circulants, habituellement à la limite supérieure de la normale. Néanmoins, une lymphopénie absolue entre 500 et 200 lymphocytes TCD4/mm<sup>3</sup> peut, dans 2% des cas, persister et aboutir au développement rapide d'un SIDA, définissant le cadre des patients progressifs vers le sida à court terme. Cette évolution d'un seul tenant vers le SIDA pourrait être liée à la sévérité de la primo-infection où à un dysfonctionnement préalable.

La deuxième phase d'une durée variable (de quelques mois à plus de 10 ans), se caractérise par une lente diminution du taux de TCD4 en dessous des limites supérieures à la normale, entre 500 et 350/mm<sup>3</sup>. L'absence de déplétion TCD4 et de progression clinique à long terme (>8mois) définit le statut d'asymptomatique ou de non-progressif à long terme, rare observé dans 5% des infections à VIH. Cette « non-progression à long terme » semble refléter les capacités de résistance de l'hôte à l'infection : résistance peut être d'origine génétique puisque plusieurs mutations hétérozygotes des gènes chémorécepteurs sont observées chez ces sujets, mais aussi résistance immune puisque l'on peut détecter, chez ces sujets, des taux importants de CTL et lymphocytes Th1 anti-VIH. [41 ;43]

La troisième phase est caractérisée par un brusque infléchissement de la pente de déplétion des cellules TCD4 : 50% des sujets avec un taux de cellules compris entre 200 et 350/mm<sup>3</sup> atteignent un taux de 200 TCD4/mm<sup>3</sup> en 24 à 30 mois, taux précédant de 6 à 18 mois la survenue du SIDA.

La quatrième phase est marquée par la poursuite du déclin rapide des lymphocytes TCD4 circulants, jusqu'à la disparition complète des lymphocytes TCD4.

### 1.7.3. Sous -populations lymphocytaires

Normalement, il y a 1500 à 4000 lymphocytes ; dont 70% sont des lymphocytes T. Parmi ces derniers, on compte environ 60% de lymphocyte TCD4, et 40% de lymphocyte TCD8. Ainsi, le taux de lymphocyte TCD4 normal se situe entre 600 et 1 200/mm<sup>3</sup> [44]

Quelques jours ou quelques semaines après la contamination par le VIH, on peut observer une augmentation du nombre absolu des lymphocytes TCD8 (suppresseurs ou cytotoxiques), comme pour toute autre affection virale.

Au cours de l'infection à VIH, la diminution des lymphocytes TCD4, soit sous la forme du rapport TCD4/TCD8, soit en valeur absolue, et surtout en valeur relative (pourcentage), est un risque d'évolutivité en dessous de 200/mm<sup>3</sup> ou 15% ; ils existent néanmoins quelques exceptions bien que rares.

La valeur prédictive de ce marqueur pourrait être différente, selon les stades et les groupes à risque. Ainsi, le taux de réplication virale est bien corrélé aux TCD4 lors des stades précoces ; cette corrélation est moins bonne lorsque TCD4 < 100/mm<sup>3</sup>.

Egalement, l'écart entre le prélèvement et le dosage entre en jeu, car effectué à distance, il donne des taux de TCD4 minorés. On peut également noter dans les formes avancées une baisse des lymphocytes totaux et des lymphocytes TCD8[45]

### 1.8. Traitement

Les antirétroviraux sont des molécules virostatiques de synthèses de différentes natures chimiques regroupées en trois grandes classes selon leur mode d'action : les INTIs, les INNTIs et les IPs. Une quatrième classe d'inhibiteurs de la fusion est actuellement en cours de développement.

En 1996 arrive le concept de trithérapie, avec la disponibilité de nouvelles molécules antirétrovirales telles que les inhibiteurs de la protéase, montrant une réduction significative de la mortalité liée au SIDA. En effet, l'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le SIDA en restaurant le nombre de

lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ; il doit rendre la charge virale plasmatique indétectable permettant une meilleure restauration du système immunitaire [46]

### **1.8.1. Objectifs du traitement antirétroviral**

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

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

### **1.8.2. Obstacles**

Les avancées thérapeutiques ne doivent cependant pas laisser place aux triomphalismes car, les raisons suivantes peuvent constituer des obstacles :

- une minorité de patients infectés par le VIH dans le monde entier a accès aux antirétroviraux.
- les difficultés d'accès aux soins (précarité sociale, désorganisation des structures sanitaires, contexte psychologique...), concernent un nombre significatif de patients,
- 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.

- L'observance chez l'enfant pose des difficultés particulières. Elle peut être influencée par de nombreux facteurs : le choix limite des formulations pédiatriques ; le mauvais goût des formulations liquides ; le grand nombre de comprimés ou la grande quantité de sirop à prendre ; la grosseur des comprimés ; la nécessité de prises médicamenteuses fréquentes ; les restrictions alimentaires ; la perte de la personne principale s'occupant de l'enfant ; les difficultés à avaler les comprimés ; et les effets indésirables.

### **1.8.3. Différentes classes thérapeutiques**

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

- **Inhibiteurs de la transcriptase inverse**
- **Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)**

Les INTI (ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des médicaments qui doivent être triphosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils subissent une activation en nucléoside triphosphate par les kinases cellulaires. Les formes triphosphates (et di phosphate pour le Tenofovir) possèdent une forte affinité pour la transcriptase inverse du virus VIH-1 et entrent en compétition avec les 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 [47]

- **Inhibiteurs non nucléosidiques de la Transcriptase inverse (INNTI) :**

Ce sont des composés de structure chimique complètement différente 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 [48] 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.

- **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. Métabolisés par le cytochrome P450, les IP sont l'objet d'interactions avec d'autres médicaments utilisant les mêmes voies métaboliques. Certains de ces autres médicaments sont contre-indiqués avec les IP, d'autres imposent des ajustements de doses. Les associations de deux IP et d'INNTI peuvent également nécessiter de tels ajustements. L'utilisation des IP est associée, à des degrés divers à une redistribution des graisses, à des troubles de la glycorégulation et à des hyperlipidémies [48]

- **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.

#### ▪ **Inhibiteurs d'attachement**

Après la fixation du VIH sur le récepteur CD4, des interactions ont lieu entre le virus et des corécepteurs protéiques, faisant partie de la famille de chimiokines, en particulier le CCR5 et le CXCR4 [49]

#### ▪ **Inhibiteurs de fusion**

Le seul inhibiteur de fusion actuellement disponible est un polypeptide, devant donc être injecté. 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 [50]

#### ▪ **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. Les inhibiteurs de l'intégrase constituent une nouvelle classe d'agents antirétroviraux qui bloquent l'activité de l'intégrase du VIH-1[51]. 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.

#### ▪ **Autres molécules ARVs en voie de développement**

Bictegravir : un nouvel inhibiteur de l'intégrase qui est en voie de développement pour le traitement des personnes vivant avec le VIH. Il agit contre de nombreuses souches du VIH qui sont résistantes à d'autres inhibiteurs de l'intégrase comme le Raltégravir. Il sera offert sous de Co-formulation avec le TAF et FTC [52]

Doravirine : est un analogue non nucléosidique expérimental qui est aux essais cliniques de phase III. Elle a été conçue pour agir contre la plupart des souches du

VIH qui sont résistantes aux autres analogues non nucléosidiques tels les suivants :  
Efavirenz, Névirapine, Rilpivirine [53]

**Tableau I : liste des molécules ARV commercialisées [54]**

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom commercial	Autorisation de mise sur le marché
<b>Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse</b>			
Zidovudine	AZT	RetrovirR	1987
Lamivudine	3TC	EpivirR	1996
Didanosine	ddI	VidexR	1992
Abacavir	ABC	ZiagenR	1999
Emtricitabine	FTC	Emtriva	2003
<b>Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse</b>			
Tenofovir	TDF	VireadR	2002
Tenofovir Alafenamide Fumarate	TAF	VemlidyR	2016
<b>Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse</b>			
Névirapine	NPV	ViramuneR	1998
Efavirenz	EPV	SustivaR	1999
Etravirine	ETV	EntelenceR	2008
Rilpivirine	RPV	EdurantR	2011
<b>Combinaisons d'Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse</b>			
Zidovudine/Lamivudine	AZT/3TC	CombivirR	1998
Tenofovir/Emtricitabine	TDF/FTC	TruvadaR	2005
Abacavir/Lamivudine	ABC/3TC	KivexaR	2004
Zidovudine/Lamivudine /Abacavir	AZT/3TC/ABC	TrivizirR	2000
Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz	TDF/FTC/EFV	AtriplaR	2007
Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir	FTC/RPV/TDF	EvipleraR	2011
<b>Inhibiteurs de la Protéase</b>			
Ritonavir	RTV	NorvirR	1996
Fosamprenavir	FAPV	TelzirR	2004
Atazanavir	ATV	ReyatazR	2004
Lopinavir/ritonavir	LPV/r	KaletraR	2001

Darunavir	DRV	PrezistaR	2008
<b>Inhibiteurs d'Entrée</b>			
Enfuvirtide	T20	FuzeonR	2003
Maraviroc	MRV	CelsentiR	2008
<b>Inhibiteurs d'Intégrase</b>			
Raltegravir	RAL	IsentressR	2008
Elvitegravir	EVG	VitektaR	2012
Dolutegravir	DTG	TivicayR	2014
Cabotegravir	CTG	GSK744R	Pas
<b>Autres associations fixes</b>			
Dolutégravir/Abacavir /Lamivudine	DTG/ABC/3TC	TruimeqR	2014
Elvitégravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide /Cobicistat	EVG/FTC/TAF/COBI /	GenvoyaR	2015
Elvitégravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Fumarate de Tenofovir	EVG/COBI/FTC/TAF	StribildR	2013

#### 1.8.4. 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 [55]

Ainsi l'OMS recommande en 2015« Toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic ». Avec cette recommandation de « traiter tout le monde », l'OMS supprime toutes les limitations aux conditions requises pour pouvoir bénéficier du traitement antirétroviral quand on est porteur du VIH ; le traitement est désormais justifié dans toutes les populations et dans toutes les tranches d'âge [56]

## Schémas thérapeutiques

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne. Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1ère ligne [57]

Le schéma thérapeutique préconisé 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 de thérapie antirétrovirale de dose fixe.

Au Mali, les régimes préférentiels en première intention ou schéma de 1ère ligne et en deuxième intention ou schéma de 2ème ligne chez l'adulte et l'adolescent sont les suivants [57]

### Schémas de 1ère ligne pour le VIH- 1

Le régime préférentiel de la première ligne [57] :

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

- Tenofovir (TDF) +Lamuidine (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 II: Schémas de 2ème ligne suivant proposé [57]**

Schéma 1ère ligne		Schéma 2eme ligne	
INTI		IP	
TDF +3TC +EFV	AZT+3TC	LPV/r Ou	ATV/r
AZT + 3TC + EFV		TDF + 3TC	
ABC+ 3TC + EFV		TDF + 3TC AZT+ 3TC	

Pour Prise en charge des patients infectés par le VIH-2 ou coinfection VIH-1 et VIH-2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O), le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur le VIH-1 de groupe O.

On utilisera les schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléotidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse à un inhibiteur de protéase boosté (IP/r) ou 3 INTI (44).

Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant : [57]

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r)

Les alternatives thérapeutiques en cas de toxicité, d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse sont les suivantes :

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

### **Schémas de 3ème ligne recommandée**

Les patients en échec virologique de 2ème ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotype de résistance, si absence du génotypage, le staff proposerait [57]

Darunavir/r (DRV/r) + 1INTI sensible (3TC) + Raltégravir (RAL) ou Dolutégravir(DTG)

### **1.8.5. Echec thérapeutique**

- **Echec thérapeutique regroupe différentes situations.**

#### **1.8.5.1. Echec virologique**

L'échec virologique constitue la situation la plus fréquemment rencontrée. Il se définit comme la persistance d'une CV > 50 copies/ml au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement [58]

Le rebond virologique se définit comme une CV > 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs [58]

Au Mali, l'échec virologique est défini comme étant une charge virale supérieure ou égale à 1000 copies/ml sur la base de deux charges virales consécutives à 3 mois d'intervalle après 6 mois de traitement bien conduit [57]

#### **1.8.5.2. Echec immunologique**

Il est défini chez les adultes et les adolescents le taux de LTCD4 inférieur à 250 cellules/mm<sup>3</sup> après un échec clinique documenté ou un taux de LTCD4 en dessous de 100 cellules/mm<sup>3</sup> après 6 mois de traitement bien conduit [57]

#### **1.8.5.3. Echec clinique**

Il se caractérise par la survenue ou la récurrence d'une affection témoin d'une immunodépression sévère après 6 mois de traitement bien conduit [57]  
Habituellement, ce stade d'échec clinique est la conséquence d'un échec virologique et immunologique.

### **1.8.6. Observance**

Compte tenu de la puissance antirétrovirale des traitements actuellement utilisés en initiation, l'absence de réduction de la charge virale d'au moins 1log<sub>10</sub>, 1 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

### **1.8.7. Résistance du VIH aux antirétroviraux**

La résistance aux antirétroviraux a été rapportée pour la première fois en 1989 chez des patients traités par la zidovudine en monothérapie [59]

#### **1.8.7.1. Définition**

La résistance aux antirétroviraux est liée à la capacité du virus à se répliquer en présence d'ARV. On distingue 03 types de résistance ; la résistance acquise sous traitement (résistance secondaire), la résistance primaire et la résistance naturelle (manque de sensibilité).

En effet, pour cette dernière, les patients porteurs de virus résistants peuvent transmettre ces virus à leurs partenaires qui vont alors s'infecter d'emblée avec des virus résistants lors de la primo-infection.

#### **1.8.7.2. Mécanisme d'apparition des mutations de résistance**

Les mutations entraînent des modifications des enzymes ou protéines, en diminuant la sensibilité des virus aux antirétroviraux par des mécanismes différents selon les classes et même selon l'antirétroviral dans une même classe [60]

Ces mécanismes peuvent être dus :

- à la dynamique de production virale très rapide, environ 10 milliards de virions sont produits chaque jour chez une personne infectée.
- à la variabilité génétique importante du VIH,
- à la préexistence, avant tout traitement, de variant viral présentant des mutations de résistance aux ARV, qui peuvent s'accumuler.

#### **1.8.7.3. Mécanisme de la résistance aux antirétroviraux**

Différents mécanismes de résistances ont été identifiés en fonction des classes d'antirétroviraux et même selon les antirétroviraux au sein d'une même classe.

##### **1.8.7.3.1. Analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :**

Deux mécanismes moléculaires distincts sont responsables de la résistance aux analogues nucléosidiques :

- Diminution de l'incorporation de l'analogue [61]
- La diminution de l'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels est observée avec certaines mutations, et en particulier la mutation M184V associée à une résistance de haut niveau au 3TC (Lamivudine) et au FTC. Ce résidu est localisé au niveau du site catalytique de la transcriptase inverse. L'apparition de la résistance au 3TC/FTC est rapide avec la sélection de la mutation M184V en quelques semaines.
- Ce mécanisme de résistance est également caractéristique des mutations K65R, K70E et L74V :
- La mutation L74V est sélectionnée par la didanosine et l'abacavir (en association fréquente avec la M184V) et les mutations K65R et K70E principalement par le ténofovir ;
- L'impact de la mutation K65R est nul sur les analogues de la thymidine (la zidovudine est l'INTI de choix en présence de K65R), certain sur le ténofovir probable sur l'abacavir (avec des niveaux variables). L'utilisation de ténofovir en association avec l'abacavir doit être réservée aux patients en échec dont les virus présentent des mutations TAMs. En effet, ces dernières empêchent la sélection de la mutation K65R. Le complexe MDR (Mutation Drug Résistance), relevant de ce même mécanisme, est composé des mutations A62V, V75I, F77L, F116Y et Q151M.

Un autre profil de résistance à l'ensemble des analogues nucléosidiques et au ténofovir consiste en des insertions au codon 69 de la transcriptase inverse.

Ce complexe comprend une mutation au codon 69, typiquement une sérine, et une insertion d'acides aminés (S-S, SA, S-G ou autre).

Ces insertions au codon 69 sont souvent associées à d'autres mutations sur le gène de la transcriptase inverse. La fréquence de ces insertions est heureusement rare [61]

- Excision des analogues médiée par l'ATP ou réaction de pyrophosphorolyse :

Ce mécanisme intervenant dans la résistance aux INTI est conféré à un groupe de six mutations : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E. ces mutations, initialement décrites comme des mutations de résistances sélectionnées par la zidovudine puis également par la Stavudine, affectant la réponse virologique à ces molécules, ont été appelées TAM pour Thymidine Analogue Mutations (Picard V, Angelini E, Maillard A, Race E, Clavel F, Chêne G, et al. Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2001 ; 184(6) :781-4, Calvez V, Costagliola D, Descamps D, Yvon A, Collin G, Cécile A, et al. Impact of stavudine phenotype and thymidine analogues mutations on viral response to stavudine plus lamivudine in ALTIS 2 ANRS trial. *Antivir Ther* 2002 ; 7(3) :211-8). L'accumulation des TAM est graduelle et l'ordre d'apparition peut varier. Les profils de TAM sélectionnés sous traitement peuvent se répartir en deux groupes : l'un comprenant les mutations M41L + L210W + T215Y (deux tiers des cas) et l'autre D67N + K70R + T215F + K219Q/E (un tiers des cas). En effet, les TAM modifient la structure de la transcriptase inverse, facilitant l'entrée de l'ATP au niveau d'un site proche de l'analogie incorporé à l'ADN. Le phosphate terminal de l'ATP réagit avec la liaison phosphodiester liant l'analogie à l'ADN. Cette réaction entraîne l'excision de l'analogie et la libération du groupement OH du dernier nucléotide. La synthèse de l'ADN viral peut alors reprendre. Ce mécanisme sensible est efficace pour la zidovudine. L'incorporation des désoxynucléotides naturels et de la plupart des analogues nucléosidiques dans l'ADN est rapidement suivie de leur translocation en un « complexe fermé » et, dans cette conformation, la liaison phosphodiester est réfractaire à l'excision par l'ATP. La mutation M184V semble entraîner une diminution de la pyrophosphorolyse, ce qui inhiberait ainsi l'effet des TAM [62]

Les TAM sont responsables d'une résistance à l'ensemble des INTI à des niveaux divers, sauf à la 3TC et au FTC. Cette résistance croisée est variable en fonction du nombre de TAM et de l'INTI. Par ailleurs, les mutations K70R et K219Q/E ont moins d'impact que les quatre autres sur la résistance croisée.

La mutation M184V, en présence de TAM, augmente la résistance *in vivo* à l'Abacavir et n'a pas d'impact sur la Tenofovir ni la didanosine.

#### **1.8.7.3.2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :**

Les inhibiteurs non nucléosidiques comme l'éfavirenz et la Nevirapine pour les molécules de première génération sont de petites molécules qui se fixent au niveau d'une poche hydrophobe située à proximité du site catalytique de la transcriptase inverse.

Ces composés sélectionnent des mutations situées au niveau de leur site de fixation qui affecte la flexibilité de l'enzyme, bloquant ainsi la synthèse de l'ADN. Ce sont typiquement des molécules dont la « barrière génétique » est basse puisqu'une mutation au niveau de la poche hydrophobe confère une résistance croisée entre éfavirenz et Nevirapine, INNTI de première génération.

De nouvelles molécules de seconde génération, comme l'étravirine et la rilpivirine sont actives *in vitro* et/ou *in vivo* sur certains virus ayant une résistance aux INNTI de première génération [63]. L'essai DUET a ainsi démontré que la mutation K103N n'avait pas d'impact délétère sur la réponse virologique à l'Etravirine. En revanche, la mutation Y181C a un impact négatif quand elle est associée à d'autres mutations de résistance aux INNTI. Enfin, les mutations Y181I/V, même isolées, réduisent significativement la réponse à l'étravirine [64].

Il existe *in vivo* une résistance croisée élevée entre étravirine et rilpivirine. Il est évident que l'accumulation de mutations de résistance aux INNTI de première génération diminue l'efficacité de l'étravirine : il est donc recommandé de ne pas laisser une répllication résiduelle sous éfavirenz ou Nevirapine pour ne pas accumuler

ces mutations et réduire l'efficacité de traitement ultérieur par des molécules de seconde génération telles que l'étravirine ou Rilpivirine.

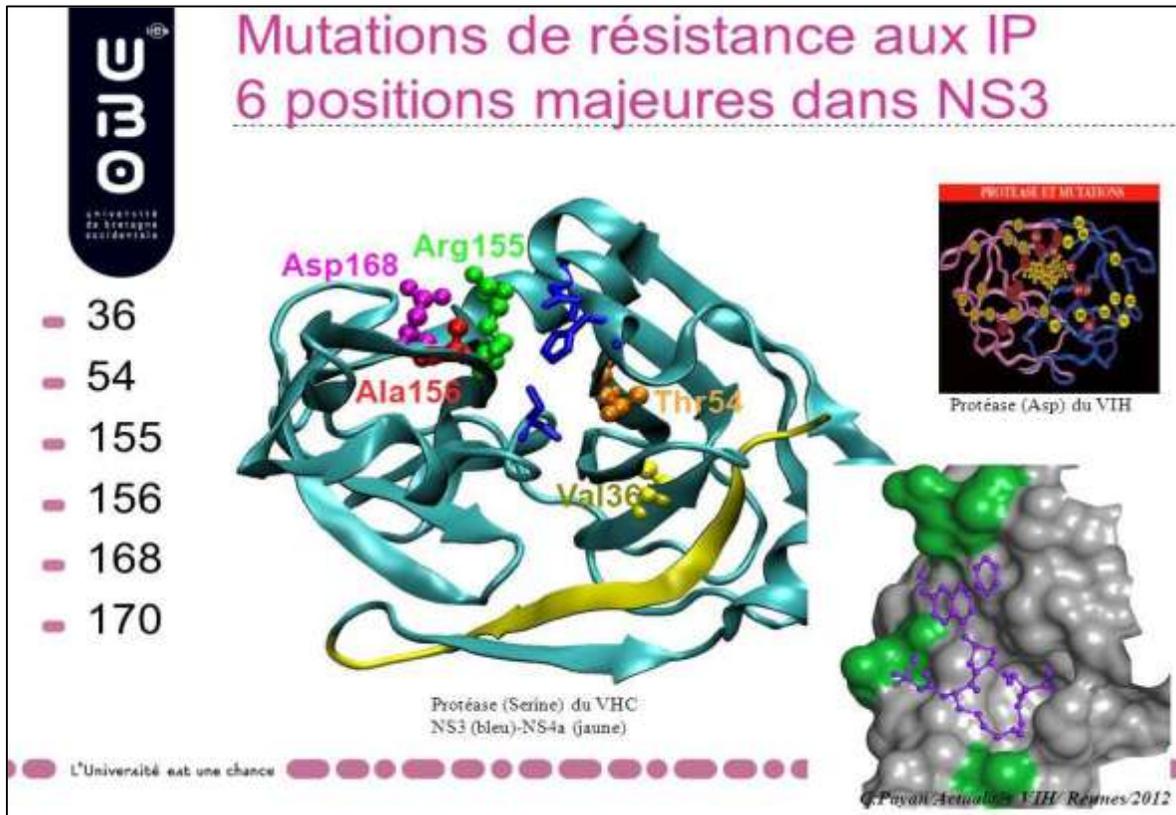
#### **1.8.7.3.3. Inhibiteurs de protéase (IP)**

Les inhibiteurs de protéase (IP) constituent une famille importante qui bénéficie d'une barrière à la résistance élevée même s'il existe au sein de cette classe une importante résistance croisée.

La résistance aux IP est un phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations au niveau du site actif de l'enzyme et à distance de celui-ci. On distingue des mutations de résistance majeures et mineures :

- Les mutations mineures/secondaire, qui sont des mutations pouvant faire partie du polymorphisme de la protéase virale, apparaissent plus tardivement et vont augmenter la résistance aux IP et aider le virus à retrouver ses capacités répliquatives.
- Les mutations majeures/primaires sont généralement sélectionnées les premières lors d'un échappement et diminuent la liaison des IP à leur substrat enzymatique.

De nombreuses études montrent qu'il existe une grande différence entre les IP potentialisés par le ritonavir (IP/r) et les IP non potentialisés en termes de réponse virologique et de taux de sélection de mutations de résistance chez les patients naïfs d'antirétroviraux [65].



**Figure 6: Position des principales mutations de résistance aux IP [66].**

#### 1.8.7.3.4. Inhibiteurs d'entrée

L'entrée du virus dans la cellule requiert plusieurs étapes, avec successivement la liaison de la gp-120 à la molécule CD4, puis à un corécepteur, récepteur de chimiokines, CCR5 et/ou CXCR4. Ces événements sont responsables de l'association des deux boucles trimériques, HR-1 et HR-2 (HeptadRepeat), localisées dans la gp 41, conduisant à un rapprochement des membranes virale et cellulaire et à leur fusion. La composition en acides aminés de la boucle variable V3 de la gp-120 détermine la reconnaissance spécifique du corécepteur[67].

#### ▪ Inhibiteur de fusion

L'inhibiteur de fusion, enfuvirtide ou T20 (Fuzéon), est un peptide de 36 acides aminés dérivé de la région HR-2 de la gp-41. Il se fixe à la boucle trimérique HR-1 inhibant ainsi la fusion et l'entrée du virus dans la cellule. Des mutations dans HR-1 réduisant la sensibilité au T-20 ont été identifiées in vitro mais aussi in vivo chez des

patients échappant à l'enfuvirtide dans les essais cliniques [68]. Ces mutations sont situées au niveau des codons 36 à 45 du gp 41. Elles apparaissent rapidement (quelques semaines) en cas de réplication virale sous T 20. Des mutations sont sélectionnées plus tardivement dans HR-2, mais elles n'ont pas d'impact sur la résistance au T 20 et compensent probablement des mutations de HR-1 pour la capacité répliquative virale.

Il n'existe pas de résistance croisée entre le T20 et d'autres inhibiteurs d'entrée tels que les inhibiteurs du corécepteur CCR5[69].

#### ▪ **Inhibiteur 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. Le maraviroc (Celsentri) a obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe chez les patients prétraités par antirétroviraux et infectés par des isolats VIH à tropisme R5. In vitro, la résistance au maraviroc est liée à des échappements de la gp-120 qui permettent à l'enveloppe virale de s'attacher au complexe CCR5-Maraviroc [70].

#### ▪ **Test de tropisme**

Les tests de tropisme actuellement disponibles sont soit des tests phénotypiques, soit des tests génotypiques. Le test phénotypique commercialisé est le test Trofile® (Monogram Biosciences, San Francisco, CA, Etats-Unis).

Le test ESTA a été notamment utilisé dans la réalisation de l'essai Merit (Maraviroc chez les patients naïfs) [69]. (Dans tous les cas, il ne peut être réalisé à partir de l'ARN plasmatique que lorsque les charges virales sont supérieures à 1000 copies /ml. Il existe d'autres tests phénotypiques disponibles du cas dans la recherche : le test PhenX-R (InPheno, Basel, Switzerland) et le Toulouse Tropisme Test [70].

Les tests génotypiques de tropismes sont fondés sur l'analyse de la séquence de la boucle V3 de la gp-120 du virus du patient avec différents systèmes d'interprétation disponibles [71].

Les tests génotypiques de tropisme peuvent être réalisés à partir de l'ADN viral chez les patients avec des CV plasmatiques faibles ou indétectables mais il existe peu de données sur la validation des tests génotypiques de détermination de tropisme pour les virus de sous-type non-B [72].

#### **1.8.7.3.5. Inhibiteurs d'intégrase (INI)**

En décembre 2007, le premier inhibiteur de l'intégrase (INI), le Raltégravir, obtenait son autorisation de mise sur le marché (AMM).

La résistance aux inhibiteurs d'intégrase est due à la sélection et à l'émergence, sous traitement, de variant viraux initialement minoritaires, portant des mutations de résistance.

In vivo, trois profils majoritaires distincts comportant soit la mutation N 155H, soit la mutation Q148H/K/R, ou la mutation à la position 143 associés à une ou plusieurs mutations secondaires, ont été mis en évidence en cas d'échappement virologique au Raltégravir [73].

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 très importante entre la Raltégravir et l'elvitégravir. La barrière génétique des molécules de 1ère génération (Raltégravir et Elvitégravir) de cette classe est faible et une seule mutation peut induire d'emblée une résistance complète à ces molécules [74].

Le Dolutégravir, ayant un profil de résistance différent du Raltégravir et de l'elvitégravir. Cette molécule est actuellement efficace sur des virus résistants aux molécules de 1ère génération mais reste résistant à tous les virus qui portent la mutation Q148R/K [75].

#### **1.8.7.4. Tests de résistance**

##### **▪ Tests génotypiques**

Les tests génotypiques analysent les mutations présentes sur les gènes codant les protéines cibles des antirétroviraux (TR, protéase, gp41, intégrase). L'analyse de toute la séquence des gènes de la transcriptase inverse et de la protéase est la technique de référence en matière des tests génotypiques.

Un contrôle de qualité, organisé chaque année successivement depuis 2001 par le groupe résistant AC11 de l'ANRS, puis par le CNR VIH Résistance aux antirétroviraux depuis 2008, concerne actuellement une cinquantaine de laboratoires, incluant quelques laboratoires de ville. La fréquence de résultats faussement positifs (Mutation de résistance retrouvée alors que la séquence est sauvage) est basse, mais celle de faux négatifs (mutation de résistance non détectée) est plus élevée.

Cette sous-estimation des mutations de résistance est rapportée dans d'autres contrôles de qualité en Europe. Le contrôle de qualité a un rôle pédagogique important, comme l'a montré l'augmentation des performances des laboratoires depuis son instauration [74].

##### **▪ Tests phénotypiques**

Deux firmes proposent des tests phénotypiques commerciaux utilisant une technique de virus recombinants : le test Antivirogram de Virco et PhenoSene de Monogram. En plus des tests Antivirogram et PhenoSene il existe le test phénotypique virtuel de Virgo. Ce test permet de prédire la sensibilité phénotypique d'un isolat en se basant sur son test génotypique de résistance.

#### **1.8.7.5. Critères de demande de génotypage au Mali**

Comme les tests de résistance sont coûteux, le Mali a décidé de les utiliser uniquement pour les patients en échec de 2<sup>ème</sup> ligne vue la complexité pour proposer un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne.

- Patients en échec de 2ème ligne thérapeutique après avoir éliminé un problème d'inobservance qui va nécessiter plutôt un renforcement de l'observance
- Patients ayant épuisé les classes thérapeutiques d'ARV (INTI, INNTI et IP)
- Avoir une charge virale détectable ( $\geq 1000$  copies/ml) récente datant de moins de 15 jours
- Garder le patient en échec sous le même traitement pour faire le prélèvement
- Avant tout prélèvement, le dossier du patient doit être présenté au staff clinico-biologique à Bamako (CSLS/MS) au préalable pour validation.

## **2. METHODOLOGIE**

### **2.1. Type de l'étude**

Il s'agissait d'une étude descriptive longitudinale avec des enquêtes prospectives sur un cohorte des patients infectés par le VIH-1.

### **2.2. Période d'étude**

L'étude a été réalisée du 01 Février 2019 au 31 Janvier 2020 soit 12 mois.

### **2.3. Cadres et lieux d'étude**

Notre étude s'est déroulée dans l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils (USAC) de l'hôpital de dermatologie ex CNAM et dans le Centre de Soins, d'Animation, et de Conseil pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA (CESAC) dans le District de Bamako (Mali).

#### **2.3.1. Présentation de l'hôpital de dermatologie ex CNAM et de l'USAC**

Le CNAM est un établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST), né de la rétrocession de l'Institut Marchoux en 1998. Son centre d'activité couvre la recherche sur les maladies endémo-épidémiques, la recherche vaccinale, clinique, l'appui aux programmes de recherches sur les maladies, la formation continue et l'enseignement.

Le CNAM est situé en commune IV du district de Bamako, précisément dans le quartier de Djicoroni para.

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

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

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

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

### **2.3.2. Présentation de CESAC**

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

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

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

Il se compose de :

- Une pièce d'accueil et de secrétariat ;
- une salle pour l'archivage
- une salle de documentation faisant aussi fonction de salle d'attente et de réunion;
- une salle de soins et de prélèvements avec une salle d'observation de jour contiguë possédant 5 lits ;
- 5 bureaux pour les consultations médicales et une salle conseil pour dépistage ;
- deux bureaux pour les travailleurs sociaux ;

- deux salles de pharmacie (une salle pour la dispensation des médicaments et une salle pour le stockage des médicaments) ;
- une salle de biologie ;

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

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

### **2.3.3. Centre à pour objectifs :**

- De promouvoir une prise en charge de qualité dans le respect de l'éthique et des droits des personnes ;
- de faciliter l'accès aux conseils et aux soins ;
- d'offrir aux personnes et familles affectées par le VIH/Sida un lieu d'accueil, de rencontre, d'orientation, d'information, de soutien médical et psychosocial
- de servir de lieu de prélèvements pour le dépistage volontaire et d'observation journalière pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA ;
- de permettre aux intervenants du domaine de disposer d'un espace de rencontre, d'échange, d'informations et de formation ;

- d'améliorer la qualité de vie et le bien être des PVVIH : offrir aux PVVIH une prise en charge globale en milieu extrahospitalier (accompagnement, soins à domicile...)

Les différentes unités du CESAC sont présentées selon la chronologie type d'une prise en charge et du suivi d'un consultant. Les différentes unités sont distinctes et complémentaires. Chaque membre du personnel a une fonction précise au sein de ces unités

#### **-Unité accueil, information du public, secrétariat, logistique**

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

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

- La gestion des dossiers
- Le secrétariat et la gestion des appels téléphoniques
- La maintenance de la logistique

#### **-Unité de consultations médicales**

#### **-Unité soins, prélèvements, pharmacie**

#### **-Unité d'assistance sociale**

#### **-Autres activités du CESAC**

#### **Activités culinaires**

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

### **2.4. Population d'étude**

Notre population était constituée des patients dépistés positif au VIH1 avant qu'ils ne commencent le traitement ARV qui sera suivi durant la période d'étude au CESAC et à l'USAC CNAM Bamako

## **2.5. Critères d'inclusion**

Ont été inclus dans notre étude les patients :

- Infectés par le VIH-1 et naïf de tout traitement ARV
- Agé d'au moins 18 ans
- Ayant la capacité et la volonté de donner son consentement éclairé
- Ayant la volonté et l'aptitude de donner l'échantillon sanguin requis pour l'étude.

## **2.6. Critères de non inclusion**

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

- Ayant le VIH2 et /ou VIH1+2 ;
- Ayant refusé de participer à l'étude
- Ayant débuté le traitement ARV.

## **2.7. Taille de l'échantillon**

Elle est obtenue de manière exhaustive vue différentes circonstances, nous avons pu suivre au total 18 patients de M0 à M12.

## **2.8. Variables étudiées**

- **Données sociodémographiques**
  - Sexe
  - Age
  - Statut matrimonial
  - Profession
  - Unité de prise en charge.
- **Données biologiques**
  - Charge virale

## **2.9. Collecte des données**

- Sources des données : Nous avons utilisé le questionnaire et l'entretien face à face pour récolter les informations auprès des répondants. Le même questionnaire est utilisé à chaque passage du patient.

### **2.9.1. Technique de collecte [77]**

Pour les informations relatives à l'âge, le sexe, la durée de traitement et les examens demandés on se referait sur les fiches de notification correctement remplies par les médecins prescripteurs. En ce qui concerne les analyses sanguines, les informations étaient relatives au dosage du taux de lymphocytes CD4 et la mesure de la charge virale plasmatique.

### **2.9.2. Préparation de l'échantillon**

Les prélèvements du sang sont effectués sur tube EDTA. Le sang total est utilisé pour le comptage des lymphocytes TCD4 et après centrifugation à 3500 g pendant 5 minutes le plasma est récupéré dans des tubes sans anticoagulant pour la détermination de la charge virale plasmatique.

Conservation du plasma :

- Entre 2 – 3°C pendant 24 heures,
- À -20°C pendant 30 jours et -70°C pendant plusieurs mois.

Les échantillons de plasma peuvent être congelés et décongelés trois fois sans perte importante d'ARN du VIH-1.

## **2.10. Techniques de Charge Virale**

La charge virale

Le développement des méthodes de mesure de la charge virale dans les années 1996 a été crucial dans le suivi de PVVIH.

Les techniques utilisées aujourd'hui ont le même principe que celles développées il y'a 20 ans. Cependant il y a eu plusieurs modifications. Celles disponibles doivent alors être examinées au cas par cas en fonction de la circulation des sous types viraux

et de leurs variabilités génétiques dans chaque pays considéré. Il y a plusieurs tests de mesure de la charge virale en ce moment, chacun utilise une technique différente pour mesurer le nombre de particules de VIH dans le sang. L'objectif de toutes ces techniques qui est de déterminer si la charge virale est élevée, moyenne ou basse est la même. [78]

Cependant chacune de ces techniques a une limite sous laquelle elle ne peut pas détecter de façon fiable l'ARN plasmatique. Pour la plupart des techniques, cette limite est désormais de 50 ; 40 voire même 20 copies/ml.

Tout prélèvement de sang ayant une charge virale inférieure à ce seuil est dit avoir une charge virale indétectable. Ceci ne veut pas dire qu'il n'y a pas de copies de VIH dans ce prélèvement mais seulement que le nombre de copies présentes est entre 0 et 49 ; 0 et 39 ou 0 et 19. Au cours de notre étude nous avons utilisé deux techniques :

- Une première dite technique Mérieux qui utilise l'appareil Nuclisens EasyQ dont le principe est basé sur l'amplification à base de séquences d'acide nucléique ;
- Et une deuxième dite technique Abbott qui utilise le M2000rt dont le principe est basé sur la PCR (polymérisation by Chain Reaction) en temps réel.

La simplicité de ces méthodes aussi bien que la grande disponibilité des réactifs et l'automatisation sont des raisons qui font que ces méthodes restent largement utilisées au niveau des laboratoires. D'autres techniques peuvent être utilisées pour quantifier la charge virale telle que celle du laboratoire Roche qui contrairement à celles que nous avons utilisées a comme limite de détection 400 copies/ml.

Les éléments d'appréciation pour le choix d'un système de charge virale sont entre autres Performances virologiques des tests ; Capacités à détecter la majorité des sous types circulants dans une région donnée ; bonne sensibilité ; spécificité et la reproductibilité.

### **2.11. Aspect éthique**

Le présent travail entre dans le cadre de la recherche scientifique. A ce titre les résultats seront disponibles pour tous les intervenants de la prise en charge des malades et ceci pour l'amélioration de la qualité des services. L'enquête a garanti la confidentialité des données et aucun nom de malade n'est apparu dans la thèse ou les documents publiés après. Tout malade inclus dans l'échantillon ne l'a été qu'après un consentement verbal libre et éclairé. Les prélèvements et les analyses étaient faits gratuitement

### **2.12. Traitement et analyse des données**

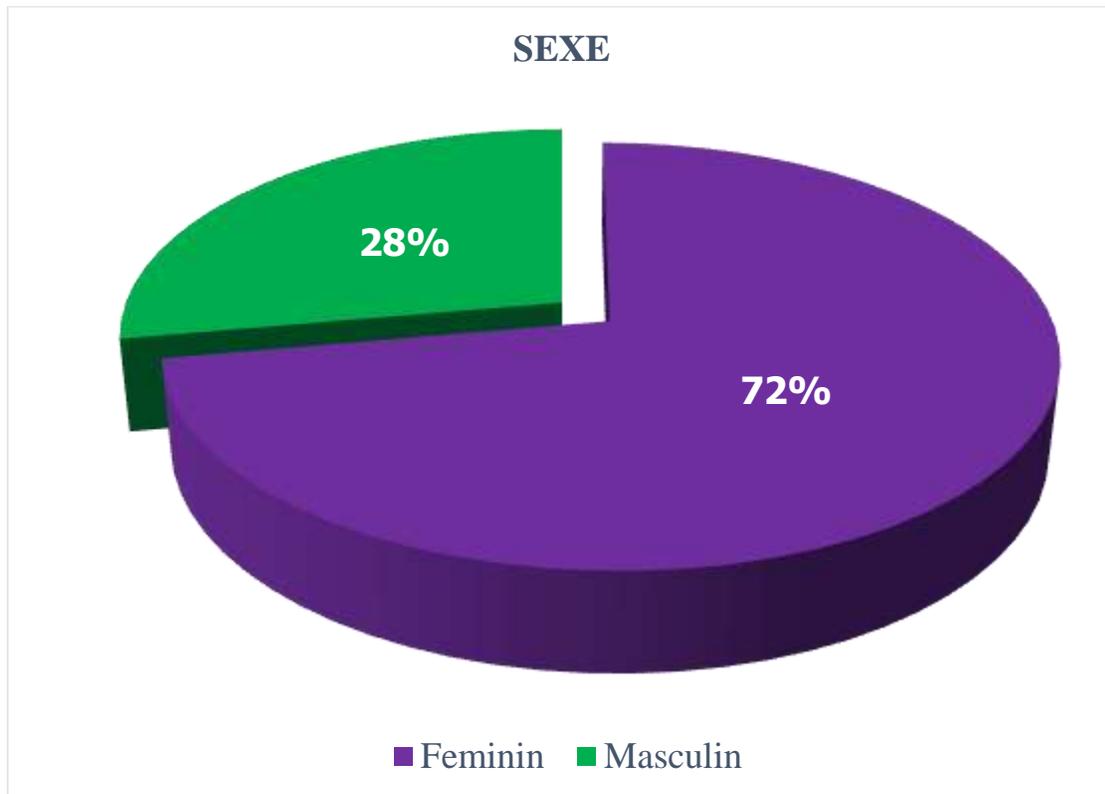
Nos données ont été saisies dans Excel 2016 et analysées par les logiciels Epi Info version 7.2. Nous avons fait une analyse statistique dont les réponses ont été regroupées en tableaux et présentés sous forme de pourcentage.

### 3. RESULTATS

Au cours de notre étude nous avons collecté 18 patients dépistés positif au VIH1 dont :

- ✓ 06 patients dans l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils (USAC) ;
- ✓ 12 dans le Centre de Soins, d'Animation, et de Conseil pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA (CESAC).

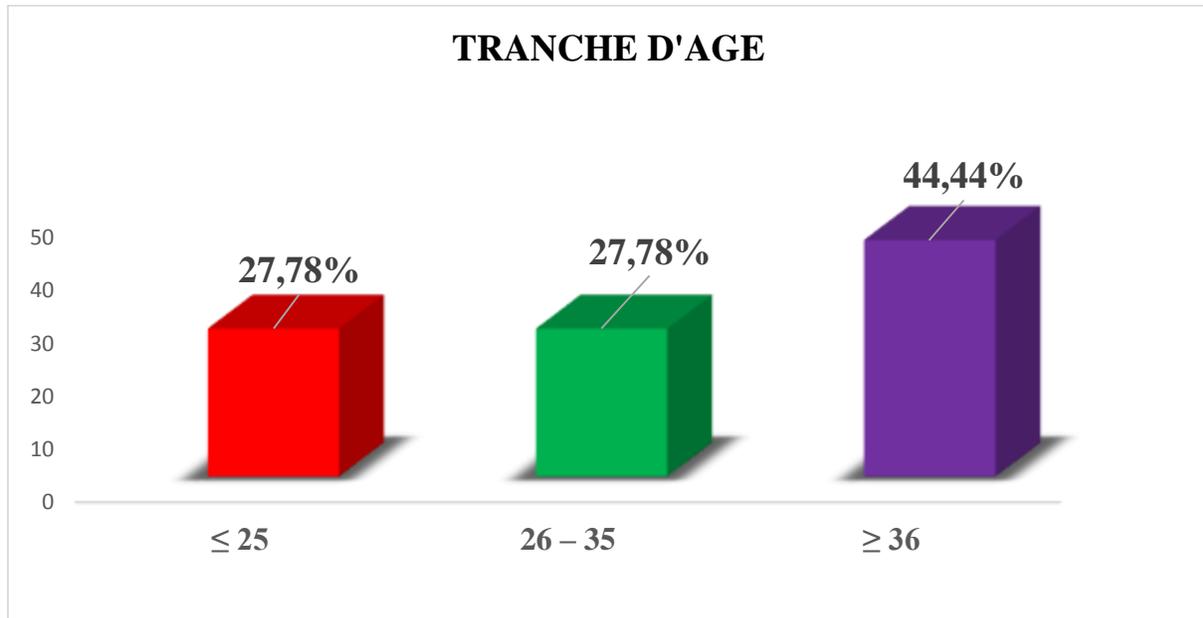
#### 3.1. Données sociodémographiques



**Figure 7: Répartition selon le sexe**

Les femmes représentaient la majeure partie de notre population avec 72%

Sex ratio = H/F =0,38



**Figure 8 : Répartition selon l'âge**

Les patients les plus représentés étaient âgés de 36 ans ou plus, l'âge moyen était de  $49,9 \pm 18$  ans avec des extrêmes de 24 et 84 ans.

**Tableau III : Répartition selon le statut matrimonial**

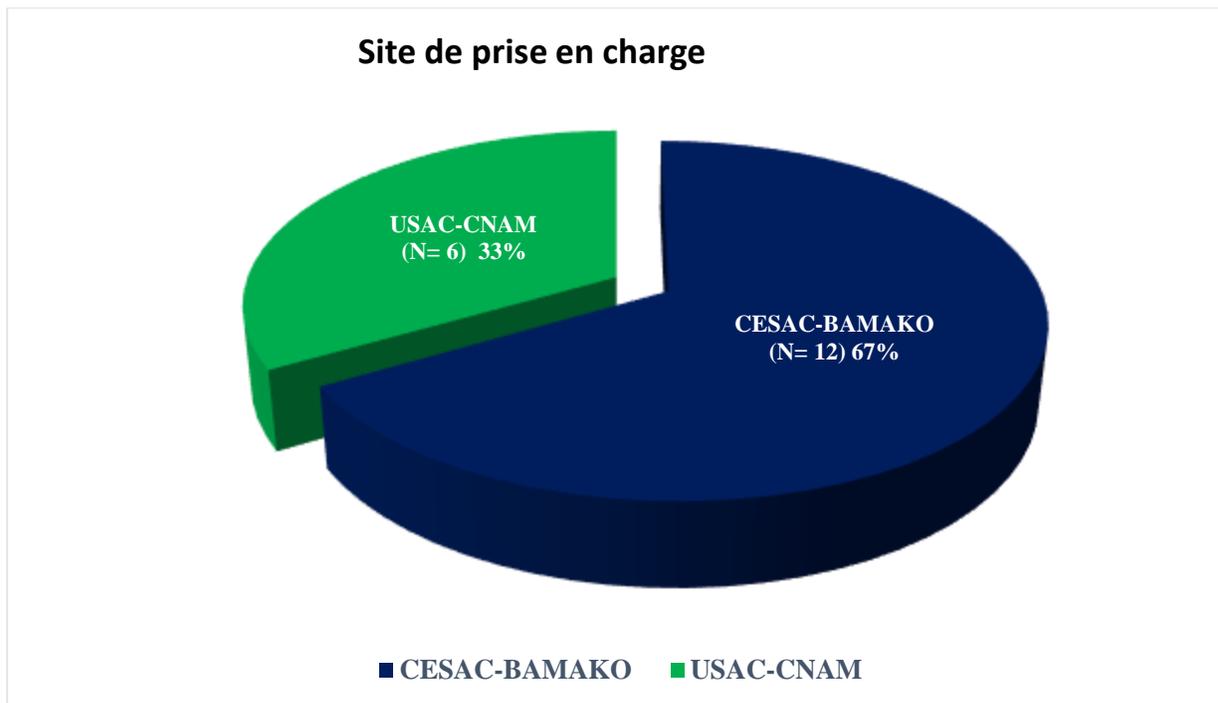
Statut matrimonial	Fréquence (nombre)	Pourcentage (%)
Célibataire	2	11.11
Divorcé (e)	2	11.11
Marié (e)	<b>11</b>	<b>61.11</b>
Veuf (ve)	3	16.67
<b>Total</b>	18	100.00

Les marié (e) s étaient le statut matrimonial le plus retrouvé avec 61 ,11%

**Tableau IV: Répartition selon l'Occupation**

Profession	Fréquence (nombre)	Pourcentage (%)
Artisan (e)	1	5.56
Commerçant (e)	7	38.89
Etudiant (e)	2	11.11
Gardien (e)	1	5.56
Ménagère	5	27.77
Vendeur (se)	2	11.11
<b>Total</b>	18	100.00

Les commerçants étaient représentés dans 38 ,89% des cas

**Figure 9 : Répartition Selon le site de prise en charge**

67% de nos patients venaient du CESAC/BKO et 33% venaient de l'USAC/CNAM

### 3.2. Répartition de la Charge virale selon les visites

**Tableau V : Répartition de la Charge virale à M0 (Inclusion)**

CV en Copie	Fréquence (nombre)	Pourcentage (%)
≤ 50	3	16.67
51 - 999	0	0
≥ 1000	<b>15</b>	<b>83.33</b>
<b>Total</b>	18	100.00

Lors de la première visite (M0) la majorité de nos patients avait une charge virale ≥ 1000 copies.

**Tableau VI: Répartition de la Charge Virale a M6 (6 mois de traitement)**

CV en Copie	Fréquence (nombre)	Pourcentage (%)
≤ 50	<b>8</b>	<b>44.44</b>
51 - 999	2	11.11
≥ 1000	<b>8</b>	<b>44.44</b>
<b>Total</b>	18	100.00

A la deuxième visite(M6) 44,44 % de nos patients avaient une charge virale inférieure ou égale 50 copies et 44,44 % avaient une charge virale supérieure ou égale à 1000 copies.

**Tableau VII: Répartition de la Charge virale a M12 (12 mois de traitement)**

<b>CV en Copie</b>	<b>Fréquence (nombre)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
≤ 50	<b>12</b>	<b>66.67</b>
51 - 999	2	11.11
≥ 1000	4	22.22
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100.00</b>

A la troisième visite(M12) 66,67% de nos patients avaient une charge virale inférieure ou égale à 50 copies.

### 3.3. Répartition de la charge de la dernière visite en fonction des données sociodémographiques

**Tableau VIII: Charge virale en fonction de l'âge**

Age	Charge virale			Total
	≤ 50	[51 – 999]	≥ 1000	
≤ 25	4(33,3%)	1(50%)	0(00)	5(27,8%)
[26 – 35]	3(25%)	0(00)	2(50%)	5(27,8%)
≥ 36	<b>5(41,7%)</b>	1(50%)	2(50%)	8(44,4%)
<b>TOTAL</b>	12(100%)	2(100%)	4(100%)	18(100%)

Dans notre étude parmi les 12 personnes qui avaient une charge virale inférieure ou égale à 50 copies 5 personnes dont 41,7% étaient âgés de plus de 36 ans/

**Tableau IX: Charge virale en fonction du sexe**

Sexe	Charge virale			Total
	≤ 50	[51 – 999]	≥ 1000	
F	<b>9(75%)</b>	2(100%)	2(50%)	13(72,2%)
M	3(25%)	0(00)	2(50%)	5(27,8%)
<b>TOTAL</b>	12(100%)	2(100%)	4(100%)	18(100%)

Parmi les 12 personnes qui avaient une charge virale inférieure ou égale à 50 copies 9 étaient des femmes dont 75%

**Tableau X: Charge virale en fonction de l'occupation**

Occupation	Charge virale			Total
	≤ 50	[51 – 999]	≥ 1000	
Artisan	0(00)	0(00)	1(25%)	1(5,6%)
Commerçant (e)	3(25%)	1(50%)	3(75%)	7(38,7%)
Etudiant (e)	2(16,7%)	0(00)	0(00)	2(11,1%)
Gardien	1(8,3%)	0(00)	0(00)	1(5,6%)
Ménagère	<b>5(41,7%)</b>	0(00)	0(00)	5(27,8%)
Vendeuse	1(8,3%)	1(50%)	0(00)	2(11,1%)
<b>TOTAL</b>	12(100%)	2(100%)	4(100%)	18(100%)

Dans notre population parmi les 12 personnes qui avaient un taux de charge virale inférieure ou égale à 50copies 5 dont 41,7% étaient des ménagères

**Tableau XI: Charge virale en fonction du statut matrimonial**

Statut matrimonial	Charge virale			Total
	≤ 50	[51 – 999]	≥ 1000	
Célibataire	2(16,7%)	0(00)	0(00)	2(11,1%)
Divorcé (e)	0(00)	1(50%)	1(25%)	2(11,1%)
Marié (e)	<b>7(58,3%)</b>	1(50%)	3(75%)	11(61,1%)
Veuf (ve)	3(25%)	0(00)	0(00)	3(16,7%)
<b>TOTAL</b>	12(100%)	2(100%)	4(100%)	18(100%)

Les marié (e) s représentaient une charge virale inférieure ou égale à 50 copies dans 58,3% de notre population parmi les 12 personnes

✓ **Répartition de L'indéfectabilité de la charge virale en fonction des visites**

**Tableau XII: Tableau croisé entre M0 et M6 en fonction de l'indéfectabilité de la charge virale**

M0 (Initiation)	M6 (6 mois)		Total
	Charge virale ≤ 50	Charge Virale > 50	
Charge virale ≤ 50	3(16,67%)	0(00)	3(16,67%)
Charge Virale > 50	4(22,22%)	<b>11(61,11%)</b>	15(83,33%)
<b>TOTAL</b>	7(38,87%)	11(61,11%)	18(100%)

Parmi les 15/18 patients qui avaient une CV > 50 copies/ml a l'inclusion soit 83,33%, 11/18 avaient toujours une CV > 50 copies/ml a la deuxième visite soit 61,11%.

**Tableau XIII: Tableau croisé entre M0 et M12 en fonction de l'indétectabilité de la charge virale**

<b>M0 (Initiation)</b>	<b>M12 (Mois 12)</b>		<b>Total</b>
	<b>Charge Virale ≤ 50</b>	<b>Charge Virale &gt; 50</b>	
<b>Charge Virale ≤ 50</b>	3(16,67%)	0(00)	3(16,67%)
<b>Charge Virale &gt; 50</b>	9(50%)	<b>6(33,33%)</b>	15(83,33%)
<b>TOTAL</b>	12(66,67%)	6(33,33 %)	18(100%)

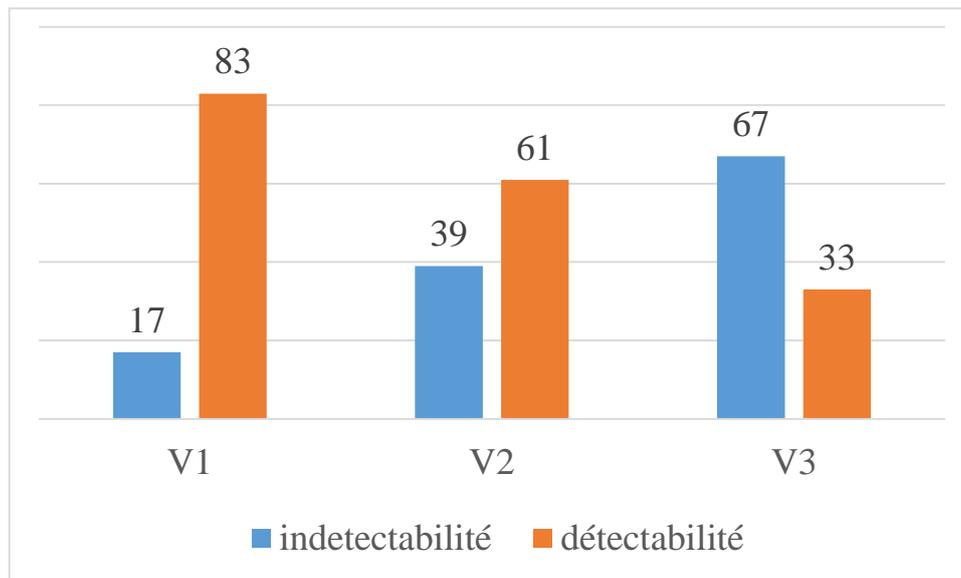
A la fin de la troisième visite 6/18 patients qui avaient une CV > 50 copies/ml soit 33,33% alors qu'à l'inclusion nous avons 11/18 soit 83,33%.

**Tableau XIV: Relation entre M6 et M12 en fonction de la charge virale**

<b>M6 (6 mois)</b>	<b>M12 (12 mois)</b>		<b>Total</b>
	<b>Charge virale ≤ 50</b>	<b>Charge Virale &gt; 50</b>	
<b>Charge virale ≤ 50</b>	<b>7(38,89%)</b>	0(00)	7(38,89%)
<b>Charge Virale &gt; 50</b>	5(27,78%)	6(33,33%)	11(61,11%)
<b>Total</b>	12(67,67%)	6(33,33%)	18(100%)

De la deuxième à la troisième visite 7/18 patients dont 38,87% avaient une CV ≤ 50 copies/ml.

## L'indéfectabilité de la charge virale en pourcentage en fonction des visites



**Figure 10: Evolution de l'indéfectabilité de la charge virale au cours du temps**

Au cours de l'étude, on observe une augmentation de l'indéfectabilité de la charge virale chez nos patients à la deuxième et la troisième visite

## **4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

Nous avons mené une étude prospective de cohorte. Une telle étude permet de suivre un nombre fixe de patients pendant un temps donné. Elle avait pour objectif général d'évaluer la réponse virologique chez les patients infectés par le VIH-1 initiant un premier traitement ARV et suivi pendant 1 an.

Cette étude faisait partie d'un protocole pilote basé sur l'évaluation de la variation du microbiote intestinal chez les patients initiant un traitement antirétroviral jusqu'à 12 mois.

Ce petit nombre se justifie par la restriction des critères d'inclusion surtout les prélèvements des selles que les patients n'appréciaient pas beaucoup mais aussi dans notre contexte avec l'annonce du statut séropositif les patients n'acceptaient d'intégrer une étude non en rapport avec leur prise en charge locale. En plus le protocole a prévu de prendre 30 patients au total. Les autres patients n'avaient pas atteint le délai permettant d'évaluer l'échec virologique

Etendue sur une période de 12 mois (01 février 2019 – 31 janvier 2020.), cette étude nous a permis d'évaluer l'efficacité du traitement antirétroviral sur le plan virologique chez ces patients suivis au CESAC et à l'USAC/CNAM à Bamako.

18 patients étaient réguliers, et ont bénéficié d'un suivi virologique régulier.

### **4.1. Limites et forces de l'étude**

#### **4.1.1. Limites**

Notre étude a concerné seulement la ville de Bamako. Elle est loin d'être exhaustive pour l'ensemble des structures publiques ou associatives de prise en charge médicale des PVVIH du Mali. De par son caractère multicentrique, notre étude a eu des difficultés comme : la difficulté d'évaluation biologique des patients et la non assiduité des patients au rendez-vous.

#### **4.1.2. Forces**

Notre étude a cherché à déterminer l'importance de la charge virale (CV) dans le traitement ARV chez les PVVIH.

Elle nous a permis d'apprécier l'efficacité de ces traitements chez les PVVIH. Avec la gratuité des traitements ARV et le suivi biologique chez ces patients des études ultérieures seront intéressantes avec un nombre élevé de patients.

## **4.2. Données sociodémographiques**

### **4.2.1. Age**

Dans notre étude les patients les plus représentés étaient âgés de 36 ans ou plus, l'âge moyen était de  $49,9 \pm 18$  ans avec des extrêmes de 24 et 84 ans. Ces résultats corroborent les données des études réalisées dans d'autres pays.

Nos résultats sont similaires à ceux de Tamboura [79] au Mali en 2019 qui a noté dans sa série une moyenne d'âge de 48,5 ans avec des extrêmes de 24 et 75 ans. LOZES et al ont rapporté comme tranche d'âge majoritaire celle de 25-45 ans [80]. Cette tranche d'âge correspond à celle d'une activité sexuelle maximale exposant aux risques de transmission des infections sexuellement transmissibles. La prédominance du mode de transmission hétérosexuelle dans les régions tropicales, particulièrement en Afrique subsaharienne, peut expliquer la prévalence de la maladie dans cette tranche d'âge

### **Sexe**

La répartition selon le sexe était 13 femmes (72%), soit un sexe ratio de 0,38. DENE Edith [81] au Mali en 2007 et Lawson [82] au Sénégal en 2017 ont rapporté respectivement une sex-ratio de 0,37 et de 0.56 en faveur des femmes. Mouhari-Touré et al en 2011 ont trouvé dans leur étude au Togo une prédominance féminine à 68% [83]

La proportion du sexe féminin peut s'expliquer par les prédispositions anatomiques naturelles de la femme aux risques élevés de transmission du VIH, les infections génitales fréquentes et leur fréquentation plus marquée des structures de santé.

Dans les pays développés, plusieurs études ont montré une prédominance du sexe masculin. La méta-analyse de 13 cohortes d'Egger [84] regroupant les pays d'Europe et d'Amérique du Nord a évoqué une prédominance masculine.

#### **4.2.2. Statut matrimonial**

Les mariées représentaient 61.11% de notre échantillon. Ils représentaient 68,3% dans l'étude de Edith au Mali [81].et de Mohamed [85] en Djibouti en 2011 qui a trouvé 51,28% des mariés. Ceci pose un problème inquiétant à cause du risque de propagation du virus dans les familles polygames.

#### **Occupation :**

Le commerce était l'occupation prédominante avec 38.89% des cas. Par contre Mohamed [85] a trouvé une prédominance de personnes sans emploi dans 50,60% de même que Lawson [82] dans 56,4% des patients sans profession.

Cette différence peut s'expliquer par le lieu d'étude car le commerce au Mali est dominé par le secteur informel.

### **4.3. Profil virologique**

#### **4.3.1. Évolution à la première visite M0.**

Chez le malade traité par les ARV, la charge virale constitue un marqueur essentiel du suivi de l'efficacité du traitement, l'idéal est de réaliser au moins deux déterminations annuelles et au minimum une détermination annuelle est indispensable.

Lors de la première visite (M0) c'est-à-dire à l'initiation la majorité de nos patients soit 84,3% avait une charge virale supérieure à 1000 copies.

Une virémie supérieure à 1000 copies/ml indique chez un patient un stade très avancé de la maladie, dans chacune de ces séries une proportion importante des patients dépasse les 100.000 copies/ml. Cela est surtout dû à la prise en charge très tardive de la maladie dans les pays en développement.

Un traitement antirétroviral de première ligne correctement pris permet de contrôler la réplication du VIH ; ce qui permet d'obtenir une CV plasmatique indétectable en moins de 6 mois.

#### **4.3.2. Évolution au sixième mois (M6).**

Un premier contrôle à 6 mois est donc recommandé. Dans notre étude la charge virale était supérieure à 1000 copies chez 44,4% et inférieur à 50 copies chez

44,4% des patients à 6 mois de traitement. Cette baisse de la charge virale s'explique vraisemblablement par l'efficacité du traitement.

Dans l'étude de Dolo [54] la réduction moyenne était de l'ordre de 597.715 copies/ml dès le 6<sup>ème</sup> mois de traitement. Dans celle de Mohamed [85] la charge virale moyenne était 15747 copies/ml à 6 mois de traitement.

La détectabilité de la CV au 6<sup>ème</sup> mois, signifie le plus souvent une mauvaise observance, ce qui doit être suspecté et recherché systématiquement.

### **4.3.3. Évolution au douzième mois (M12).**

Environ 66,67% de nos patients avaient une CV indétectable au 12<sup>ème</sup> mois comparable aux 70% dans la série de Dokekias [86] ainsi qu'au 66,9% dans la série de Dolo [54]. Ces résultats virologiques étaient comparables à ceux des pays occidentaux [87 ; 88]. Nous avons observé une baisse progressive de la charge virale au cours de notre étude, cela est dû à l'observance thérapeutique.

Un traitement bien conduit entraîne une réduction massive de la CV par la dégradation rapide et l'élimination des virions du plasma et la production des lymphocytes TCD4.

Aucun cas d'abandon de traitement n'a été observé. Ce résultat est proche de ceux de Mohamed [82] qui a trouvé 91% d'observance ; Lozes[80] et une étude espagnole en 2002 ont rapporté respectivement 86% et 90% des patients observants [89].

La non observance entraîne des échecs thérapeutiques par échappement virologique, soit parce que le virus indétectable redevient détectable, soit par augmentation de la charge virale, échappement clinique ou échappement immunologique. Face à cette situation, il est recommandé aux équipes médicales de mettre en place des programmes spécifiques d'écoute et d'aide aux patients autour de l'observance en insistant d'avantage sur les séances d'éducation thérapeutique, les questions relatives à la compréhension du traitement, sa motivation et l'importance d'une bonne observance.

## **CONCLUSION**

Le VIH/SIDA demeure un véritable problème de santé publique en Afrique subsaharienne malgré les efforts consentis par les états, malgré l'avènement de la trithérapie rétrovirale.

La réponse virologique était associée à une baisse moyenne de la charge virale. Le traitement antirétroviral bien conduit est faisable et aussi efficace dans le contexte africain que dans les pays du Nord, malgré un stade clinique avancé à l'initiation du traitement chez des patients infectés au VIH-1. Mais le suivi biologique reste indispensable pour mener à bien le traitement et atténuer les effets secondaires.

## **RECOMMANDATIONS**

### **Aux autorités sanitaires et administratives**

Rendre les moyens disponibles (ressources humaines, matérielles, et financières) pour la continuité de la réalisation des CV

Rendre disponible les kits de suivi biologique

- Recommander la réalisation régulière du bilan biologique aux périodes indiquées par la commission thérapeutique.

### **Aux Médecins prescripteurs**

- Vulgariser le dosage de la charge virale plasmatique et du dosage des lymphocytes TCD4.
- Assurer une surveillance rigoureuse des paramètres biologiques
- Renforcer l'éducation thérapeutique, en vue d'une meilleure observance.

### **Aux patients**

- Respecter les rendez-vous et les heures de prise des médicaments,
- Accepter son statut en croyant à l'existence du VIH/SIDA,
- Avoir une bonne hygiène de vie.

## REFERENCES

1. OMS.VIH/sida. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>. Consulté le 20/02 /2018
2. . Fleury H J A. Virologie humaine. 5<sup>ème</sup> éd. Masson : Paris, 2009; 265 p.
3. ONUSIDA. Communiqué de presse. L'ONUSIDA révèle que près de 21 millions de personnes séropositives sont désormais sous traitement. Disponible sur: [https://www.unaids.org/sites/default/files/20171120\\_PR\\_RTH\\_SA\\_fr.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/20171120_PR_RTH_SA_fr.pdf). Consulté le 18/02/2020.
4. Cellule de Planification et de Statistique (CPS/SSDSPF), Institut National de la Statistique (INSTAT/MPATP), INFO-STAT et ICF International, 2014. Enquête Démographique et de Santé au Mali 2012-2013. Rockville.
5. La cellule sectorielle de lutte contre le SIDA (CSLS), Berlin ;novembre 2019.
6. CPS, INSTAT, INFO-STAT et ICF International. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida. Maryland, USA. Disponible sur: <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>. Consulté le 19/02/ 2018.
7. Assoumou L, Descamps D, Yerly S et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load > 50 copies/mL in 2009: a French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(6):1769-1773.
8. Mulamba GB et al. Pre-steady state kinetic analysis of the incorporation of FTC 5'-monophosphate and 3TC 5'-monophosphate by mutants HIV-1 RTs K65R, K65R/Q151M and Q151M. 16th International Conference on Antiviral Research, 27 April-1 May 2003, Savannah, USA. Abstract 39.
9. ONUSIDA. 90-90-90 : Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida. 2014. Disponible sur : <http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2014/90-90-90>. Consulté le 18/02/2020
10. Barin Retroviridae F. Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH). In A Mammette Virologie Médicale. Presse Universitaire Lyon: 46 :569.

11. Pichard E, Guindo A, Grossetete G, Fofana Y, Maiga I, Koumare B et coll. Infection par le VIH au Mali. *Méd trop* 1998; 48 : 345-349.
12. ONUSIDA, Rapport sur l'épidémie mondiale de sida en 2006. Édition spéciale 10eme Anniversaire de l'ONUSIDA. Disponible sur [www.unaids.org](http://www.unaids.org). Consulté le 25/11/2020.
13. EDSM-IV. Initiative Malienne d'accès aux ARV, plan d'action atelier Bamako 2001-2006 : 1-21.
14. ONU/SIDA. Le point sur l'épidémie de SIDA 2005. [https://www.who.int/hiv/epi\\_update\\_2005\\_fr.pdf?ua=1](https://www.who.int/hiv/epi_update_2005_fr.pdf?ua=1). Consulté le 12-08-2020.
15. Razina Ali A I. Utilisation de la PCR en temps réel chez les nourrissons pour le diagnostic précoce de la transmission verticale du VIH. Thèse Pharm, FMPOS Bamako 2008 ; N°36.
16. Pierre Marie G, Christine K, Gilles P. La transmission sexuelle du sida. 8<sup>ème</sup> ed. Doin : Paris, 2011 ; 840p.
17. Coffin J.M. Retroviridae and their replication In *Virology*. Raven Press: New York 1996; pp. 1767–1848.
18. Gallo RC. History of discoveries of the first human retroviruses: HTLV1 HTLV-2. *Onchogene* 2005 ; 24 : 5926-30
19. Mathieu R, Gessain A. new human retroviruses: HTLV-3 and HTLV-4. *Med Trop* 2005 ; 65 : 525-8.
20. Barre-Sinoussi F. The early years of HIV research: integrating clinical and basic research. *Nat Med* 2003 ; 9 : 844-6.
21. Courgnaud V, Muller-trutwin M SP. Evolution and virulence of primate lentiviruses. *Med sci.* 2004;20:448–52.
22. Gordon S, Pandrea I, Dunham R et al. The call of the wild: What can be learned from studies of SIV infection of natural host? In: leitner T, Foley B. [gsilves@rmy.emory.edu](mailto:gsilves@rmy.emory.edu) . Consulté le 25/11/2020.
23. Fleury H.J.A. virologie humaine. Masson : Paris, 1993 ; 173p.

24. Gylle Y, in : [www.google.fr / rubrique / santé/SIDA](http://www.google.fr/rubrique/sant%C3%A9/SIDA) (Décembre 2007). Consulté le 12-08-2010
25. Seelamgari A, Maddukuri A, Berro R et al. Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication. *Front Biosci* 2004 ; 9 :2388-413
26. Gilles F et Benjamin. P. Le virus du SIDA. Disponible sur : [http://www. snv. Jussieu.fr/vie/index/html](http://www.snv.jussieu.fr/vie/index/html). Consulté le 12-08-2020.
27. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol* 2006; 78 (1): 7-12.
28. Goff SP. Genetic control of retrovirus susceptibility in mammalian cells. *Annu Rev Genet* 2004, 38: 61-85
29. Courgnaud V, Muller-Trutwin M, Sonigo P. Evolution and virulence of primate lentiviruses. *Med Sci* 2004; 20: 448-52.
30. Schacker T, Collier QC, Hughes J et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 125 ; 25-7.
31. Vanhems P, Allard R, Cooper DA et al. Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness – is the diagnosis too restrictive? *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 :965-70.
32. Kinloch-de-loes S, de Saussure P, Saurat JH et al. Symptomatic primary infection due to human Immunodeficiency virus type 1: review of cases. *Clin infect Dis* 1993; 17 :59-65.
33. Arrêtés du 28 avril 2003 fixant les conditions particulières d'évaluation et d'utilisation des réactifs de dépistage et de confirmation de anticorps anti-VIH 1 et 2 et des anticorps anti- HTLV-1 et II. Parution au JO du 13 mai 2003 :8211.
34. Noumsi Tchunte Ghislain : Les paramètres de l'hémostase chez les personnes vivant avec le VIH au Mali. Thèse Médecine, FMPOS, Bamako 2002, N°126.
35. Mellors J W Rinaldo CRJ, Gupta P et al. Prognosis in HIV-1 infection prediction by the quantity of Virus in plasma. *Science* 1996, 272: 1167-70.
36. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334:426-31.

37. Yeni P. Prise en charge medicale des personnes infectees par le VIH. Recommandation du groupe d, experts. Paris : Flammarion Medecine- Sciences 2006. Disponible sur : [http:// www. Sante. Gouv.fr](http://www.Sante.Gouv.fr). Consulté le 17/10/2020.
38. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CCJ et al. Antiviral treatment for adult HIV infection in 2002. Updated recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002; 288:222-35.
39. Fauci AS. Multifactorial of humane virus immunodeficiency virus disease: multiplication for therapy. Science 1993; 262:104.
40. Janosy G, Autran B, Miedema F. Immunodeficiency in HIV infection and AIDS. Bale: Karger; 1992 ; 14p.
41. Levy JA. Infection by human immunodeficiency virus CD4 is not enough. N Engl J Med 1996; 14:1528-3.
42. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM et al. vigorous HIV specific CD4+ T cell reponse associated with control of viremia. Science 1997;278 : 1447-50.
43. Martinez V, Costagliola D, Bonduelle O et al. Combinaison of HIV-1-specific CD4 Th1 cell reponses and IgG2 antibodies is the best predictor for persistence of long-term non progression. J Infect Dis 2005; 191:2053-63.
44. GUINDO O., Infections à VIH et à VHB chez les donneurs de sang. Thèse Pharm, FMPOS. Bamako 2003, N°26.
45. Les marqueurs biologiques de l'infection à HIV. Disponible sur : <http://www.positives.fr> Consulté le 05/11/2010.
46. Huraux J M, Nicolas J C, Agut H, Peigue-Lafeuille H. Traité de Virologie Médicale. ESTEM : Paris, 2003. 699 p.
47. Sluis-Cremer N, Arion D, Parniak M A. Molecular mechanisms of HIV-1 resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). Cell Mol Life Sci CMLS 2000 ; 57(10) :1408-22.
48. Pohlmann S, Doms RW. Evaluation of Current Approaches to Inhibit HIV Entry. Curr Drug Targets - Infect Disord 2002; 2(1):9-16.

- 49.Grivel J-C, Shattock RJ, Margolis LB. Selective transmission of R5 HIV-1 variants: where is the gatekeeper? *J Transl Med* 2011; 9(1):1-6.
- 50.Greenberg ML, Cammack N. Resistance to enfuvirtide, the first HIV fusion inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 54(2) :333-40.
- 51.Lataillade M, Kozal MJ. The Hunt for HIV-1 Integrase Inhibitors. *AIDS Patient Care STDs* 2006; 20(7):489-501.
52. Le bictégravir : un nouvel inhibiteur de l'intégrase. Disponible sur : <http://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-220/agents-anti-vih/bictegravir-nouvel-inhibiteur-integras>). Consulté le 17/10/2020.
- 53.La doravirine contre le darunavir. Disponible sur: <http://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-220/agents-anti-vih/doravirine-contre-darunavir>. Consulté le 17/10/2020.
- 54.Dolo O. Résistance aux antiretroviraux chez les enfants et adolescents infectés par le VIH suivi au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré. Thèse, Pharm, FMPOS. Bamako, 2014. N°27.
- 55.Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet Lond Engl* 2010; 375 (9731):2092-8.
- 56.OMS : Traiter toutes les personnes vivant avec le VIH. Disponible sur: <http://www.who.int/entity/mediacentre/news/releases/2015/hiv-treat-all-recommendation/fr/>). Consulté le 17/10/2020.
57. Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du Sida 2013 – Mali ART guidelines. Disponible sur : <http://www.hivpolicywatch.org/duremaps/data/guidelines/MaliARTguidelines2013.pdf>). Consulté le 17/10/2020.
58. experts-VIH échec. Disponible sur : [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih\\_echec.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_echec.pdf). Consulté le 17/10/2020.
- 59.Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989; 243(4899):1731-4.

60. Yen P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Flammarion : Paris, 2010. 368p.
61. experts-VIH résistance. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Disponible sur : [https://cns.sante.fr/wpcontent/uploads/2017/02/experts-vih\\_resistance.pdf](https://cns.sante.fr/wpcontent/uploads/2017/02/experts-vih_resistance.pdf)). Consulté le 17/10/2020.
62. Gotte M, Arion D, Parniak MA et al. The M184V mutations in the RT of HIV-1 impairs rescues of chain terminated DNA synthesis. *J virol.* 2002; 47:3579–85.
63. Tambuyzer L, Tambuyer L, Vingerhoets J, Azijn H et al. Characterization of genotypic and phenotypic changes in HIV-1 infected patients with virological failure on an etravirine -containing regimen in the DUET-1 and DUET-2 clinical studies. *AIDS Res Hum Retrovir* 2010; 26:1197-205.
64. Azijn H, Terry I, Vingerhoets J et al. TMC 278, a next-generation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistance HIV-1. *Antimicrob Agents chemother* 2010; 54:718–27.
65. Marcelin AG, Flandre P, Descamps D et al. Factors associated with virological response to etravirine in nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced HIV-1 infected patients. *Antimicrob Agents chemother* 2010; 54(72-7).
66. Von Wyl V, Yerly S, Boffi BJ et al. Emergence of HIV-1 drug resistance in previously untreated patients initiating combination antiretroviral treatment: a comparison of different regimen types. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1782-90.
67. Payan C. Actualités Virologiques LUBEM EA UFR Médecine, Brest. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/505851/>. Consulté le 17/10/2020.
68. Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. *Drugs* 2003; 63(24):2755-66.
69. Moore JP, Kozyra M, Kim JH et al. A piece of resistance: how HIV-1 escapes small molecule CCR5 inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009; 4:118-24.
70. Cooper DA et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine/lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2010; 201:803-13.

71. Raymond S, Delobel P, Mavigner M, Cazabat M, Souyris C, S E, et al. Development and performance of a new recombinant virus phenotypic entry assay to determine HIV-1 coreceptor usage. *Am Soc Clin Virol* 2010; 47(2):126-30.
72. TTT, Université de Toulouse-III Paul-Sabatier (Raymond S, Delobel P, Mavigner M, Cazabat M, Souyris C, S E, et al. Development and performance of a new recombinant virus phenotypic entry assay to determine HIV-1 coreceptor usage. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2010; 47(2):126-30.
73. Prediction of HIV coreceptor usage-ProQuest. Disponible sur : <https://search.proquest.com/openview/ac876e4c9531927af50e8026a40da2a9/1?pq-origsite=gscholar&cbl=47191>. Consulté le 17/10/2020.
74. Raymond S, Delobel P, Mavigner M, Cazabat M, Souyris C, Encinas S, et al. Genotypic Prediction of Human Immunodeficiency Virus Type 1 CRF02-AG Tropism. *J Clin Microbiol* 2009 ; 47(7) :2292-4.
75. Fransen S, Gupta S, Danovich R, Hazuda D, Miller M, Witmer M, et al. Loss of Raltegravir Susceptibility by Human Immunodeficiency Virus Type 1 Is Conferred via Multiple Nonoverlapping Genetic Pathways. *J Virol* 2009; 83(22):11440-6.
76. Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, et al. Broad Antiretroviral Activity and Resistance Profile of the Novel Human Immunodeficiency Virus Integrase Inhibitor Elvitegravir (JTK-303/GS-9137). *J Virol* 2008 ; 82(2) :764-74.
77. Tall T. Contribution d'un laboratoire privé ALGi au Suivi biologique des patients VIH positifs au Mali : Cas de la charge virale. Mém DEA ISFRA 2010.
78. Descamps D, Delaugerre C, Masquelier B, Ruffault A, Marcelin A-G, Izopet J, et al. Repeated HIV-1 resistance genotyping external quality assessments improve virology laboratory performance. *J Med Virol* 2006 ; 78(2) :153-60.
79. Tamboura k. Etude des échecs thérapeutiques de deuxième ligne chez les patients sous thérapie antirétrovirale suivis au centre d'écoute de soins, d'animation et de conseils de Bamako. Thèse Méd FMOS. Bamako 2019 ; N°143.

- 80.E Lozès, C Ahoussinou, M Agassounon Tchibozo Djikpo, E Dahouegnon, N Ahossouhe et al. Variabilité du taux des lymphocytes CD4 et de la charge virale chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antiretroviral : cas de l'hôpital saint Jean De Dieu de Tanguieta (Benin). *Int J Biol Chem Sci.* 2012 ; 6(2) : 650-656.
- 81.Edith Déné K. Suivi des paramètres biologiques des PVVIH sous traitement ARV à l'EPH de Gao. Thèse Pharm FMPOS. Bamako 2011; N°23.
- 82.Lawson ATD, Diop Nyafouna SA, Diousse P, Diop MM, Niang M et al. Personnes Vivant avec le VIH prises en charge en hospitalisation en zone décentralisée au Sénégal, exemple de la ville de Thiès. *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie* 2017 ; 10 : 26-36.
- 83.Mouhari-Touré A, Patassi A, Nabroulaba KT, Djadou KE, Edou K, Nyamatso D et al. Profil biologique des patients adultes infectés par le VIH à l'initiation du traitement antirétroviral au Togo. *Médecine et Maladies infectieuses.*2011; 41(5) :229-234.
- 84.Egger M, Sterne J, Phillips A. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362: 679-86.
- 85.Mohamed A S. Suivi des patients sous antirétroviraux dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU Général Peltier en République de Djibouti. Thèse Médecine 2011; p 83-95.
- 86.Dokekias AE, Galiba FO, Bokilo AD, Ntsimba P, Ntsou MB, Malanda F, et al. Evaluation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults in the department of Hematology, University Hospital of Brazzaville, Congo. *Bull Soc Pathol Exot* 2008; 101: 109-12.
87. Patey O. Bithérapie et infection à VIH : intérêt en zone tropicale dans les pays en développement. XIIème CISMA, Ouagadougou 2001 ; abstract 10 P T3-202 : 53.
- 88.Carr A, Chuah J, Hudson J, French M, Hoy J, Law M, et al. A randomised, open-label comparison of three highly active antiretroviral therapy regimens including

two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the Ozoomboj study. *AIOS* 2000 ; 14 (9) : 1171-80.

89. Bensghi R, Marih L, Sodqi M, Chakib A, Himmich H. Antiretroviral therapy in limited resource countries: Example of morocco XIV<sup>ème</sup> international AIDS conference. Barcelona, Spain; July 2002: 7-12.

## ANNEXES

### Fiche signalétique

Nom : **BORE**

Prénom : **Soungou Abdoulaye**

**Titre** : Suivi longitudinal des patients infectés par le VIH1 et mis sous ARV au CESAC et à l'USAC Bamako

Année Universitaire : 2019-2020.

Ville de soutenance : Bamako

Pays : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie et de la faculté de pharmacie

Secteur d'intérêt: Hépto-Gastro-Entérologie ; infectiologie ; biologie clinique

Mots clés : **charge virale du VIH ; VIH1 ;**

Contact : 0022374179124

Email : [soungou.bore@gmail.com](mailto:soungou.bore@gmail.com)

### Resume :

La gratuité des ARV et du suivi biologique décrétée depuis 2004 au Mali a contribué à l'accélération de la couverture thérapeutique et des examens biologiques. Le but de notre étude était d'évaluer l'importance de la charge virale plasmatique chez les PVVIH durant notre période d'étude. Notre étude nous a permis d'inclure 18 patients au tout début du TAR et ayant bénéficié d'un suivi biologique régulier. L'âge moyen de nos patients était de  $49,9 \pm 18$  ans. La couche la plus touchée était celle des femmes avec 72% des patients. Au début du TAR la majorité

de nos patients avait une charge virale supérieure à 1000copies/ml. Tous nos patients étaient sous trioday(TDF/3TC/EFV). Le taux d'observance durant la période d'étude a été satisfaisante selon les sources médicales. La réponse virologique était caractérisée par une diminution considérable voire indétectabilité de la charge virale plasmatique après douze mois de traitement ARV. Notre étude conforte la place du suivi de la charge virale plasmatique durant le TAR dans l'amélioration de la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH/SIDA.

**Fiche d'enquête N°.....**

**I IDENTIFICATION DU PATIENT**

1- Numéro d'identification du patient .....

2- Numéro d'enregistrement du labo à M0.....

Numéro d'enregistrement du labo à M6.....

Numéro d'enregistrement du labo à M12.....

3-Centre de prise en charge :

1-CESAC 2-USAC

**Info générale :**

3-Age :

4-Sexe :

1 = femme 2 = homme

5-Résidence

6-Ethnie

7-Profession :

8-Statut matrimonial :

1=Marié(e) 2=Divorcé(e) 3=Célibataire 4=Veuf(ve)

5-Autres :

9-Niveau d'étude :

1=Sans instruction 2=Niveau primaire 3=Niveau secondaire 4=Niveau supérieur

**Histoire médicale :**

**Antécédents :**

**Médicaux :**

**Chirurgicaux :**

### **III Combinaison thérapeutique :**

### **IV RESULTATS CLINIQUES :**

1- Karnofsky :

M0 :.....

M6 :.....

M12 :.....

2- Infections Opportunistes : Présente.....Absente.....

• Si présente à préciser :

M0 :.....

M6 :.....

M12 :.....

### **V Résultat virologique**

Détermination de la charge virale M0.....

Evolution de la charge virale

M6.....

M12.....

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

**Je le jure !**