

Ministère de L'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DE
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



U.S.T.T.B



FACULTE DE PHARMACIE

Année Universitaire : 2021-2022

Thèse N°...../

THESE

**Prévalence des échecs virologiques et facteurs associés
chez les PVVIH sous traitement ARV suivies au
CSRef de la Commune V de Bamako (Mali)**

Présentée et soutenue publiquement le 21/05/ 2022 devant la
faculté de pharmacie

Par : Mme.Minata DEMBELE

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)

JURY

Président :Pr Flabou BOUGOUDOGO

Membre:Dr Yacouba CISSOKO;

Membre:Dr Mohamed Ag BARAIKA

Co-directeur: Dr Ibrahim GUINDO

Directeur : Pr Sounkalo DAO

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail ...

A la mémoire de mon père : Feu Soumailla DEMBELE

Je sais que tu n'es pas là aujourd'hui pour partager ces moments de joie avec moi mais, saches que là où tu es, tu peux être tranquille car, ton rêve est en train de se réaliser. Je me rappelle encore quand tu nous disais sans cesse d'étudier et je pense avoir trouvé le chemin grâce à ton encouragement et tes conseils. Trouve ici, tous les hommages qu'une fille peut rendre à son père ! Dors en paix Papa !

À ma maman Fanta DEMBELE

Je ne dirais pas ma mère mais ma force de vivre, ma meilleure amie et ma complice. On a traversé des dures épreuves ensemble, jamais tu ne nous as tourné le dos, d'autres l'auraient faites à ta place, tu as sacrifié ta vie pour tes enfants alors je vivrais pour te rendre fière de moi. Ce travail est le fruit de tes efforts et de tes prières. Sache que tout ce que je fais dans cette vie c'est pour toi que je le fais, je n'oublierais jamais ces trois mots " Ne compte sur personne, bats-toi et réussis ta vie, Baro honore moi parmi mes semblables" des mots qui marquent à vie et qui ne m'ont jamais éloignée de mon objectif. Merci de faire de moi ce que je suis. Tes efforts ne seront pas vains, pour toi je réussirais ma vie inshAllah. Mère aucun mot n'est assez beau pour te décrire, j'ai reçu une excellente éducation grâce à toi, tu as toujours su me comprendre et faire en sorte que je sois heureuse, tu as été une mère pour tous ceux qui en avaient besoin, ta maison est devenue le refuse de tous les enfants du quartier, longue vie à toi, je suis fière de te savoir ma mère. Merci pour tout.

A ma mère Fatoumata TOURE

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Vous m'avez comblée avec votre tendresse et votre affection tout au long de mon parcours. Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes mes années d'études, vous avez

toujours été présentes à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le Tout-Puissant vous donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

À mon très cher époux : Gaoussou KANE

Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille. En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime, mon sincère attachement et mon amour fidèle. Je prie Dieu le Tout-Puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité. Qu'il réunisse nos chemins pour un long commun serein.

A ma fille : Fanta Moulaye KANE

Tu es une grâce pour moi et ce travail est le tien. Qu'ALLAH fasse que tu sois meilleure que ta mère et ton père.

Car ceci est le rêve caché de toute mère, que le fruit de ses entrailles soit le meilleur.

Je t'adore, gloire à ALLAH.

À mon très cher Tonton Madou DEMBELE et son Epouse Josephine

KONE

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en moi-même face aux difficultés de la vie. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Votre patience sans fin, votre compréhension et votre encouragement sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

À mes chers frères : Siaka, Feu Baba, Amadou, Bassidi, Lamine, Ousmane, Mamadou, Boubacar

Vous savez que l'affection et l'amour fraternels que j'ai pour vous sont sans limites. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue ! Qu'Allah vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

A mes sœurs : Assetou, Fafoune, Kadiafoune, Awa et Kadidia

Pour toute l'ambiance dont vous m'aviez entouré, pour toute la spontanéité et votre élan chaleureux.

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

Puisse Dieu le Tout-Puissant exaucer tous vos vœux.

À feu mon grand-père chéri Amadou DEMBELE

Toi qui m'as accompagnée par tes prières, ta douceur. À la mémoire de ce grand homme qui a tant sacrifié pour nous.

J'aurais tant aimé que tu sois présent. Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde et que la terre te soit légère.

À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses ; Et à mes chers cousins et cousines :

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

À mes beaux-parents :

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le Tout-Puissant vous préserver du mal, vous comble de santé, de bonheur et vous procure une longue vie.

À mes belles sœurs et tous mes neveux :

Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime.

REMERCIEMENTS :

À ma Chère Patrie le Mali :

Berceau de mes ancêtres

Patrie de naissance et pays de mon cœur, je ne peux en ce moment si important ne pas avoir une pensée pour ces terres où j'ai grandi et fait mes études.

Un peuple, Un but, Une foi, trois mots qui résonnent dans le cœur de tout un peuple et qui, tout au long de ces années, m'ont servie et m'ont permis d'avancer.

À mes chères amies : Awa KANE, Dr Mariam FANE, Dr Assetou COULIBALY, Dr Abiba BERTHE, Dr Aichata DAO, Dr Rokiatou THERA, Dr Rokiatou DIALLO

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A Dr KONE Mamadou Seydou titulaire de la pharmacie Souleymane Koné :

Vous m'avez accueillie très chaleureusement dans votre pharmacie et je vous en serais toujours reconnaissante. Votre dévouement, votre rigueur et votre franchise sont des qualités que nous apprécions hautement. Merci pour tous vos enseignements.

A Dr MALLE Aly et a toute l'équipes de la pharmacie Souleymane Koné

Je n'oublierai jamais votre accueil chaleureux, votre amabilité, votre sens élevé du devoir. Merci pour votre encadrement, ce travail est aussi le vôtre.

Dr SAMAKE Mamadou : Merci pour votre encadrement, ce travail est aussi le vôtre.

Dr SIDIBE Aminata DIARRA

Les mots me manquent pour te qualifier, merci pour tes conseils et ta disponibilité à chaque fois qu'on avait besoin, surtout ne change pas.

À Monsieur DIALLO de la pharmacie teneman: Ton aide et tes conseils m'ont été précieux dans la réalisation de ce travail. Trouve ici ma profonde gratitude.

Aux nouveaux docteurs de l'USAC :

**DR Mahamadou MOUNKORO, DR Oumarou MARIKO, DR Jean KEITA,
DR YVETTE COULIBALY**

Je vous dis merci pour la collaboration dont vous aviez fait preuve durant ce temps passé avec vous, je ne saurais décrire chacun de vous mais sachez que vous aviez été admirables à mes yeux. Je prie DIEU de vous accompagner dans la vie professionnelle et le respect de l'autre.

**A mon équipe d'exposé : Gaoussou DIARRA, Kadiatou DEMBELE,
Fatoumata**

**SAMAKE, Moussa DEMBELE, Nana TOURE, Aichata SIDIBE, Kadiatou
CISSE**

Je vous dis merci pour votre accompagnement physique et moral tout au long de notre cursus scolaire.

À tous mes camarades de la 12^{ème} promotion du numerus ;

Merci pour la vie de famille que nous avons partagée. Qu'Allah renforce les liens établis au cours de ces années d'études. Bonne chance à tous !

A tout le personnel de l'USAC et de la pharmacie du CSRef commune V :

Médecins, infirmiers, aides-soignants, conseillers psycho-social et techniciens de surface. Merci pour la confiance et la collaboration face à tout ce que nous avons partagé ensemble, j'espère toujours compter sur vos conseils et votre accompagnement.

À l'ensemble du personnel du service d'infectiologie et Maladies tropicale du point G ;

Je n'oublierai jamais votre accueil chaleureux, votre amabilité, votre sens élevé du devoir.

Merci pour votre encadrement, ce travail est aussi le vôtre.

Aux enseignants du primaire, du secondaire et à tous mes maîtres de la faculté de Pharmacie de Bamako :

Je suis fier d'avoir été votre élève, votre étudiant, trouvez dans ce travail chers maîtres le témoignage de ma profonde gratitude pour la qualité de l'enseignement que j'ai bénéficié et que je transmettrais partout où besoin se fera sentir.

A tous les malades souffrant du VIH/SIDA : Particulièrement à ceux du l'USAC CSRef

Commune V, l'espoir demeure.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury

Professeur Flabou BOUGOUDOGO.

- **Professeur honoraire**
- **Pharmacien microbiologiste ;**
- **Maître de Conférences Agrégé en Bactériologie-Virologie à la Faculté de Pharmacie;**
- **Directeur de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP : 2002-2012) ;**
- **Officier de l'Ordre du Mérite de la Santé.**

Cher maître,

Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse. Toutes les dédicaces à votre endroit ne sauraient suffire pour vous exprimer aujourd'hui toute notre reconnaissance.

Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et de notre reconnaissance.

Puisse Dieu vous combler de sa grâce.

A notre maître et juge

Dr Yacouba CISSOKO

- **Médecin infectiologue**
- **Titulaire d'un master en immunologie**
- **Praticien hospitalier**
- **Maitre-assistant en Infectiologie**
- **Membre au Collège Ouest Africaine des Médecins (WACP)**

Cher Maître

Votre abord facile, votre générosité, votre calme et votre sourire ont tout le temps suscité notre admiration. Votre amour pour le travail bien fait, votre disponibilité permanente et votre rigueur scientifique font de vous un maître exemplaire. Recevez cher maître nos sincères remerciements et notre attachement. Puisse Dieu vous bénir davantage et fasse prospérer vos souhaits.

A notre maître et juge

Docteur Mohamed AG BARAIGA

- **Pharmacien Microbiologiste**
- **Maitre –Assistant en Bactériologie-Virologie a la faculté de pharmacie,**
- **Enseignant-chercheur au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD)**

Cher maître,

Nous avons été très touchés par votre accueil simplicité et la générosité dont vous avez fait preuve en acceptant ce document de thèse.

Nous ne saurions vous remercier assez pour cet honneur.

Puisse Le Tout Puissant guider vos pas vers une agrégation honorable et vous assister dans vos projets.

A notre maître et co-directeur de thèse

Docteur Ibréhima GUINDO.

- **Pharmacien biologiste au service de Bactériologie-Virologie de l'INRSP ;**
- **Responsable du laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'INRSP ;**
- **Maître assistant en Bactériologie-Virologie à la Faculté de Pharmacie de Bamako ;**
- **Point focal de la lutte contre la Résistance aux Antimicrobiens (RAM).**

Cher maître,

En acceptant de diriger ce travail, nous nous estimons chanceux de profiter de votre enseignement, votre amour pour le travail bien fait et surtout votre rigueur et votre précision dans le travail.

De pas à pas, prompt à répondre à toutes nos préoccupations, lentement, sûrement mais surtout avec rigueur.

Votre grande humilité et votre dévouement sont quelques-unes de vos qualités qui nous ont marqués.

Nos mots ne seront jamais assez bien choisis pour vous témoigner combien est grande notre admiration pour vous.

A notre maître et directeur de thèse

Professeur Soukalo DAO.

- **Professeur titulaire de Maladies Infectieuses à la FMOS**
- **Ex Chef du DER de médecine et spécialité Médicale à la FMOS**
- **Responsable de l'Enseignement des Maladies Infectieuses à la FMOS**
- **Investigateur Clinique au Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la Tuberculose : UCRC/FMOS/NIAD**
- **Président de la Société Malienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SOMAPIT)**
- **Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI)**
- **Membre de la Société Française de Pathologie Infectieuse et Tropicale (SFPIT)**
- **Membre du Collège Ouest Africain des Médecins (WACF)**
- **Coordinateur du DES Maladies Infectieuses et tropicales au Mali**

Cher maître,

En acceptant de diriger ce travail, nous avons pris conscience de la confiance que vous avez placée en nous.

Votre amour du travail bien fait, votre culture de l'excellence et votre souci de transmettre, vous somment d'un excellent pédagogue.

Votre humilité, votre simplicité et votre humanisme font de vous un homme respectueux et d'une immense grandeur.

Nous sommes ainsi très honorés de nous compter parmi vos étudiants.

Cher maître, veuillez recevoir en toute modestie, l'expression de notre immense gratitude.

ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acideribonucléique

ARV: Antiretroviral (aux)

CD4: Cluster of difference 4

CHU : Centre hospitalier universitaire

EDSMIV: Enquête démographique et de santé du Mali IV

ELISA: Enzyme Linked immuno-Sorbent Assay

HIV: Human immune deficiency virus

INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

IP : Inhibiteur de protéase

Log 10: Logarithme base dix

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONU/SIDA : Organisation des nations unies pour le VIH/Sida

PCR : Polymérase chain reaction

PVVIH : Personne vivante avec le VIH

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

TARV : Traitement antirétroviral

TME : Transmission mère-enfant

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

USAC : L'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils

MMWR: Morbidity and mortaliweekly report

GP:glycoprotéines

CCR5 :CC ChemokineReceptor 5 ou CC Récepteur de chemokine 5

CD4/CD8: Cluster of Différentiation 4/8 ou caractère de différenciations 4/8

SIV :SimianImmunodéficiciency

CDC : Centers for Diseases Control

CMV : cytomégalovirus

CV : Charge virale

CXCR4 : CXC ChemokineReceptor ou CXC Récepteur de chemokine

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique

LISTE DES ANTIRETROVIRAUX :

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ATV : Atazanavir

AZT : Zidovudine

COBI : Elvitégravir/cobisistat

D4T :Stavudine

DdI : Didanosine

DRV :Darunavir

DTG: Dolutégravir

EFV: Efavirenz

EVG: Elvitégravir

ETV :Etravirine

Fos APV : Fosamprénavir

FTC : Emtricitabine

IDV :Indanavir

LPV/r : Lopinavir boosté par le Ritonavir

MRV : Maraviroc

NFV : Nelfinavir

NVP : Nevirapine

RAL :Raltégravir

RPV:Rilpivirine

SQV:Saquinavir

TAF:Tenofovir - alafénamide

TDF:Ténofovir-Isoproxil-fumarate

TPV : Tipranavir

T20 : Enfuvirtide

Table des matières

1.	INTRODUCTION	25
2.	OBJECTIF	28
2.1.	Objectif général	28
2.2.	Objectifs spécifiques.....	28
3.	GENERALITES	30
3.1.	Le virus de l'immunodeficiency humaine (VIH)	30
3.1.1.	Définition	30
3.1.2.	Épidémiologie :.....	30
3.1.3.	Histoire du VIH	31
3.1.4.	Structure du virus :	32
3.1.5.	Cycle de multiplication du VIH	33
3.1.6.	Classification du VIH et variabilité génétique :.....	35
3.1.7.	Réservoir du germe	35
3.2.	Modes de transmission du VIH	35
3.3.	Physiopathologie et modalités d'évolution :	38
3.4.	Infections opportunistes au cours du VIH/SIDA :	41
3.5.	Diagnostic biologique du VIH :	41
3.5.1.	Les tests sérologiques indirects :.....	41
3.5.2.	Les tests directs :.....	42
3.6.	LES ANTIRETROVIRAUX :.....	42
3.6.1.	Traitement:.....	42
3.6.1.1.	Objectifs du traitement anti rétroviral :	42
3.6.1.2.	Principes du traitement antirétroviral :.....	43

3.6.1.3. Suivi du traitement.....	43
3.6.2. Différentes classes ARV:.....	43
3.6.3. Mécanisme d'action des antirétroviraux	46
3.6.4. Bilan pré-thérapeutique :	46
3.6.5. Indication du traitement :.....	47
3.6.6. Suivi biologique.....	49
3.6.6.1. Charge virale plasmatique	51
3.7. Echec thérapeutique.....	55
3.7.1. Echec Virologique :.....	55
3.7.2. Echec immunologique	56
3.7.3. L'échec clinique :	57
3.7.4. Facteurs d'échec	57
3.7.5. Résistance du VIH aux antirétroviraux	58
3.7.5.1. Définition :.....	58
3.7.5.2. Mécanisme d'apparition des mutations de résistance :	59
3.7.6. Surveillance des résistances et gestion des échecs thérapeutiques.....	61
3.7.6.1. Surveillance des résistances aux ARV	61
3.7.6.2. Gestion des échecs thérapeutiques	62
4. METHODOLOGIE	64
4.1. Cadres et lieux de l'étude	64
4.2. Type et Période d'étude :.....	66
4.3. Population d'étude :.....	66
4.4. Collecte des données :	66

4.6.	VARIABLES étudiées :.....	67
4.7.	Saisie et analyse des données :	68
4.8.	Considérations éthiques :.....	68
5.	RÉSULTATS.....	71
6.	DISCUSSION.....	82
7.	CONCLUSION	88
8.	RECOMMADATIONS	90
9.	REFERENCES	92
10.	ANNEXES.....	100

Liste des tableaux :

Tableau I:Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au sang	38
Tableau II: liste des molécules ARV commercialisées	44
Tableau III:Schémas des patients sous la première ligne de TAR ancienne et nouvelles combinaisons.....	47
Tableau IV:Schémas des patients sous la deuxième ligne de TAR anciennes et nouvelles combinaisons.....	48
Tableau V:Bilan initial clinico-biologique recommandé chez un sujet infecté par le VIH	50
Tableau VI:Trousse de mesure en temps réel de la charge virale.....	54
Tableau VII:Facteurs d'échec d'une trithérapie antirétrovirale.....	58
Tableau VIII:répartition des patients selon l'âge	71
TableauIX:répartition des patients selon le sexe.....	71
Tableau X:Répartition des patients selon les ethnies... Erreur ! Signet non défini.	
Tableau XI:Répartition des patients en fonction de la profession	72
Tableau XII:Répartition des patients en fonction du statut matrimonial.	72
Tableau XIII:Répartition des patients en fonction de la résidence	73
Tableau XIV:Répartition des patients selon le niveau d'instruction	73
Tableau XV:Répartition des patients selon le schéma à l'inclusion.....	73
Tableau XVI:Répartition des patients selon le stade clinique à l'inclusion	74
Tableau XVII:Répartition des patients selon observance au traitement	74
Tableau XVIII:Répartition des patients selon le respect du délai de renouvellement	75
Tableau XIX:Répartition des patients selon les schémas thérapeutiques.....	75
Tableau XX:Répartition des patients selon la charge virale plasmatique.....	76
Tableau XXI:Répartition des patients selon échecs virologique Erreur ! Signet non défini.	
Tableau XXII:Tableau croisé de l'échec en fonction de la tranche d'âge.....	76

Tableau XXIII :Tableau croisé de l'échec en fonction du sexe. 77
Tableau XXIV:Tableau croisé de l'échec en fonction des schémas à l'inclusion 77
Tableau XXV:Tableau croisé de l'échec en fonction d'observance du traitement78
Tableau XXVI:Tableau croisé de l'échec en fonction en fonction de la
résistance.... 78
Tableau XXVII:Tableau croisé de l'échec en fonction du statut matrimonial..... 79
Tableau XXVIII:Tableau croisé de l'échec en fonction du stade clinique des
patients..... 80

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Les étapes de la réplication(14)	34
Figure 2: Mécanisme d'action des antirétroviraux(27)	46
Figure 3:situation géographique de la Commune V de Bamako(33).....	64

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

L'infection à VIH demeure un problème majeur de santé publique. C'est une infection due à un virus de la famille des *Retroviridae* qui agit par destruction du système immunitaire de l'organisme hôte. Il en résulte un syndrome dit Syndrome d'Immunodéficience Acquis (SIDA)(1).

L'introduction de multi thérapies acquise dès 1998 a permis de réduire de façon significative la mortalité liée à l'infection du VIH. Cependant le traitement à long terme n'est pas sans risques majeurs parmi lesquels la survenue d'échec virologique ou de résistance. L'apparition de souches mutantes est devenue au fil des années une préoccupation de la communauté scientifique(2).

Selon les dernières statistiques mondiales de l'ONUSIDA en 2021(3):

- 37.7 millions [30.2 millions–45.1 millions] de personnes vivaient avec le VIH en 2020

- 28.2 millions de personnes avaient accès à la thérapie antirétrovirale au 30 juin 2021

- les décès liés au sida ont été réduits de 64 % depuis le pic de 2004 et de 47% depuis 2010

✓ En Afrique de l'Est et du sud 13,8 millions de personnes vivaient avec le VIH .

✓ En Afrique de l'Ouest et Centrale, 5 millions de personnes vivent avec le VIH soit une prévalence de 1 %. En 2019, 240 000 nouvelles infections et 140 000 décès ont été recensés(4).

Selon l'enquête démographique et de Santé de 2016, le Mali pourrait être considéré comme un pays à faible prévalence avec 1,1% alors qu'en 2013 nous affichions une prévalence de 1,3%(5).

Les antirétroviraux (ARV) appartiennent aux classes suivantes : inhibiteurs nucléosidiques (ou nucléotidiques) de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et inhibiteurs de la protéase (IP). En dépit de la multitude d'antirétroviraux disponibles, nous

constatons des cas d'échecs thérapeutiques, la prévalence de l'échec thérapeutique est très dépendante du type de patient traité (6)

Les échecs observés de plus en plus dans le monde chez les personnes nouvellement infectées posent un problème de santé publique car ils constituent une menace pour les programmes de traitement du VIH /SIDA. Ces échecs thérapeutiques sont multifactoriels et la mauvaise observance du traitement antirétroviral est la principale cause des échecs du traitement ARV(2).

L'échec virologique est défini par la persistance d'une charge virale supérieure ou égale à 1000 copies sur la base de 2 charges virales consécutives à 3 mois d'intervalle, après 6 mois de traitement bien conduit(7).

Les données générées en Côte d'Ivoire, en Ouganda et au Sénégal mettent en évidence les mêmes facteurs liés à l'inobservance ; (manque de moyens financiers, rupture de stock à la pharmacie, effets secondaires des médicaments, déplacements ou voyages, influence négative de l'entourage et aggravation de l'état clinique)(8).

L'**échec virologique** est le plus précoce, mais s'il n'est pas pris en charge rapidement, il existe non seulement un risque d'accumulation de mutations de résistance avec un risque de moindre efficacité du traitement de seconde ligne, mais aussi un risque de survenue d'un échec immunologique suivi d'un échec clinique (7).

Après plus d'une vingtaine d'années de lutte contre le VIH /SIDA, cette affection demeure toujours pandémique.

A l'USAC de la Commune V peu d'études ont été menées pour évaluer le suivi virologique des PVVIH.

C'est dans ce contexte que cette étude sera réalisée pour déterminer la prévalence de l'échec virologique.

OBJECTIFS

2. OBJECTIF

2.1.Objectif général

Etudier l'échec virologique et les facteurs associés chez les PVVIH sous traitement ARV et suivie à l'USAC du CSRéf de la commune V de Bamako

2.2.Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients étudiés
- Déterminer la fréquence de l'échec virologique chez les patients étudiés
- Identifier les facteurs explicatifs de l'échec virologique

GENERALITES

3. GENERALITES

3.1. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

3.1.1. Définition (8)

Le VIH appartient à la famille des rétrovirus. Ces virus sont définis par leur mode de répllication qui passe par une étape de retro transcription de leur matériel génétique constitué de deux molécules d'ARN identiques.

3.1.2. Épidémiologie :

✓ Dans le monde

L'infection à VIH/sida est une pandémie qui constitue un véritable désastre humain, social, économique, en particulier dans les pays en voie de développement (PED) qui sont les plus touchés.

Selon les dernières statistiques mondiales de l'ONUSIDA :

37.7 millions [30.2 millions–45.1 millions] de personnes vivaient avec le VIH en 2020, 28.2 millions de personnes avaient accès à la thérapie antirétrovirale au 30 juin 2021 et les décès liés au sida ont été réduits de 64 % depuis le pic de 2004 et de 47% depuis 2010(3)

✓ En Afrique

L'Afrique de l'Est et du sud sont les pays les plus touchés avec 13,8 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2018. En Afrique de l'Ouest et Centrale, 5 millions de personnes vivent avec le VIH soit une prévalence de 1 %. En 2019, 240 000 nouvelles infections et 140 000 décès ont été recensés(4).

✓ Au Mali

Au Mali, le premier cas de sida a été identifié en 1985 au Centre hospitalo-universitaire (CHU) Gabriel Touré. 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 Santé au Mali (EDSM V), ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1% faisant du Mali

un pays à épidémie généralisée du VIH à prévalence basse avec tendance à la stabilisation (9).

3.1.3. Histoire du VIH

Les premiers cas suspects de sida ont été observés aux Etats Unis au tout début des années 1980. En juin 1981, une publication du center for Disease control sur « Morbidity and mortalityweekly Report (MMWR) » consacre la naissance officielle du VIH/sida. La revue scientifique mettait en lumière les cas de cinq jeunes hommes homosexuels ayant souffert tous d'une forme grave de pneumonie, dont le facteur infectieux restait parfaitement inconnu. Très vite, la maladie s'est étendue à la planète entière et on parla d'épidémie. C'est en juillet 1982, que la maladie a été internationalement nommée « Syndrome d'immunodéficience acquise » avec comme acronyme SIDA. En 1983, le virus à l'origine du sida est isolé pour la première fois par les professeurs français Françoise Barré-sinoussi et Luc Montagnier. En 1985, les premiers tests de dépistage furent mis au point et testés. Avec comme effet induit le criblage systématique du sang destiné à la transfusion et à la fabrication de produits sanguins. 1986 a vu le développement des premiers médicaments anti-VIH, l'AZT (zidovudine). Ce médicament a été approuvé en 1987 par us Food and Drug administration. Dans la même année, la communauté scientifique adopta l'appellation « humanimmunodeficiency virus(HIV) » ou « virus de l'immunodéficience humaine (VIH) » pour remplacer LAV et HTLV 3. En mai 1987, l'OMS créa le programme Mondiale de Lutte contre le sida et lança la mobilisation mondiale avec la création d'un programme National de Lutte contre le VIH/sida dans presque tous les pays membres. En 1988, la date du 1er décembre a été décrétée par l'OMS « journée mondiale contre le sida ». En 1996, le programme commun des Nations Unies contre le VIH/sida, ONUSIDA est créé. Enfin, 2007 a vu l'utilisation de la trithérapie qui permet de réduire le virus pratiquement à néant(10,11).

3.1.4. Structure du virus :

Le VIH est un virus sphérique constitué :

- D'une enveloppe virale composée d'une double bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp41. Gp120 est une glycoprotéine membranaire de surface qui joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôte ; la molécule gp41 est transmembranaire, elle traverse la bicouche lipidique et joue un rôle critique dans le processus de fusion.
- D'une matrice protéique (qui se trouve à l'intérieure de l'enveloppe. Elle est composée de protéines p17 et encore à l'intérieur la capsid composée de protéines p24. Le génome viral contenu dans la capsid est constitué de deux copies d'ARN simple brin, accompagné d'enzymes :
 - La transcriptase inverse p.66/p51, retro transcrit l'ARN viral en ADN viral
 - L'intégrase p32 qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire
 - La protéase p12 qui participe à l'assemblage du virus. Le génome du IH est composé de trois gènes principaux qui sont : gag, pol et env, qui codent respectivement pour les protéines de la nucléocapsid, pour les enzymes nécessaires à la réplication virale et pour les glycoprotéines de l'enveloppe et sont communs à tous les rétrovirus. En plus de ces 3 gènes, il existe d'autres gènes supplémentaires spécifiques : vif, vpr, tat, rev, nef, vpu. Ces gènes supplémentaires sont pour la plupart impliqués dans les phénomènes de régulation de l'expression des protéines virales et de la maturation du virus. Il modifie également l'expression de certains gènes cellulaires, et donc provoque une altération du fonctionnement des cellules de l'immunité touchées par le virus(8,12).

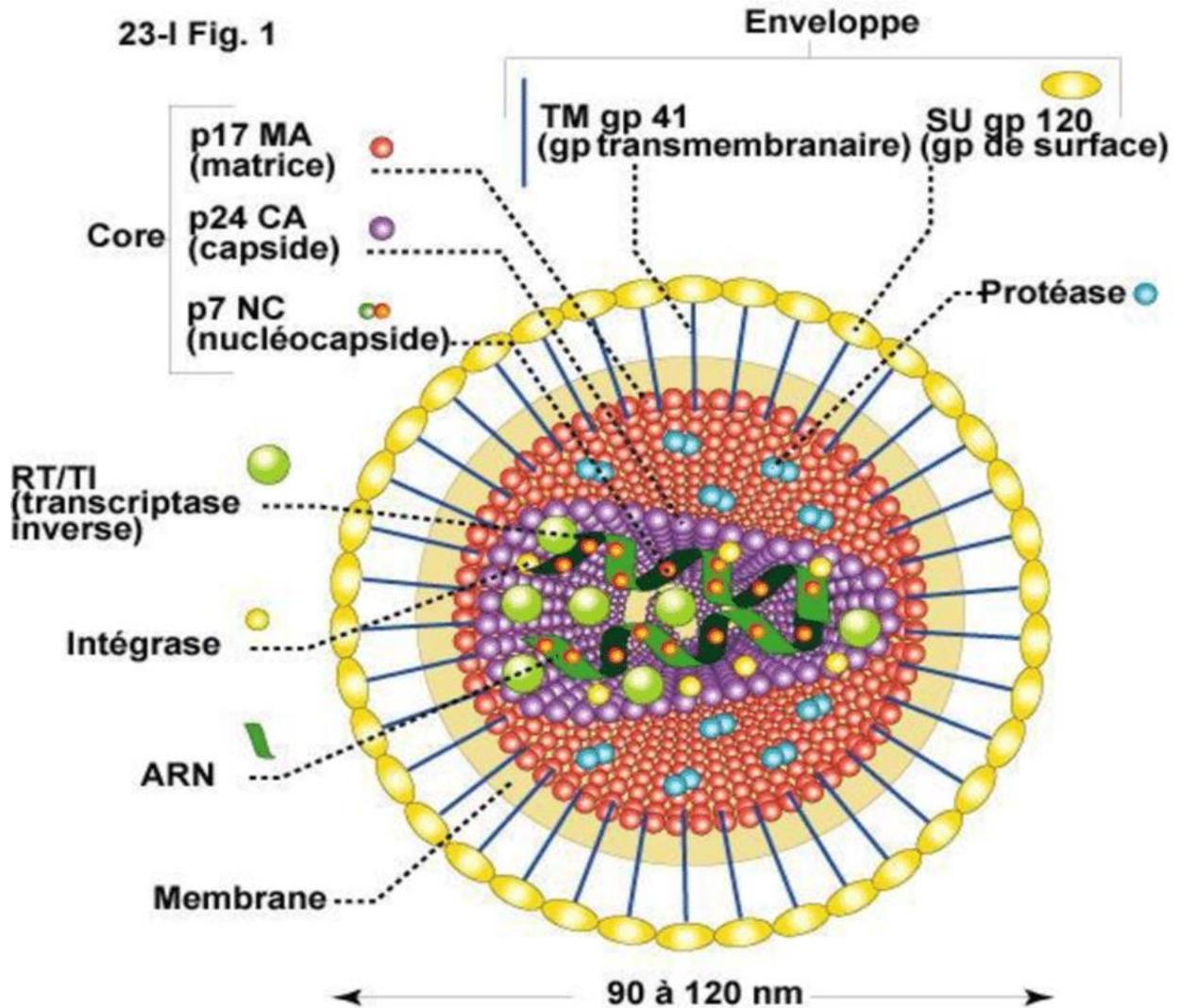


Figure 1 : morphologie et structure du VIH(1)

3.1.5. Cycle de multiplication du VIH (13)

Pour se multiplier le VIH pénètre dans une cellule dont il utilise le matériel. Le cycle de réplication comprend plusieurs étapes :

La fixation : correspond à l'attachement du virus à la cellule hôte, grâce d'une part aux glycoprotéines gp120 présents sur sa membrane et d'autre part aux récepteurs CD4 et corécepteurs (CXCR4, CCR5) de la cellule hôte.

La fusion : correspond à la pénétration du virus dans le cytoplasme de la cellule hôte, grâce aux glycoprotéines gp41. La transcription inverse : caractérise les rétrovirus. Il traduit l'ARN virale en ADN puis le duplique pour aboutir à un ADN proviral double brin.

L'intégration : sous l'effet de l'enzyme intégrase, l'ADN s'intègre dans le génome de la cellule cible. L'ADN issu de la transcription inverse s'intègre dans l'ADN cellule. **L'assemblage**

Le bourgeonnement : la capside sort de la cellule infectée en arrachant une partie de la membrane cellulaire.

La maturation : les particules issues du bourgeonnement sont encore immatures. La dernière étape de maturation essentielle aboutit à la formation de la capside et du noyau. Elle rend les virions capables d'infecter d'autres cellules(13).

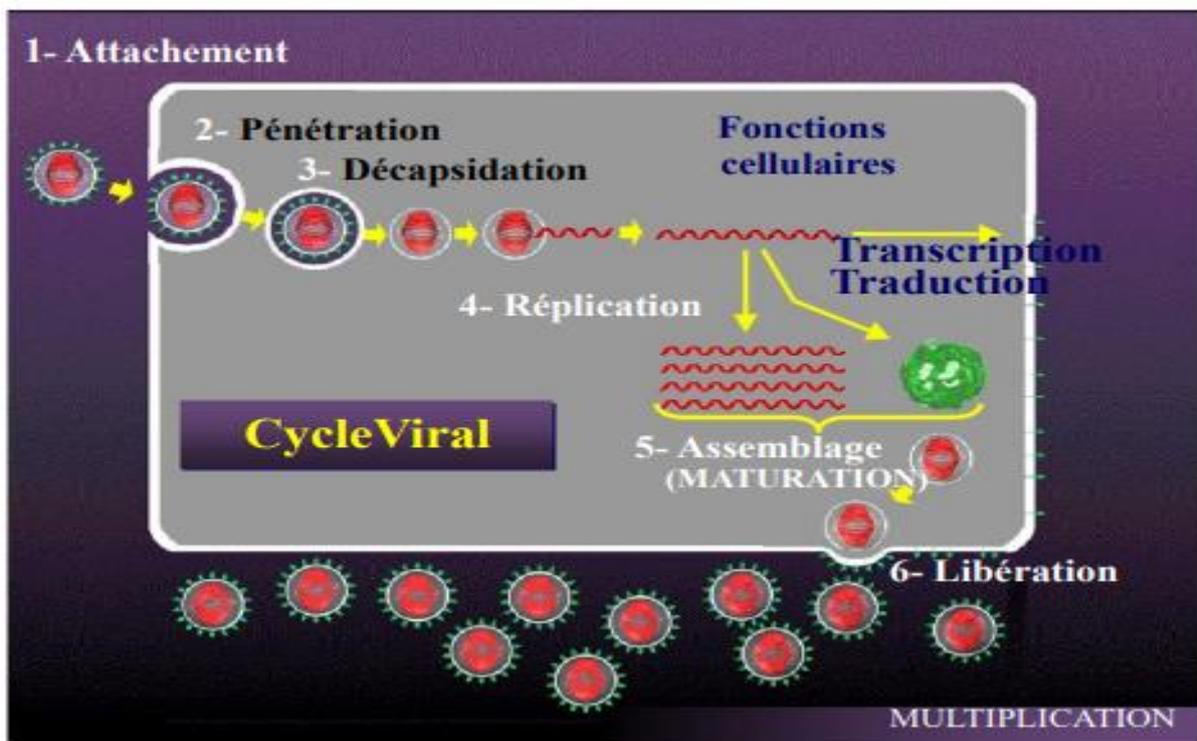


Figure 1 Les étapes de la réplication(14)

Les cellules cibles du VIH sont principalement celles possédant à leur surface le récepteur CD4 et un des corécepteurs. Il s'agit des cellules lymphoïdes CD4 dans lesquelles le VIH pénètre et peut rester latent mais se répliquer en abondance lorsque celles-ci sont activées et des cellules présentatrices d'antigènes telles que les monocytes/macrophages, les cellules microgliales du cerveau, les cellules de Langerhans ou encore les cellules dendritiques, dans lesquelles les virus sont

emprisonnés sans se répliquer et son effet cytopathogène in vitro est souvent faible voire inexistant.

3.1.6. Classification du VIH et variabilité génétique :

On distingue deux types de VIH : VIH1 et VIH2

Les variations génétiques entre les deux virus sont prédominantes dans certaines régions de leur génome viral telles que le gène env.

Le VIH1 est le plus répandu. A l'intérieur du VIH1, on distingue trois (03) groupes de virus (MNO) avec des sous –types.

Le groupe M (major) composé de 9 sous types de A à I

Le groupe N (new), très rare mais a été identifié au Cameroun

Le groupe O (outlier) plus rare, identifié en Afrique centrale au Cameroun et au Gabon.

Le VIH2 isolé en 1986 chez des patients originaires d'Afrique de l'ouest lors d'une étude séroépidémiologique où les anticorps contre un virus proche du SIV mac (Simianimmunodéficience virus du singe macaque) a été mis en évidence.

Il comprend 5 sous types de A à E. sa transmission est moins fréquente que celle de VIH1. Sa période de latence clinique semble plus longue et le taux de son évolution vers les infections opportunistes est plus faible que le VIH1. Mais les pathologies rencontrées au stade sida sont le même. (13)

3.1.7. Réservoir du germe (15)

Les germes du VIH sont contenus dans de nombreux liquides biologiques de l'organisme des personnes séropositives tels que : le sang, le sperme, le liquide séminal, les sécrétions vaginales, le lait maternel, le liquide pleural. Aussi sur les objets souillés comme les seringues, les aiguilles, les instruments de chirurgie. La salive, les larmes, la sueur, l'urine, les vomissements contiennent aussi les germes mais en faible quantité pour être contaminant.

3.2. Modes de transmission du VIH (16–18)

Pour pénétrer dans l'organisme, le virus doit trouver une porte d'entrée.

De nos jours, il existe trois modes de transmission du VIH :

- Transmission par voie sexuelle
- Transmission par voie sanguine
- Transmission par voie verticale

Transmission par voie sexuelle : représente la voie de contamination la plus répandue. Le virus se trouve dans les sécrétions sexuelles (sperme, liquide séminal, glaire cervicale), peut être transmis lors des rapports sexuels non protégés, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels par contact des muqueuses (du vagin, du pénis, du rectum, de la bouche) avec ces sécrétions ou avec du sang contenant le virus. Le risque de contamination par cette voie est augmenté : lors de premier rapport sexuel, des règles de la femme, des lésions de muqueuses, de la présence des infections sexuellement transmissibles, de la multiplication des partenaires.

Transmission par voie sanguine : qui peut se faire de trois manières :

- Piqûres accidentelles avec une aiguille contaminée par du sang frais (personnel soignant).
- Transfusion sanguine ou de dérivés sanguins ou transplantation d'organe d'un donneur séropositif. Ce mode de contamination a diminué du fait de dépistage systématique des dons du sang.

Toxicomanie par voie intraveineuse avec partage de seringue

Transmission par voie verticale : c'est une transmission de la mère séropositive non traitée à l'enfant qui peut se produire pendant toute la durée de la grossesse mais surtout durant l'accouchement et lors de l'allaitement (cas fréquent surtout en Afrique).

Prévention de la transmission(19) :

Cette prévention se fait par rapport aux différents modes de transmission (19):

Voie sexuelle : Elle peut être évitée par l'abstinence, l'usage des préservatifs et la fidélité au ou à la partenaire sexuelle non infecté(e) ainsi que la lutte contre les maladies sexuellement transmissibles.

Injection de drogues : Sa réduction peut se faire par l'utilisation des seringues à usage unique mais surtout dans la lutte contre la toxicomanie.

Voie transfusionnelle : Un programme de dépistage efficace par des conseils avant le prélèvement et l'identification des donneurs à faibles risques pourrait être également nécessaire.

Voie verticale : Le dépistage systématique de toutes les femmes enceintes dès leur première visite de consultation prénatale et la mise sous ARV en cas de HIV positif.

Prévention de la transmission du VIH en milieu de soin :

Afin de minimiser le risque de transmission au VIH, il est important de prendre en compte ce qui suit :

- Ne jamais partager une seringue entre plusieurs patients ;
- Éviter de décapuchonner les seringues après usage ;
- Ne jamais accepter un traitement d'acupuncture, un tatouage, des scarifications si l'aiguille n'est pas stérilisée ou à usage unique

Les instruments de toilette tranchant doivent être personnels, notamment chez les coiffeurs¹¹.

Quelques moyens sont à notre disposition :

- L'usage des gants, lunettes, bavettes, tabliers, bottes, champs.
- Lavage hygiénique systématique des mains ou l'utilisation de l'alcool à 70°,
- Nettoyage et désinfection immédiate des taches de sang,
- Nettoyage des blessures avec de l'eau et savon(20).

Tableau 1:Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition au sang (7).

Mode d'accident	Source VIH+	Source VIH inconnu
Piqûre avec une aiguille après un geste en intraveineuse ou intra artérielle	Traitement recommandé	Sujet source avec comportement à risque : traitement recommandé.
Piqûre avec un bistouri ou avec une aiguille après un geste en I.M ou en sous cutanée	Traitement non recommandé	Se discute
Exposition par projection sur une muqueuse ou sur une peau lésée	Si durée d'exposition excédent 15mn : traitement recommandé	Traitement non Recommandé
Morsure, griffure, contact sanguin avec une peau Intacte. Quelques gouttes de sang sur peau lésée ou muqueuse intacte.	Traitement Non recommandé	Traitement non Recommandé

3.3.Physiopathologie et modalités d'évolution (21):

Le terme histoire naturelle désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection VIH. Grâce aux nombreuses études de cohortes mises en place dès le début de l'épidémie, cette histoire naturelle est aujourd'hui bien connue. L'évolution de la maladie a connu de nombreuses modifications du fait de l'introduction de plus en plus

précoce des traitements ARV efficaces capables d'influencer le cours de l'infection. L'évolution spontanée de l'infection VIH peut être divisée en trois phases:

La primo-infection ou phase aiguë avec ou sans symptômes, phase de séroconversion qui suit la contamination (durée quelques semaines) ;

La phase chronique ou phase de latence (plusieurs années) ;

La phase d'immunodépression profonde, ou stade SIDA.

Le SIDA représente une forme tardive et compliquée de l'infection par le VIH. Il a été défini initialement comme une maladie évoquant une atteinte de l'immunité à médiation cellulaire sans cause connue de diminution des résistances à cette maladie.

Actuellement, les critères de définition reposent essentiellement sur la classification CDC (Centers for Diseases Control) révisée en 1993 et la classification proposée par l'OMS(21)

Les différents stades cliniques établis par l'OMS et leurs caractéristiques sont :

Stade clinique 1 :

- Patient asymptomatique ;
- Adénopathie persistante généralisée.

Stade clinique 2 :

- Perte de poids inférieur à 10% du poids corporel ;
- Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, Onychomycose, ulcérations buccales récidivantes, perlèche, chéilite angulaire) ;
- Zona au cours des 5 dernières années ;
- Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures.

Stade clinique 3 :

- Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel ;
- Diarrhée chronique inexplicée pendant plus de 1 mois ;

- Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou constante) pendant plus d'un mois ;
- Candidose buccale (muguet) ;
- Leucoplasie chevelue buccale ;
- Tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente ;
- Infections bactériennes sévères (pneumopathie, pyomyosite) ;
- Stomatites, gingivites, parodontite ulcéreuses et nécrotiques ;
- Anémie inexpliquée ($<8g$, neutropénie <5000 et ou thrombopénie chronique <50000).

Stade clinique 4 :

- Syndrome cachectique du VIH, selon la classification de CDC ;
- Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* ;
- Toxoplasmose cérébrale ;
- Cryptosporidiose accompagnée de diarrhée pendant plus d'un mois ;
- Cryptococcose extra pulmonaire ;
- Infection à Cytomégalovirus (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques ;
- Herpes cutanéomuqueux pendant plus d'un mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée ;
- Leuco encéphalopathie multifocale progressive ;
- Toute mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidiomycose) ;
- Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches, ou des poumons ;
- Mycobactérie atypique, généralisée ;
- Septicémies à salmonelles non typhiques ;
- Tuberculose extra pulmonaire ;
- Lymphome ;
- Maladie de kaposi, Encéphalopathie à VIH selon la définition des CDC.

3.4. Infections opportunistes au cours du VIH/SIDA :

Généralités, caractéristiques cliniques, diagnostic et traitements

Les infections opportunistes jouent un rôle essentiel dans l'aggravation clinique, biologique et dans la mortalité liée au sida. Elles sont la première cause de décès de la majorité des patients séropositifs et contribuent significativement à la pathogénie du sida. Malgré l'importance de l'état immunodéficient du patient séropositif, seuls quelques pathogènes sont capables de l'envahir. Par exemple, des 120 protozoaires et des 200 espèces fongiques pathogènes connues(22), seulement 12 espèces parasitaires et moins de 10 espèces fongiques sont capables d'infecter le patient séropositif, de se développer dans ses tissus et de déterminer une pathologie.

Ces organismes habituellement « non pathogènes » franchissent les barrières déficitaires de l'hôte et entraîne une pathologie souvent grave.

Ces microorganismes (virus, bactéries, champignons, et métazoaires) sont appelés « pathogènes opportunistes »(23).

3.5. Diagnostic biologique du VIH(24) :

On distingue deux types des tests biologiques de détection du VIH :

3.5.1. Les tests sérologiques indirects :

Les tests sérologiques indirects qui se basent sur la détection des anticorps anti-VIH sont des méthodes essentielles pour le dépistage et le diagnostic de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois. Les tests de dépistage rapide et le test immuno-enzymatique de type ELISA sont des moyens utilisés pour visualiser la réaction antigène-anticorps. Pour affirmer la séropositivité au VIH d'un sujet, il est nécessaire de réaliser 2 tests sérologiques : le premier pour le dépistage de type ELISA qui détecte les anticorps anti-VIH et le 2nd pour confirmer que les anticorps détectés sont bien liés à une infection par le VIH. Pour cela, on utilise la méthode de western blot (WB).

3.5.2. Les tests directs :

Les tests directs consistent à mettre en évidence le virus. Ils comportent la quantification virale (la PCR est la technique utilisée), la culture virale et la recherche d'un constituant du virus l'Ag p24. Chez l'enfant de moins de 18 mois né d'une mère séropositive, les tests sérologiques ne sont pas utilisables car les anticorps anti VIH maternels persistent dans son sang. Les tests directs de détection du virus est la méthode la plus adaptée. En cas de primo-infection à la phase aigüe, vu que les anticorps ne sont pas encore apparus, les tests sérologiques indirects ne décèlent pas l'infection, on propose de réaliser deux tests à deux mois d'intervalle ou faire le diagnostic par la recherche de l'antigène p24 dans le sérum ou la quantification virale (PCR), qui est un moyen des tests directs. Un diagnostic précoce de l'infection par le VIH est important pour une bonne prise en charge du VIH/sida(24).

3.6.LES ANTIRETROVIRAUX :

3.6.1. Traitement(18,25) :

Changement (une chute de mortalité due au sida) est survenu grâce à l'utilisation de la trithérapie. Malgré les effets secondaires, les antirétroviraux maîtrisent l'infection par le VIH, augmentent la qualité et l'espérance de vie lorsqu'ils sont pris correctement. Les protocoles thérapeutiques utilisés actuellement sont soit une combinaison d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'anti protéases, soit une association entre les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, soit une association entre les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Ces traitements sont efficaces mais n'éliminent pas le virus de l'organisme infecté. Ils bloquent, néanmoins leur expansion, d'où la nécessité de traitement à vie.

3.6.1.1.Objectifs du traitement anti rétroviral :

- Restaurer le système immunitaire ;

- Rendre la charge virale indétectable ;
- Diminuer le risque de transmission du VIH ;
Améliorer la qualité de vie.

3.6.1.2.Principes du traitement antirétroviral :

- Traitement à vie ;
- Nécessité d'une excellente observance ;
- Multi-thérapie ;
- Les combinaisons fixes doivent être privilégiées ;
- Les médicaments utilisés doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels ou bénéficier d'une autorisation spéciale de mise sur le marché.

3.6.1.3.Suivi du traitement

A J15 : évaluation de l'observance et de la tolérance du traitement. Contrôle de transaminase si patient sous NVP et de la créatinémie, protéinurie si sous TDF.

A M1 : examen clinique, évaluation de l'observance et bilan biologique suivant : NFS, transaminase, protéinurie, créatinémie, glycémie, recherche de BAAR.

A M2 : évaluation clinique, de l'observance et de la tolérance.

AM3 : examen clinique, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant : NFS, transaminase (ALAT), protéinurie, créatinémie, glycémie, cholestérol et triglycérides.

A M6, M12 : évaluation clinique, de l'observance, de la tolérance et bilan biologique suivant : NFS, CD4, créatinémie, cholestérol, glycémie à jeun, protéinurie, transaminase, lipidémie, charge virale.

La continuité de l'évaluation du traitement et la réponse immuno-virologique s'effectueraient tous les six mois.

3.6.2. Différentes classes ARV:

1. Inhibiteurs de fusion ;
2. inhibiteurs de la transcriptase inverse : inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs non nucléosidiques ;

3. inhibiteurs d'intégrase ;
4. inhibiteurs de protéase.
5. anti CCR5

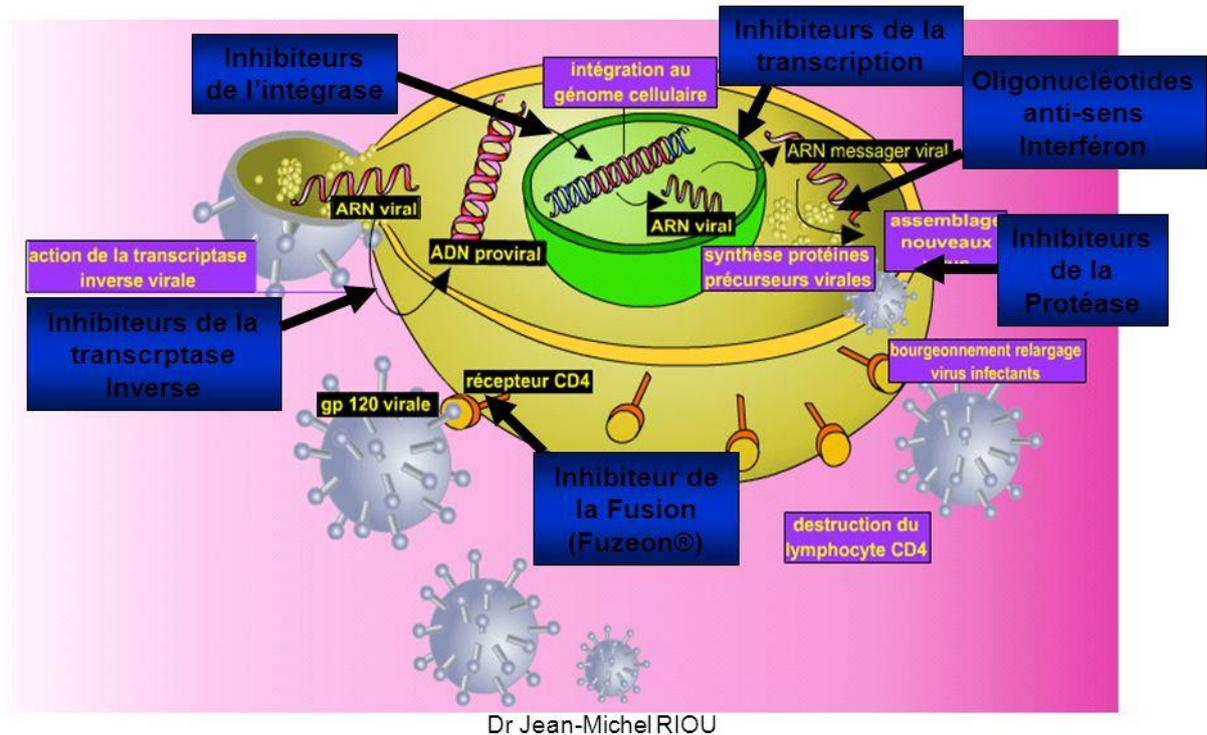
Tableau 2: liste des molécules ARV commercialisées (26).

.	Abréviation	Nom Commercial	Autorisation de mise sur marché
Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse			
Zidovudine	AZT	Retrovir®	1987
Lamivudine	3TC	Epivir®	1996
Abacavir	ABZ	Ziagen®	1999
Emtricitabine	FTC	Emtriva®	2003
Inhibiteurs Nucléotidique de la Transcriptase inverse			
Tenofovir	TDF	Viread®	2002
Inhibiteurs non Nucléosidiques de la transcriptase inverse			
Nevirapine	NVP	Viramune®	1998
Effavirenz	EFV	Sustiva®	1999
Etravirine	ETR	Entelence®	2008
Rilpivirine	RPV	Tibotec®	2008
Combinaison d'inhibiteurs de la Transcriptase Inverse			
Zidovudine/Lamivudine	AZT/3TC	Combivir®	1998
Tenofovir/Emtricitabine	TDF/FTC	Truvada®	2005
Abacavir/Lamivudine	ABC/3TC	Kivexa®	2004
Zidovudine/ Abacavir	AZT/FTC/AB Z	Trivizir®	2000

Tenofovir/Emtricitabine/ Effavirenz	TDF/FTC/EF V	Atripla®	2007
Inhibiteurs de Protéase			
Indinavir	IDV	Crixivan®	1996
Ritonavir	RTV	Norvir®	1996
Saquinavir	SQN	Invirase®	1996
Nelfinavir	NFV	Viracept®	1998
Foasamprénavir	Fos APV	Telzir®	2004
Atazanavir	ATV	Reyataz®	2004
Lopinavir/ritonavir	LPV/r	Kaletra®	2001
Tipranavir	TPV	Aptuvus®	2005
Darunavir	DRV	Presista®	2008
Inhibiteurs d'entrée			
Enfuvirtide	T20	Fuzeon®	2003
Maraviroc	MRV	Celsentri®	2008
Inhibiteurs d'intégrase			
Raltégravir	RGV	Isentress®	2008
Elvitegravir	EVG	Vitekta®	2008
Dolutegravir	DTG	Tivicay®	2013

3.6.3. Mécanisme d'action des antirétroviraux(27)

Mécanisme d'action des antirétroviraux



Dr Jean-Michel RIOU

Figure 2: Mécanisme d'action des antirétroviraux(27)

3.6.4. Bilan pré-thérapeutique :

Il est recommandé de réaliser un bilan clinico- biologique initial chez toutes les personnes vivantes avec le VIH, avant d'initier les traitements antirétroviraux :

NFS complète ;

CD4 + pourcentage de lymphocytes totaux CD4, CV ;

Transaminase hépatique ASAT et ALAT ;

Créatinémie ;

Amylasémie ;

HDL, LDL, cholestérol total, triglycérides;

Glycémie à jeun ;

Test de grossesse chez la femme en âge de procréer ;

Marqueurs viraux de l'hépatite : VHB et VHC ;

Radio du thorax ;

Protéinurie.

VIH confirmé.

3.6.5. Indication du traitement :

Dans le cadre de la lutte contre le VIH, l'OMS a publié en 2015 des recommandations sur le moment indiquant le début du traitement et sur la prophylaxie pré exposition du VIH. Elle préconise de commencer le traitement dès que possible après que le diagnostic ait été posé.

Schémas thérapeutiques(28).

La mise en œuvre des nouvelles directives doit nécessiter le passage des anciens schémas aux schémas optimisés. Toute combinaison à base de névirapine est à éviter. Le tableau ci-dessous résume les modalités de passage des anciens aux nouveaux schémas.

Patient sous la première ligne de TAR

Tableau 3:Schémas des patients sous la première ligne de TAR ancienne et nouvelles combinaisons(28)

Anciennes combinaisons	Nouvelles combinaisons	
	Option privilégiée	Alternatif
TDF/3TC/EFV(600)	TDF/3TC/DTG	TDF/3TC/EFV(400)
AZT/3TC/NVP	TDF/3TC/DTG	AZT/3TC+DTG
AZT/3TC+EFV(600)	TDF/3TC/DTG	AZT/3TC+DTG
TDF/3TC+NVP	TDF/3TC/DTG	AZT/3TC+DTG

Traitement de deuxième ligne(28).

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

Patient sous molécules de deuxième ligne de TAR(28).

Tableau 4:Schémas des patients sous la deuxième ligne de TAR anciennes et nouvelles combinaisons(28)

Anciennes combinaisons	Nouvelles combinaisons	
	Option privilégiée	Alternatif
ABC/3TC+ATV/r	ABC/3TC+ATV/r	ABC/3TC+ DTG
ABC/3TC+LPV/r	ABC/3TC+ DTG	ABC/3TC+ ATV/r
AZT/3TC+ATV/r	AZT/3TC+ DTG	AZT/3TC+ATV/r
TDF/3TC+ATV/r	TDF/3TC+ DTG	TDF/3TC+ATV/r

Cas des patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

-Patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne

Certains patients qui ont déjà reçu un traitement ARV de 1^{ère} ligne ou de 2^{ème} ligne dans le passé mais l'ont interrompu, peuvent se présenter dans les structures de santé. Le patient poursuivra son ancien traitement et un bilan (histoire thérapeutique, clinique, CD4, charge virale) sera demandé. Son traitement sera adapté en fonction des résultats de son bilan.

-Patients déjà sous traitement avec d'autres Schémas ARV (patients venant d'autres pays)

Le patient observant et traités efficacement par un schéma thérapeutique différent des schémas préférentiels actuels seront maintenus sous cette ligne thérapeutique ou adaptés en tenant compte de la disponibilité des ARV.

3.6.6. Suivi biologique(29)

Le suivi biologique est un des éléments essentiels de la prise en charge du patient infecté par le VIH. Au fil des années, il est devenu de plus en plus précis, et performant avec la mesure de la charge virale, la détermination des sous-types du VIH-1, la détection des résistances aux traitements et les dosages pharmacologiques. Il contribue à optimiser les traitements et à améliorer la survie des patients, qui ne diffère plus de celle de la population générale pour les patients qui sont en succès thérapeutique avec des CD4 supérieurs à 500 cellules/ μ l.

Il permet de :

Débuter la prévention de certaines infections opportunistes lorsque c'est nécessaire ;

Vérifier l'efficacité (grâce à la mesure de la charge virale VIH et des CD4) et la tolérance (paramètre biologique et hématologique) du traitement,

Adapter au mieux le traitement antirétroviral (détermination du sous-type viral et recherche systématique de résistance),

Analyser les causes d'un éventuel échec thérapeutique (dosage des antirétroviraux et tests de résistance).

À côté du suivi biologique, existe aussi le suivi immunologique et le suivi virologique. Le suivi immunologique (nombre deCD4) n'est recommandé que, lorsque le suivi de la charge virale (suivi virologique) n'est pas disponible ; et il présente des avantages en matière de mortalité et de morbidité (24).

Tableau 5: Bilan initial clinico-biologique recommandé chez un sujet infecté par le VIH (30)

Données cliniques	Préciser le contexte de vie. Rechercher les facteurs de risque cardiovasculaire personnels et familiaux, la consommation d'alcool, de substances illicites. Préciser les antécédents médicaux et les traitements en cours. Préciser les signes fonctionnels liés à l'infection à VIH. Préciser à l'examen clinique : poids, taille, IMC, tension artérielle et certaines manifestations évocatrices de l'infection à VIH.
Examens immuno-virologiques	Numération des lymphocytes CD4 et CVP (ARN VIH).
Examens biologiques	NFS avec plaquettes, transaminases, phosphatases alcalines, Gamma-GT, créatininémie, glycémie à jeun, bilan lipidique (cholestérol, triglycérides à jeun).
Examens sérologiques	Marqueurs de l'hépatite virale B (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc), sérologie de l'hépatite virale C, sérologie CMV, sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL), sérologie de toxoplasmose.
Autres examens	Radiographie pulmonaire, IDR à la tuberculine, FO si troubles visuels ou taux des CD4 < 50/mm ³ , ECG si risque cardiovasculaire, consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervical chez la femme, examen proctologique chez les HSH.

3.6.6.1. Charge virale plasmatique

La mesure de la charge virale n'est pas nécessaire pour poser l'indication de la mise sous traitement antirétroviral mais si les moyens existent, il est important de l'avoir avant la mise sous traitement ARV pour connaître le niveau de la charge virale. Dans les pays à ressources limitées, elle est plus particulièrement utile dans les circonstances suivantes :

- Evaluation virologique de l'efficacité et indirectement de l'observance après l'initiation d'un traitement ARV chez le patient naïf ;
- Suivi de l'efficacité du traitement chez les malades recevant une quelconque ligne thérapeutique(31).

La principale justification pour recommander le suivi de la charge virale comme approche privilégiée par rapport au suivi immunologique et au suivi clinique est de fournir une indication précoce et plus précise d'échec thérapeutique et donc la nécessité de changer pour des ARV de 2^{ème} intention en réduisant l'accumulation de mutations de résistance aux ARV et en améliorant les résultats cliniques. La mesure de la charge virale peut aussi aider à faire une distinction entre un échec thérapeutique et une inobservance, et peut servir de mesure de remplacement du risque de transmission au niveau de la population. Seules des données limitées tendent à confirmer que le terme de survie par rapport au suivi du nombre de CD4 et / ou au suivi clinique chez les personnes vivantes avec le VIH recevant un traitement(32).

Introduction :

Standard en matière de suivi des patients VIH+ sous traitement antirétroviral

Associée à la mesure des CD4, la CV constitue aujourd'hui un véritable «étalon or» en matière de suivi des patients.

Evaluation biologique succès thérapeutique

Evaluation indirecte observance

Maintien Traitement de première ligne,

Diagnostic direct du succès ou de l'échec virologique

Indicateur irremplaçable pour mesurer l'efficacité des Traitements

Moins de changements de traitements inappropriés.

Techniques de charge virale

Méthodes de quantification de l'ARN

Trop peu d'ARN VIH dans le plasma pour être détectés directement

Nécessité d'une amplification

Techniques basées sur les acides nucléiques

ARN-ADN et amplification de l'ADN : RT PCR

ARN-AND-ARN-ADN: NASBA (nucleic acid sequence-based amplification)

Signal de détection des acides nucléiques

Autres techniques

Techniques de détection des acides nucléiques

Étapes :

une étape de préparation de l'échantillon ou d'extraction des acides nucléiques qui intègre la lyse des particules virales et qui peut être précédée ou non d'une concentration par centrifugation,

une étape d'amplification

Du signal d'hybridation (VERSANT™ HIV-1 3.0 de Siemens)

D'amplification d'un gène cible par PCR après une réaction de transcription inverse de l'ARN viral en ADNc (RT-PCR des techniques de Roche, Abbott et QIAGEN)

Ou suite à une amplification isothermique de l'ARN par la technologie NASBA des Laboratoires Bio Mérieux.

une étape de détection et/ou quantification des produits amplifiés ou du signal d'hybridation qui peut être réalisée par colorimétrie ou une mesure d'intensité de fluorescence grâce à l'utilisation de sondes marquées. Cette mesure de

fluorescence peut être effectuée à la fin à l'aide de la réaction d'amplification « en point final » ou alors au fur et à mesure d'amplification réalisant une amplification/ détection « en temps réel » en une seule étape Principes de quantification de la charge virale.

Standard interne

Virus ou ARN de concentration connue ajouté au plasma du patient

Extraction et amplification simultanées dans le même tube.

Intérêt : contrôle de l'extraction et de l'absence d'inhibiteurs de PCR

–Calcul simple selon règle de 3 :

Quantité A connue de standard mesure C1

Quantité B à définir ??? mesure C2

$Y = \text{Quantité A} \times C2/C1$

Standard externe

Virus ou ARN de concentration connue

Testé séparément comme s'il s'agissait du plasma d'un patient

La quantification est faite en comparant les signaux obtenus pour le VIH du patient et le standard.

Techniques disponibles

Tableau 6:Trousse de mesure en temps réel de la charge virale (32).

Trousse	Abbott Real Time HIV-1 Quantitative Assay	CobasTaqman HIV-1	NucliSens EasyQ HIV-1	GENERIC HIV charge Virale	Versant HIV RNA Assay	m-pima hiv-1/2 detect
Laboratoire	Abbott	Roche	BioMérieux	ARNS commercialisation par la société Biocentric	Siemens	CHU du Point
Principe	RT-PCR en temps réel (Amplification génique)	RT-PCR en temps réel (Amplification génique)	Real NASBA (Amplification génique)	RT-PCR en temps réel	Hybridation amplifiée ADN branché	RT-PCR en temps réel avec capacité de multiplexage
Détection	Sonde partiellement double fluorescente	CobasTaqman 48	Molecular Beacon fluorescence	Taqman fluorescence	Chémiluminescence	
!è	Standard externe	Standard interne	Standard interne	Standard externe		Standard externe
Cible	Pol	Gag/LTR	Gag	LTR	Pol	
Sous types du VIH-1	M (A à G) + N + O	M (A à G)	M détection possible du VIH-2 (publication)	M (A à G)	M et O (mais ne quantifie pas O)	
Réactifs	Stockage à +4-8°C contrôle à -20°C	Stockage à +48°C contrôle à +4 à -8°C	Stockage à +2-8°C contrôle à +4°C	Stockage à +4-8°C contrôle à -20°C	Stockage contrôle à -80°C	Entre 4 et 30°C
Extraction	Extraction manuelle ou sur automate Abbott	Extraction sur automates Cobas	Extraction sur automates mini Mag ou NucliSens assay	Extraction manuelle	Concentration par centrifugation et pas	

	m2000sp	Ampliprep			d'extraction	
Durée résultat	5,5h	4-5h	4-5h	4-6h	23h (temps techniques : 4h, incubation : 16h depuis 2006 , Système V440, temps technique <1h	52 minutes
Linéarité	40 à 10.000.000 copies/ml	40 à 10.000.000 copies/ml	100 à 3.000.000 copies/ml			
FDA	Oui	Oui	Non	Non	Oui	
CE IVD	Oui	Oui	Oui	Non	oui	

3.7.Echec thérapeutique(29)

L'échec thérapeutique regroupe différentes situations

3.7.1. Echec Virologique (29) :

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

Charge virale supérieure ou égale à 1000 copies sur la base de 2 charges virales consécutives à 3 mois d'intervalle, après 6 mois de traitement bien conduit.

Il faut différencier l'échec virologique du "rebond virologique" qui est défini comme une charge virale détectable après une d'indétectabilité (au moins 2 points

consécutifs) ; Celui-ci doit être distingué d'un « blip » de la charge virale (détection d'une charge virale plasmatique isolée comprise entre 50 et 1000 copies/ml sur un prélèvement avec un point suivant de charge

En règle générale, l'échec virologique résulte d'une inhibition suboptimale de la réplication virale, conséquence d'une puissance insuffisante de traitement. Celle-ci peut être due :

- A une concentration de molécule antirétrovirale insuffisante, résultant soit d'un défaut d'observance, soit de posologies inadaptées, soit d'interaction médicamenteuses néfastes,
- Au développement de la résistance vis-à-vis d'une ou de plusieurs molécules antirétrovirales.

3.7.2. Echec immunologique

- Chez les adultes et les adolescents, CD4 inférieurs à 250 après un échec clinique documenté ou CD4 en dessous de 100 après 6 mois de traitement bien conduit ;
- Retour du nombre de lymphocytes TCD4 au niveau ou sous le niveau pré thérapeutique, en l'absence de la survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse ;
- Baisse de plus de 50% du nombre de lymphocytes TCD4 par rapport au pic atteint sous traitement en l'absence de survenue d'une infection concomitante pouvant expliquer cette baisse.

Remarque :

Si le patient est asymptomatique et que l'échec n'est évoqué que sur des critères immunologiques, une confirmation par un deuxième dosage des lymphocytes TCD4 est immédiatement indiquée.

Si le taux de lymphocytes TCD4 reste bas après deux dosages consécutifs, il faut considérer qu'il s'agit d'un échec immunologique.

3.7.3. L'échec clinique :

Est défini par l'apparition de nouvelles infections classant le patient en stade 4 ou 3 de l'OMS après plus de 6 mois de traitement ARV. Cependant, cette dernière définition comporte ses limites en fonction des faibles possibilités de diagnostic des infections opportunistes dans les centres de prise en charge. De plus, les patients ayant démarré le traitement ARV avec un taux très bas de CD4 et qui ne remonte pas, restent exposés aux infections liées au VIH même s'ils sont en succès virologique. Dans ce contexte, chez les patients qui ont démarré le traitement ARV tardivement, un nouveau dosage de CD4 peut être utile pour évaluer le niveau de récupération immunologique sous traitement.

Ces échecs peuvent être isolés ou associés. Une charge virale $CV > 1000$ copies/ml à 2 mesures réalisées à 3 mois d'intervalle oriente vers un échec virologique et conduit au changement de traitement. L'apparition d'une nouvelle infection ou affection classant stade 3 ou 4 (peut être un indicateur d'échec thérapeutique, d'où l'intérêt du dosage de la mesure de la CV dans ces conditions pour confirmer ou infirmer l'échec au traitement). En cas d'échec identifié tel que défini ci-dessus, il faut avant tout analyser les causes de l'échec et notamment le niveau d'observance. Une fois l'analyse de l'échec réalisée et les causes corrigées, proposer au patient un traitement de 2ème ligne s'il était en 1ère ligne et de 3ème ligne s'il était en 2^{ème}. La cause de l'échec thérapeutique est souvent une résistance au traitement, induit par une mauvaise observance. Il est indispensable, d'une part, de discuter de l'indication de passage à une ligne supérieure (2ème ou 3ème) en équipe multidisciplinaire pour poser l'indication de l'échec mais aussi pour en comprendre les raisons et d'autre part, de renforcer l'observance avant le passage à une ligne suivante.

3.7.4. Facteurs d'échec(30)

Les principaux facteurs d'échec figurent sur le tableau

Tableau 7:Facteurs d'échec d'une trithérapie antirétrovirale

Facteurs liés au patient	<ul style="list-style-type: none">- Les difficultés d'observance- Les prises inadaptées- Le non respect des horaires par rapport aux repas- Les prises insuffisantes- Les troubles de l'absorption
Facteurs liés au virus	<ul style="list-style-type: none">- L'infection d'emblée par une souche résistante- La sélection de virus résistant
Facteurs liés au traitement	<ul style="list-style-type: none">- Les interactions médicamenteuses- Les posologies insuffisantes- La variabilité interindividuelle

3.7.5. Résistance du VIH aux antirétroviraux (23):

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

3.7.5.1.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.

3.7.5.2. Mécanisme d'apparition des mutations de résistance :

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

Les mutations 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(31).

Ces mécanismes peuvent être dus :

À la dynamique de production virale très rapide, il a été calculé qu'environ 10 milliards de virions étaient produit chaque jour chez une personne infectée.

À la variabilité génétique importante du VIH,

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

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

À la préexistence, avant tout traitement, de variants viraux présentant des mutations de résistance aux ARV, qui peuvent s'accumuler.

Les tests de résistance :

Les tests génotypiques recherchent après séquençage de l'ARN les mutations associées à la résistance aux antirétroviraux. Les tests phénotypiques mesurent la sensibilité du virus aux molécules par culture du virus en présence du/des composés.

• 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 tests génotypiques.

Deux trousse commerciales de séquençage sont disponibles, avec intégration d'un logiciel interprétant le profil de mutation : les trousse des firmes Bayer (trugene HIV-1 genotypingkit) et Abbott (perkin Elmer ABI ViroSeqGenotyping System) ont reçu l'agrément d'utilisation par l'agence française de sécurité sanitaire et de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis. Ces deux trousse commerciales, évaluées dans un laboratoire, donnaient des résultats très concordants (97,8%).

Il faut souligner que le séquençage ne permet d'analyser que la population virale majoritaire représentant au moins 20 à 30 % de la population virale totale circulante dans le plasma. Les techniques de détection des populations virales minoritaires sortent actuellement du cadre de la pratique clinique et sont réservées aux protocoles de recherche.

Un contrôle de qualité, organisé chaque année successivement depuis 2001 par le groupe résistance 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.

• **Tests phénotypiques :**

Deux firmes proposent des tests phénotypiques commerciaux utilisant une technique de virus recombinants : le test Antivirogram de Virco et PhenoSene de Monogram.

Les résultats des tests phénotypiques commerciaux sont exprimés par le rapport entre la CI50 ou CI90 (respectivement concentration inhibitrice 50 % ou 90 %) de la souche du patient et celle d'un isolat sensible de référence. Les tests phénotypiques n'ont pas montré de bénéfice clinique pour la prise en charge thérapeutique des patients et sont peu utilisés en pratique ; en revanche, ils restent aujourd'hui un outil indispensable à l'évaluation de nouvelles molécules in vitro et au cours des essais thérapeutiques (phases I/II) de ces nouveaux antirétroviraux.

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. Le test virtuel n'est pas un test de sensibilité à chaque drogue mais un système d'interprétation d'un test génotypique.

3.7.6. Surveillance des résistances et gestion des échecs thérapeutiques(31)

3.7.6.1.Surveillance des résistances aux ARV

La résistance est un phénomène par lequel un virus échappe à l'action de certains médicaments alors que ceux-ci devraient limiter sa multiplication. Pour éviter l'apparition des résistances, la charge virale doit être maintenue à un seuil d'indélectabilité (C.V inférieure à 1000 copies /ml). Pour cela il faut suivre le traitement ARV tel que prescrit et cela demande une motivation et une organisation pour le respect des consignes de prise des traitements.

La résistance au traitement ARV est suspectée par une charge virale toujours détectable après deux mesures consécutives associées ou pas à l'apparition de

nouvelles infections malgré le renforcement de l'observance et du suivi des PVVIH.

Dans ce cas, changer la ligne de traitement et continuer de renforcer l'observance.

3.7.6.2. Gestion des échecs thérapeutiques

La confirmation de l'échec thérapeutique doit être faite après s'être assuré d'une bonne observance. En cas de mauvaise observance, il faut d'abord renforcer cette dernière et réévaluer plus tard. Le changement pour la deuxième ou la troisième ligne de traitement est réalisé en cas d'échec du traitement ARV. L'évaluation de l'échec thérapeutique se fait à 3 niveaux :

Virologique par la mesure de la charge virale,

Immunologique par la mesure des CD4,

Clinique par l'évaluation de la progression de la maladie (survenue/persistence des IO). La charge virale reste privilégiée pour le suivi du succès thérapeutique et la détection précoce des échecs au traitement ARV.

Observance

Compte tenu de la puissance antirétrovirale des traitements actuellement utilisés en initiation, l'absence de réduction de la charge virale d'au moins 1log10, 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(31).

METHODOLOGIE

4. METHODOLOGIE

4.1.Cadre et lieu de l'étude

L'étude s'est déroulée à Bamako plus précisément dans l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseil (USAC) du Centre de Santé de Référence (CSréf.) de la commune V.

➤ Situation géographique de la Commune V(33) :

Il est situé sur la rive droite du fleuve Niger. IL est limité au Nord-ouest par le fleuve à l'Est par la commune VI et au sud-ouest par le quartier Kalaban Koro (cercle de Kati). La commune V couvre une superficie de 41,59 km² pour 523748 habitants. L'infrastructure sanitaire de cette commune comporte en plus du centre de santé de référence, treize (13) aires de santé communautaire dont neuf opérationnels et les privées.



Figure 3:situation géographique de la Commun V deBamako(33)

➤ **Présentation du Centre de Santé de Référence de la commune V(34):**

Le Centre de Santé de Référence de la commune V a été créé en 1993. Il est situé sur la rive droite du fleuve Niger. La commune V est limitée au Nord-ouest par le fleuve, à l'Est par la commune VI et au Sud-ouest par le quartier de Kalanban-Coro (cercle de Kati). La commune V couvre une superficie de 41 km² pour 252 797 habitants. Les infrastructures sanitaires de cette commune comportent en plus du Centre de Santé de Référence, neufs Centres de Santé Communautaire (CSCoM) opérationnels.

➤ **Présentation de l'USAC) :** L'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils pour les personnes vivants avec le VIH (USAC) a été inaugurée le 25 juillet 2006. Cette unité est le fruit d'un partenariat entre ARCAD/Santé Plus et la direction Régionale de la santé de Bamako grâce à un appui financier du Fond mondial de lutte contre le VIH/Sida, la Tuberculose et le Paludisme. L'USAC-CV est constituée de deux salles de consultation, d'un secrétariat, d'une salle de prélèvement, d'une salle de conseils et d'une pharmacie. Le personnel de l'USAC est composé de deux médecins, d'un pharmacien, de deux conseillères psychosociales, d'une opératrice de saisie des dossiers dans le logiciel ESOPE, et d'un infirmier. Les activités chronologiquement menées dans la structure pour la prise en charge d'un patient sont les suivantes :

Accueils-Orientation ;

Conseils- dépistage ;

Annonce du résultat avec remise de Carte portant le numéro du dossier aux patients positifs ;

Consultations ;

Club d'éducation thérapeutique initial pour les patients qui devront commencer le traitement ;

Club d'inobservance et d'adhérence ;

Dispensation des médicaments pour les infections opportunistes et ARV ;

Surveillance Médicale et suivi Biologique du traitement ;

Le centre mène des activités de groupe à savoir :

Animation du groupe de parole pour les enfants et adolescents, femmes enceintes

La file active sous ARV du service est de 3882 patients, avec une file globale de 3901 patients,

4.2.Type et Période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective Descriptive et analytique qui a porté sur les données des patients suivis entre janvier 2014 et décembre 2015

4.3.Population d'étude :

L'étude à porter sur les patients sous traitement ARV à l'USAC du Centre de Sante de Référence de la Commune V de Bamako.

➤ Critèresd'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude tous les patients âgés d'au moins 18 ans VIH 1 et suivis pendant au moins 1 an à l'USAC du Centre de Sante Référence de la Commune V de Bamako avec deux charges virales consécutives.

➤ Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus dans cette étude les patients VIH positif dont le dossier était incomplet etles patients VIH2 ou double positif VIH 1+2

4.4.Collecte des données :

Les données ont été collectés à partir des dossiers des patients comportant le numéro d'identifiant, âge, sexe, profession, niveau d'étude, ethnie, les examens complémentaires, les schémas thérapeutiques, la charge virale du patient, les dates des différents rendez-vous

4.5. Echantillonnage :

Nous avons systématiquement sélectionné tous les dossiers des patients mis surtraitement entre 2014 et 2015 dont les dossiers étaient complets avec deux charges virales consécutives à intervalle de 03 à 6 mois.

4.6. Variables étudiées :

Définition opérationnelle:

L'échec thérapeutique est l'association de l'échec clinique, immunologique et virologique. [16]

-L'échec clinique est défini par la persistance ou la survenue de manifestations cliniques témoignant de la progression de la maladie : symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste, rechute d'infections opportunistes préexistantes, ou survenue de tumeurs (lymphome). [16]

-L'échec immunologique correspond à l'absence d'ascension des lymphocytes T CD4, (de 50 % par rapport au pic de lymphocytes TCD4) ou au retour des TCD4 aux valeurs initiales. [16]

L'échec virologique est défini par une charge virale (CV) ≥ 1000 copies /ml mesurée à 2 reprises dans un intervalle maximal d'un mois (après au moins 6 mois de traitement ARV).

Les variables étudiées :

Données sociodémographiques

- ✓ L'âge
- ✓ Le sexe
- ✓ situation matrimoniale

Donnée virologique

- ✓ La charge virale plasmatique

Donnée thérapeutique

- ✓ Le schéma thérapeutique

Facteurs échecs

- ✓ Observance du traitement
- ✓ Infection opportuniste
- ✓ Résistance du virus

4.7. Analyse des données :

Nos données sont saisies et analysées à l'aide Word 2007 et logiciel SPSS version 22. Pour le calcul de distribution nous avons utilisé le test statistique : Test Chi carré, avec $P \leq 0,05$.

4.8.Considérations éthiques :

C'est une étude transversale à collecte rétrospective d'intérêt scientifique permettant d'améliorer le suivi biologique des patients vivant avec le VIH et sous traitement ARV.

Le respect de l'anonymat a été pris en considération lors de la collecte des données.

Aucun nom, ni aucune orientation permettant d'identifier un patient ne ressort dans notre étude. Chaque patient est alors identifié par un code unique. Les données de cette étude ne seront utilisées que pour des fins scientifiques et en aucun cas elles ne seront utilisées pour des intérêts personnels ou pour révéler une identité quelconque.

Diagramme de gant

Période / Activités	Avril-Juin 2020	Juillet-décembre 2020	Janvier-Avril 2021	Mai-Juillet 2021	Aout 2021-Avril 2022	Mai 2022
Revue de la littérature						
Elaboration et correction du protocole						
Collect et analyses des données						
Rédaction de la thèse						
Correction du document						
Soutenance						

RESULTATS

5. RÉSULTATS

Durant l'étude réalisée dans l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils pour les personnes vivantsavec le VIH au CSref de la commune V de BAMAKO ,17 patients étaient en échecs sur 200 patients inclus dans notre étude.

Etude analytique :

Tableau VIII: répartition des patients selon l'âge

Tranche d'âge ans	Effectif	Pourcentage(%)
≤25	14	7
26-45	122	61
≥46	64	32
Total	200	100

Les patients âgés de 26-45 ans ont été les plus représentés avec un pourcentage de 61%

Tableau IX: répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Masculin	69	34,5
Féminin	131	65,5
Total	200	100,0

Le sexe féminin a été dominant dans notre échantillon soit 65,5%

Tableau XI: répartition des patients en fonction de la profession

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Fonctionnaire	12	6,0
Ouvrier	28	14,0
Ménagère	76	38,0
Commerçant	43	21,5
Elève / Etudiant	15	7,5
Professionnel de santé	7	3,5
Corps habillé	4	2,0
Secteur privé	13	6,5
Chauffeur	2	1,0
Total	200	100,

La couche socio professionnelle la plus représentée était celle des ménagères avec **38%** ; suivis des commerçants avec **21,5%**.

Tableau XII : répartition des patients en fonction du statut matrimonial.

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage(%)
Célibataire	21	10,5
Marié monogamie	88	44,0
Marié polygamie	58	29,0
Divorcé	15	7,5
Veuf (ve)	18	9,0
Total	200	100,0

Le statut matrimonial majoritaire était des mariés monogamiques soit **44%**

Tableau XIII: répartition des patients en fonction de la résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage (%)
Bamako	184	92,0
Hors Bamako	16	8,0
Total	200	100,0

La majorité de nos patients résident à Bamako soit 92%

Tableau XIV: répartition des patients selon le niveau d'instruction

Niveau instruction	Effectif	Pourcentage(%)
Non scolarisé	75	37,5
Medersa	32	16,0
Primaire	42	21,0
Secondaire	39	19,5
Supérieur	12	6,0
Total	200	100,

Les non scolarisés étaient majoritaires 37,5%

Tableau XV: répartition des patients selon le schéma thérapeutique à l'inclusion

Schéma à l'inclusion	Effectif	Pourcentages(%)
(TDF/3TC/EFV)	185	92,5
(AZT/3TC/NVP)	15	7,5
Total	200	100

Dans notre population d'étude 92,5% des patients étaient sous TDF/3TC/EFV à l'inclusion.

Tableau XVI: répartition des patients selon le stade clinique à l'inclusion

STADE CLINIQUE	Effectif	Pourcentage(%)
I	7	3,5
II	55	27,5
III	137	68,5
IV	1	0,5
TOTAL	200	100

Plus de la moitié de notre population d'étude était au stade clinique III avec 68,5% soit 137.

Tableau XVII: répartition des patients selon l'observance au traitement

OBSERVANCE	Effectif	Pourcentage (%)
Bonne	183	91,5
Mauvaise	17	8,5
Total	200	100

Dans notre échantillon 91,5% des patients avaient une bonne observance du traitement.

Tableau XVIII: répartition des patients selon le respect du délai de renouvellement

RESPECT DU DELAI	Effectif	Pourcentage (%)
RENOUVELLEMENT ARV		
OUI	138	69,0
NON	62	31,0
TOTAL	200	100,0

La majorité des patients respectaient leurs rendez-vous soit **69%**

Tableau XIX: répartition des patients selon les schémas thérapeutiques

Traitement ARV	Effectif	Pourcentage (%)
Trioday(TDF+3TC+EFV)	173	86,5
Duovir-N (AZT+3TC+NVP)	10	5,0
Tenolam+Kaletra(TDF+3TC+LPV/r)	13	6,5
Duovir+Kaletra(AZT+3TC+LPV/r)	4	2,0
Total	200	100,0

Dans notre population d'étude **91,5%** étaient sous traitement de **2INTI + 1INNTI**, alors que **8,5%** étaient sous **2 INTI + 1 IP**.

Tableau XX: répartition des patients selon la charge virale plasmatique

CV (copies/ml)	Effectif	Pourcentage (%)
≤1000	183	91,5
> 1000	17	8,5
Total	200	100,0

Dans notre population d'étude **91,5%** des patients avaient une charge virale plasmatique indétectable.

Etude analytique :

Tableau XXI: relation entre l'échec et la tranche d'âge.

Echecs virologique	Présent	Absent	Total
tranche d'âge	N	N	N
≤25	3(17,6%)	11(6,0%)	14(7,0%)
26-45	11(64,7%)	111 (60 ,7%)	122(61,0%)
≥46	3(17,6%)	61 (33,3%)	64(32 ,0%)
Total	17(100 ,0%)	183 (100 ,0%)	200(100 ,0%)

(P<0,5)

Les tranches d'âge n'ont pas été statistiquement associées à l'échec virologique avec (P<0,5)

Tableau XXII : relation entre l'échec et le sexe.

Echecs virologiques	Présent	Absent	Total
Sexe	N	N	N
Masculin	6(35,3%)	63(34,4%)	69(34,5%)
Féminin	11(64,7%)	120(65,6%)	131(65,5%)
Total	17(100%)	183(100%)	200(100%)

Le sexe masculin est associé à une diminution de l'échec virologique, statistiquement non significatif avec ($P < 0,5$)

Tableau XXIII: relation entre l'échec et le schéma à l'inclusion

Echecs virologiques	Présent	Absent	Total
Schéma l'inclusion	N	N	N
Trioday	16(94,1%)	170(92,9%)	186(93 0%)
Duovir-N	1(5,9%)	13(7,1%)	14(7,0%)
Total	17(100%)	183(100%)	200(100%)

Le schéma thérapeutique (TDF/3TC/EFV) a été associé à une augmentation de l'échec virologique, statistiquement significatif avec ($P < 0,5$)

Tableau XXIV: relation entre l'échec et d'observance du traitement

Echecs virologique	Présent	Absent	Total
Observance	N	N	N
Bonne	3(17,6%)	180(98,4%)	183(91,5%)
Mauvaise	14(82,4%)	3(1,6%)	17(8,5%)
Total	17(100%)	183(100%)	200(100%)

Une bonne observance a été associée à une diminution de l'échec virologique, statistiquement significatif avec ($P < 0,5$)

Tableau XXV: relation entre l'échec et la résistance du virus au ARV

Echecs virologique	Bamako	Hors Bamako	Total
Résidence	N	N	N
Bamako	15(88,2%)	169(92,3%)	184(92,0%)
Hors Bamako	2(11,8%)	14(7,7%)	16(8,0%)
Total	17(100%)	183(100%)	200(100%)

($P < 0,5$)

La résistance a été associée à une augmentation de l'échec virologique, statistiquement non significatif. ($P < 0,5$)

Tableau XXVI: relation entre l'échec et le statut matrimonial

Echec virologique	Présent	Absent	Total
Statut matrimonial	N	N	N
Célibataire	4(23,5%)	17(9,3%)	21(10,5%)
Marié monogamie	5(29,4%)	83(45,4%)	88(44,0%)
Marié polygamie	6(35,3%)	52(28,4%)	58(29,0%)
Divorcé	0(0,0%)	15(8,2%)	15(7,5%)
Veuf	2(11,8%)	16(8,7%)	18(9,0%)
Total	17(100%)	183(100%)	200(100%)

Les maries ont été associée à une augmentation de l'échec virologique statistiquement non significatif avec ($P < 0,5$)

Tableau XXVII: relation entre l'échec et le stade clinique des patients

Echec virologique	Présent	Absent	Total
Stade clinique	N	N	N
I	1(5,9%)	6(3,3%)	7(3,5%)
II	4(23,5%)	51(27,9)	55(27,5%)
III	11(64,7%)	126(68,9%)	137(68,5%)
IV	1(5,9%)	0(0%)	1(0,5%)
Total	17(100%)	183(100%)	200(100%)

La stade clinique à été associée à une augmentation de l'échec virologique statistiquement non significatif avec ($P < 0,5$)

DISCUSSION

6. DISCUSSION

Les caractéristiques sociodémographiques des patients.

❖ Selon l'âge

La tranche d'âge la plus touchée par l'infection à VIH dans notre série était celle de 26 à 45 ans soit 61 %. Nos résultats sont concordants avec ceux rapportés par le ministère de la Santé du Mali pour lequel 74% des PVVIH ont entre 15 et 49 ans (35). En revanche, en France la tranche d'âge la plus touchée est celle de 40 à 49 ans, représentant 40.4% des patients infectés par le VIH avec un âge moyen au moment diagnostique de 38 ans(36). L'âge moyen était de 51,22 ans à Dakar (37).

❖ Selon le sexe

Les femmes représentaient **65,5%** de notre population d'étude. Ces données sont concordantes avec celles publiées par KONATE qui avait rapporté une forte prévalence soit **64,9%** des femmes dans leurs études de la prévalence des échecs virologiques chez les patients adultes sous traitement ARV à l'hôpital de Sikasso(7)et celle du ministère de la Santé notre au Mali qui rapporte **51%** de femmes parmi les cas d'infection à VIH notifiés entre 2011 et 2015. En Afrique subsaharienne, on note une légère prédominance féminine qui, selon le rapport de l'ONUSIDA, représente **61%**(1). La vulnérabilité du sexe féminin pourrait s'expliquer par l'anatomie de l'appareil génital féminin, faible pouvoir économique des femmes, la sexualité précoce, la fréquence élevée des IST susceptibles de favoriser la transmission du SIDA et du fait du dépistage systématique du VIH pendant les consultations prénatales.

❖ Selon leur Activité professionnelle.

En analysant les principaux éléments des profils socio-économiques on constate que **38%** des cas étaient des ménagères. Au cours d'une étude antérieure **TOURE et COULIBALY** avaient retrouvé cette prédominance des ménagères avec respectivement **52% et 58,16%** (38,39) Cela pourrait s'expliquer par le

faible taux d'alphabétisation et la grande pauvreté qui touche cette couche socio professionnelle et la prédominance du sexe féminin chez les personnes vivant avec le VIH dans la population générale au Mali.

❖ **La situation matrimoniale :**

Dans notre population d'étude, **88 %** étaient marié monogamies suivie des marie polygamies avec **29%** et célibataires avec **10, 5%** ce résultat est supérieur à celui obtenu par Traoré(40) qui avait rapporté **75,5%** et **MBAGA** qui avait trouvé **55,2%** (41). Cela pourrais'expliqué par le fait que la population continue d'avoir des pratiques sexuelles à risque tel que des rapports sexuels non protégés avec plusieurs partenaires (l'infidélité, polygamie, grande pauvreté, flux migratoires importants, le tourisme)

❖ **Selon la résidence :**

Les patients résidaient à Bamako étaient plus représentés avec **92,0%** contre **18, 0%** qui habitaient ailleurs. Ce résultat est supérieur à celui **MBAGA** qui avait trouvé **84%** des patients qui résidaient à Bamako ville(41). Cela s'explique par la décentralisation des sites de prise en charge.

❖ **Selon le niveau d'instruction**

Les non scolarisés étaient majoritaires avec **37,5%**. Cette valeur se rapproche également à celle rapporté par **ISSOUFI** (42) soit **45,2%**. Le faible taux de scolarisation des patients est un handicap pour la sensibilisation.

❖ **Selon observance au traitement :**

Au vu de nos résultats, **91,5%** des Patients ont eu une bonne observance, ce taux observance est comparable à celui de Moumine qui avait trouvé **98,6%** lors de son étude (43) .

❖ **Selon le stade clinique :**

Ainsi nous avons constaté que **69%** de notre population d'étude appartenait au stade clinique III de l'OMS. Ceci traduit alors le dépistage tardif des patients, la plupart se traitant chez des radiothérapeutes, les paramédicaux ambulants et ne se

présentant dans les hôpitaux qu'en dernier recours après avoir parcouru sans succès plusieurs méthodes de traitement. Ce résultat est comparable avec celui de SOW M. qui a obtenu une fréquence de 48% des patients initiés en stade III(32).

❖ **Selon le respect du délai de renouvellement :**

Dans notre étude **69%** des patients respectaient la date de rend-vous pour le renouvellement de leurs l'ordonnances. Ce résultat est différent avec les résultats de **Essaye** qui avait rapporté **73,3%**(44).

❖ **Traitement ARV**

La majorité des patients de cette étude étaient traités à base des combinaisons contenant 2 INTI associés à un INNTI (**86,5%**), ou à un IP (0,5%). La combinaison à fixe dose TRIODAY (TDF+3TC+EFV) a été prescrit comme traitement de 1^{ère} ligne chez nos patients suivi du Duovir-N (AZT+3TC+NVP). Quant aux schémas de deuxième ligne, le régime Tenolam + Kaletra®(TDF + 3TC + LPV/r) avec 6,5% a été majoritaire suivi de Duovir + Kaletra (AZT + 3TC + LPV/r) avec 2%. Ces schémas étaient en accord avec les recommandations de la politique nationale du Mali de juillet 2010 et celles de l'OMS de novembre 2010. Au moment de notre collecte des données la majorité de nos patients n'étaient pas encore soumis aux nouveaux schémas selon OMS qui est TDF+3TC +DTG qui a été recommandé chez tous les hommes et les femmes en ménopause, une recommandation nationale de la PEC de l'infection par le virus au Mali de 2019. **SOW** à trouver que la combinaison 2INTI+1INNTI était le plus observé (**83%**) (32).

❖ **Echec virologique et facteurs associées**

Notre étude nous a rapporté 91,5% de succès thérapeutiques.

Ceci montre l'efficacité du traitement ARV du point de vue virologique.

Sur les 200 patients de notre étude, 183 patients avaient une charge virale supprimée < 1000copies/ ml soit 91,5 % et 17 patients en échec virologique d'une charge virale > 1000 copies /ml. Notre prévalence d'échec virologique était inférieure à celui de **Gora et al.** Ont trouvé 56,2% d'indélectabilité et un taux d'échec virologique de 31,2% dans une étude à Dakar sur l'efficacité virologique du traitement antirétroviral par la mesure de la charge virale). Notre prévalence d'échec virologique concorde à celui d'une étude faite au Burkina faso par **NDIAYE** qui a trouver une prévalence d'échec virologique de 8% (46) et est inferieur à celui d'une étude qui à été fait au Maroc par **Elassri** qui à trouver une prévalence de 32,88%(47).

.Au Mali face à une charge virale comprise entre 50 et 1000 copies/ml (Blips* cas de charge virale faible) les normes et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA juillet 2016 recommande de vérifier et de renforcer l'observance, de contrôler la charge virale trois mois plus tard, si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement. En Europe et aux États-Unis tous les patients qui sont entre 40-1000 copies/ml sont considérés comme des échecs virologiques. Les recommandations de ces pays préconisent d'intervenir dès que la charge virale est supérieure à 40 copies/ml ou de changer de traitement après évaluation de l'observance(48). Cet échec thérapeutique peut être lié à plusieurs facteurs liés au patients (inobservance) et / ou médicaments (résistance).

Observance joue un rôle essentiel dans le succès du traitement, d'autant plus qu'elle est fortement associée à l'évolution de la charge virale, à la réponse immunitaire et à la progression de la maladie on peut la définir tous simplement par le respect du patient des prescriptions de son médecin Les recherches actuelles montrent que l'efficacité virologique est obtenue avec une observance supérieure à 95 % (49,50). Ce respect concerne la dose, le nombre de prises et les

horaires des prises. Notre taux d'observance 91,5% est supérieur à celui de **Elassri** qui à trouver 67,12%.

Une discontinuité ou une interruption de la thérapie est même encore plus dangereuse que le manque périodique d'observance (47). Nemes et al. Ont démontré en 2004 que le niveau d'observance des pays en voie de développement était au moins équivalent ou supérieur au niveau notifié dans les pays industrialisés (51).

Une des obstacles majeurs du traitement antirétroviral est le risque d'apparition de la résistance avec pour conséquence l'échec thérapeutique et donc l'évolution de la maladie (52).

Depuis l'apparition en 1992 des premiers cas de résistances à un anti-VIH (AZT), le virus n'a pas arrêté de développer des multiples résistances contre de nouveaux médicaments utilisés même en trithérapie l'utilisation des tests virologiques (charge virale et séquençage) permet d'optimiser le choix thérapeutique à l'initiation et aux cours des échecs. En France, environ 50 % des patients diagnostiqués au cours de la primo-infection sont inclus chaque année dans l'étude de prévalence de la résistance (47). En 2005-2006, chez 385 patients primo-infectés la fréquence de virus résistant à au moins un antirétroviral était de 10 %.

CONCLUSION

7. CONCLUSION

Le suivi biologique nécessaire des patients sous TARV est connu et les avantages de la mesure de la charge virale (CV) sont bien établis en termes de détection précoce de L'échec thérapeutique, de détection de la non-observance au traitement antirétroviral (ARV) et de prévention de l'accumulation des résistances. Notre étude ayant eu pour but étudier l'échec virologique et les facteurs associés chez les PVVIH sous traitement ARV et suivie à l'USAC du CSRef de la commune V de Bamako, l'ensemble de nos patients on étés sous traitement antirétroviral mais sur les (200) patients inclus dans notre étude dix-sept (17) soit une prévalence de 8.5% n'arrivent pas à annuler leurs charges virales en raison des problèmes d'observance thérapeutique et de résistance en plus des contraintes Socio-économiques et les dépistages tardives ce qui nous guide vers une autre problématique qui est la décentralisation de la charge viral pour atteindre l'objectif 90-90-90 établis depuis 2015 par les Nations unis.

.

RECOMMANDATION

8. RECOMMADATIONS

Au terme de notre étude, et au vu de nos résultats, nous formulons des recommandations suivantes :

Aux cliniciens

-Une meilleure organisation de la gestion des patients en matière de traitement antirétroviral, de suivi biologique (charge virale plasmatique) :

- ✓ Demander souvent la charge virale ;
- ✓ Interpréter les résultats de la charge viral ;
- ✓ Ajouter le test du VIH au bilan de tous les patients.
- ✓ Assurer un suivi régulier des patients en vue d'améliorer l'observance au traitement.

Aux pharmaciens et biologistes

- ✓ De rendre les résultats le plus tôt possible en vue d'une éventuelle prise de décision rapide.

Aux autorités sanitaires et administratives CLS/TBH

- ✓ Encourager le dépistage volontaire des patients,
- ✓ Rendre les moyens disponibles (ressources humains, matérielles, financières) pour la continuité et la vulgarisation des tests de charge virale plasmatique
- ✓ Faciliter l'accès des tests de charge virale plasmatique aux patients à l'inclusion, et sous traitement antirétroviral,
- ✓ Assurer la disponibilité permanente des analyses de charge virale plasmatique

Aux partenaires techniques et financières

- ✓ Appuyer les laboratoires et les institutions de recherche.
- ✓ Création d'une structure de renforcement d'observance

Aux personnes vivant avec le VIH et le SIDA

- ✓ Respecter les rendez,
- ✓ Renforcer l'observance
- ✓ Respecter les recommandations du personnel soignant,

9. REFERENCES

1. Bougoudogo N. Etude des facteurs liés à l'échec thérapeutique chez les personnes vivant avec le VIH à l'USAC de la Commune I de Bamako (Mali). [Thèse]: Méd: Bamako; 2015.62P.
2. Sow P G, Ndiaye I P, Soumare M, Dieye A M, Traore I, Diallo F B. Etude de deux cas d'échec virologique aux antirétroviraux a L'Institut D'Hygiène Sociale (IHS) de Dakar. Le Mali médical. 2011; (3):48-523.
3. ONUSIDA — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida: [Consulté le 29/12/2021]. Disponible a partir de URL <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
4. Maillard M. En Afrique de l'Ouest, l'autotest VIH entre en scène. [Consulté le 27/07/2021]. Disponible a partir de URL: https://www.liberation.fr/international/afrique/en-afrique-de-louest-lautotest-vih-entre-en-scene-20210727_GEDNSU2PHBCVLP43PITIMVNE/ Libération.
5. Coulibaly MYA. Etude de la prise en charge et de la qualite de vie des personnes vivants avec le VIH au CSRef de la commune V du district de Bamako [Thèse]: Med: Bamako:2020 ; 98p.
6. DIALLO AM. Etude de l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les patients suivis à Mopti. [Thèse]:Med: Bamako: 2010;98p.
7. KONATE C. Prévalence des échecs virologiques chez les patients adultes sous traitement ARV à l'hôpital de Sikasso. [Thèse]: Phar: Bamako: 2018 ;91p
8. Zitu MMT. Etude de la protéinurie a la bandelette urinaire chez les personnes vivant avec le VIH au service de maladies infectieuses. [Thèse]:Med: Bamako:2018;91p.

9. Dell. Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA. [Consulté le 11/01/2022]. Disponible a partir de URL: <http://www.hivpolicywatch.org/duremaps/data/guidelinesrename/MaliARTguidelines2013>.
10. Bertille MBIA-SOMSE L. Etude de la retention des patients sous ARV suivis au CESAC de Bamako [Thèse]: Med: Bamako : 2009; 153p.
11. Cléopâtre Kablan, Brigit Obrist, Guéladio Cissé, Kaspar Wyss, Ismaïla Touré et Marcel Tanner, « VIH/SIDA, genre et vulnérabilité », *Vertigo - la revue électronique en sciences de l'environnement* [En ligne], consulté le 09 juin 2022. URL : <http://journals.openedition.org/vertigo/1844> ;DOI : <https://doi.org/10.4000/vertigo.1844>.
12. Diakite A. Les causes liées aux decés des patients adultes sous traitement ARV en Milieu spécialiste de Bamako. [Thèse]: Med: Bamako: 2008 ; 114 p.
13. Benjamin Pavie, Gilles Furelaud.
Le virus du sida. Planet-Vie. [Consulté le 29/12/2021] Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/le-virus-du-sida>
14. GIRARDOT. Multiplication virale. Sétif : 2020: 42p.
15. Dollo I. Incidence de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH sous HAART au CHU Point-G [Thèse]: Med: Bamako:2014:138p.
16. Nobel de médecine : L. Montagnier et F. Barré-Sinoussi pour le VIH, Zur Hausen pour le HPV - EM.
17. DGS_Anne.M, DGS_Anne.M. Informer sur le VIH/Sida et les autres infections sexuellement transmissibles (IST). [Consulté le 11/01/2022].
Disponible a partir de URL: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/sante-sexuelle-et-reproductive/article/informer-sur-le-vih-sida-et-les-autres-infections-sexuellement-transmissibles>.

18. Daugas E, Rougier J-P, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney Int.* 2005;67(2):393-403.
19. MOUNKORO M. Etude de la pratique de dépistage du VIH/SIDA dans le CSRef de la commune V du district de Bamako (DE JANVIER 2016 - DECEMBRE 2017). [Thèse]: Med: Bamako: 2016 ; 82p.
20. ONUSIDA: Programme commun des Nations Unies sur le VIH / Sida – Bureau de L’Envoyé du Secrétaire général pour la Jeunesse. [Consulté le 29/12/2021]. Disponible a partir de URL: <https://www.un.org/youthenvoy/fr/2013/08/onusida-programme-commun-nations-unies-vih-sida/>
21. Pr Serge Paul Eholié, Pr Pierre-Marie Girard. Mémento thérapeutique du VIH / SIDA en Afrique 2009 : 167P.
22. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS.* 1999; 13 (4):435-45.
23. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science.* 1989;243(4899):1731-5.
24. World Health Organization. Traitement antirétroviral de l’infection à VIH chez l’adulte et l’adolescent : recommandations pour une approche de santé publique -- mise à jour 2010. Organisation mondiale de la Santé; 2011.
25. World Health Organization. Traitement antirétroviral de l’infection à VIH chez l’adulte et l’adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel : recommandations pour une approche de santé publique. Organisation mondiale de la Santé ; 2008.
26. Maiga AI. Caractérisation des bases moléculaires de la résistance des virus de l’immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) de sous-type non-B aux antirétroviraux [Thèse de doctorat]. Paris 6 : 2010; 162p.

27. Mécanisme d'action des antirétroviraux. [Consulté le 22/01/2022]. Disponible a partir de URL:

https://www.google.com/search?q=mecanisme+d+action+des+antiretroviraux&xsrf=AOaemvKL4rKo3noo1WcQnLYZk6br314jog:1641911615674&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj82Oq09an1AhXj0eAKHcNCC7YQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1366&bih=657&dpr=1#imgrc=dSkb6eWDvj40fM

28. République du Burundi, Ministère de la Santé Publique et de Lutte contre le Sida. Plan de mise en œuvre des directives nationales pour la prévention et le traitement du VIH [Consulté le 30/12/2021]. Disponible a partir de URL:

https://www.differentiatedservicedelivery.org/Portals/0/adam/Content/biYNCCvZx0mQUJIgQ3CRgw/File/Burundi%202020.10%20PLAN%20DE%20MISE%20EN%20OEUVRE%20DES%20DIRECTIVES%20DE%20TARV%202020_VF%20PREFACEE_09%20Oct%202020.

29. Masson Elsevier. Suivi biologique de l'infection à VIH chez l'adulte. [Consulté le 30/12/2021]. Disponible a partir de URL: <https://www.em-consulte.com/article/160206/suivi-biologique-de-linfection-a-vih-chez-ladulte>

30. Trithérapie antirétrovirale de l'adulte. [Consulté le 11/01/2022]. Disponible a partir de URL: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/recommandations/1536343053.

31. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2017;26.

32. SOW M. Fréquence des échecs virologiques chez les patients adultes infectés par le VIH-1 sous traitement ARV à Ségou au Mali. [Thèse]: Phar: Bamako: 2020; 122p.

33. Monographie de la Commune V du district de Bamako. Enquête démographique et de santé du Mali.1988, p9. Voir EDS III DNSI.

34. Diabagaté ZH. Profil des affections opportunistes chez les PVVIH avec et sans traitement ARV a l'USAC du CSRef de la CV et du service de maladies infectieuses du CHU du Point [Thèse]: Med: Bamako: 2020; 99 p.
35. Mali - Enquête Démographique et de Santé 2018. [Consulté le 30/12/2021]. Disponible a partir de URL:
<https://microdata.worldbank.org/index.php/catalog/3526>
36. ONU SIDA. Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida. [Consulté le 11/01/2022]. Disponible a partir de URL:
<http://www.lumni.fr/article/le-sida-et-vih-en-chiffres>
37. Habibou Sarr, Mame Ngoné Coly, Amadou Diop, Aissatou Ahmet Niang, Baidy Dieye, Fatoumata Diallo et al. Séroprévalence des Marqueurs d'Agents Infectieux (VIH, VHB, VHC et Syphilis) chez les Donneurs de Sang à Ziguinchor. 2011;6(7):22291.
38. Touré P. Hépatopathies chez les personnes vivant avec le VIH et le SIDA en médecine au CHU-Gabriel Touré. [Thèse]:Bamako: 2011;126p.
39. COULIBALY B. Suivi du bilan biologique chez les personnes vivant avec le VIH et le SIDA sous traitement antirétroviral au CESAC de Bamako du 1er janvier 2009 au 31 janvier 2010. [Thèse]: Med: Bamako: 2009 ;110 p.
40. Oumar AA, Katile D, Maiga B, Toure A, Drabo M, Togo B, et al. Evaluation de l'observance thérapeutique aux antirétroviraux chez l'enfant à Ségou, Mali. 2016: 35(7): 83-89.
41. Mbaga MC. Observance thérapeutique des ARV chez les patients suivis au CHU du Point G : comparaison de deux méthodes de mesure, objective et subjective. [Thèse]: Med : Bamako: 2011 ; 115p.
42. Issa PMI. Etude de l'observance du traitement ARV des patients suivis à l'hôpital de GAO. [Thèse]: Med: Bamako:2015; 82p.

43. DIALLO moumine. Observance aux traitements ARV chez les patients adultes vivants avec le VIH suivis au CSRef de la commune VI du district de Bamako. [Thèse]: Med: Bamako: 2014;102p.
44. Dembélé ME. Identification des facteurs associés à l'échec thérapeutique des ARV chez les patients vivant avec le VIH1 suivis à l'hôpital Fouseyni Daou de Kayes. [Thèse]: Phar: Bamako: 2008; 116P.
45. Laurent C, Gueye NFN, Diakhaté N, Gueye PM, Diouf M, Kane NCT, et al. Efficacité et tolérance du traitement antirétroviral dans le contexte de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux. 2009;17(5):143-155.
46. Mapathe NDIAYE. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et déterminants de la réponse immuno virologique chez les adultes infectés par le VIH, sous traitement antirétroviral à l'hôpital De jour de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). RAFMI - 2014 ; 1(2) : 1-44.
47. Ellassri E. Evolution de la charge virale chez des patients VIH positifs sous trithérapie (Région de Meknès Tafilelt) [Thèse] Med: Maroc;2020;95P.
48. Laborde-Balen G, Taverne B, Ndour CT, Kouanfack C, Peeters M, Ndoye I, et al. The fourth HIV epidemic. The Lancet Infectious Diseases. 2018;18(4):379-80.
49. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. Sol Sci Med 2000; 50: 1599-605.
50. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000 : 13; 21-30.
51. Nemes MI, Carvalho HB, Souza MF. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. AIDS.2004 Jun; 18 Suppl 3:S15-20.
52. Wainberg MA, Friedland GH. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. JAMA 1998;279:1977–83.

53. Hirsch MS, Conway B, Aquilla RT, et al.1998.- Antiretroviral drug resistance testing in HIV of adults:implications for clinical management. JAMA, 279: 1984-9.

ANNEXES

10.ANNEXE

FICHE D'ENQUETE :

1 DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

N°...

Numéro d'identifiant / _____ /

Age / ____ /

Sexe / ____ / 1=Masculin ; 2=Féminin

Ethnie / _____ /

Résidence / _____ /

Profession / ____ /

1=salariés; 2=ouvrier (ère) ; 3=ménagère ; 4 commerçants ; 5=élève/étudiant ;
6=Professionnel de santé ; 7= corps habillé ; 8=secteur informel ; 9 secteur privé ;
10=chauffeur

Statut matrimonial / ____ /

1= fiancé(é) ; 2=célibataire ; 3=mariage monogame ; 4=mariage polygame ;
5=veuf (ve)

Niveau d'instruction

1= non scolarisé ; 2= medersa ; 3=primaire ; 4=secondaire ; 5=supérieur

-SCHEMA THERAPEUTIQUE INITIAL :

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

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

Tenofovir (TDF)+Emtricitabine (FTC)+ Efavirenz (EFV)

Changement de schéma / ____ / 1=oui ; 2=non

Si oui pourquoi

/ _____ /

Nouveau schéma / _____

-RESULTATS VIROLOGIQUES :

Charge virale (CV) : normale (indéetectable<40copies /ml)

Charge virale initiale:/.../ ; M1 :/.../ ; M3 :/...../ ; M6 :/...../ ; M12 :/...../

-FACTEURS DE L'ECHEC THERAPEUTIQUE :

1-Observance du traitement :

-oui / / ; Non/ /.

Fiche signalétique

Non : DEMBELE

Prénom : MINATA

Année Académique : 2020 -2021 **Section :** Pharmacie

Ville de soutenance : Bamako **Contacte :** 77-44-69-24 ,67-97-99-30 **Pays :** Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de pharmacie de médecine et d'odontologie de Bamako (FMOS)

Centre d'intérêt : Sante publique / maladies infectieuses /épidémiologie

Email : minatadembele0012@gmail.com

Titre : Prévalence des échecs virologiques chez les PVVIH sous traitement ARV suivies au CSRef de La Commune V de Bamako (Mali)

Résumé :

Le virus del'immunodéficience humain (VIH) est l'agent étiologique du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

La charge virale permet d'estimerla réplication virale, à savoir le nombre de particules virales présent dans le plasma ou des les liquides biologiques.

L'échec virologique est défini par la persistance d'une charge viral supérieur ou égale à 1000 copies sur la base de 2 charges virales consécutives à 3 mois d'intervalle, après 6 mois de traitement bien conduit.

Au Mali le taux de prévalence du VIH à baisser de 1,3% à 1,1% (EDSM, 2012-2013). Les femmes sont plus touchées que les hommes respectivement 1,3% et 0,8%.

Après l'accès élargi aux antirétroviraux, il est donc important d'estimer la prévalence des échecs dans les protocoles thérapeutiques. D'où l'intérêt de cette étude.

L'objectif principal était d'étudier la prévalence des échecs virologiques chez les PVVIH sous traitement ARV à USAC du CSréf de la Commune V. Notre étudea

été transversale à collecte rétrospective de janvier 2014 à décembre 2015. Elle a portée sur 200 patients VIH 1.

Au terme de cette étude, les résultats suivants ont été obtenus :

Les tranches de 26-45 et de 46+ sont les plus représentés soit respectivement 61% et 32%. Le sexe ratio le plus dominant représentait 65,5% en faveur du sexe féminin.

Une bonne observance a été associée à une diminution de l'échec thérapeutique, statistiquement significatif.

Ce travail nous a permis d'obtenir un taux d'échecs de 8,5% (qui s'avère être une élévation modère de l'échec et qu'il est nécessaire d'avoir de l'amélioration quant au suivi des patients par les prescripteurs et aux patients de persévérer leur observance), Pour atteindre objectifs de l'ONU-SIDA d'ici 2030 :

- **Zéro nouvelle infection**
- **Zéro décès liés au SIDA**
- **Zéro discrimination**

Mots clés : Fréquence, VIH, SIDA, Charge virale, Echec

IDENTIFICATION SHEET

Last name: DEMBELE

First name: MINATA

Academic year :2021

Section: PRARMACY

Defense: BAMAKO

Contact :77-44-69-24, 67-97-99-30

Country: Mali

Place of deposit: Library of the Faculty of Pharmacy of Medicine and Dentistry
of Bamako(fmpos)

Center of interest: Public health / infectious diseases /Evide

Email: minatadembele0012@gmail.com

Title:Prevalence of virological failures in PLHIV on ARV treatment followed at
the CSRef of La Commune V in Bamako (Mali)

Summary:

The human immunodeficiency virus (HIV) is the etiologic agent of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Viral load is used to estimate viral replication, i.e. the number of viral particles present in plasma or biological fluids.

Virological failure is defined by the persistence of a viral load greater than or equal to 1000 copies on the basis of 2 consecutive viral loads 3 months apart, after 6 months of well-conducted treatment.

In Mali, the HIV prevalence rate has dropped from 1.3% to 1.1% (EDSM, 2012-2013). Women are more affected than men respectively 1.3% and 0.8%.

After the expanded access to antiretrovirals, it is therefore important to estimate the prevalence of failures in therapeutic protocols. Hence the interest of this study.

The main objective was to study the prevalence of virological failures among PLHIV under ARV treatment at USAC of the CSref of Commune V. Our study

was cross-sectional with retrospective collection from January 2014 to December 2015. It involved 200 HIV patients 1.

At the end of this study, the following results were obtained:

The 26-45 and 46+ brackets are the most represented, at 61% and 32% respectively. The most dominant sex ratio represented 65.5% in favor of the female sex.

Good compliance was associated with a statistically significant decrease in treatment failure.

This work allowed us to obtain a failure rate of 8.5% (which turns out to be a moderate rise in failure and that it is necessary to have improvement in terms of patient follow-up by prescribers and patients to persevere in their observance), To achieve UN-AIDS objectives by 2030:

- Zero new infections
- Zero AIDS-related deaths
- Zero discrimination

Keywords: Frequency, HIV, AIDS, Viral load, Failure

SERMENT DE GALIEN

- Je jure en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes chers condisciples.
- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- 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 !