

Ministère de l'Enseignement
Supérieur

République du Mali
Un Peuple- Un But- Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIE DE
BAMAKO



Faculté de Pharmacie

FAPH

Année Universitaire 2015-2016

N°...../P

THESE

Comparaison des tests rapides : HIV TRI-
DOT et OnSite HIV1/2 Ab Plus Combo
Rapid Test Vs ImmunoComb II Bispot

Présentée et soutenue publiquement le 11/02/2016
Devant le jury de la faculté de pharmacie

Par

M. Josué TOGO

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

Jury

Président : Pr Samba DIOP

Membre : M. Bourahima KONE

Co-directeur: Dr Almoustapha Issiaka MAIGA

Directeur : Pr Souleymane DIALLO

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014-2015

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE - Professeur

VICE-DOYEN : M. Ababacar I. MAIGA - Professeur

SECRETAIRE PRINCIPAL : M. SEYDOU COULIBALY ADMINISTRATEUR CIVIL

AGENT COMPTABLE : M. FEMALE DIONSAN CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS A LA RETRAITE

M. Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
M. Boulkassoum	HAIDARA	Législation
M. Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
M. Daouda	DIALLO	Chimie générale & minérale
M. Moussa	HARAMA	Chimie organique
M. Abdourahamane S.	MAIGA	Parasitologie

DER DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS

M. Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
M. Alassane	DICKO	Santé Publique
M. Bakary M.	CISSE	Biochimie
M. Abdoulaye	DABO	Biologie/parasitologie Chef de DER
M. Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie
M. Mounirou	BABY	Hématologie

2. MAITRE DE CONFERENCES

M. Akory AG	IKNANE	Santé publique/Nutrition
M. Bourèma	KOURIBA	Immunologie
M. Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
M. Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
M. Abdoulaye	TOURE	Entomologie Moléculaire-Médicale
M. Ousmane	KOITA	Parasitologie-Moléculaire
M. Abdoulaye	DJIMDE	Microbiologie-Immunologie
M. Mahamadou	DIAKITE	Immunologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme Fanta	SANGHO	Santé Publique
-----------	--------	----------------

M. Aldjouma	GUINDO	Hématologie
M. Mahamadou Soumana	SISSOKO	Epidémiologie
4. ASSISTANTS		
M. Seidina Aboubacar Samba	DIAKITE	Immunologie
M. Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé Environnement
M. Klétigui Casmir	DEMBELE	Biochimie clinique
M. Yaya	GOITA	Biochimie clinique
M. Oumar	GUINDO	Biochimie
M. Samba Adama	SANGARE	Bactériologie-Virologie
M. Kassoum	KAYENTAO	Epidémiologie
M. Falaye	KEITA	Epidémiologie
M. Issiaka	SAGARA	Epidémiologie
M. Modibo	DAO	Immunologie

DER DES SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS

M. Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie chimique
M. Ababacar I.	MAIGA	Toxicologie
M. Elimane	MARIKO	Pharmacologie Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES

M. Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique
M. Sékou	BAH	Pharmacologie

3. MAITRE ASSISTANT

M. Tidiane	DIALLO	Toxicologie
------------	--------	-------------

4. ASSISTANTS

M. Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
M. Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie
M. Mahamadou	TANDIA	Chimie analytique
M. Madani	MARIKO	Chimie analytique
M. Blaise	DACKOUO	Chimie analytique

DER DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

M. Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
M. Saibou	MAIGA	Législation Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES

Mme Rokia		SANOGO	Pharmacognosie
M. Alou	Amadou	KEITA	Galénique
3. MAITRE ASSISTANTS			
M. Loséni		BENGALY	Pharmacie Hospitalière
M. Yaya		COULIBALY	Législation
M. Charle		ARAMA	Immunologie
4. ASSISTANTS			
M. Bacary	Moussa	CISSE	Galénique
M. Bourama		TRAORE	Législation
M. Issa		COULIBALY	Gestion
M. Hamma	Boubacar	MAIGA	Galénique
M. Balla	Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
M. Adama		DENOU	Pharmacognosie
M. Mahamane		H Aidara	Pharmacognosie
M. Karim		TRAORE	Sciences pharmaceutique
M. Antoine		DARA	Sciences Pharmaceutique
M. Souleymane		DAMA	Sciences Pharmaceutiques

DER DES SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

M. Mamadou		KONE	Physiologie
M. Mahamadou		TRAORE	Génétique

2. MAITRE DE CONFERENCES

M. Mouctar		DIALLO	Biologie/Parasitologie/Chef de DER
M. Kaourou		DOUCOURE	Physiologie
M. Mamadou		CISSE	Biologie

3. ASSISTANTS

M. Moussa		KONE	Chimie organique
M. Seydou	Sassou	COULIBALY	Biochimie

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

M. Mohamed	Lamine	DIARRA	Botanique
M. Boub		DIARRA	Bactériologie
M. Boubacar		KANTE	Galénique
M. Yaya		KANE	Galénique

M. Amidou		DOUCOURE	Chimie Organique
M. Atimé		DJIMDE	Bromatologie
M. Boubacar		ZIBEIROU	Physique
M. Fana		TANGARA	Mathématique
M. Abdel	Kader	TRAORE	Sémio-Méd.
M. Seydou		DOUMBIA	Secourisme
Ibrahim		Alwata	Secourisme+
M. Moussa	I.	DIARRA	Biophysique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr Babacar	FAYE	Pharmacodynamie
Pr Amadou	DIOP	Biochimie
Pr Pascal	BONNABRY	Pharmacie Hospitalière



**DEDICACE &
REMERCIEMENTS**

Dédicaces

A Dieu le père, à son Fils Jésus et au Saint Esprit

« Non pas à nous, Eternel, non pas à nous mais à ton nom, donne la gloire, à cause de ta bonté, à cause de ta fidélité ! » (Ps 115.1).

Merci infiniment, papa bon Dieu, père de Jésus-Christ ; tu m'as permis de mener à bien ce travail. Je te le dédie, demandant la lumière de ton Esprit tout au long de mon futur parcours. Que ton nom soit béni à jamais au ciel et sur la terre.

Père, je te remercie pour toutes les expériences que tu m'as fait traverser. Ces expériences m'ont permis de forger une personnalité dont je suis fier. Sans elles, je ne serais pas l'homme que je suis aujourd'hui ; accepte ce travail comme une expression de ma profonde gratitude envers Toi. Mon Père d'amour, fais de moi l'homme que tu désires que je sois !

Remerciements

A mon père Moïse Ogobara TOGO

Dédé ! Les mots ne sauront décrire tout ce que j'ai sur le cœur. Tu m'as toujours offert le meilleur de toi pour que je puisse étudier et découvrir l'immensité de la connaissance scientifique. Voici une partie de mes découvertes. En j'espérant que ceci serai à la hauteur de tes attentes, reçoit toute ma joie de t'avoir eu comme père. Plaise à Dieu de m'autoriser à profiter encore de tes conseils.

A ma mère Yassaye Ogoduingui TOGO

Innan ! Tu es ma meilleure, une femme exceptionnelle, une mère dévouée qui me comprenait sans que je n'ouvre la bouche. Ce travail est l'aboutissement de ton accompagnement, de ton soutien, de ton amour et de ton affection. Maman, qu'il plaise à Dieu de te donner longue vie et plein de bonheur.

A mon Grand frère Amagana TOGO et sa famille

Plus qu'un grand frère tu es pour moi comme un père. Dans ta famille, j'ai trouvé l'encouragement et l'assistance qu'il fallait. Mme Hawa Saye TOGO, mes nièces Elizabeth Sodiougo, Patricia Yassaye, Michelle Sanwanlou, Aimée Amadigué, à mon neveu Joseph Ogoyenmou vous faites ma joie. Trouvez ici l'expression de toute ma gratitude.

A mes frères et sœurs

Jacques et familles, Dr Dakouo Marie-Madeleine, Suzanne, Rachelle, Elisabeth, Sarah, Salomé, Nèma, Loïse merci pour votre affection, votre confiance, votre encouragement. Grâce à vous je suis arrivé aujourd'hui à faire ce document vous pouvez être fier du fruit qu'a porté votre effort. Puisse Dieu vous le rendre au centuple.

A mes oncles et cousins (es)

Vous avez été là par vos conseils, encouragements. Ce travail est le fruit de l'envie de réussir que vous avez suscité en moi. Merci !!!

A tous les membres du Groupe Biblique des Elèves et Etudiants du Mali :

A tous les membres du Conseil d'Administration, du secrétariat général des GBEEM, au Groupe Biblique Local de la FMPOS... Vous êtes ma famille en Christ. C'est dans ce groupe

que j'ai appris à être un leader serviteur, merci pour toutes vos prières pour moi. Puisse Dieu vous le rendre au Centuple.

A la 7^{ième} promotion du numerus clausus section pharmacie

Très chers promotionnaires, vous faites toute ma joie. Vous m'avez permis de me découvrir à vos coté. Merci pour votre confiance. Puisse Dieu nous accorder longue vie en embrassant des carrières riches, diverses et prospères.

Merci à vous cher Prof. Benoît Yaranga KOUMARE parrain de notre promotion qui nous a accueillis comme ses fils et filles, merci à notre mère Mme MAIGA Fatoumata SOKONA une femme au cœur d'or. Vos conseils, vos encouragements et votre engagement pour notre cause nous nous en souviendrons et en ferons bon usage.

A mon groupe de travail

Mohamed Seydou Dodo Harakoye, Issa Sanogo, Rabiadou Amadou Maïga, Marie N'Yoni Sogoba « *On va se faire plaisir !!!* » notre credo d'encouragement face aux épreuves d'examen, aux découragements ou même face aux difficultés. Avec vous j'ai appris à gérer mon stress et cultiver l'esprit d'équipe. Plaise à Dieu de nous permettre de pérenniser ces acquis.

A l'AEF et à la FESPAO

Avec vous j'ai fait mes premiers pas dans la recherche et la rédaction scientifique. A mes co-équipiers Dr Serges, Dr Tony, Dr Jean-Claude, Dr Fatoumata MAIGA, Dr Awa Sanogo, Dr Marcel...Ce travail est surtout le vôtre. Merci pour votre attention.

A la pharmacie Faran Dabo

Dr DABO Mahamadou merci de m'avoir reçu chez vous et de m'avoir enseigné les principes du métier. A tous le personnel recevez toute ma gratitude.

A tout le personnel de SEREFO

Vous m'avez accueilli dans la grande famille de la science et m'avez montré le chemin à suivre tout au long de ce travail. Recevez à travers ces mots toutes ma reconnaissance et ma gratitude.

Un remerciement particulier au personnel de l'unité d'épidémiologie moléculaire de la résistance du VIH aux ARV. Dr Bocoum Fatoumata Daou, Mme Coulibaly Ban, Dr Dolo, Tata et Tiguem je suis fier d'avoir appris à vos côtés.

Au Dr Almoustapha I. MAIGA

Cher maître, vous m'avez appris les préceptes de la science médicale en général et celui de la virologie en particulier. En m'accueillant les bras ouverts dans votre unité, vous vous êtes investi pour ma formation. Merci cher maître que Dieu vous donne longue vie et nous permette de bénéficier encore de vos enseignements.

Aux frères, Sœurs, Amis (ies) et connaissances

« Quel que soit la valeur du présent fait à un homme, il n'y a qu'un et un seul mot pour exprimer la reconnaissance inspirée par cette libéralité. Ce mot est

Merci» Amadou Hampaté Bah

Je voudrais à l'instar de ce grand écrivain vous exprimer toute ma reconnaissance, pour vos soutiens multiformes dans la réalisation de ce travail par un « Merci ».



**HOMMAGE AUX
MEMBRES DU JURY**

A notre Maître et Président du Jury

Professeur Samba DIOP

- ❖ **Maîtrise en science de la vie, de la terre et de la nature ;**
- ❖ **Ph. D en écologie humaine, anthropologie et éthique publique/Sociale ;**
- ❖ **Maître de conférences en anthropologie médicale.**
- ❖ **Enseignant-chercheur en écologie humaine, anthropologie et éthique en santé au DER de santé à la faculté de médecine, et d'odontostomatologie.**
- ❖ **Membre du comité d'éthique de la FMOS, INRSP, CRLD et CNESS**

Cher Maître,

Nous avons été touchés par votre amour du travail bien fait et votre grande simplicité. Votre abord facile, votre rigueur scientifique et vos qualités humaines font de vous un maître admiré et respecté.

L'honneur est notre de vous avoir comme président de ce jury, plaise à Dieu de vous accorder longévité, santé et bonheur.

A notre Maître et Juge

M. Bourahima KONE

- ❖ **Manager des laboratoires SEREFO**

- ❖ **Epidémiologiste, MSPH, FMOS, Bamako/Mali**

- ❖ **Maitrise Sciences, technologies, santé Mention Santé publique à l'ISPED de
Bordeaux/France**

- ❖ **DU «Méthodes statistiques en santé et en méthodes et pratiques en
épidémiologie» Bordeaux/France,**

- ❖ **Biologiste à SEREFO,**

Cher Maître,

Ce travail est certainement l'aboutissement de vos efforts, de vos corrections. Sans vos apport ce document n'aurait pas vu le jour. Nous avons été impressionnés par votre disponibilité et votre détermination quand il s'agit d'atteindre un but.

Nous retenons de vous un homme de science, un passionné de la recherche, trouvez ici cher maître toute notre reconnaissance.

A notre Maître et Co-directeur de thèse

Dr Almoustapha Issiaka MAIGA

- ❖ **Pharmacien et Docteur en sciences virologique à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris 6,**
- ❖ **Responsable de l'unité d'épidémiologie moléculaire de résistance du VIH aux ARV à SEREFO,**
- ❖ **Chef de service du laboratoire d'analyses biomédicales du CHU Gabriel TOURE.**
- ❖ **Vice-Président du comité scientifique national du VIH.**
- ❖ **Membre de plusieurs sociétés savantes au Mali et l'international**

Cher Maître,

Vous avez guidé nos pas dans la recherche et nous ont conduit pas à pas dans l'élaboration de cette thèse. Toujours présent au moment où besoin fut. Ce travail est sans doute le fruit de votre volonté, et de votre disponibilité.

Ce fut un privilège pour nous de bénéficier de vos enseignements tant scientifique que du savoir être et du savoir vivre.

Plaise à Dieu de vous les rendre au centuple.

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Souleymane DIALLO

- ❖ **Président de la Société Malienne de Pneumologie (SOMAP),**
- ❖ **Professeur titulaire de pneumologie à la FMOS,**
- ❖ **Chef du service de pneumo-phtisiologie du CHU du Point-G,**
- ❖ **Président de l'Association pour la formation continue en Allergologie (ANAFORCAL),**
- ❖ **Colonel major de l'armée Malienne,**
- ❖ **Chevalier de l'ordre national du Mali,**
- ❖ **Directeur du Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la Tuberculose au CEREFO/SEREFO.**

Cher Maître,

Vous nous faites un insigne honneur en acceptant de diriger ce travail malgré vos multiples occupations. Votre simplicité, votre rigueur, vos qualités humaines font de vous un homme respecté.

Nous garderons de vous, cher Maître, l'image d'un homme de science, de culture, de principe.

Nous vous savons gré de tous les efforts fournis pour notre formation

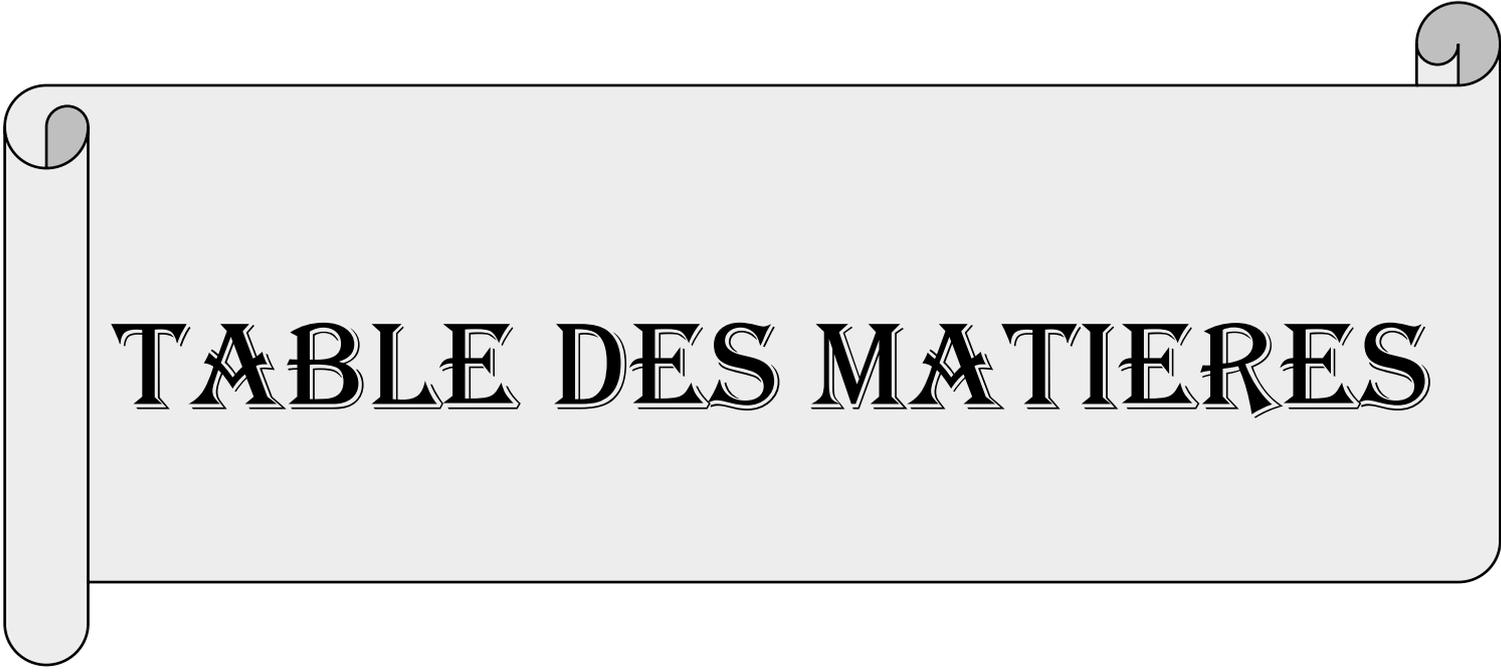


TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction.....	1
2. Objectifs.....	3
2.1. Objectif général	3
2.2. Objectifs spécifiques.....	3
3. Généralités	4
3.1. Virus de l'immunodéficience Acquis (VIH)	4
3.1.1. Définition, Historique et Classification du VIH	4
3.1.2. Structure morphologique et génomique du VIH.....	4
3.1.3. Stabilité physico-chimique.....	6
3.1.4. Cycle de réplication	6
3.1.5. Cellules cibles et réservoirs	8
3.1.6. Mode de transmission et Evolution naturelle.....	8
3.1.7. Classification en stade clinique de l'infection	10
3.2. Diversité génétique	11
3.3. Epidémiologie.....	12
3.4. Répartition géographique	14
3.5. Diagnostic au laboratoire.....	15
3.5.1. Diagnostic indirect ou sérologique	15
3.5.2. Diagnostic direct	16
3.6. Traitement Antirétroviral.....	19
3.6.1. Objectif principal du traitement	19
3.6.2. Obstacles	19
3.6.3. Les différentes classes thérapeutiques	20
3.6.4. Les nouvelles molécules antirétrovirales	25
3.6.5. Les stratégies de traitement antirétroviral.....	25

3.6.6. Echees thérapeutiques	29
4. Méthodologie	31
4.1. Cadre et Lieu d'étude	31
4.1.1. Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la tuberculose « CEREF0/SEREF0 »	31
4.1.2. Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré	32
4.2. Type et Période d'étude	33
4.3. Population d'étude	33
4.4. Critères d'inclusion.....	33
4.5. Critères de non inclusion	33
4.6. Les tests utilisés dans l'étude.....	33
4.6.1. L'algorithme de dépistage utilisé	33
4.6.2. TriDot HIV	34
4.7. Techniques utilisées.....	34
4.7.1. Test HIV TRI-DOT	34
4.7.2. Immunocomb II HIV1/2 BiSpot	35
4.7.3. OnSite HIV ½ Ab plus Combo Rapid Test.....	37
4.7.4. Determine HIV1/2 (Abbott, division diagnostic, France).....	37
4.8. Définition des variables	39
4.8.1. La sensibilité	39
4.8.2. La spécificité	39
4.8.3. La valeur prédictive négative	39
4.8.4. Valeur prédictive positive	39
4.8.5. Efficacité ou exactitude du diagnostic	39
4.8.6. Kappa de Cohen	40
4.9. Collecte et analyse des données.....	40
4.10. Considérations éthiques	40

5.	Résultats.....	41
5.1.	Technique et test utilisé	41
5.2.	Prévalence du VIH.....	41
5.3.	Répartition de la population en fonction sexe	41
5.4.	Répartition de la population d'étude selon l'âge.....	42
5.5.	Evaluation de la performance du test HIV TRI-DOT par rapport à l'algorithme utilisé	43
5.5.1.	Performance du test HIV TRI-DOT pour la détection de l'anticorps du VIH-1 et VIH-2	43
5.5.2.	Performance du test HIV TRI-DOT pour la détection de l'anticorps du VIH-1	44
5.5.3.	Performance du test HIV TRI-DOT pour la détection de l'anticorps du VIH-2	45
5.6.	Evaluation de la performance du test OnSite par rapport à l'algorithme utilisé	46
5.6.1.	Performance du test OnSite pour la détection de l'anticorps anti-VIH-1 et 2 ...	46
5.6.2.	Performance du test OnSite pour la détection de l'anticorps anti-VIH-1	47
6.	Commentaires et discussion.....	48
6.1.	Aspects sociodémographiques.....	48
6.2.	La séroprévalence du VIH	48
6.3.	Paramètres d'appréciations des tests	48
6.3.1.	HIV TRI-DOT.....	48
6.3.2.	OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test.....	49
6.4.	Les limites de l'étude.....	49
7.	Conclusion et Recommandations.....	51
7.1.	Conclusion	51
7.2.	Recommandations	52
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53
	ANNEXES	

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure morphologique du VIH-1	5
Figure 2 : Structure génomique du VIH-1	6
Figure 3: Cycle réplicatif du VIH-1 dans un lymphocyte T CD4+.....	7
Figure 4: Evolution dans le temps des marqueurs biologiques lors d'une infection VIH	9
Figure 5 : Arbre phylogénétique du VIH	12
Figure 6 : Distribution géographique des VIH-1 dans le monde.	15
Figure 7: Courbe de température par cycle pendant la PCR.....	17
Figure 8: Représentation schématique des trois (03) étapes de la PCR.....	18
Figure 9: Amplification exponentielle : Nombre de copies par cycle pour 35 cycles	18
Figure 10 : Répartition de la population d'étude en fonction du sexe	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification en stade clinique de l'infection à VIH selon CDC (<i>Centers for Disease Control</i>) modifiée en 1993	11
Tableau II: la répartition du VIH au Mali par région en 2012	14
Tableau III: liste des molécules ARV commercialisées.....	23
Tableau IV: Les alternatives de seconde ligne possibles en fonction des schémas utilisés en première ligne et en cas de contre-indications ou de toxicité de l'une des molécules du schéma préférentiel	27
Tableau V : Résumé du mode opératoire	36
Tableau VI : Prévalence du VIH au CHU Gabriel Touré de Juillet à Septembre 2015.....	41
Tableau VII : répartition de la population d'étude selon l'âge	42
Tableau VIII : Répartition de la population selon les résultats aux tests Immunocomb II BiSpot et HIV TRI-DOT.....	43
Tableau IX : Performance de HIV TRI-DOT par rapport au test ImmunoComb II BiSpot	43
Tableau X : Répartition de la population prospectée en fonction des résultats aux tests ImmunoComb II BiSpot et HIV TRI-DOT.....	44
Tableau XI : Performance du test HIV TRI-DOT par rapport au test ImmunoComb II BiSpot pour la détection du VIH-1.....	44
Tableau XII : Répartition des échantillons du bio-banque en fonction des résultats aux tests ImmunoComb II BiSpot et HIV TRI-DOT.....	45
Tableau XIII : Performance du test HIV TRI-DOT par rapport au test ImmunoComb II BiSpot pour la détection du VIH-2.....	45
Tableau XIV : Répartition prospectée en fonction des résultats aux tests OnSite HIV ½ Ab Combo Plus Rapid et ImmunoComb II BiSpot.....	46
Tableau XV : Performance du test OnSite par rapport au test ImmunoComb II BiSpot.....	46
Tableau XVI : Répartition de la population prospectée en fonction des résultats aux tests OnSite et ImmunoComb II BiSpot.....	47
Tableau XVII : Performance du test OnSite par rapport au test ImmunoComb II BiSpot pour la détection du VIH-1	47

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN:Acide Ribonucléique

ARV:Antirétroviraux

CCR5:CC Chemokine Receptor 5 ou CC Récepteur de chemokine 5

CD4/CD8:Cluster of Differentiation 4/8 ou caractère de differentiation 4/8

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

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine

CRF:Circulating Recombinant Form ou Forme recombiné circulant

CSLS : Cellule Sectorielle de Lutte contre le Sida

CXCR4 : CXC Chemokine Receptor ou CXC Récepteur de chemokine

EDS V : Enquête Démographique de Santé du Mali

ELISA:Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay ou dosage immuno-enzymatique

Env : Enveloppe

FAPH : Faculté de Pharmacie

FMOS : Faculté de Médecine et d'odontostomatologie

Fn : Faux Négatif

Fp : Faux Positif

Gag : Group antigen ou Antigène de Groupe

gp : Glycoprotéine

ICER : Centre International d'excellence en Recherche

INI:Intégrase Inhibitor

INNTI : Inhibiteur Non-Nucléotidique/Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléotidique/Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INRSP : Institut National de Recherche En Santé Publique

IP : Inhibiteur de la Protéase

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases ou Institut national des maladies allergiques et infectieuses

NIH: National Institute of Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA : Organisation des Nations Unis contre SIDA

PCR : Polymerase Chain Reaction

Pol : Polymérase

PVVIH : Personne Vivant avec le VIH

RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction

Se/Sp : Sensibilité/Spécificité

TAR : Traitement Antirétroviral

TDR : Test de Dépistage Rapide

TI/RT : Transcriptase Inverse/Reverse transcriptor

URF : Unit Recombinant Form ou Unique forme recombinante

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

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

Vn/Vp : Vraie Négatif/ Vraie Positif

VPN/VPP : Valeur Prédictive Négative/Valeur Prédictive Positive

WB : Western Blot

Liste des abréviations des ARV

3TC : Lamuvidine

ABC : Abacavir

ATV : Atazanavir

AZT:Zidovudine

d4T:Stavudine

ddI:Didanosine

DRV:Darunavir

DTG:Dolutegravir

EFV : Efavirenz

ETV : Etravirine

Fos APV : Fosamprenavir

FTC : Emtricitabine

IDV: Indanavir

LPV/r : Lopinavir boosté par le Ritonavir

MRV : Maraviroc

NFV : Nelfinavir

NVP : Niverapine

RAL:Raltegravir

RPV:Rilpivirine

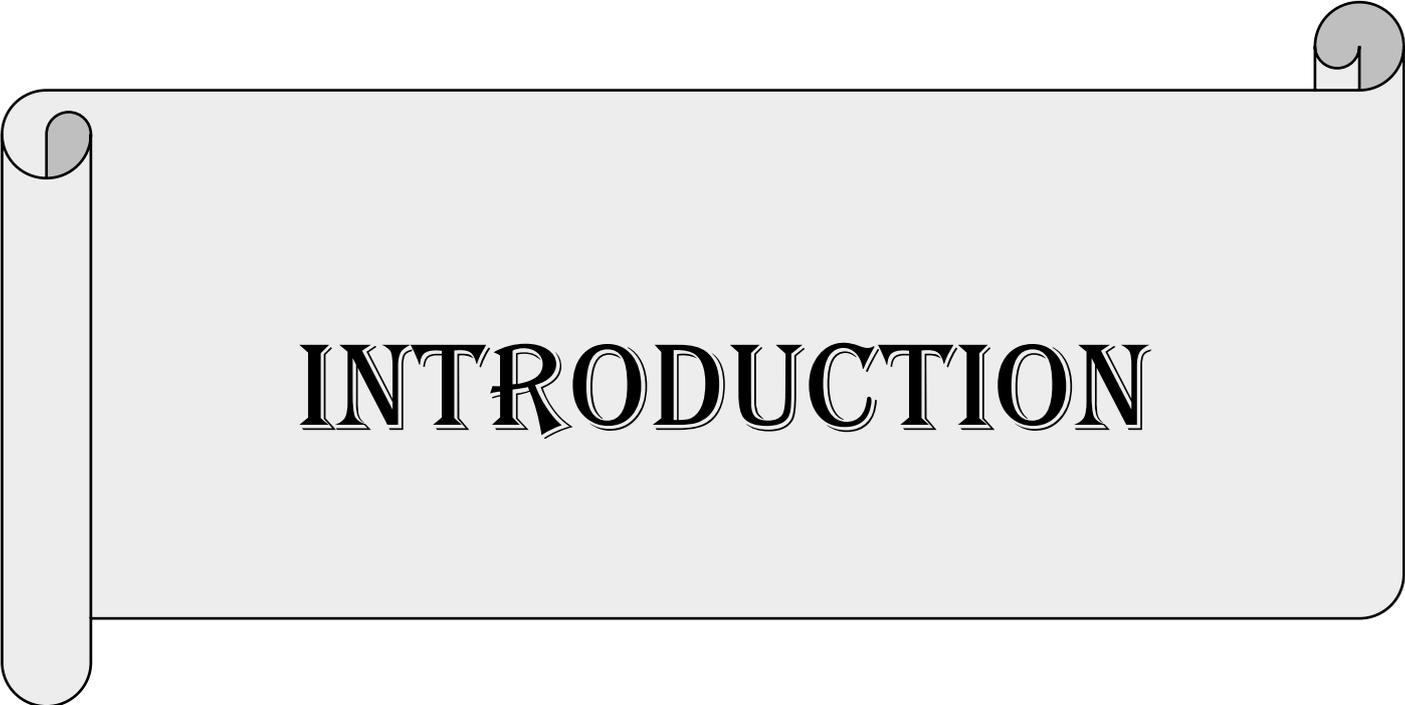
RTG:Raltegravir

SQV : Saquinavir

T20 : Enfuvirtide

TDF : Tenofovir

TPV : Tipranavir



INTRODUCTION

1. Introduction

L'infection par le Virus de l'immunodéficience Humaine (VIH) est responsable de la destruction du système immunitaire conduisant au Syndrome de l'Immunodéficience Acquis (SIDA). C'est l'une des maladies virales les plus meurtrières des trois dernières décennies(1). Isolé pour la première fois par l'équipe de Luc Montagnier à l'institut Pasteur de Paris, le VIH de type 1 est le plus répandu(2). Il existe aussi le VIH de type 2 d'évolution clinique plus lente et fréquent en Afrique de l'ouest.

Selon l'aide-mémoire de l'OMS de décembre 2015, 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH/sida dans le monde. L'Afrique subsaharienne paye la plus lourde tribu avec 25,8 millions de personnes infectées soit 69,91%(3).

Au Mali, la cinquième enquête démographique et de santé (EDS M-V) réalisée en 2012 fait état d'une baisse du taux de prévalence de 1,3% à 1,1% faisant ainsi du Mali un pays à faible prévalence avec une tendance à la stabilisation(4).

L'infection au VIH-2 représente 1 à 2 millions d'infections dans le monde en 2011(5,6).

Le VIH-2 est prévalant en Afrique de l'Ouest où le nombre de patients infectés par le VIH-2 représente 1 à 10% des cas d'infection à VIH selon les pays.

Le diagnostic du VIH est le premier défi pour contrôler la maladie et atteindre les objectifs « 90-90-90 » de l'ONUSIDA. En effet, ces objectifs stipulent que : 90% de la population infectée par le VIH doivent connaître leur statut sérologique, 90% de ceux qui connaissent leurs statuts doivent être mis sous traitement ARV et enfin, 90% des patients qui reçoivent des traitements ARV doivent avoir une charge virale contrôlée (indétectable) d'ici 2020(7).

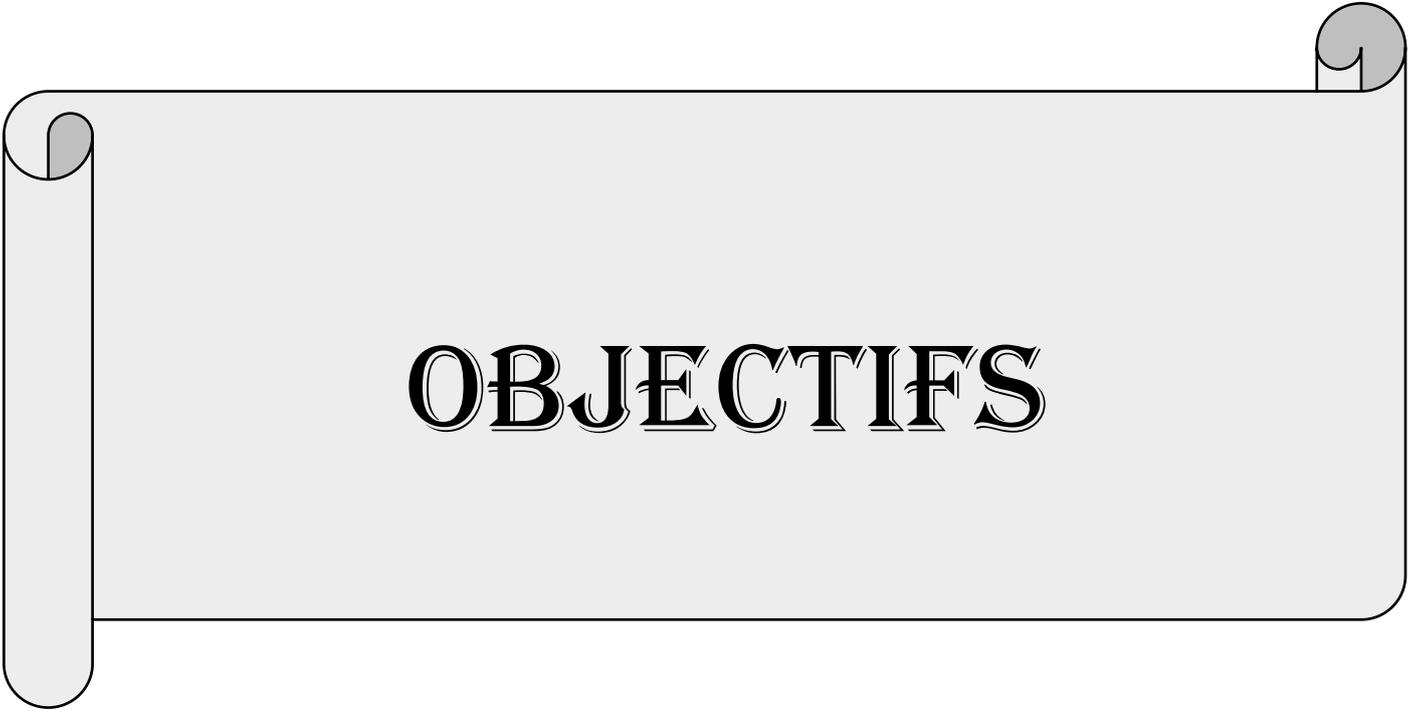
Le VIH-2 est caractérisé par une résistance complète et naturelle à tous les INNTI et à certains inhibiteurs de la protéase (IP) et sur le plan clinique par une faible pathogénicité. Il existe une forte réactivité croisée sur le plan sérologique entre le VIH-1, le VIH -2 et le VIH-1+2. Cette réactivité croisée est responsable d'une mauvaise interprétation de la mono infection VIH-2 et la double infection VIH-1+2, avec des conséquences importantes pour le suivi biologique et le traitement des patients.

En effet, la prise en charge de l'infection est différente selon que l'on se trouve face à une mono-infection à VIH ou une double-infection à VIH. Or, il a été démontré que le diagnostic sérologique de l'infection VIH-2 était rendu difficile, avec certains tests sérologiques rapides ou Elisa, à cause des réactivités croisées non spécifiques importantes avec le VIH-1(8-10).

Un mauvais diagnostic conduira à un mauvais choix thérapeutique qui occasionnera une apparition rapide d'échec virologique puis une sélection des souches résistantes. Un bon

diagnostic est donc indispensable tout comme une bonne différenciation des types d'infection à VIH.

Les tests de diagnostic rapide (TDR) utilisés dans la plupart des pays à ressources limitées n'offrent guère de spécificité quant à la différenciation de l'infection au VIH-1, VIH-2 et VIH-1+2. L'OMS évalue périodiquement les tests rapides disponibles sur les marchés des pays du Sud. Malgré cette pré-qualification de l'OMS, il est nécessaire au niveau locale de mener des études de comparaison entre les tests avant leur utilisation à grande échelle sur le territoire national. Dans le but de donner un large éventail de test rapide pour le dépistage du VIH au Mali, de palier au problème de rupture récurrent de stock, nous avons souhaité évaluer le test rapide HIV TRI-DOT[®] et le test OnSite HIV1/2 Ab Plus Combo Rapid Test. En effet, ces derniers offrent respectivement une sensibilité de 99,50% et 100 % et une spécificité de 99,99% et 100% selon les recommandations du fabricant(11). Ainsi, il nous a paru intéressant d'initier une étude comparant les tests de diagnostic rapide de l'algorithme (Immunocomb II Bispot) de diagnostic du Mali à ces nouveaux tests rapides.



OBJECTIFS

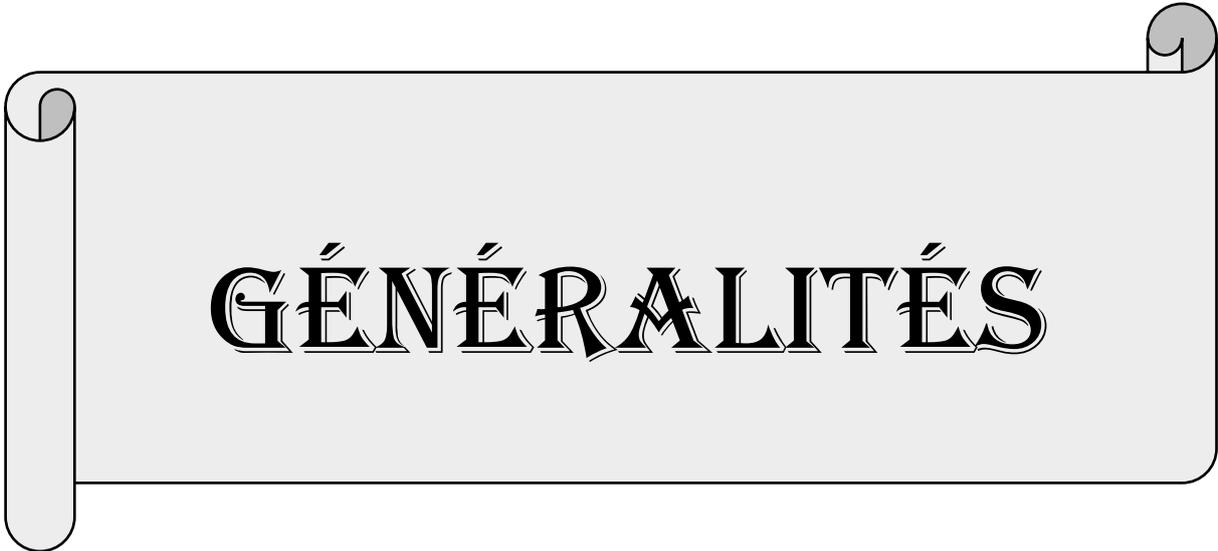
2. Objectifs

2.1. Objectif général

Comparer les tests rapides HIV TRI-DOT et OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test pour le dépistage rapide du VIH-1 et du VIH-2 au test Immunocomb II Bispot à SEREFO.

2.2. Objectifs spécifiques

- ✓ Déterminer la prévalence du VIH au CHU Gabriel TOURE
- ✓ Calculer la sensibilité et la spécificité du test HIV-TRIDOT en le comparant au test Immunocomb II Bispot (utilisé dans l'algorithme national)
- ✓ Déterminer les valeurs prédictives positive et négative du test HIV-TRIDOT ;
- ✓ Calculer la sensibilité et la spécificité du test OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test en le comparant au test Immunocomb II Bispot (utilisé dans l'algorithme national)
- ✓ Déterminer les valeurs prédictives positive et négative du test OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test



GÉNÉRALITÉS

3. Généralités

3.1. Virus de l'immunodéficience Acquis (VIH)

3.1.1. Définition, Historique et Classification du VIH

Les Virus de l'Immunodéficience Humaine appartiennent à la famille des *Retroviridae*, définie principalement par son mode de répliation : le génome, constitué d'ARN, est transcrit en ADN grâce à la transcriptase inverse (TI) d'origine virale.

Le VIH cause une importante immunodépression conduisant au syndrome de l'immunodéficience acquis (SIDA).

En 1981, le *Center for Disease Control and Prevention*(CDC) d'Atlanta constata une augmentation anormalement élevée de la fréquence du Sarcome de Kaposi en particulier chez les Homosexuels. C'est ainsi que fut évoqué en 1982 l'apparition d'un nouveau virus. La première définition de l'infection à VIH/SIDA fut établie en 1982 par le CDC (2).

Virus à **ARN** monocaténaire, à capsid polyédrique, à enveloppe membranaire, les rétrovirus ont en commun le fait que **leur génome doit être transcrit en ADN** par une ADN polymérase ARN dépendante (synthétisant l'ADN sur une matrice qui est l'ARN génomique), autrement dit une transcriptase inverse (TI ou RT pour *reverse transcriptase* en anglais). Il est classé dans le genre des *lentivirus* qui a pour caractéristique d'entraîner des infections virales lentes toujours mortelles (12).

3.1.2. Structure morphologique et génomique du VIH

3.1.2.1. Structure morphologique

Le VIH-1 est un virus enveloppé qui contient dans sa bicouche lipidique des glycoprotéines (**gp41** et **gp120**). Sous cette bicouche se trouve la matrice qui elle-même couvre la capsid conique. La capsid le matériel génétique du virus, la protéase, la transcriptase inverse(**TI**) et l'intégrase (**IN**). Le VIH-1 est un virus à ARN, de 90 à 120 nm de diamètre, composé de 2 molécules d'ARN monocaténaire(13).

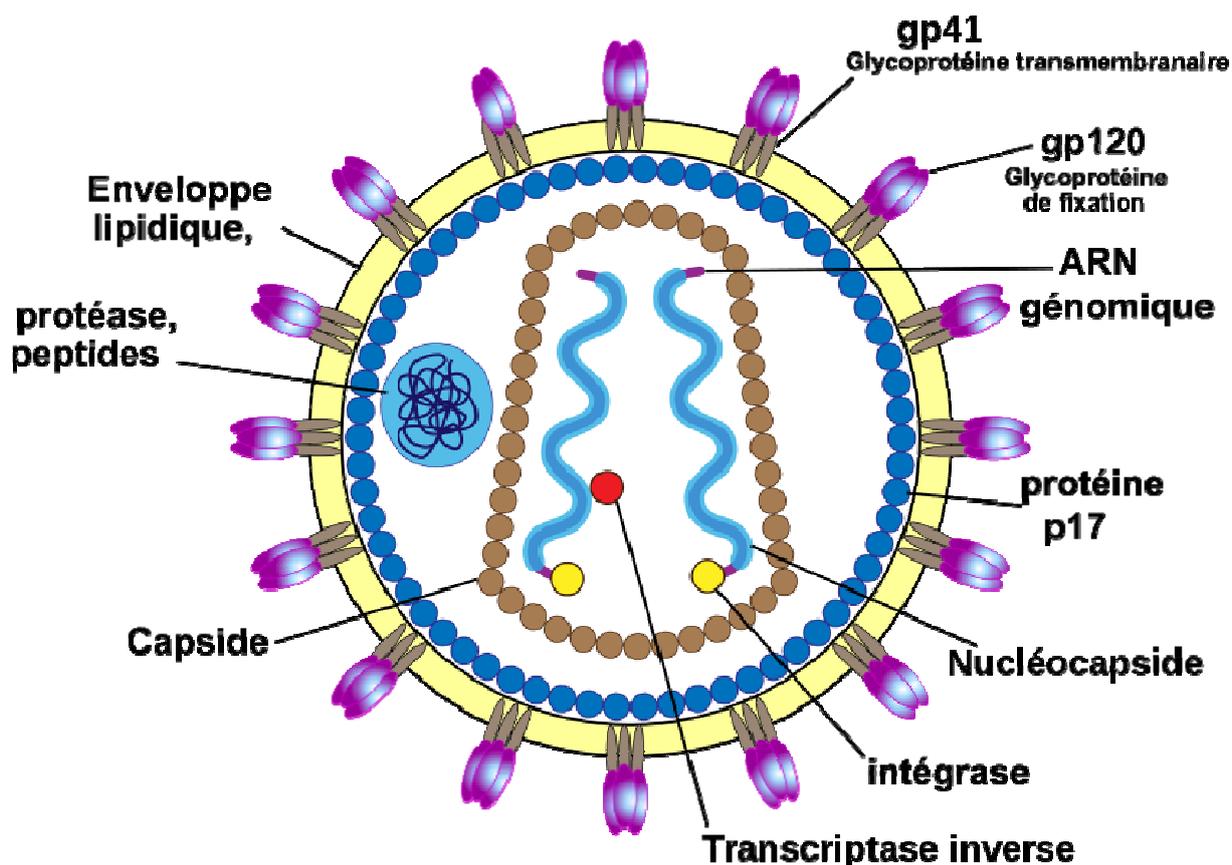


Figure 1: Structure morphologique du VIH-1(14)

3.1.2.2. Structure génomique

Le génome du VIH-1 est présent en deux copies d'ARN identiques de 9200 nucléotides. Ce génome contient trois principaux gènes *gag*, *Pol* et *env* qui produisent ensuite diverses autres protéines. Le gène *gag* mène à la production du précurseur Gag (Pr55) qui, suite à son clivage, produit la matrice (p17), la capside (p24), la nucléocapside (p7) et une petite protéine p6. Ces protéines structurales sont essentielles pour obtenir une particule virale complète. De son côté, le gène *Pol* code pour les enzymes telles que la transcriptase inverse (TI) (permet la rétro transcription (RT) de l'ARN en ADN), l'intégrase (IN) (permet l'intégration de l'ADN viral au génome cellulaire) et la protéase (permet la maturation des particules virales). Finalement, le gène *env*. permet la production des protéines qui constituent l'enveloppe soient la glycoprotéine gp120 (gp105 pour le VIH-2) et la protéine transmembranaire gp41 (12).

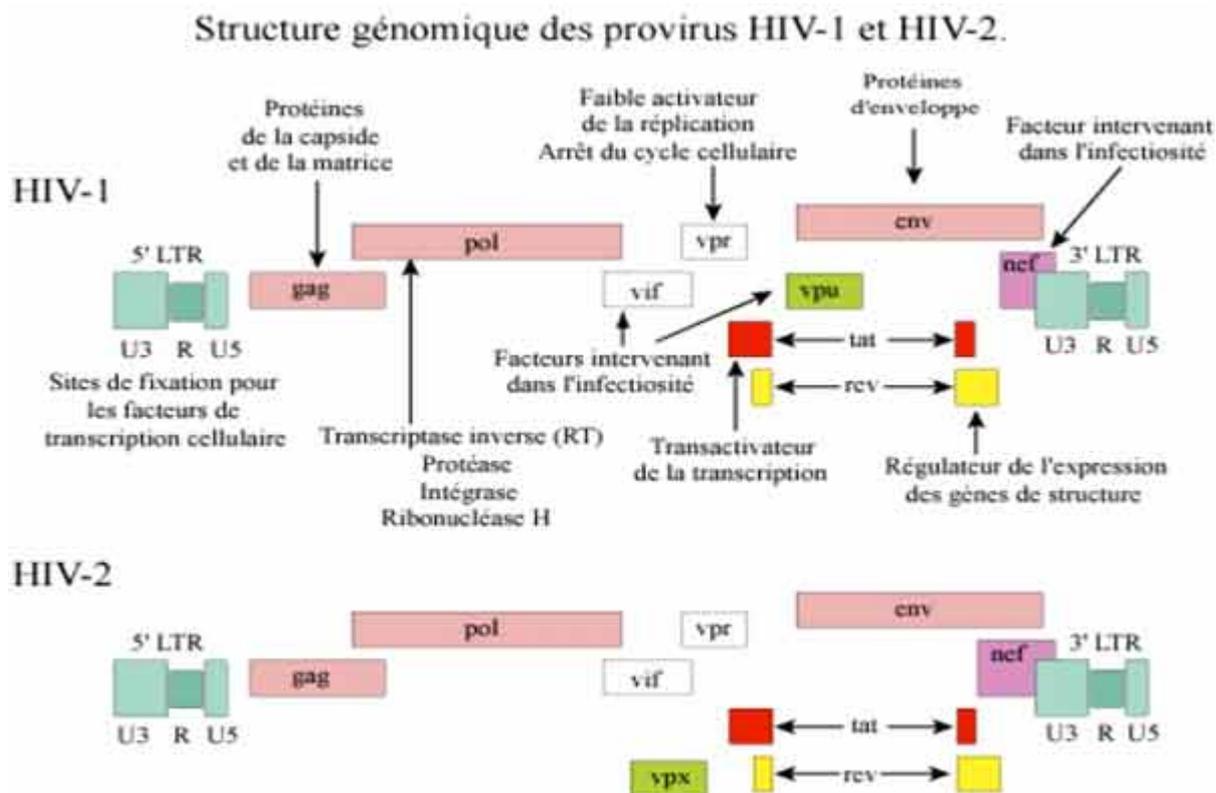


Figure 2 : Structure génomique du VIH-1(15)

3.1.3. Stabilité physico-chimique

Le VIH étant un virus enveloppé, il est sensible aux solvants des lipides et aux détergents. Il ne résiste pas à la chaleur puisqu'il est inactivé à 56°C pendant 30 minutes et également par traitement pendant 5 minutes à l'hypochlorite de sodium à 0,2%, l'éthanol à 70 %, le glutaraldéhyde à 0,2 % (16).

3.1.4. Cycle de réplication

Cibles des molécules antirétrovirales, les principales étapes du cycle répliatif du VIH sont communes aux Rétrovirus. Le virus entre en contact avec le récepteur CD4 via sa glycoprotéine gp120, qui va subir certaines modifications lui permettant de se fixer à un corécepteur (CCR5 ou CXCR4). Cette fixation dévoile la gp41, permettant ainsi la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Jusqu'il y a peu de temps, il était acquis que la transcription inverse de l'ARN viral n'avait lieu qu'après la décapsidation. Or, de récentes études ont montré que cette étape pouvait avoir lieu également dans la capsid, présente dans le cytoplasme (17).

L'ARN génomique y est ainsi rétro-transcrit en ADN par la TI. L'ADN migre ensuite dans le noyau sous forme de complexe de pré-intégration pour être intégré dans le génome de la

cellule hôte sous forme provirale grâce à l'IN. L'ADN proviral reste ensuite soit à l'état latent, soit est transcrit en ARN par la machinerie cellulaire. Les ARN produits sont destinés à plusieurs étapes : certains serviront de matériel génétique pour les nouveaux virions, d'autres seront traduits en polyprotéines, en ayant subi une étape d'épissage au préalable ou non. Les polyprotéines produites vont subir certaines modifications ; la gp160 est clivée par une protéase cellulaire en gp120 et gp41, protéines qui vont ensuite migrer vers la membrane cellulaire. Les précurseurs gag et gag-pol vont ensuite être clivés par la protéase virale, qui se sera auto-clivée de gag-pol au préalable. Tous ces éléments vont ensuite se rapprocher de la membrane cellulaire pour être empaquetés. Le virion ainsi formé, après bourgeonnement, entre dans un processus de maturation grâce à la PR pour aboutir à un virus mature dont la capside est définitivement assemblée(18).

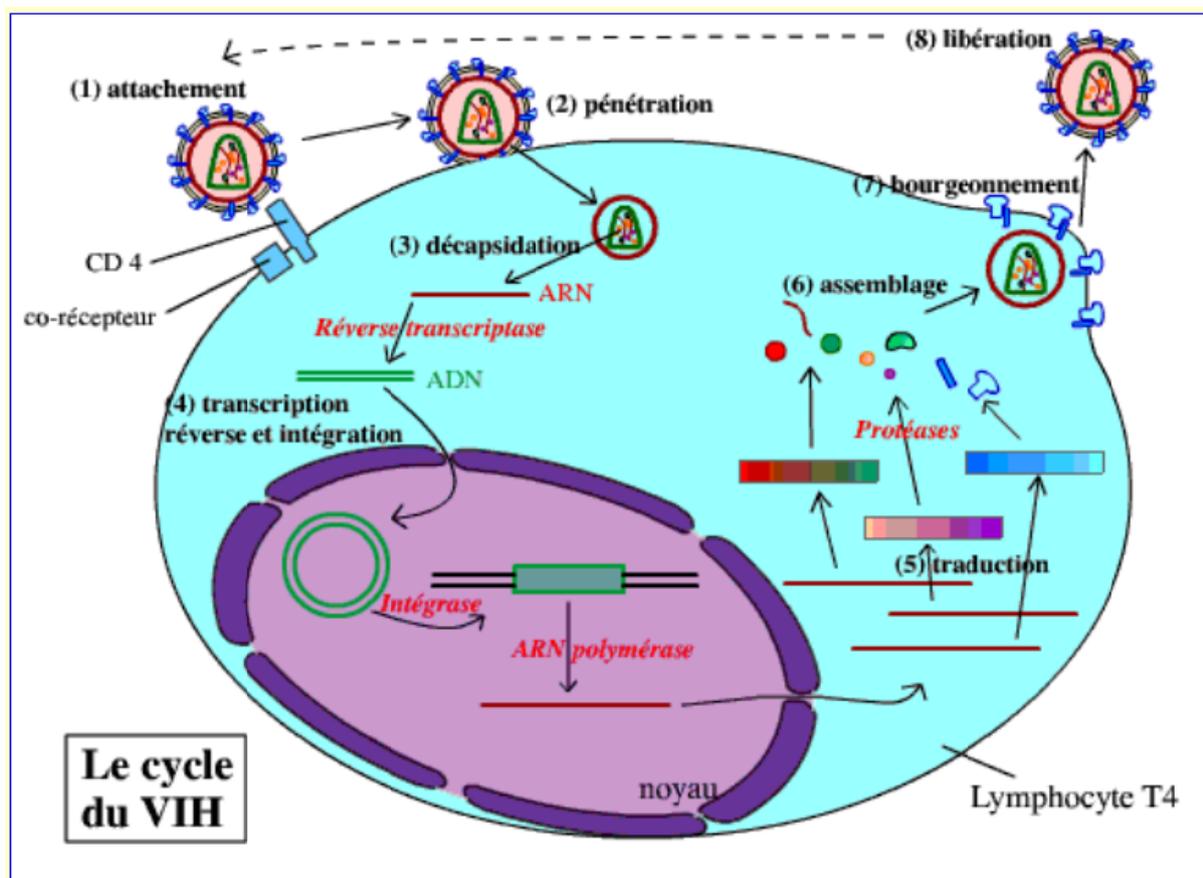


Figure 3: Cycle répliatif du VIH-1 dans un lymphocyte T CD4+(19)

Une particule virale vient s'attacher au récepteur CD4 d'un lymphocyte. Elle se fixe à la membrane cellulaire via une reconnaissance du corécepteur pour ensuite être internée par

fusion des membranes. A lieu ensuite la décapsidation partielle de l'ARN génomique pour être rétro-transcrit en ADN proviral. Le complexe de pré-intégration ainsi formé va migrer dans le noyau pour permettre l'intégration de l'ADN dans le génome de la cellule. Après un certain temps de quiescence, l'ADN proviral va être transcrit en ARN génomique ou ARNm, pour ensuite être traduits. Les protéines ainsi produites sont assemblées avec l'ARN génomique pour former le virion qui va bourgeonner de la surface cellulaire. Le virion entre finalement dans un processus de maturation qui va le rendre infectieux (20).

3.1.5. Cellules cibles et réservoirs

Les cellules sensibles à l'infection par le VIH expriment le récepteur CD4 à la surface de leur membrane. Ce récepteur, découvert en 1984, s'avère ne pas être suffisant pour permettre l'entrée du virus. Dix ans plus tard, les récepteurs aux chimiokines, CXCR4 et CCR5, ont été désignés comme corécepteurs indispensables à l'entrée du VIH-1 dans sa cellule cible. Parmi les cellules cibles, on retrouve principalement les lymphocytes T CD4+ auxiliaires, mais également les cellules présentatrices d'antigènes, telles que les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans et les cellules microgliales du cerveau. La majorité des infections (99%) a lieu dans les cellules lymphocytaires activées CD4+ des organes lymphoïdes, réservoir principal du virus. En effet, il semble que le processus de pathogénicité du VIH soit initié précocement dans les organes lymphoïdes. De plus, une des particularités du VIH est de persister sous forme d'ADN proviral dans les cellules T4 mémoires. Certaines d'entre elles entrent en phase quiescente après infection et intégration du provirus ; la réplication cellulaire, donc celle du provirus, est inhibée par un certain nombre de facteurs cellulaires, résultant en un ADN proviral silencieux dans la cellule, et ce jusqu'à plusieurs mois. Ce n'est que lors d'une stimulation immunitaire que les réplifications cellulaires et virales reprennent, aboutissant ainsi à la production de virions capables d'infecter de nouvelles cellules(21).

3.1.6. Mode de transmission et Evolution naturelle

3.1.6.1. Mode de transmission

Les liquides biologiques (sang, liquide céphalo-rachidien [LCR], sperme, sécrétions vaginales, lait maternel) du sujet infecté sont les pourvoyeurs d'infection. Trois principaux modes de transmission sont actuellement responsables de l'extension de l'épidémie :

- La transmission par voie sexuelle, le plus prédominant,
- La transmission verticale (de la mère à l'enfant)

- La transmission par le sang ou dérivés sanguins,

3.1.6.2. Evolution naturelle

L'infection par le VIH conduit à la destruction progressive des lymphocytes T CD4+ par l'effet cytopathogène du virus et la cytotoxicité de la réponse immune. De façon naturelle, l'infection évolue en plusieurs phases.

La phase de primo-infection, symptomatique ou non, se caractérise par une forte réplication virale, ayant pour conséquence une destruction massive des lymphocytes T CD4+. Cette destruction peut être due soit à l'effet cytopathogène du virus, soit à la lyse induite par les lymphocytes T CD8+.

La primo-infection est ensuite suivie par la mise en place de la réponse immunitaire spécifique, induisant ainsi une diminution de la charge virale. Pendant cette phase asymptomatique, dont le temps varie entre 8 et 12 ans, ont lieu simultanément la réplication virale et la destruction progressive du système immunitaire. Pendant plusieurs années, les lymphocytes T CD4+ sont rapidement renouvelés jusqu'à ce que l'altération des organes lymphoïdes centraux ne permette plus leur régénération. S'ensuit ainsi une phase pré-sida où le système immunitaire affaibli ne peut plus combattre les infections opportunistes qui émergent, avant d'aboutir à la phase sida. Les mesures de la charge virale (quantification de l'ARN VIH plasmatique) et du taux de CD4 sont des valeurs fortement corrélées à l'évolution de la maladie, et sont les outils de suivi d'un patient. Quant aux anticorps anti-VIH, dont la détection est encore utilisée pour le diagnostic d'une infection VIH, ils ne sont détectables qu'à partir du 21^{ème} jour après l'infection, et l'Ag p24 dès le 14^{ème} jour(22).

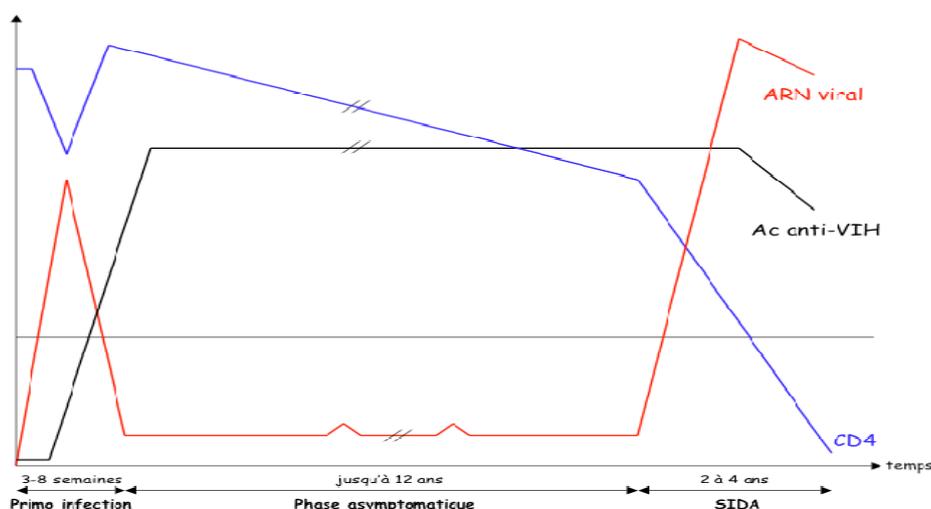


Figure 4: Evolution dans le temps des marqueurs biologiques lors d'une infection VIH(20).

Lors de la primo-infection a lieu une forte production virale (courbe rouge) accompagnée d'une chute de lymphocytes T CD4+ (courbe bleue). La phase asymptomatique est caractérisée par une stabilisation de la CV, avec quelques pics de réplication, ainsi que par une baisse continue du nombre de lymphocytes T CD4+. En stade SIDA, le système immunitaire en déficit ne contrôle plus la CV qui augmente fortement(20).

3.1.7. Classification en stade clinique de l'infection

➤ Selon OMS 2013

Stade clinique 1, il est défini par :

Patient asymptomatique,
Adénopathies persistantes généralisées,

Stade clinique 2, défini par :

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

Stade clinique 3, défini par :

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

Stade clinique 4, défini par :

Pneumocystose
Toxoplasmose cérébrale
Maladie de Kaposi
Lymphome
Mycobactériose atypique généralisée, et plus généralement toute affection grave apparaissant chez un patient infecté par le VIH, ayant une baisse importante de son immunité (taux de CD4 inférieur à 200/mm³).

Cette classification de l'OMS est reprise par CDC en catégorie comme suit :

Tableau I: Classification en stade clinique de l'infection à VIH selon CDC (Centers for Disease Control) modifiée en 1993

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

3.2. Diversité génétique

Dès 1985, une variabilité génétique importante des VIH a été mise en évidence ; il n'existe pas deux virus identiques, même au sein d'un même individu. Cette diversité génétique, due à la faible fiabilité de la TI, un haut niveau de réplication et une importante recombinaison génétique. Cette diversité peut avoir des conséquences sur la réponse aux traitements antirétroviraux.

Le VIH est divisé en deux « groupes », VIH-1 et VIH-2 qui proviennent de 2 événements de transmission inter-espèces différents, issus respectivement du Chimpanzé et du Sootey Mangabey.

Les analyses phylogénétiques du VIH-1 à partir de différents isolats ont permis de le classer en 4 groupes génétiques M (main), O (outlier), N (non-M, non-O) et le dernier groupe P découvert récemment par l'équipe de Plantier (23).

La majorité des infections par le VIH est causée par le groupe M, les infections par les groupes N et O étant restreintes à l'Afrique centrale. Dans le groupe M, 9 sous-types sont reconnus et désignés par les lettres A-D, F-H, J et K, les variations génétiques entre les sous-types allant de 25 à 35% selon les sous-types et les régions du génome considérés(24).

Il existe également des variations au sein d'un sous-type, entre 15 et 20%, tels que le sous-type F, divisé en sous sous-types F1 et F2 et le sous-type A en A1, A2 et A3. Les analyses de tout le génome ont révélé l'existence de virus recombinants inter sous-types, issus de patients surinfectés ou co-infectés. Ces virus recombinants sont appelés CRFs (Circulating

Recombinant Forms) lorsqu'ils ont été identifiés chez au moins 3 individus non liés épidémiologiquement et caractérisés sur tout le génome.

Dans le cas contraire, ils sont appelés URFs (UniqueRecombinant Forms), plus de 200 actuellement(25).

Tandis que le VIH-2 est constitué de 2 groupes génétiquement différents désigné par les lettres A et B.

Actuellement 72 CRFs ont été identifiés pour le VIH-1, les recombinants CRF01_AE et CRF02_AG jouant un rôle important dans les épidémies régionales. Le VIH-2 quant à lui connaît un seul CRF (26).

La diversité génétique est due :

- A la faible fiabilité de la TI,
- A la grande capacité de réplication,
- A la recombinaison génétique,

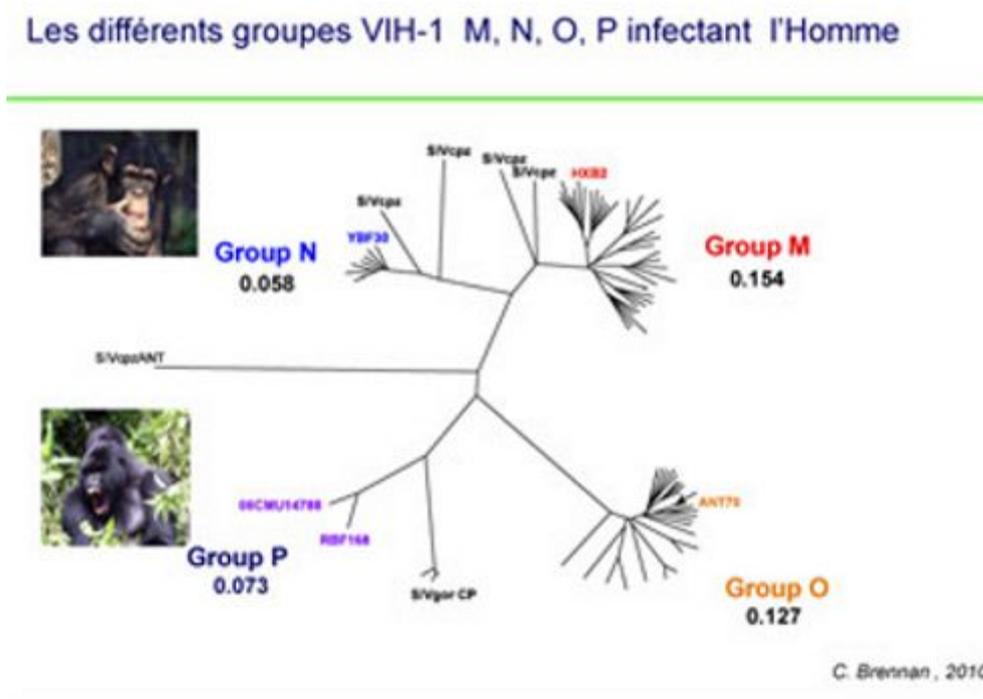


Figure 5 : Arbre phylogénétique du VIH(27)

3.3. Epidémiologie

La croissance globale de l'épidémie mondiale de sida semble s'être stabilisée. Le nombre annuel de nouvelles infections à VIH recule régulièrement depuis la fin des années 1990 et

l'on note une diminution du nombre de décès liés au sida grâce à un élargissement et à une intensification significatifs de l'accès au traitement antirétroviral au cours des dernières années. Bien que le nombre des nouvelles infections ait diminué, leurs niveaux généraux demeurent élevés et le nombre de personnes vivant avec le VIH a augmenté dans le monde du fait de la réduction significative de la mortalité.

En 2013, on estimait à 35,3 millions [32,2 millions -38,8 millions] le nombre de personnes infectées par le VIH dans le monde. 2,3 millions [1,9 millions-2,7 millions] étaient nouvellement infectées par le VIH dans le monde. Ce chiffre est inférieur de près d'un tiers (32 %) au nombre de personnes nouvellement infectées en 2001 de 3,4 millions [3.1 millions-3,7 millions] et de plus d'un cinquième (23 %) au nombre estimé de personnes infectées de 3,2 millions [2,72 millions-3,31 millions] en 2001.

Globalement, l'incidence du VIH a diminué de plus de 38 % entre 2001 et 2013 en Afrique subsaharienne. Mais cependant on continue d'enregistrer la majeure partie des nouvelles infections dans cette région, on estime à 1,6 million [1,4 million-1,8 million] le nombre de personnes contaminées en 2013, ce qui est beaucoup moins que le nombre estimé de 2,6 millions [2.4 millions-2,8 millions] de personnes nouvellement infectées par le VIH en 2001(1).

Au Mali, les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographique et de Santé (EDS M-V) ont montré une baisse du taux de prévalence du sida de 1,3% à 1,1% faisant du Mali un pays à faible prévalence. Les femmes sont plus touchées que les hommes (respectivement 1,3% et 0,8%). Le pic de séroprévalence se situe, aussi bien chez les femmes que chez les hommes, dans la tranche d'âge 30-34 ans (2,2%), témoignage d'une épidémie bien installée(4).

L'évolution de la séroprévalence chez les groupes à risque selon l'enquête ISBS 2012 montre une situation toujours préoccupante(4).

- Chez les professionnelles du sexe : 24,3%
- Chez les routiers : 2,7%
- Chez les « coxeurs » (revendeurs de billets qui accompagnent les routiers) : 3,5%
- Chez les vendeuses ambulantes : 3,7%
- Chez les aides familiales : 0,9%

La prévalence du VIH-2 varie entre 1-10% selon les pays de l'Afrique subsaharienne.

Tableau II: la répartition du VIH au Mali par région en 2012(4)

Régions	Prévalence en %
Bamako	1.7
Ségou	1.2
Kayes	1.0
Koulikoro	1.0
Sikasso	0.8
Mopti	0.8

3.4. Répartition géographique

Le VIH est très répandu au niveau mondial, les VIH-1 de sous types non B représentent au moins 90% des virus circulants. Les sous types prédominants sont le sous type C, responsable de 50 % des infections, principalement en Afrique de l'Est, en Asie, le sous type A et le D en Afrique de l'Est, le sous type CRF02_AG en Afrique de l'ouest et le sous type B aux Etats-Unis, en Europe et en Australie(28).

En Afrique centrale, circulent les différents groupes du VIH-1 (M, N et O), l'ensemble des sous-types du groupe M et la majorité des formes recombinantes.

La très grande majorité des infections à VIH-1 groupe O est retrouvée en Afrique de l'Ouest et, plus particulièrement, au Cameroun où différentes études montrent la présence de 3,4 % de patients infectés par le virus de groupe O, soit une prévalence de 0,5 % dans la population générale. Des études récentes ont démontré qu'en France, des sous types non B circulent, et que la moitié de ces virus isolés sont des virus CRF02_AG, ce qui témoigne des liens existant entre la France et l'Afrique de l'Ouest.

Le VIH-2 a une diffusion beaucoup plus limitée, et est essentiellement présent en Afrique de l'Ouest, en particulier en Guinée-Bissau, Gambie, Sénégal, Côte d'ivoire, Burkina Faso, Mali. Il a atteint le Mozambique et l'Angola, à partir de la Guinée-Bissau et hors d'Afrique la France, l'Inde, le Portugal et le Brésil(28).

Répartition mondiale de la prévalence du VIH

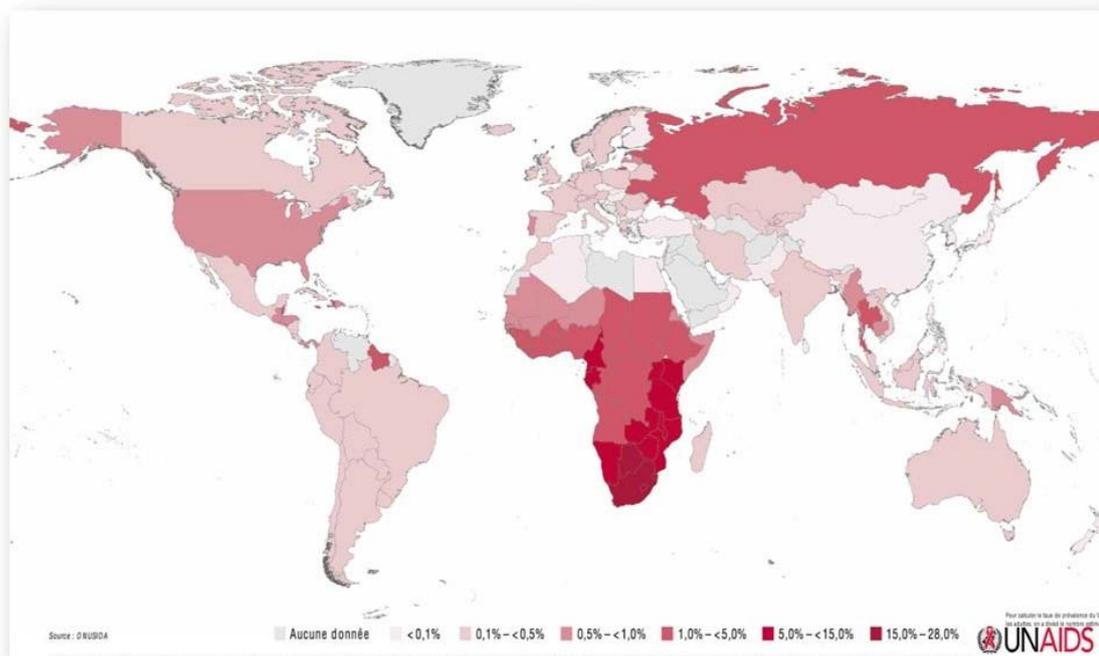


Figure 6 : Distribution géographique des VIH-1 dans le monde.

3.5. Diagnostic au laboratoire

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

3.5.1. Diagnostic indirect ou sérologique(29)

➤ Dépistage

Les tests de dépistage de l'infection par les VIH reposent, d'une part, sur la mise en évidence des anticorps anti-VIH-1 et -2 par méthode immuno-enzymatique de type ELISA ou par test rapide (pour la plupart), et, d'autre part, sur la mise en évidence couplée des anticorps anti-VIH-1 et -2 et l'antigène p24 du VIH-1 grâce aux trousse ELISA dites « combinées ». Si le sérum et le plasma restent les liquides biologiques utilisés en priorité pour des questions de qualité, d'autres matrices biologiques telles que le sang total capillaire, les urines ou la salive ont été proposées.

Au Mali, la dernière recommandation du ministère en charge de la santé au travers de la cellule du comité sectoriel de lutte contre le sida préconise l'utilisation du **Determine**

HIV puis le **SD Bioline HIV** en cas de positivité du premier et le **First Response HIV** en cas de discordance entre les deux premiers.

➤ **Confirmation**

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

Des tests comparables au western-blot, fabriqués à partir de protéines recombinantes et de peptides de synthèse déposés en bandes séparées sur un support, sont agréés comme réactifs de confirmation. Leur sensibilité est un peu supérieure à celle des Western-blot mais des informations qu'ils apportent sont moins fines(29).

3.5.2. Diagnostic direct(29)

Il repose sur plusieurs techniques toutes réalisées à partir d'un simple prélèvement sanguin qu'il convient de répéter. La PCR-RNA plasmatique met en évidence le génome du virus dans le plasma par RT-PCR. C'est la « charge virale », réalisée également dans le suivi des adultes infectés. Le DNA proviral recherche le provirus intégré dans les cellules mononuclées réceptives (CD4 essentiellement).

L'isolement du VIH-1 en culture cellulaire est une méthode qui se pratique mais, elle est longue, coûteuse, nécessitant des laboratoires de haute sécurité.

3.5.2.1. Polymerasechainreaction (PCR) ou Réaction de Polymérisation en Chaîne

Mise au point en 1983 par KarryMullis, la PCR est une technique de biologie moléculaire qui permet de repérer un fragment d'ADN ou de gène précis, même présent en quantité infime dans un mélange, puis de l'amplifier exponentiellement.

Les réactifs nécessaires à la réalisation d'une réaction de PCR sont :

- L'ADN généralement sous forme de double brin contenant le fragment à amplifier ;
- Deux amorces sens et anti-sens qui sont de petits brins d'ADN (d'environ 20 bases) appelés oligonucléotides. Ils sont capables de s'hybrider de façon spécifique, grâce à la complémentarité des bases sur le brin d'ADN ou sur son brin complémentaire ;
- Une enzyme l'ADN Polymérase qui est thermorésistante extraite de la bactérie *Thermusaquaticus*.
- La température optimale d'action de la Taq est de 72° et elle est capable de résister à des passages successifs à 95°, ce qui permet l'automatisation de la procédure.

- Quatre nucléotides : dGTP, dATP, dTTP, dCTP, appelés globalement dNTPs qui sont des éléments de base utilisés par la Taq polymérase pour synthétiser les brins d'ADN complémentaires ;
- Le $MnCl_2$ permet une meilleure dissociation de l'ADN double brin et fidélise l'action de la polymérase(30).

➤ **Principe du PCR**

La PCR est basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser le brin complémentaire d'un ADN servant de matrice. Pour initier le processus, un segment d'acide nucléique doit s'y associer afin de servir d'amorce. Cette amorce (ou primer), de séquence complémentaire à celle du brin à amplifier, est un oligonucléotide synthétique d'une longueur de 17 à 30 bases. Son association à l'ADN aboutissant ainsi à la synthèse d'un ADN double brin. La PCR consiste en une succession cyclique de trois étapes. Le milieu tamponné comprend tous les éléments indispensables : les précurseurs trinucleotidiques (dATP, dCTP, dTTP, dGTP), le cation Mg^{++} indispensable au bon fonctionnement de l'enzyme et à l'incorporation correcte des précurseurs, l'ADN polymérase et les amorces. A ce milieu, est ajouté l'ADN extrait du milieu biologique à étudier(30).

➤ **Réaction de la PCR**

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

- Dénaturation de l'ADN (94-95°) : les doubles brins d'ADN se séparent.
- Hybridation ou annelage des amorces (55-57°) : les amorces reconnaissent leur séquence complémentaire et s'hybrident chacune sur leur brin respectif.
- Elongation ou extension des amorces (72°) : la Taq Polymérase permet d'ajouter des nucléotides aux amorces hybridées, dans le sens 5' - 3'(30).

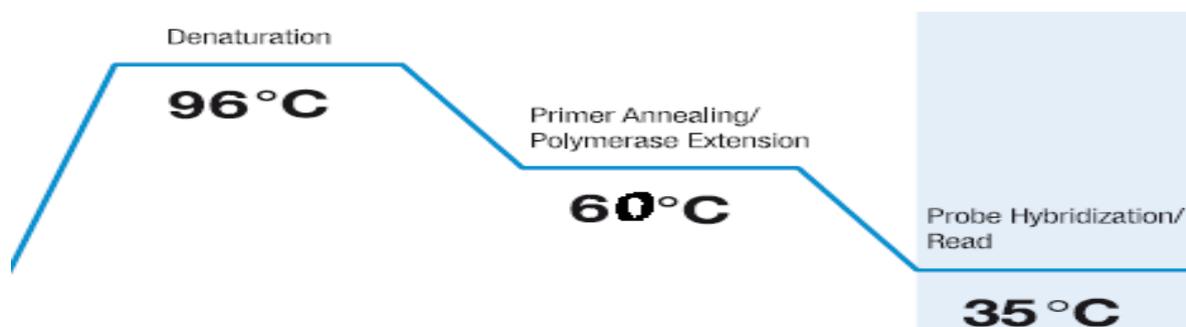


Figure 7: Courbe de température par cycle pendant la PCR(30)

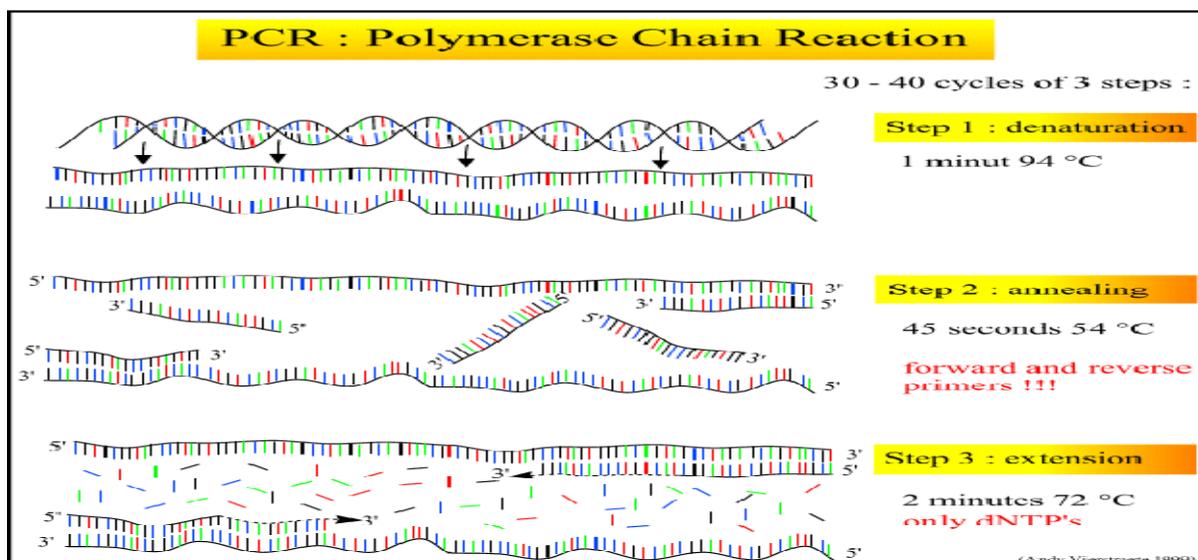


Figure 8: Représentation schématique des trois (03) étapes de la PCR(30)

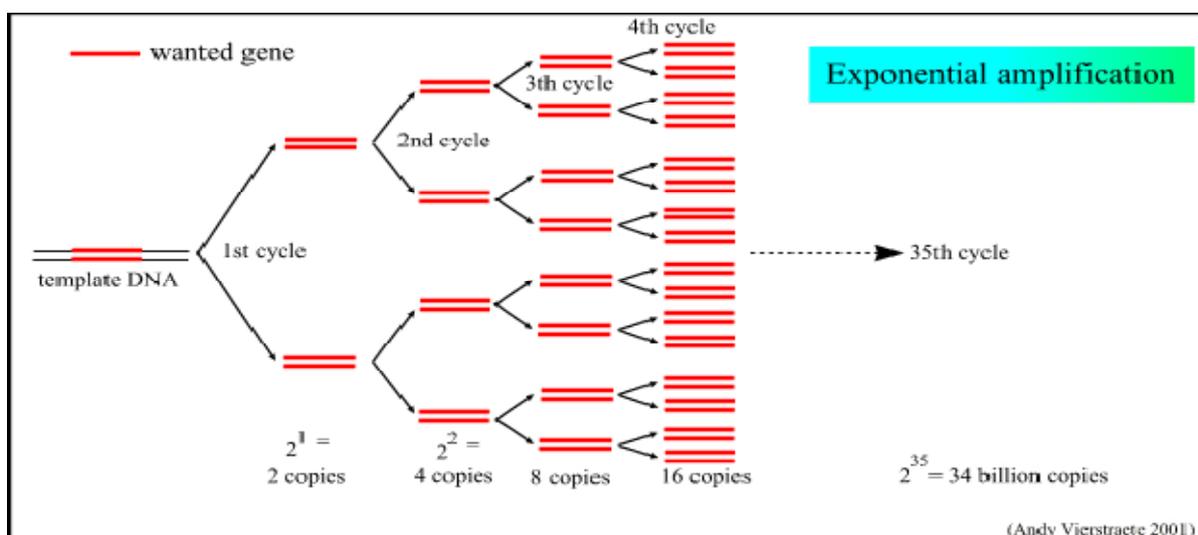


Figure 9: Amplification exponentielle : Nombre de copies par cycle pour 35 cycles(30)

3.5.2.2. RT-PCR

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

Une enzyme, la transcriptase inverse, qui est une ADN polymérase ARN-dépendante, transforme l'ARN en son ADNc. Cet ADNc pourra être amplifié par la technique de PCR

déjà décrite. Pour agir, cette enzyme a besoin, de la même manière que l'ADN polymérase, d'une amorce(31).

Le domaine d'application de la RT-PCR pour le diagnostic clinique comprend l'étude de la charge virale des virus à ARN, l'analyse du produit de l'expression des gènes(32).

3.6. Traitement Antirétroviral

Les antirétroviraux (ARV) actuellement disponibles sont des molécules virostatiques, agissant au niveau des trois enzymes indispensables à la réplication virale et à l'entrée du virus dans la cellule.

En 1996 arrive le concept de trithérapie, avec la disponibilité de nouvelles molécules antirétrovirales telles que les inhibiteurs de la protéase, montrant une réduction significative de la mortalité liée au sida.

En effet, l'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le SIDA en restaurant le nombre de lymphocytes T CD4+; il doit rendre la charge virale plasmatique indétectable permettant une meilleure restauration du système immunitaire(12).

3.6.1. Objectif principal du traitement(12)

L'objectif principal du traitement antirétroviral (TARV), quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi échec) est l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/ml permettant d'empêcher la progression vers le SIDA et de restaurer un nombre de lymphocytes CD4 $> 500/\text{mm}^3$. Le maintien d'une charge virale < 50 copies/ml permet une meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque d'échec thérapeutique.

Si l'efficacité immuno-virologique du traitement est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

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

3.6.2. Obstacles

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

- une minorité de patients infectés par le VIH dans le monde entier ont accès aux antirétroviraux. En Afrique subsaharienne, seulement 30% des personnes ayant besoin d'ARV en bénéficient réellement.

- les difficultés d'accès aux soins (précarité sociale, désorganisation des structures sanitaires, contexte psychologique...), concernent un nombre significatif de patients,
- les contraintes de traitement au long cours sont réelles,
- les phénomènes de résistance acquise aux antirétroviraux actuellement disponibles surviennent chez un nombre croissant de patients,
- les complications métaboliques (syndrome lypodystrophique, anomalies glucidolipidiques) laissent présager une incidence accrue de complications vasculaires à moyen ou à long terme(1).

L'observance chez l'enfant pose des difficultés particulières. Elle peut être influencée par de nombreux facteurs : le choix limite des formulations pédiatriques ; le mauvais goût des formulations liquides ; le grand nombre de comprimés ou la grande quantité de sirop à prendre ; la grosseur des comprimés ; la nécessité de prises médicamenteuses fréquentes ; les restrictions alimentaires ; la perte de la personne principale s'occupant de l'enfant ; les difficultés à avaler les comprimés ; et les effets indésirables. Pour que le traitement d'un enfant soit un succès, la personne qui s'occupe de lui doit être pleinement engagée et impliquée. Les parents et les autres membres de la famille des enfants vivant avec le VIH peuvent eux-mêmes être infectés ; des soins et un traitement sous-optimaux des membres de la famille peuvent donc se traduire par des soins sous-optimaux de l'enfant(1).

3.6.3. Les différentes classes thérapeutiques

Plus d'une vingtaine de molécules ARV sont disponibles de nos jours repartis en 6 classes thérapeutiques.

- **les inhibiteurs de la transcriptase inverse**
 - *Les inhibiteurs nucléotidiques et nucléosidiques (INTI)*

Les INTI (ou NRTI pour nucléoside reverse transcriptase inhibitor) sont des pro-médicaments qui doivent être triphosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils subissent une activation en nucléoside triphosphate par les kinases cellulaires. Les formes triphosphates (et diphosphate pour le ténofovir) possèdent une forte affinité pour la transcriptase inverse du virus VIH-1 et entrent en compétition avec les désoxynucléosides triphosphates naturels. Ils sont donc incorporés préférentiellement dans la chaîne de l'ADN en croissance causant une terminaison précoce de celle-ci (en raison du manque 3'-hydroxyl pour former le lien phosphodiester entre nucléotides). Le groupe -OH 3' libre est nécessaire pour former une liaison avec le prochain

nucléotide de la chaîne nucléotidique en formation. Une fois phosphorylée, ces analogues trompent la transcriptase inverse en la faisant incorporer dans la chaîne de nucléotides en formation où ils servent de terminateur de chaîne(33).

Les analogues nucléosidiques sont à des degrés divers, des inhibiteurs de l'ADN polymérase mitochondriale. D'où une toxicité mitochondriale mise en évidence dès les phases précliniques de leur développement. Cette toxicité a une expression clinique et biologique au niveau de plusieurs organes, se traduisant par des myopathies, des lipoatrophies, des neuropathies périphériques, des pancréatites, voire des défaillances polyviscérales par acidose lactique, parfois fatales. Des rares cas de mitochondriopathies sévères ont été observés chez les enfants exposés aux antirétroviraux pendant la grossesse(34).

○ ***Les inhibiteurs non-nucléosidiques ou non-nucléotidiques (INNTI)***

Ces sont des composés de structure chimique complètement différentes de celles des nucléosides normaux. Ce sont des inhibiteurs non compétitifs allostériques. Les INNTI occupent une poche hydrophobe voisine du site ADN-polymérase. Leur complexation modifie la géométrie de l'enzyme, ce qui diminue considérablement son efficacité catalytique.

Cela provoque un changement de conformation du site actif en déplaçant les résidus d'aspartate catalytiques (en relation avec le site de liaison) de la polymérase de telle façon qu'il ne peut plus se lier à un substrat nucléotidique, rendant ainsi l'enzyme inactif(35).

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

▪ **Les inhibiteurs de la protéase**

Les inhibiteurs de la protéase (IP ou PI pour proteaseinhibitor) bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes *gag et pol* codant les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et incapables d'infecter de nouvelles cellules. Métabolisés par le cytochrome P450, les IP sont l'objet d'interactions avec d'autres médicaments utilisant les mêmes voies métaboliques. Certains de ces autres médicaments sont contre-indiqués avec les IP, d'autres imposent des ajustements de doses. Les associations de deux IP et d'INNTI peuvent également nécessiter de tels ajustements. L'utilisation des IP est associée, à des degrés divers à une redistribution des graisses, à des troubles de la glycorégulation et à des hyperlipidémies(35).

▪ **Les inhibiteurs d'entrée**

Les inhibiteurs d'entrée sont des molécules qui agissent de façon extracellulaire. Par conséquent ils n'ont pas besoin de traverser la membrane cellulaire et moins d'activation intracellulaire.

○ *Les inhibiteurs d'attachement*

Après la fixation du VIH sur le récepteur CD4, des interactions ont lieu entre le virus et des co-récepteurs protéiques, faisant partie de la famille de chimiokines, en particulier le CCR5 et le CXCR4(36).

Les antagonistes du CCR5 (Maraviroc[®]) sont de petites molécules qui se fixent de façon non compétitives sur la partie transmembranaire du co-récepteur et induisent alors une modification des domaines extracellulaires du co-récepteur qui empêche la fixation de la gp120(30).

○ *Les inhibiteurs de la fusion*

Le seul inhibiteur de fusion actuellement disponible est un polypeptide, devant donc être injecté, dont la séquence correspond à une région de la gp41 (HR2, heptadrepeatregion).

Il se lie de façon spécifique à l'ectodomaine (domaine HR1) de la protéine gp41, au moment où celle-ci est découverte par la liaison de gp120 au récepteur CD4 et aux récepteurs des chémokines. Les inhibiteurs de fusion empêchent le changement de conformation de gp41 qui mènerait à la fusion des membranes du virus et de la cellule-hôte. En fait, ils seraient liés à gp41 sous sa conformation de « repos » et l'empêcherait ainsi d'adopter une conformation en épingle à cheveux favorable à la fusion(38).

▪ **Les inhibiteurs de l'intégrase**

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

Les inhibiteurs de l'intégrase constituent une nouvelle classe d'agents antirétroviraux qui bloquent l'activité de l'intégrase du VIH-1(39).

Les inhibiteurs de l'intégrase sont actifs sur les virus résistants aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), aux inhibiteurs de la protéase (IP) et aux inhibiteurs d'entrée. Les inhibiteurs d'intégrase disponibles ou en développement empêchent le transfert de brins. L'ADN non intégré est ensuite dégradé.

Tableau III: liste des molécules ARV commercialisées(40)

Dénomination commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom commercial	Autorisation de mise sur le marché
Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse			
Zidovudine	AZT	Retrovir [®]	1987
Lamivudine	3TC	Epivir [®]	1996
Stavudine	d4T	Zerit [®]	1996
Didanosine	ddI	Videx [®]	1992
Abacavir	ABC	Ziagen [®]	1999
Emtricitabine	FTC	Emtriva [®]	2003
Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse			
Tenofovir	TDF	Viread [®]	2002
Inhibiteurs Non Nucleosidiques de la Transcriptase Inverse			
Nevirapine	NVP	Viramune [®]	1998
Efavireuz	EFV	Sustiva [®]	1999
Etravirine	ETV	Entelence [®]	2008
Rilpivirine	RPV	Edurant [®]	2011
Combinaisons d'inhibiteurs de la Transcriptase Inverse			
Zidovudine Lamivudine	/ AZT / 3TC	Combivir [®]	1998
Tenofovir Emtricitabine	/ TDF / FTC	Truvada [®]	2005

Abacavir	/	ABC / 3TC	Kivexa [®]	2004
Lamivudine				
Zidovudine	/	AZT / 3TC / ABC	Trivizir [®]	2000
Emtricitabine	/			
Abacavir				
Tenofovir	/	TDF / FTC / EFV	Atripla [®]	2007
Emtricitabine	/			
Efavirenz				
Stavudine	/	d4T / 3TC / NVP	Triomune [®]	2001
Lamivudine	/			
Nevirapine				
Emtricitabine/		FTC/RPV/TDF	Eviplera [®]	2011
Rilpivirine/				
Tenofovir				
Inhibiteurs de la protéase				
Indinavir		IDV	Crixivan [®]	1996
Ritonavir		RTV	Norvir [®]	1996
Saquinavir		SQV	Invirase [®]	1996
Nelfinavir		NFV	Viracept [®]	1998
Fosamprénavir		Fos APV	Telzir [®]	2004
Atazanavir		ATV	Reyataz [®]	2004
Lopinavir	/	LPV/ r	Kaletra [®]	2001
ritonavir				
Tipranavir		TPV	Aptivus [®]	2005
Darunavir		DRV	Prezista [®]	2008

Inhibiteurs d'entrée

Enfuvirtide	T20	Fuzeon [®]	2003
Maraviroc	MRV	Celsentri [®]	2008
Inhibiteurs d'intégrase			
Raltégravir	RAL	Isentress [®]	2008
Dolutegravir	DTG	Tivicay [®]	2014

3.6.4. Les nouvelles molécules antirétrovirales

Parmi les approches thérapeutiques innovantes figure le développement par BMS du 1^{er} inhibiteur d'attachement BMS-663068. Son métabolite actif, le composé BMS-626529, se lie au gp 120 virale et inhibe l'attachement du virus au récepteur principal CD4. Le CRF01_AE et le VIH-2 sont des résistants naturels à cette molécule(41).

Le ténofovirafamide (TAF), tenofovir de deuxième génération est une version améliorée du ténofoviridisoproxil (TDF) actuellement commercialisé. Le TAF permet de réduire de 90% le taux plasmatique du TDF et donc sans toxicité sans affecté son efficacité(42).

Cénicriviroc est un potentiel inhibiteur des corécepteursCCR5 et CCR2 et bloque ainsi l'entrée du VIH-1 dans les cellules cibles présentant ces récepteurs(43). L'albuvirtide modifie le récepteur cellulaire du virus et peut conjuguer ce dernier de façon irréversible(44).

3.6.5. Les stratégies de traitement antirétroviral

La mise en route précoce du traitement est associée à des avantages cliniques et à des avantages en termes de prévention de l'infection à VIH, car elle améliore la survie et diminue l'incidence de l'infection à VIH au niveau de la communauté. Le groupe d'élaboration des lignes directrices de 2013 recommande que les programmes nationaux de lutte contre le VIH fournissent un TAR à toute personne pour qui le diagnostic d'infection à VIH est confirmé et chez qui le nombre de CD4 est inférieur ou égal à 500 cellules/mm³, avec mise en route du traitement antirétroviral (TAR) en priorité chez les personnes présentant une infection à VIH sévère ou à un stade avancé ou un nombre de CD4 inférieur ou égal à 350 cellules/mm³. Il est également recommandé de commencer un TAR quel que soit le nombre de CD4 chez les personnes présentant une tuberculose active ou une co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) avec une pathologie hépatique sévère, chez toute femme vivant avec le VIH enceinte ou allaitant au sein, chez tout enfant âgé de moins de 5 ans vivant avec le VIH et chez toute personne vivant avec le VIH dans un couple séro-discordant(45).

Schémas thérapeutiques

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

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

Schémas de 1^{ère} ligne

(02) INTI+ (01) INNTI

Les régimes préférentiels de la première ligne

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

Les régimes alternatifs suivants sont possibles

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

L’OMS recommande de substituer la stavudine (d4T) par des INTI en raison de sa toxicité mitochondriale, sa neuropathie peripherique.

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

Les associations suivantes sont à proscrire :

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

Schémas de 2^{ème} ligne

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

En cas d'échec thérapeutique confirmé VIH-1 et -2 de la 1^{ère} ligne, le schéma préférentiel de deuxième ligne suivant est recommandé :

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

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

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

Schéma 1 ^{ère} ligne	Schéma 2 ^{ème} ligne	
	INTI	IP
(AZT ou d4T*) + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	3TC + ddi ou ABC + TDF ou TDF + 3TC ± (AZT)	+ LPV/r ou IDV/r ou ATV/r
TDF + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	AZT ou ddi + 3TC	ou SQV/r
ABC + (3TC ou FTC) + (EFV ou NVP)	ddi + 3TC ± (AZT) ou TDF + 3TC ± (AZT)	
(AZT ou d4T) + (3TC ou FTC) + (ABC ou TDF)	EFV ou NVP + ddi	

* Pour les malades traités encore par d4T : retirer progressivement cette molécule conformément au plan de retrait de 2004 (46).

Schémas de 3^{ème} ligne

Les patients en échec virologique de 2^{ème} ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotype de résistance.

Choix des combinaisons de molécules :

- Darunavir + Etravirine + Raltégravir
- Darunavir + Lamivudine + Raltégravir
- Etravirine + Lamivudine + Raltégravir

Les indications de traitement antirétroviral chez les enfants et nourrissons pour lesquels l'infection est confirmée sont en premier lieu l'initiation précoce du traitement ARV.

Nourrissons :

- Initier le traitement ARV chez tous les nourrissons infectés diagnostiqués dans la 1^{ère} année de vie quel que soit le taux de CD4 ou le stade clinique OMS.

Enfants :

- Initier le traitement ARV chez tous les enfants infectés âgés de moins de deux ans, quel que soit le taux de CD4 ou le stade clinique OMS.
- Initier le traitement ARV chez tous les enfants infectés âgés de 24 à 59 mois, avec un nombre de CD4 ≤ 750 cell/mm³, celui le plus bas quel que soit le stade clinique OMS.
- Initier le traitement ARV pour tous les enfants infectés âgés de 5 ans et plus avec un nombre de CD4 ≤ 350 cell/mm³ (comme chez l'adulte) quel que soit le stade clinique OMS.
- Initier le traitement ARV pour tous les enfants infectés avec un stade clinique 3 et 4 quel que soit le taux ou le nombre de CD4.
- Initier le traitement ARV pour tout enfant âgé de moins de 18 mois avec un diagnostic clinique présomptif d'infection à VIH.

Les principes du traitement antirétroviral de l'enfant sont identiques à ceux du traitement de l'adulte avec cependant quelques particularités :

- L'éducation thérapeutique de ceux qui ont la charge de l'enfant, garante de la bonne observance est primordiale.
- Les posologies doivent être ajustées en permanence en fonction de l'évolution pondérale des enfants.

- Il n'existe pas toujours de formes galéniques adaptées à l'usage pédiatrique. Les formes pédiatriques (sirops, suspensions) sont utilisées chez l'enfant de moins de 15 kg ; on préférera les comprimés pour l'enfant de plus de 15 kg(4).

3.6.6. Echecs thérapeutiques

L'échec thérapeutique regroupe différentes situations.

3.6.6.1. Echec clinique

Il se caractérise par la survenue de manifestations cliniques témoins de la progression de la maladie VIH (symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste ou rechute d'une infection préexistante, survenue de tumeurs)(47).

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

3.6.6.2. Echec immunologique

Il est défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois. Cette situation se rencontre plus volontiers chez les patients ayant initialement un taux de lymphocytes CD4 pré-thérapeutique bas, un âge plus avancé. Cet échec peut s'accompagner d'un succès ou d'un échec virologique(47).

3.6.6.3. Echec virologique

L'échec virologique constitue la situation la plus fréquemment rencontrée. Il est stricto sensu défini comme toute valeur détectable de la charge virale plasmatique, c'est-à-dire juste au-dessus du seuil de détection. Actuellement, un seuil à 50 copies/ml est le plus souvent utilisé et constitue l'objectif à atteindre pour toute intervention thérapeutique quelle que soit la situation thérapeutique : traitement initial ou traitements de ligne ultérieure(48).

Au Mali, l'échec virologique est caractérisé par une charge virale plasmatique supérieure à 1000 copies/ml après vérification de l'observance(4).

Il faut différencier l'échec virologique du « rebond virologique » qui est défini comme une charge virale détectable après une période d'indétectabilité (au moins 2 points consécutifs) ; celui-ci doit être distingué d'un « blip » de la charge virale (détection d'une charge virale plasmatique isolée comprise entre 50 et 1000 copies/ml sur un prélèvement avec un point suivant de charge virale, réalisé au plus tard un mois après < 50 copies/ml)(49).

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

- A une concentration de molécules antirétrovirales insuffisante, résultant soit d'un défaut d'observance, soit de posologies inadaptées, soit d'interactions médicamenteuses néfastes ;
- Au développement de la résistance vis-à-vis d'une ou de plusieurs molécules antirétrovirales(50).

3.6.6.3.1. Observance

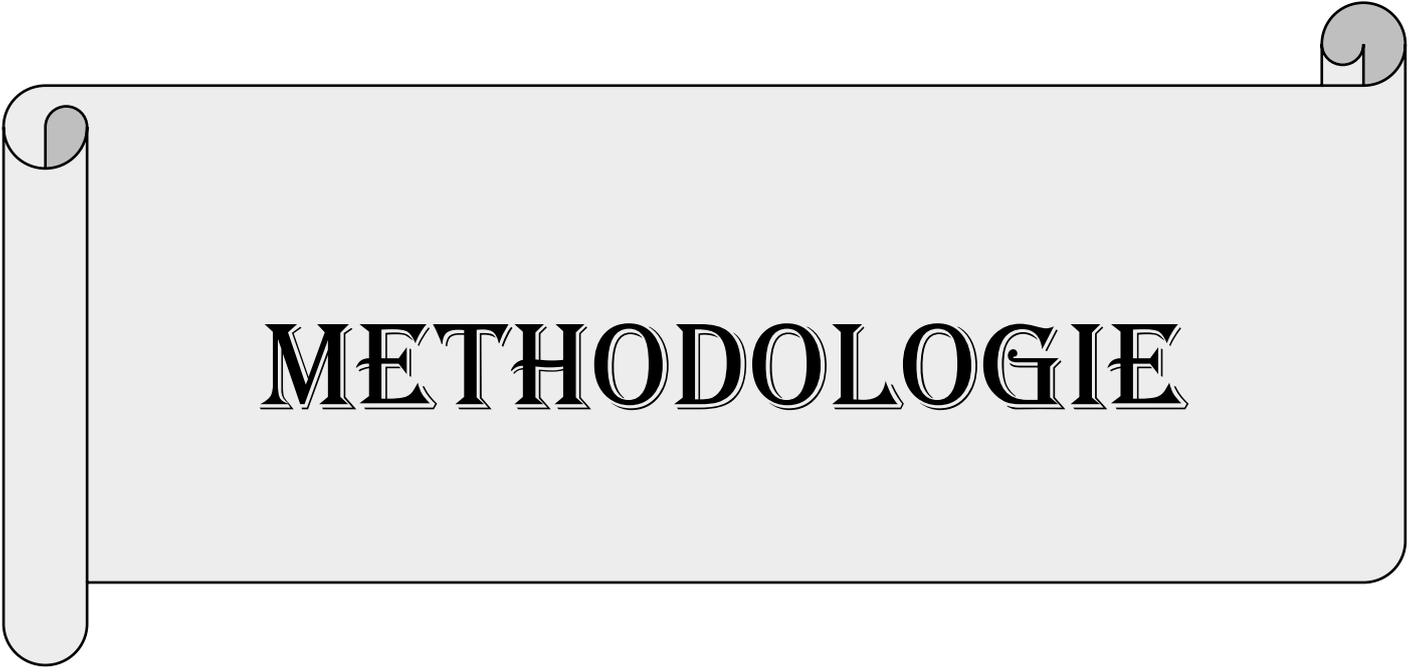
Compte tenu de la puissance antirétrovirale des traitements actuellement utilisés en initiation, l'absence de réduction de la charge virale d'au moins $1 \log_{10}$, 1 mois après l'initiation du traitement, ou une charge virale toujours > 200 copies/ml à 6 mois rendent presque toujours compte d'une observance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

3.6.6.3.2. Résistance aux ARV

La résistance est due à la présence de mutations sur le génome viral qui réduisent la sensibilité du virus par rapport à celle observée chez un virus sauvage.

Dans leurs quêtes de survie, les virus développent des mécanismes pour survivre malgré une concentration plasmatique d'ARV. La résistance aux antirétroviraux est la sélection de variant portant des mutations sur les différents gènes ciblés par les traitements.

Les mécanismes de résistance diffèrent d'une classe thérapeutique à une autre (51,52).



METHODOLOGIE

4. Méthodologie

4.1. Cadre et Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée au Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la tuberculose « CEREF0/SEREF0 » et au centre hospitalier universitaire Gabriel TOURE.

4.1.1. Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la tuberculose « CEREF0/SEREF0 »

SEREF0 qui signifie Témoignage en langue « Bambara » a été attribué au centre pour lutter contre la stigmatisation faite avec personnes vivants avec le VIH/SIDA. Il est une entité du Centre International d'Excellence en Recherche (ICER), de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB). Il est composé de plusieurs unités de recherche qui s'articule autour de :

- Le MRTC (Malaria Research and Training Center),
- Entomologie,
- Le Centre de Recherche et de Formation sur le VIH et la tuberculose (CEREF0/SEREF0).

4.1.1.1. Historique

Le Programme SEREF0 (Centre de Recherche et Formation /CEREF0) est une initiative de recherche biomédicale qui a débuté 2003. Il s'agit d'une collaboration entre les instituts nationaux de la santé aux Etats Unis d'Amérique (NIH-NIAID) et l'Université de Bamako, Mali.

Il est logé au sein de la Faculté de Médecin de pharmacie et d'odontostomatologie.

4.1.1.2. Missions

La mission du projet SEREF0 est de mener des activités de recherches pointues et durables afin d'améliorer la santé de la communauté malienne et internationale en :

- ❖ Conduisant la recherche durable en clinique et en biologie sur les maladies bactériennes et virales avec un accent particulier sur l'immunologie et la biologie moléculaire du VIH, et de *Mycobacterium tuberculosis* et leurs interactions ;
- ❖ Développant et soutenant des programmes de formation et tutorat pour les chercheurs débutants ;
- ❖ Favorisant d'autres collaborations scientifiques sur le plan national et international,
- ❖ Fournissant l'appui scientifique aux établissements maliens de recherche en santé publique ;

- ❖ Créant et soutenant une équipe de jeunes chercheurs au SEREFO capables de postuler pour des fonds Nationaux et internationaux de recherche.

4.1.1.3. Infrastructures et équipements

Le SEREFO est doté d'un volet laboratoire s'appuyant sur 3 principaux laboratoires et d'un volet clinique s'appuyant sur les services de pneumologie et de maladies infectieuses du centre hospitalier universitaire du Point « G ».

Le laboratoire d'Immunologie

Le laboratoire d'Immunologie est un laboratoire de dernière génération qui soutient des études complexes visant à mieux comprendre le système immunitaire de l'homme et la pathogénie de la maladie.

Ce laboratoire dispose des équipements modernes pour mesurer les taux de CD4, la charge virale du VIH, et les paramètres hématologiques.

En plus de ceux-ci, les cytophotomètres de flux sophistiqués nous permettent d'initier des tests immunologiques complexes.

Laboratoire de Tuberculose

Le laboratoire de tuberculose de SEREFO est composé d'un laboratoire de Mycobactériologie de niveau de sécurité 3 (BSL3) construit sur des critères du NIH permettant de manipuler en toute sécurité les agents bactériologiques et virologiques infectieux. En 2006, le BSL3 a reçu la certification de l'OMS, représentant le premier laboratoire BSL3 certifié au Mali

En plus du BSL3, nous disposons d'un laboratoire de biologie moléculaire doté de plusieurs appareils de PCR permettant de faire le génotypage des mycobactéries grâce au Spolygotypage.

Laboratoire d'épidémiologie moléculaire du VIH

La charge virale et le test génotypique de résistance du VIH aux ARV sont effectués par l'unité d'épidémiologie moléculaire du VIH.

4.1.2. Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré

Notre étude a été réalisée au laboratoire d'analyses biomédicales du CHU Gabriel TOURE. Le CHU Gabriel TOURE est situé sur la Rue VAN VOLLENHOVEN en commune III de la capitale Malienne (Bamako). Il est bâti sur une superficie de 3,1 hectares. En 1959, l'ancien Dispensaire Central de Bamako a été érigé en hôpital. Il sera baptisé «Hôpital Gabriel

TOURE» en hommage au sacrifice d'un jeune Soudanais stagiaire en 4ème année de médecine de Dakar (Sénégal). Il était venu faire son stage de vacances au dispensaire central de Bamako. Cela a coïncidé avec une épidémie de peste au Soudan Français. Le jeune étudiant en médecine fut des actions sacerdotales pour sauver les victimes. Il contracta lui-même la peste lors de cette épidémie et mourut en 1934.

C'est l'ancienne pharmacie de l'hôpital qui a été réaménagée en laboratoire de biologie médicale lui-même faisant partie du département médico-technique.

4.2. Type et Période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée de Juillet à Septembre 2015

4.3. Population d'étude

L'étude concernait les patients enfants et adultes recrutés lors des dépistages de routine du VIH au laboratoire d'analyse biomédicale du CHU Gabriel TOURE et les échantillons des études précédentes conservées dans les bio-banques de SEREFO.

Nous avons calculé la taille de notre échantillon à partir du nombre de patients ayant consulté au CHU Gabriel Touré en 2015 (136250 consultations tous services confondus). En appliquant la formule de Schwartz, nous avons eu une taille supérieure ou égale à 93 échantillons.

4.4. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude :

- Tous les patients âgés de plus de 18 mois se présentant au Laboratoire du CHU Gabriel TOURE pour le dépistage du VIH consentant à participer à notre étude,
- Les échantillons des patients infectés par le VIH-2 ou VIH-1+2 disponibles dans les bio-banques dans le cadre des anciennes études.

4.5. Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude :

- les patients pour lesquels la ponction veineuse était difficile,
- patients pour lesquels nous n'avons pas obtenu d'échantillon en quantité,
- Toutes personnes n'ayant pas consentis à participer à cette étude,

4.6. Les tests utilisés dans l'étude

4.6.1. L'algorithme de dépistage utilisé

Pour les 115 échantillons collectés en prospectif ont été testés avec OnSite HIV1/2 Ab Plus Combo Rapid Test et confirmés par l'Immunocomb II BiSpot. Tandis que les échantillons (47) des bio-banques avaient été testés avec le Determine HIV1/2 et l'immunocomb II BiSpot.

Pour cette étude nous avons choisi de comparer les tests utilisés à l'immunocomb II Bispot. Celui-ci a une sensibilité de 100% et une spécificité de 99.4% (53).

4.6.2. TriDot HIV

Ce test est utilisé pour tous les échantillons. Ces échantillons avaient déjà été testés par un algorithme de 2 tests rapide du VIH comprenant Determine HIV1/2 ou OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test associé à l'immunocomb II Bispot.

4.7. Techniques utilisées

4.7.1. Test HIV TRI-DOT

4.7.1.1. Description du Kit

Le test HIV-TRI-DOT est un test immunologique visuel, rapide, sensible et précis pour la détection différentielle de l'anticorps (IgG) du VIH-1 et VIH-2 dans le sérum ou le plasma humain en utilisant les antigènes VIH-1 et VIH-2 immobilisés sur une membrane immunofiltrante (Test validé par l'OMS).

Composition	Contenu	Préparation
Dispositif du test HIV TRI-DOT	Emballés individuellement. Dispositif à membrane avec 1 point de contrôle & 2 points tests, un pour HIV-1 et HIV-2	Ouvrir le Sachet avant usage
Solution tampon	Tampon contenant du BSA et l'azote de Sodium	Prêt à l'usage
Conjugué du Protéine A	Conjugué de la protéine A en forme liquide contenant de l'azote de sodium	Prêt à l'usage
Contrôle Négatif (Disponible à la demande)	Contrôle testé négatif à HBsAg, HCV, HIV-1 & HIV-2 et contient de l'azote de sodium	Prêt à l'usage
Contrôle positif (disponible à la demande)	Contrôle testé positif à l'anticorps anti-HIV-1 & anti-HIV-2 et contient de l'azote de sodium	Prêt à l'usage
Pipettes	Longue pipettes en plastique fourni	

	pour l'addition des échantillons	
--	----------------------------------	--

Le test est disponible en pack de 10, 50 et 100 tests a conservé entre 2-8°C.

4.7.1.2.Principe du test

Les antigènes du VIH sont immobilisés sur un support poreux. L'échantillon et les réactifs passent à travers la membrane et sont absorbés dans l'absorbant sous-jacent. Comme l'échantillon du patient passe à travers la membrane, l'anticorps anti-HIV, s'ils sont présents, se lie aux antigènes immobilisés. Le conjugué se lie à la portion Fc de l'anticorps anti-HIV pour donner des points rosacés sur fond blanc.

NB : La sensibilité et la spécificité du test HIV TRI-DOT est respectivement de 99,50% et de 99,99%.

4.7.2. Immunocomb II HIV1/2 BiSpot

Le test utilisé était Immunocomb II® VIH-1/2 Bis pot (Test Validé par l'OMS). Sa sensibilité et sa spécificité est respectivement de 100% et 99,50%.

Matériels :

- Pipette de précision avec embout à usage unique pour la distribution de 50µl.
- Ciseaux
- Chronomètre de laboratoire ou montre

Principe :

La trousse IMMUNOCOMBII® VIH-1 et VIH-2 Bispot est un test immuno-enzymatique indirect en phase solide (EIA). La phase solide est un peigne de 12 dents, chaque dent étant sensibilisée à sa surface de trois points ou spots de réaction :

- Spot supérieur, anticorps de chèvre anti-immunoglobulines humaines servant de contrôle interne ;
- Spot médian, peptides synthétiques VIH-2 (gP 36);
- Spot inférieur, peptides synthétiques VIH-1 (gP 41 et gP120).

Tous les réactifs nécessaires à la réalisation du test sont prêts à l'emploi et pré-distribués dans le bac de développement qui est divisé en 6 compartiments (A-F) de 12 puits chacun, chaque compartiment correspondant à un réactif et à une étape du test.

Mode opératoire :

Avant d'entamer la distribution des sérums il est important de :

1. Equilibrer réactifs et échantillons à tester à la température ambiante et exécuter le test à la température ambiante.
2. Distribuer 50µl de chaque échantillon et contrôle dans les puits du compartiment A du bac de développement et homogénéiser ; jeter l'embout un conteneur de déchets contaminés.
3. Insérer le peigne dans le compartiment A et procéder comme indiqué dans ce tableau :

Tableau V : Résumé du mode opératoire

Etape	Compartiment	Opération
Réaction antigèneanticorps	A	Homogénéiser, incuber 10mn ;absorber
Lavage	B	Agiter ; incuber 2 mn ; absorber
Conjugué	C	Homogénéiser ; incuber 10mn ; absorber
Conjugué	D	Agiter ; incuber 2 mn ; Absorber
Lavage	E	Agiter ; incuber 2 mn ; Absorber
Révélation	F	Homogénéiser ; incuber 10mn
Réaction d'arrêt	E	Incuber 1mn ; sécher à l'air.

Résultats et validation :

Pour confirmer le bon fonctionnement du test et valider les résultats les conditions suivantes doivent être remplies :

Le contrôle positif doit présenter trois spots sur la dent.

Le contrôle négatif doit présenter uniquement le spot supérieur ou spot de contrôle interne.

Tout échantillon testé doit présenter le spot de contrôle interne confirmant un dépôt correct de l'échantillon.

Si une de ces conditions n'est pas remplie, les résultats ne peuvent être validés. Dans ce cas, échantillons et contrôle doivent être testés de nouveau.

Lecture des résultats :

Lorsqu'une dent affiche uniquement le spot supérieur de contrôle interne, l'échantillon correspondant n'est pas réactif pour les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Un spot médian circulaire et uniformément coloré, indique la présence d'anticorps anti-VIH-2. Un spot

inférieur, circulaire et uniformément coloré, indique la présence d'anticorps anti-VIH-1. Certains échantillons contenant des concentrations élevées en anticorps anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 peuvent occasionner des réactions croisées en affichant un spot secondaire faible associé à un spot principal plus intense correspondant à l'antigène homologue. Tout résultat indiquant la présence d'anticorps anti-VIH-1 ou anti-VIH-2 doit être confirmé par un test de confirmation.

4.7.3. OnSite HIV ½ Ab plus Combo Rapid Test

4.7.3.1. Description du test

OnSite HIV ½ Ab plus est un test rapide immuno-chromatique pour la détection des anticorps VIH-1 et VIH-2 dans le sang, le plasma ou le sérum humain. Elle a une sensibilité et une spécificité de 100%. Le kit pouvant être conservé entre 2-30°C est constitué de :

- Une cassette emballée individuellement,
- Des tubes capillaires,
- Une solution de dilution des échantillons,

4.7.3.2. Principe du test

- Enlever la cassette de son emballage et déposer sur une surface plane,
- Mettre dans le puit « S » 20µl de l'échantillon à analyser et deux gouttes du diluant ensuite,
- Attendre 15min pour obtenir le résultat (trait rouge sur un fond blanc),

4.7.3.3. Interprétation :

- Résultat négatif : apparition d'un trait « C »,
- Résultat Positif : Apparition de trait « 1 » pour le VIH-1 et « 2 » pour le VIH-2 et les deux pour une double infections en plus du trait « C »,
- Résultat invalide : est invalide tout résultat qui apparait sans que le trait « C » n'apparait,

4.7.4. Détermine HIV1/2 (Abbott, division diagnostic, France)

4.7.4.1. Principe

Principe de la méthode Abbott Détermine est un test immuno-chromatographique pour la détection qualitative des anticorps anti-VIH 1/2. L'échantillon est déposé sur la zone de dépôt de l'échantillon. Comme l'échantillon migre jusqu'à la zone du conjugué, il se reconstitue et se mélange avec le conjugué colloïde de sélénium –antigène. Ce mélange continue de migrer sur la phase solide jusqu'aux antigènes recombinants immobilisés et aux peptides synthétiques au niveau de la fenêtre – patient.

Si les anticorps anti-VIH 1/2 sont présent dans l'échantillon, ils se lient à l'antigène du conjugué antigène- colloïde de sélénium et à l'antigène de la fenêtre – patient en formant une ligne rouge. Si les anticorps anti- VIH 1/2 sont absents, le conjugué antigène – colloïde desélénium traverse la fenêtre patient sans donner de ligne rouge. La barre de contrôle de la procédure est incluse dans ce système de test afin d'assurer la validité du test.

4.7.4.2. Interprétation

Validation : contrôle de qualité

Le contrôle de la procédure annotée (control) est inclus dans le système afin d'assurer la validité du test. Si la barre de contrôle ne vire pas au rouge à la fin du test, le résultat n'est pas valide et l'échantillon doit être ré- analysé.

Résultats positif : Deux barres

Les barres rouges apparaissent dans la fenêtre – contrôle et la fenêtre patient (control et patient) sur la bandelette. Toute couleur rouge visible dans la fenêtre patient doit être interprétée comme résultat positif.

Négatif : Une barre

Une barre rouge apparaît dans la fenêtre contrôle (annotée « control ») la barre rouge de la fenêtre patient (annotée patient) n'apparaissant pas la bandelette.

Le résultat est non valide si la barre rouge n'apparaît dans la fenêtre contrôle. Ce résultat est aussi non valide si une barre rouge apparaît dans la fenêtre patient pas dans celle de la fenêtre contrôle.

Le test doit être recommencé si le problème persiste, contacter le « service clients Abbott »

Remarque

Le résultat du test est positif même si la barre « patient » est plus claire ou plus foncée que la barre contrôle

Limite des tests :

Le test Détermine HIV1/2 est destiné à détecter les anticorps anti VIH-1 et VIH-2 dans le sérum, le plasma et le sang total humains. D'autres liquides biologiques risquent de fournir desrésultats imprécis. L'intensité de la barre patiente n'est pas nécessairement corrélée avec le titre de l'anticorps se trouvant dans l'échantillon. Un résultat négatif par Détermine VIH 1/2 n'exclut pas la possibilité d'une infection par le VIH. Un résultat faussement négatif peut être obtenu dans les circonstances suivantes :

- Faibles taux d'anticorps (début de séroconversion) en dessous de la limite de détection du test.
- Infection par un variant du virus moins facilement détectable par la configuration des tests Determine VIH 1/2.
- Patient présentant des anticorps anti- VIH qui ne réagissent pas avec les antigènes spécifiques utilisés dans la configuration du test.
- Condition de traitement de l'échantillon provoquant une perte de polyvalence de l'anticorps anti- VIH.

Pour ces différentes raisons, il faut prendre des précautions lors de l'interprétation des résultats négatifs. D'autres données cliniques (par exemple symptômes ou facteurs de risque) devront être utilisées en association avec le test.

Des résultats positifs devront être ré-analysés en utilisant une autre méthode et les résultats devront être évalués à la lumière clinique globale avant d'établir un diagnostic.

Des échantillons de sang total ou de plasma contenant des anticoagulants autre que l'EDTA peuvent donner des résultats incorrects.

4.8. Définition des variables (54)

4.8.1. La sensibilité

La sensibilité se définit comme la probabilité d'avoir un test positif quand on est malade. C'est la capacité d'un test évalué à détecter correctement les échantillons contenant le VIH.

$$Se = (Vp / (Vp + Fn)) * 100$$

4.8.2. La spécificité

La spécificité se définit comme la Probabilité d'avoir un test négatif quand on n'est pas malade. C'est la capacité d'un test évalué à détecter correctement les échantillons ne contenant pas le VIH.

$$Sp = (Vn / (Vn + Fp)) * 100$$

4.8.3. La valeur prédictive négative

Lors du dépistage du VIH, la probabilité, lorsqu'un test est non réactif, qu'un échantillon ne contient effectivement pas d'anticorps anti-VIH.

$$VPN = (Vn / (Vn + Fn)) * 100$$

4.8.4. La Valeur prédictive positive

Lors du dépistage du VIH, la probabilité, lorsqu'un test est réactif, qu'un échantillon contient réellement des anticorps anti-VIH.

$$VPP = (Vp / (Vp + Fp)) * 100$$

4.8.5. Efficacité ou exactitude du diagnostic

Aptitude globale à identifier avec exactitude tous les positifs et tous les négatifs (absence de faux positifs et de faux négatifs). Elle est égale à $((V_p+V_n)/n)*100$. n= Nombre total d'échantillon analysé.

4.8.6. Kappa de Cohen

Le Kappa de Cohen est un coefficient destiné à mesurer l'accord entre deux variables qualitatives ayant les mêmes modalités(55).

Barème d'interprétation

□ 0	Grand Désaccord
0.00-0.20	Accord très faible
0.20-0.40	Accord faible
0.40-0.60	Accord moyen
0.60-0.80	Accord satisfaisant
0.80-1.00	Accord excellent

4.9. Collecte et analyse des données

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Excel et analysé grâce à Epi info version

Les tableaux et les figures ont été représentés

Le coefficient de Kappa de Cohen a été calculé

4.10. Considérations éthiques

Les données provenant des études de SEREFO ont été utilisées. Pour les patients du CHU Gabriel Touré ont accepté par consentement verbal. Apres une information, une garantie de l'anonymat et de la confidentialité de leur donnée.



RESULTATS

5. Résultats

Cette étude nous a permis d'inclure en prospectif 115 patients répondant aux critères d'inclusions lors des dépistages de routine au CHU Gabriel TOURE de Bamako et 57 échantillons tirés de façon aléatoire dans les bio-banques de SEREFO (47 positifs au VIH-2 et 10 négatifs).

5.1. Technique et test utilisé

Les 115 patients inclus en prospectif ont été testés par OnSite HIV ½ Ab Combo Plus Rapid Test (nouveau test utilisé au laboratoire pour le dépistage) et répété par Immunocomb II BiSpot. Tandis que les échantillons issus des bio-banques ont été testés par le Determine HIV 1/2 et répété par l'Immunocomb II BiSpot. Tous les échantillons de notre étude ont été testés par le test HIV TRI-DOT.

5.2. Prévalence du VIH

Tableau VI : Prévalence du VIH au CHU Gabriel Touré de Juillet à Septembre 2015

Statut sérologique	Effectif (N=115)	Fréquence (%)
Positif	27	23,48
Négatif	88	76,52
Total	115	100,00

La prévalence du VIH au CHU Gabriel Touré dans notre étude était de 23,48%. Le VIH-1 était le plus représenté avec 99,13%.

5.3. Répartition de la population en fonction du sexe

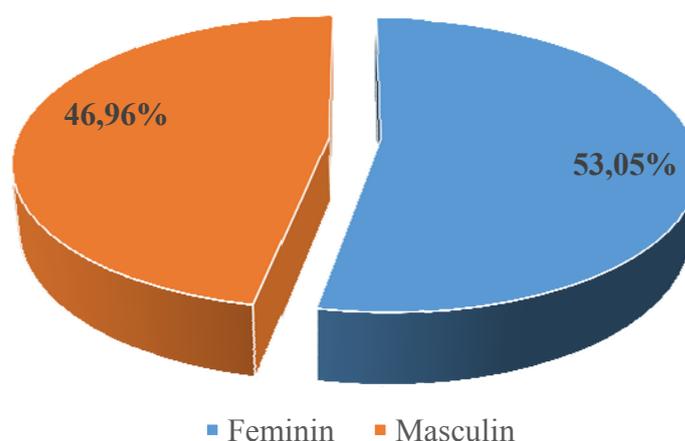


Figure 10 : Répartition de la population d'étude en fonction du sexe

Le sexe féminin était le plus représenté avec 53,05%. Le sexe ratio est 0,88 en faveur des femmes.

5.4.Répartition de la population d'étude selon l'âge

Tableau VII : répartition de la population d'étude selon l'âge

AGE (Ans)	Effectif (N=115)	Fréquence (%)
0*-4	4	3,48
5-9	2	1,74
10-14	9	7,83
15-19	13	11,30
20-24	14	12,17
25-29	17	14,78
30-34	15	13,04
35-39	16	13,91
40-44	6	5,22
45-49	7	6,09
50-Plus	12	10,43
Total	115	100,00

* 0= aux enfants âgés de 18 mois

La tranche d'âge 25 à 29 ans était la plus représentée avec 14,78%. Suivie de la tranche 35 à 39 avec 13,91% et de la tranche 30 à 39 avec 13,04%. Tous nos patients avaient un âge compris entre 2 et 61 ans.

La moyenne de l'âge des patients inclus était de 29,48±13,38 ans.

5.5. Evaluation de la performance du test HIV TRI-DOT par rapport à l'algorithme utilisé

5.5.1. Performance du test HIV TRI-DOT pour la détection de l'anticorps du VIH-1 et VIH-2

Tableau VIII : Répartition de la population selon les résultats aux tests Immunocomb II BiSpot et HIV TRI-DOT

Statut VIH	Immunocomb II Bispot % (n)	HIV TRI-DOT % (n)	P Value
N=172			
Positif	43,02 (74)	39,53 (68)	0,696
Négatif	56,97 (98)	58,13 (100)	0,892
Indéterminé	00,00 (0)	2,32 (4)	
Total	100	100	

Avec le test Immunocomb II Bispot nous avons eu 43,02% (74) de positif, 56,97% (98) de négatif. Par contre avec le test HIV TRI-DOT, nous avons eu 39,53% (68) de positif, 58,13% (100) de négatif et 2,32% (4) de résultat indéterminé.

🚦 Performance du test HIV TRI-DOT comparé à Immunocomb II BiSpot pour la détection du VIH-1 et 2

Tableau IX : Performance de HIV TRI-DOT par rapport au test ImmunoComb II BiSpot

Paramètres	HIV TRI-DOT	Intervalle de Confiance 95%
Sensibilité (%)	97,14	90,17-99,21
Spécificité (%)	100	96,23-100
Valeur Prédictive Positive (%)	100	94,65-100
Valeur Prédictive Négative (%)	98,00	93,00-99,45
Exactitude du diagnostic (%)	98,81	95,76-99,67
Kappa de Cohen	0,9754	0,82-1.13

La sensibilité du test HIV TRI-DOT était de 97,14% (68/70) avec une spécificité de 100% (98/98). La valeur prédictive positive était de 100% (68/68) tandis que la valeur prédictive négative était de 98,00% (98/100). L'exactitude du diagnostic est 98,73% (166/168) et le coefficient Kappa de Cohen= 0,9754.

5.5.2. Performance du test HIV TRI-DOT pour la détection de l'anticorps du VIH-1

Tableau X : Répartition de la population prospectée en fonction des résultats aux tests ImmunoComb II BiSpot et HIV TRI-DOT

Statut VIH-1 N=114	Immunocomb II Bispot % (n)	HIV TRI-DOT % (n)	P Value
Positif	22,80 (26)	22,80 (26)	1,000
Négatif	77,20 (88)	77,20 (88)	1,000
Indéterminé	00,00 (0)	00,00 (0)	
Total	100	100	

Le test Immunocomb II Bispot nous a donné Il n'y a pas eu de résultat discordant entre les deux tests.

✚ Performance du test HIV TRI-DOT comparé à Immunocomb II BiSpot pour la détection du VIH-1

Tableau XI : Performance du test HIV TRI-DOT par rapport au test ImmunoComb II BiSpot pour la détection du VIH-1

Paramètres	HIV TRI-DOT	Intervalle de Confiance 95%
Sensibilité (%)	100	87,13-100
Spécificité (%)	100	95,31-100
Valeur Prédictive Positive (%)	100	87,13-100
Valeur Prédictive Négative (%)	100	95,31-100
Exactitude du diagnostic(%)	100	96,44-100
Kappa de Cohen	1	0.8164-1.184

La sensibilité et la spécificité du test HIV TRI-DOT de 100% (avec respectivement 26/26 et 88/88) pour la détection de l'anticorps anti-VIH-1. Les valeurs prédictives positive et négative étaient de 100% chacune. L'exactitude du diagnostic est 100%(114/114) et le coefficient Kappa de Cohen= 1.

5.5.3. Performance du test HIV TRI-DOT pour la détection de l'anticorps du VIH-2

Tableau XII : Répartition des échantillons du bio-banque en fonction des résultats aux tests ImmunoComb II BiSpot et HIV TRI-DOT

Statut VIH-2 N=57*	Immunocomb II Bispot % (n)	HIV TRI-DOT % (n)	P Value
Positif	82,24 (47)	70,17 (40)	0,151
Négatif	17,54 (10)	21,05 (12)	0,816
Indéterminé	00,00	7,01 (4)	
Total	100	100	

* 1 échantillon VIH-2 avec l'Immunocomb II Bispot s'est révélé être une double infection avec HIV TRI-DOT soit 1,75%.

Le test Immunocomb II Bispot nous a donné 82,24% (47) de résultat positif, 17,54% (10) de résultat négatif. Tandis que le test HIV TRI-DOT nous a donné 70,17% (40) de positif, 21,05% (12) de négatif et 7,01% (4) ont été indéterminé.

Performance du test HIV TRI-DOT comparé à Immunocomb II BiSpot pour la détection du VIH-2

Tableau XIII : Performance du test HIV TRI-DOT par rapport au test ImmunoComb II BiSpot pour la détection du VIH-2

Paramètres	HIV TRI-DOT	Intervalle de Confiance 95%
Sensibilité (%)	95,24	84,21-98,68
Spécificité (%)	100	72,25-100
Valeur Prédictive Positive (%)	100	91,24-100
Valeur Prédictive Négative (%)	83,33	55,20-95,30
Exactitude du diagnostic (%)	96,15	87,02-98,94
Kappa de Cohen	0,885	0,615-1,155

La sensibilité du test HIV TRI-DOT était de 95,24% (40/42) avec une spécificité de 100% (10/10) pour la détection anticorps anti-VIH-2. La valeur prédictive positive était de 100% (40/40) tandis que la valeur prédictive négative était de 83,33% (10/12). L'exactitude du diagnostic est 96,15% (50/52) et le coefficient Kappa de Cohen= 0.885.

5.6. Evaluation de la performance du test OnSite par rapport à l'algorithme utilisé

5.6.1. Performance du test OnSite pour la détection de l'anticorps anti-VIH-1 et 2

Tableau XIV : Répartition prospectée en fonction des résultats aux tests OnSite HIV ½ Ab Combo Plus Rapid et ImmunoComb II BiSpot

Statut VIH N=115	Immunocomb II Bispot % (n)	OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test % (n)	P Value
Positif	23,47 (27)	23,47 (27)	1,000
Négatif	76,52 (88)	76,52 (88)	1,000
Indéterminé	00,00	00,00	
Total	100	100	

Pour le test Immunocomb II Bispotet OnSite HIV ½ Ab Combo Plus Rapid Test, nous avons eu 23,47% (27) de positif et 76,52% (88) de négatif. Il n'y a pas eu de résultat discordant entre les deux tests.

📊 Performance du test OnSite comparé à Immunocomb II BiSpot pour la détection du VIH-1 et 2

Tableau XV : Performance du test OnSite par rapport au test ImmunoComb II BiSpot

Paramètres	OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test	Intervalle de Confiance 95%
Sensibilité (%)	100	87,54-100
Spécificité (%)	100	95,82-100
Valeur Prédictive Positive (%)	100	87,54-100
Valeur Prédictive Négative (%)	100	95,82-100
Exactitude du diagnostic (%)	100	96,77-100
Kappa de Cohen	1	0,8172-1,183

La sensibilité et la spécificité du test OnSite HIV ½ Ab Combo Plus Rapid était chacune de 100% (avec respectivement 27/27 et 88/88) pour la détection de l'anticorps anti-VIH. Les valeurs prédictives positive et négative étaient de 100% chacune. L'exactitude du diagnostic est 100% (115/115) et le coefficient Kappa de Cohen= 1.

5.6.2. Performance du test OnSite pour la détection de l'anticorps anti-VIH-1

Tableau XVI : Répartition de la population prospectée en fonction des résultats aux tests OnSite et ImmunoComb II BiSpot

Statut VIH-1 N=114	Immunocomb II Bispot % (n)	OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test % (n)	P Value
Positif	22,80 (26)	22,80 (26)	1,000
Négatif	77,20 (88)	77,20 (88)	1,000
Indéterminé	00,00	00,00	
Total	100	100	

Pour le test Immunocomb II Bispot et OnSite HIV ½ Ab Combo Plus Rapid Test, nous avons obtenu 22,60% de test positif et 77,20% de test négatif. Il n'y a pas eu de résultat discordant entre les deux tests.

Performance du test OnSite comparé à Immunocomb II BiSpot pour la détection du VIH-1

Tableau XVII : Performance du test OnSite par rapport au test ImmunoComb II BiSpot pour la détection du VIH-1

Paramètres	OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test	Intervalle de Confiance 95%
Sensibilité (%)	100	87,13-100
Spécificité (%)	100	95,31-100
Valeur Prédictive Positive (%)	100	87,13-100
Valeur Prédictive Négative (%)	100	95,31-100
Exactitude du diagnostic (%)	100	96,44-100
Kappa de Cohen	1	0,8164-1,184

La sensibilité et la spécificité du test OnSite HIV ½ Ab Combo Plus Rapid étaient chacune de 100% (avec respectivement 26/26 et 88/88) pour la détection de l'anticorps anti-VIH-1. Les valeurs prédictives positive et négative étaient de 100% chacune. L'exactitude du diagnostic est 100% (114/114) et le coefficient Kappa de Cohen= 1.



**COMMENTAIRES &
DISCUSSION**

6. Commentaires et discussion

L'étude a concerné 172 échantillons prélevés chez les patients vus en consultation dans les structures publiques de prise en charge du VIH et de CHU Gabriel Touré. 115 échantillons ont été testés par une combinaison de trois tests rapides (OnSite HIV1/2 Ab Plus Combo Rapid Test, ImmunoComb II BiSpot, et HIV TRI-DOT). Cinquante-sept (57) échantillons obtenus par tirage aléatoire dans les bio-banques de SEREFO avaient été testés par Determine™ et ImmunoComb II BiSpot, nous les avons testés de nouveau avec HIV TRI-DOT.

6.1.Aspects sociodémographiques

Le sexe féminin était le plus représenté avec 53,05%. Le sexe ratio était de 0,88 en faveur du sexe féminin. Ces résultats sont similaires à ceux de TRAORE D. et de COULIBALY S. qui avaient trouvé respectivement 56,2% au service de maladies infectieuses du CHU du Point G à Bamako en 2014(56) et 67% à l'INRSP de Bamako au Mali en 2006 (57) du sexe féminin et confirme ainsi la tendance féminine du VIH (OMS).

Les sujets inclus étaient âgés de 2 à 61 ans. La tranche d'âge la plus représentée a été les 25-39 ans avec 41,73%. Ce résultat est comparable à celui de DIAWARA A. et TOURE N. qui ont trouvé respectivement 35,5% pour la tranche d'âge 26 à 33 ans à Bamako au Mali en 2007 (58) et 29,3% pour la tranche d'âge de 30 à 39 ans au CHU Gabriel Touré de Bamako au Mali en 2008 (59).

6.2.La séroprévalence du VIH

Nous avons trouvé une prévalence globale de 23,48%. Cette prévalence est supérieure à celle trouvée par TRAORE H. au Mali, qui trouve une prévalence de (2%) au Centre National de Transfusion Sanguine de Bamako chez les donneurs de sang en 2014(60) et inférieure à celle trouvée par COULIBALY S. (44%) à l'INRSP en 2006 sur 100 échantillons(57).

Le VIH-1 était le plus représenté avec 99,13% de notre population d'étude. Ce résultat est supérieur à celui trouvé par TRAORE D. et DIAWARA A. qui était respectivement de 93,3% au service de maladies infectieuses du CHU du Point G à Bamako au Mali en 2014 (56) et de 88,7% à Bamako au Mali en 2007 (58).

6.3.Paramètres d'appréciations des tests

6.3.1. HIV TRI-DOT

6.3.1.1.Pour la détection de l'anticorps VIH-1 et VIH-2

La sensibilité du test HIV TRI-DOT comparé au test ImmunoComb II Bispot était 97,14%. Cette sensibilité est inférieure à celle trouvée par Sudha T et Al. (99,5%) en Inde en 2005 et

Kannagai R. et Al. (99,5%) en Inde en 2000(61,62). Cette valeur est également inférieure à la norme de l'OMS qui est de 99%(54). Par contre elle est supérieure à celle obtenue par Mirawell test unique VIH (94%) trouvé par Coulibaly S. sur sang total à l'INRSP de Bamako en 2006 (57).

Nous avons trouvé une spécificité de 100% dans notre étude. Cette valeur est similaire à celle trouvée par Sudha T. et Al. (99,99%) comparé au test ELISA de 4^{ème} génération et à celle de Kannagai R. et Al. (99,99%) en Inde en 2000(61,62). Cette valeur est comparable à la norme de l'OMS qui est de 99%(54).

Nous avons eu 4 échantillons VIH-2 indéterminés avec HIV TRI-DOT soit 2,32%.

6.3.1.2. Pour la détection de l'anticorps VIH-1

TriDot s'est révélé être sensible à 100% dans notre étude. Ce résultat est comparable à celle de Kannagai R. et Al. (99,5%) en Inde en 2000(61), et à la norme de l'OMS (99%)(54).

Sa spécificité était de 100% ce résultat est comparable à celle de Kannagai R. et Al. (99,5%)(61), et est supérieure à la norme de l'OMS (99%)(54).

6.3.1.3. Pour la détection de l'anticorps VIH-2

Dans notre étude, TriDot a révélé une sensibilité de 95,24% dans la détection des anticorps anti-VIH-2. Ces résultats sont inférieurs à celle de Gautheret-Dejean A. et Al. qui ont obtenu 98% de sensibilité pour l'ImmunoComb II BiSpot pour la détection du VIH-2 dans leur étude à Paris en 2015 (63).

La spécificité de TriDot était de 100%. Ces résultats sont comparables à celle obtenue par Gautheret-Dejean A. et Al. qui ont obtenu 98% de sensibilité pour l'ImmunoComb II BiSpot pour la détection du VIH-2 dans leur étude à Paris en 2015 (63).

6.3.2. OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test

En le comparant avec Immunocomb II Bispot, OnSite HIV ½ Ab Plus combo Rapid test à donner une sensibilité et une spécificité de 100% avec les VIH-1 et VIH-2. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par le fabricant dans son évaluation et également à ceux du test ImmunoComb II Bispot(53).

6.4. Les limites de l'étude

Nous avons choisis dans notre étude ImmunoComb II BiSpot comme test de référence. Il aurait été plus intéressant et plus fiable si nous avions utilisé un test ELISA ou du Western Blot (WB) comme test référence.

Nous avons obtenu 4 échantillons indéterminés avec le test HIV TRI-DOT. D'autre méthode de détermination aurai été souhaitable comme le WB ou une méthode de séquençage. Cela constitue une limite de notre étude.

Nous avons fait notre évaluation avec 172 échantillons, une taille d'échantillon plus importante aurait été nécessaire pour des résultats encore plus fiable.



**CONCLUSION &
RECOMMENDATIONS**

7. Conclusion et Recommandations

7.1. Conclusion

Nous avons réalisé une étude transversale entre juillet et septembre 2015. Elle a porté sur 172 échantillons VIH-1, VIH-2 et VIH-1+2. Parmi nos échantillons 115 ont été collectés en prospectives et testés par trois différents tests de dépistage rapide, 57 échantillons sont issus des bio-banques de « CEREF/SEREF », ils avaient été identifiés comme VIH-2 par au moins deux tests de dépistage rapide.

Le test HIV TRI-DOT est très spécifique (100%) pour détection du VIH-1 et VIH-2. Mais moins sensible avec une sensibilité globale de 97,14%. Sa sensibilité pour la détection du VIH-2 est de 95,24% avec une discordance de 2,46%. Quant au test OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test, il a montré une grande capacité de différenciation entre le VIH-1 et le VIH-2 avec une sensibilité et une spécificité de 100%.

En somme, OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test s'est révélé être un bon test pour les pays chauds dû au fait qu'il ne nécessite pas de système de réfrigération, le sang et ses dérivés (plasma et sérum) peuvent être utilisés pour sa réalisation. Contrairement à ImmunoComb II BiSpot et HIV TRI-DOT qui doivent être conservés au réfrigérateur et ne peuvent se faire avec du sang total. Cependant une comparaison avec le Western Blot (test de référence de l'OMS) avec une taille plus importante d'échantillons sera plus judicieuse.

7.2.Recommandations

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

- **Aux autorités sanitaires**

- Evaluer les nouveaux tests avec un échantillonnage plus important,
- Fournir des tests de qualité aux établissements de santé,
- Concerter les experts avant d'importer les tests de dépistage,

- **Aux Fabricants**

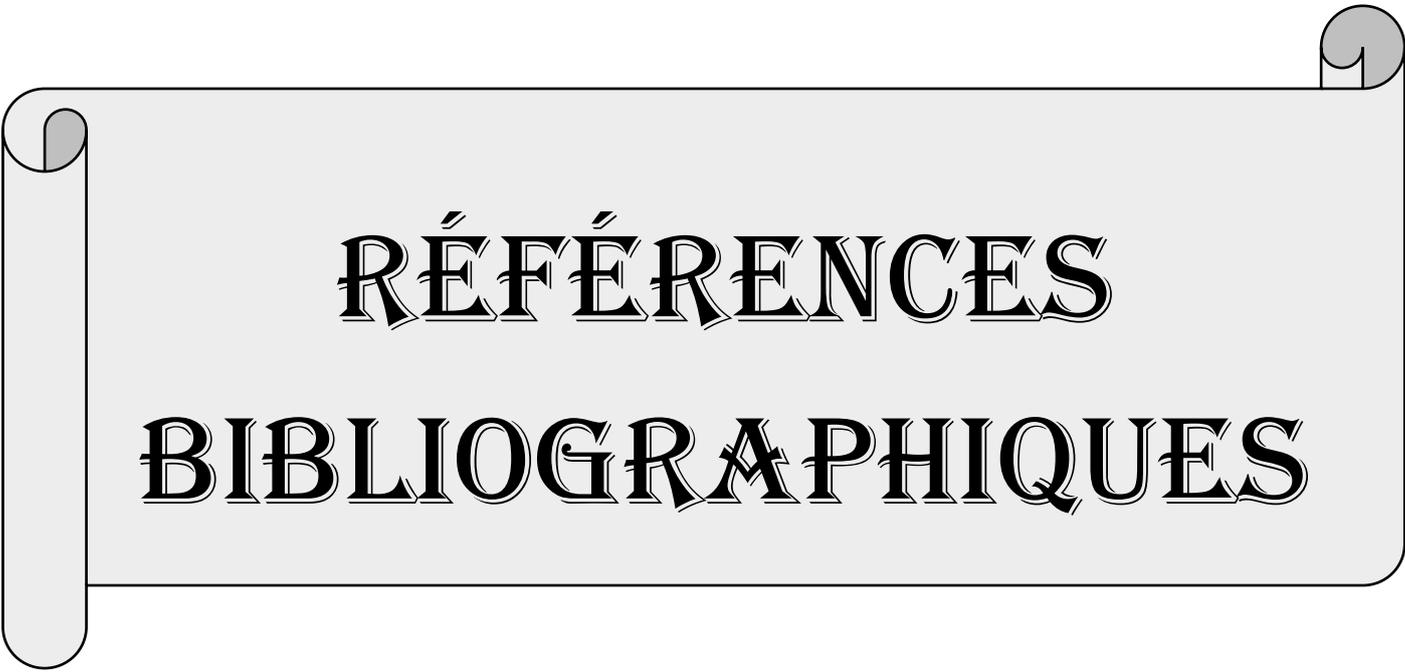
- Bien évaluer les tests avant leurs commercialisations,
- S'investir à améliorer la différenciation VIH-1, VIH-2 et VIH-1+2,

- **Aux laboratoires d'analyse biomédicale**

- S'assurer de la bonne conservation des tests,
- Procéder à des contrôles internes des tests,
- Confirmer toujours les résultats douteux qui prêtent à la confusion,

- **Au personnel du laboratoire**

- Se protéger toujours avant de manipuler les échantillons et les tests,
- Attendre toujours le temps requis par les tests avant l'interprétation des tests,



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Onusida R. Rapport. 2013. 274 p.
2. Fleury HJA. Virologie humaine. 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 1993. 209 p.-209 p. p.
3. OMS. VIH/sida □: Aide-mémoire N°360 Décembre 2015 [Internet]. World Health Organization; 2015 [Citée 2015 Dec 23]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>
4. MS/INSTAT. Enquête Démographique et de Santé du Mali EDSM-V Rapport Préliminaire. Enquête Démographique et de Santé du Mali EDSM-V. bamako; 2013. 43 p.
5. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease [Internet]. The Lancet Infectious Diseases. 2011. p. 45–56. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21126914>
6. Gottlieb GS, Eholié S-P, Nkengasong JN, Jallow S, Rowland-Jones S, Whittle HC, et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa. AIDS [Internet]. 2008 Oct 18 [Citée 2015 May 29];22(16):2069–74. Disponible sur: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?>
7. UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Http://WwwUnaidso.org/Sites/Default/Files/Media_Asset/90-90-90_En_0Pdf. 2014;40.
8. Rouet F, Ekouevi DK, Inwoley A, Chaix ML, Burgard M, Bequet L, et al. Field evaluation of a rapid human immunodeficiency virus (HIV) serial serologic testing algorithm for diagnosis and differentiation of HIV type 1 (HIV-1), HIV-2, and dual HIV-1-HIV-2 infections in West African pregnant women. J Clin Microbiol [Internet]. 2004 Sep;42(9):4147–53. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365003>
9. Damond F, Apetrei C, Robertson DL, Souquière S, Leprêtre A, Matheron S, et al. Variability of human immunodeficiency virus type 2 (hiv-2) infecting patients living in france. Virology [Internet]. 2001 Feb;280(1):19–30. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11162815>
10. Chaillet P, Tayler-Smith K, Zachariah R, Duclos N, Moctar D, Beelaert G, et al.

- Evaluation of four rapid tests for diagnosis and differentiation of HIV-1 and HIV-2 infections in Guinea-Conakry, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2010 Sep;104(9):571–6. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708123>
11. HIV Tri-Dot 4-Page.pmd - Manual-HIV-Tri-Dot.pdf [Internet]. [Citée 2015 Nov 17]. Disponible sur: <http://jmitra.co.in/download/Procedure/Manual-HIV-Tri-Dot.pdf>
 12. Jean Marie Huraux, Jean Claude Nicolas, Henri Agut HPL. *Traité de virologie médicale*. Edition ES. Agence Universitaire de le Francophonie (AUF), editor. Paris; 2003.
 13. Barré-Sinoussi F, Chairmann J. C, Ray F, Nueyere MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220:868–71.
 14. Roger P, J.P. R. université Pierre et Marie Curie. Struct croissance la racine [Internet]. 2005; Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/racine/01-sachs.htm>
 15. L'INFECTION à VIH : ASPECTS VIROLOGIQUES [Internet]. [Citée 2015 Dec 10]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/vih.html>
 16. Barré-Sinoussi F. *Virologie. fondamentale de l'infection à VIH*. Doin. Paris; 2011. p. 3–9.
 17. Arhel NJ, Souquere-Besse S, Munier S, Souque P, Guadagnini S, Rutherford S, et al. HIV-1 DNA Flap formation promotes uncoating of the pre-integration complex at the nuclear pore. *EMBO J* [Internet]. 2007 Jun;26(12):3025–37. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557080>
 18. AG B, Bukrinskaya AG. HIV-1 assembly and maturation. *Arch Virol* [Internet]. 2004 Mar [Citée 2015 May 11];149(6):1067–82. Disponible sur: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00705-003-0281-8>
 19. le virus du SIDA [Internet]. [Citée 2015 Nov 30]. Disponible sur: <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/3cycle.htm>
 20. Derache A, Marcelin AG. *Etude des bases moléculaires de la résistance du VIH-1 de sous-type non-B aux antirétroviraux*. Université Pierre et Marie Curie; 2009.

21. Levy JA. HIV pathogenesis: knowledge gained after two decades of research. *Adv Dent Res* [Internet]. 2006 Jan [Citée 2015 May 29];19(1):10–6. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16672543>
22. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol*. 2008;214:231–41.
23. Plantier J-C, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Med N*, editor. *Nat Med* [Internet]. 2009 Aug;15(8):871–2. Disponible sur: <http://www.nature.com/nm/journal/v15/n8/full/nm.2016.html>
24. Bocket L, Cheret A, Deuffic-Burban S, Choisy P, Gerard Y, de la Tribonniere X et al, Bocket L, Cheret A, Deuffic-Burban S, Choisy P, Gerard Y, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. *Ther A*, editor. *Antivir Ther* [Internet]. 2005;10(2):247–54. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15865219>
25. Brenner BG, Routy J-P, Petrella M, Moisi D, Oliveira M, Detorio M, et al. Persistence and fitness of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 acquired in primary infection. [Internet]. *Journal of virology*. 2002. p. 1753–61. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11799170>
26. No Title [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>
27. Actualité > Une souche du VIH, qu'on pensait disparue, a infecté de nouveau [Internet]. [Citée 2015 Nov 30]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-souche-vih-quon-pensait-disparue-infecte-nouveau-34865/>
28. Roquebert B, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D. Diversité génétique des VIH et ses conséquences. *Pathol Biol* [Internet]. 2009 Mar;57(2):142–8. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511216>
29. Calvez V, Gautheret-dejean A, Marcelin AG. *Virologie médicale et infection VIH*. 2011. 13-25 p.
30. Bogard M LJ. *Biologie moléculaire et biologie clinique: Méthodes*. 1ère editi. Elsevier,

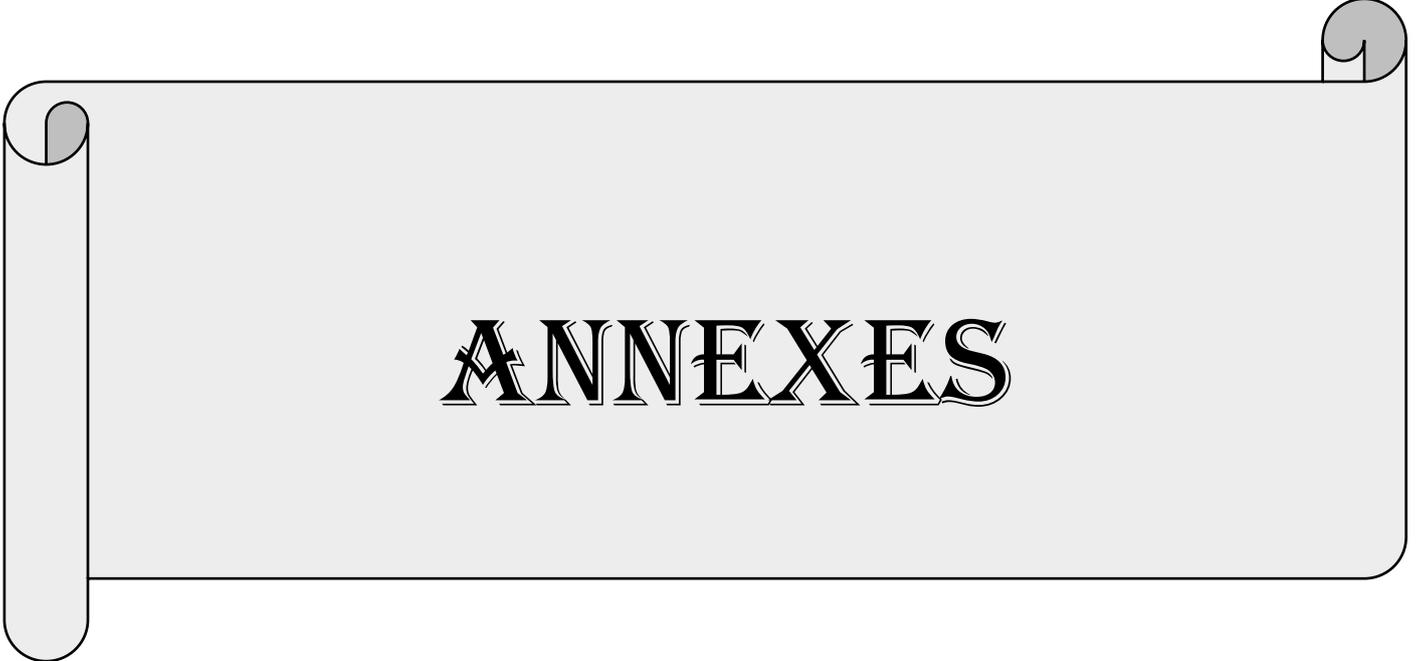
- editor. Paris; 1998.
31. Holodniy M, Katzenstein DA, Sengupta S, Wang AM, Casipit C, Schwartz DH, et al. Detection and quantification of human immunodeficiency virus RNA in patient serum by use of the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* [Internet]. 1991 Jan [Citée 2015 May 14];163(4):862–6. Disponible sur: <http://jid.oxfordjournals.org/content/163/4/862>
 32. Cavé H, Acquaviva C, Bièche I, Brault D, de Fraipont F, Fina F, et al. [RT-PCR in clinical diagnosis]. *Ann Biol Clin (Paris)* [Internet]. 2003 Dec;61(6):635–44. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711604>
 33. Skowron G, Ogden R. Reverse Transcriptase Inhibitors in HIV/AIDS Therapy. Media SS& B, editor. 2007. 536 p.
 34. Johnson A, Ray AS, Hanes J et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chem*. 2001;276:40847–57.
 35. Pohlmann, S. and Doms RW. Evaluation of current approaches to inhibit HIV entry. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2002;2:9–16.
 36. Margolis L, Shattock R. Selective transmission of CCR5-utilizing HIV-1: the “gatekeeper” problem resolved? *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(4):312–7.
 37. Tsamis F, Gavrilov S, Kajumo F, Seibert C, Kuhmann S, Ketas T et al, Tsamis F, Gavrilov S, Kajumo F, Seibert C, Kuhmann S, et al. Analysis of the mechanism by which the small-molecule CCR5 antagonists SCH-351125 and SCH-350581 inhibit human immunodeficiency virus type 1 entry. *Virol J*, editor. *J Virol* [Internet]. 2003 May [Citée 2015 May 29];77(9):5201–8. Disponible sur: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=153966&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 38. Greenberg ML, Cammack N. Resistance to enfuvirtide, the first HIV fusion inhibitor. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2004 Aug [Citée 2015 May 29];54(2):333–40. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231762>
 39. Lataillade M, Kozal MJ. The hunt for HIV-1 integrase inhibitors. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2006 Jul [Citée 2015 May 29];20(7):489–501. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839248>
 40. Affiche-ARV.pdf [Internet]. [Citée 2015 May 29]. Disponible sur: <http://www.actions->

traitements.org/wp-content/uploads/2014/06/Affiche-ARV.pdf

41. Lalezari JP, Latiff GH, Brinson C, Echevarría J, Treviño-Pérez S, Bogner JR, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug BMS-663068 in treatment-experienced individuals: 24 week results of AI438011, a phase 2b, randomised controlled trial. *lancet HIV* [Internet]. 2015 Oct [Citée 2015 Dec 5];2(10):e427–37. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26423650>
42. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir Alafenamide Vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(1):52–8.
43. Kramer VG, Hassounah S, Colby-Germinario SP, Oliveira M, Lefebvre E, Mesplède T, et al. The dual CCR5 and CCR2 inhibitor cenicriviroc does not redistribute HIV into extracellular space: implications for plasma viral load and intracellular DNA decline. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2015 Mar [Citée 2015 May 29];70(3):750–6. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433008>
44. Chong H, Yao X, Zhang C, Cai L, Cui S, Wang Y, et al. Biophysical property and broad anti-HIV activity of albuvirtide, a 3-maleimimidopropionic acid-modified peptide fusion inhibitor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [Citée 2015 May 29];7(3):e32599. Disponible sur: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3293837&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
45. WHO. consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. 2013 [Citée 2015 May 29]. p. 272. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1
46. OMS. OMS | Trois médicaments contre le SIDA seront retirés de la liste des produits présélectionnés cette semaine [Internet]. World Health Organization; 2004 [Citée 2015 Dec 23]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr53/fr/>
47. Gazzola L, Tincati C, Bellistri GM, Monforte A d'Arminio, Marchetti G, Gazzola L, Tincati C BG et al. The absence of CD4+ T cell count recovery despite receipt of virologically suppressive highly active antiretroviral therapy: clinical risk, immunological gaps, and therapeutic options. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Mar 1 [Citée 2015 May 29];48(3):328–37. Disponible sur:

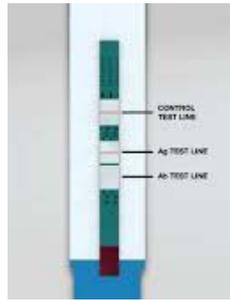
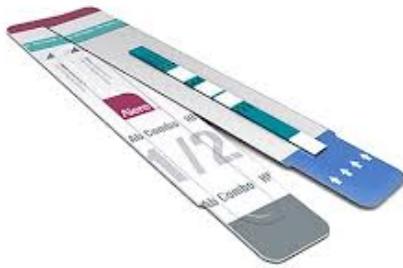
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19123868>
48. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H DS, Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2003 May 15 [Citée 2015 May 29];187(10):1534–43. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721933>
 49. Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ, Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA HG. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *J Infect Dis* [Internet]. 2007 Dec 15 [Citée 2015 May 29];196(12):1773–8. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190257>
 50. Grover D, Allen L PD et al. Predictors of death, and response to therapy in patients with multi(three)-class drug resistant HIV in the UK [Internet]. Quebec City; 2005 [Citée 2015 May 29]. Disponible sur: <http://i-base.info/htb/7230>
 51. 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 [Internet]. Paris 6; 2010 [Citée 2015 May 29]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2010PA066304>
 52. von Wyl V, Yerly S, Böni J, Bürgisser P, Klimkait T, Battegay M, et al. Emergence of HIV-1 drug resistance in previously untreated patients initiating combination antiretroviral treatment: a comparison of different regimen types. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Sep 10 [Citée 2015 May 29];167(16):1782–90. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17846398>
 53. ImmunoComb HIV 1&2 BiSpot [Internet]. [Citée 2015 Nov 20]. Disponible sur: <http://www.alere.com/fr/home/product-details/immunocomb-hiv-12-bispot.html>
 54. OMS. HIV Test Evaluation Guidelines-French.PDF - FR_HIVEval_Guide.pdf [Internet]. 2002 [Citée 2015 Nov 20]. 51-53 p. Disponible sur: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/FR_HIVEval_Guide.pdf
 55. Kappa_Cohen.pdf [Internet]. [Citée 2015 Nov 27]. Disponible sur: http://www.pacea.u-bordeaux1.fr/IMG/pdf/Kappa_Cohen.pdf

56. Traoré D. Co - infection VIH et virus des hépatites B et C chez les patients suivis au service des maladies infectieuses du CHU du point G [Internet]. USTT Bamako; 2014 [Citée 2015 Nov 16]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2014/med/pdf/14M270.pdf>
57. COULIBALY S. Evaluation d'un test de dépistage rapide H+VIH/VHB/VHC combiné et d'un test VIH unique rapide (MIRAWELL). Université de Bamako; 2006.
58. Diawara A. Analyse des marqueurs de l' hépatite B chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHB à Bamako [Internet]. Université de Bamako; 2007. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2008/pharma/pdf/08P06.pdf>
59. Touré N. Diagnostic biologique de l'infection a vih par combinaison de tests rapides au laboratoire du chu gabriel toure [Internet]. Université de Bamako; 2008. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2008/pharma/pdf/08P55.pdf>
60. Traoré H. Etude comparative de la seroprévalence des marqueurs VIH, VHB et VHC des dons de sang en collecte fixe et mobile à Bamako [Internet]. USTT Bamako; 2014 [Citée 2015 Nov 16]. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2014/med/pdf/14M244.pdf>
61. Sudha T, Teja VD, Gopal M, Rajesh M, Lakshmi V. Comparative evaluation of TRI-DOT Rapid HIV test with fourth-generation ELISA for the detection of human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Infect [Internet]. Elsevier; 2005 Oct 10 [Citée 2015 Sep 4];11(10):850–2. Disponible sur: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X14623028/fulltext>
62. Kannangai R, Ramalingam S, Selvaraj PK, Pradeepkumar S, Damodharan K, Sridharan G. Hospital-based evaluation of two rapid human immunodeficiency virus antibody screening tests. J Clin Microbiol [Internet]. 2000 Sep [Citée 2015 Nov 26];38(9):3445–7. Disponible sur: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=87402&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
63. Gautheret-Dejean A, Bocobza J, Brunet S, Damond F, Plantier J-C, Barin F. Performance of rapid tests for discrimination between HIV-1 and/or HIV-2 infections. J Med Virol [Internet]. 2015 Jun 16 [Citée 2015 Sep 23];n/a – n/a. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26081750>



ANNEXES

ANNEXES



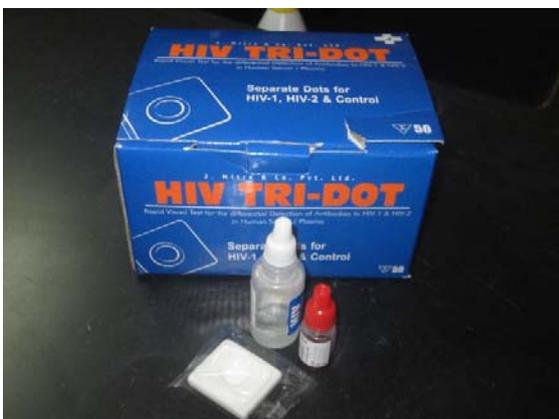
Determine HIV1/2 test



OnSite HIV1/2 Ab Plus Combo Rapid Test



ImmunoComb II BiSpot



HIV TRI-DOT HIV1/2

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom: TOGO

Prénom: Josué

Nationalité: Malienne

Section: Pharmacie

Titre de la thèse: Comparaison des tests rapides : HIV TRI-DOT et OnSite HIV1/2 Ab Combo Plus Rapid Test Vs ImmunoComb II BiSpot

Ville de soutenance: Bamako/Mali

Lieu de dépôt: bibliothèque de la Faculté de Pharmacie

E-mail: togojosue@gmail.com

Téléphone: 66 77 33 69/76 37 42 86

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

Année: 2014-2015

Résumé

Notre étude s'est déroulée au centre hospitalier universitaire Gabriel Touré et au centre de recherche et de formation sur la tuberculose et le VIH/SIDA (CEREF/ SEREFO) de Bamako. Elle a concerné 172 échantillons issus d'une prospection et des bio-banques.

Le but de cette étude était de comparer les tests rapides HIV TRI-DOT et OnSite HIV1/2 Ab Plus Combo Rapid Test pour le dépistage du VIH-1 et VIH-2 au test rapide déjà utilisé «ImmunoComb II BiSpot ».

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

La performance du test HIV TRI-DOT pour détection du VIH-1 : Se=Sp=VPP=VPN=100%.

La performance du test HIV TRI-DOT pour la détection du VIH-2 : Se=95,24% ; Sp=100% ; VPP=100% ; VPN=83,33%.

La performance du test OnSite ½ Ab Plus Combo Rapid Test pour la détection du VIH-1 et 2 : Se=Sp=VPP=VPN=100%.

En somme, OnSite HIV ½ Ab Plus Combo Rapid Test s'est révélé être un bon test pour les pays chauds dû au fait qu'il ne nécessite pas de système de réfrigération, le sang et ses dérivés peuvent être utilisés pour sa réalisation. Contrairement à ImmunoComb II BiSpot et HIV TRI-DOT qui doivent être conservés au réfrigérateur et ne peuvent se faire avec du sang total.

Mots clé: VIH, sida, évaluation des tests de diagnostic rapide

IDENTIFICATION SHEET

Last name: TOGO

First name: Josué

Nationality: Malian

Section: Pharmacy

Title: Comparison of rapids tests: HIV TRI-DOT and OnSite HIV1/2 Ab Combo Plus Rapid Test Vs Immunocomb II Bispot

City of defense:Bamako / Mali

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

E-mail: togojosue@gmail.com

Contact: 66 77 33 69/76 37 42 86

Focus Area: Public Health, Serology - Immunology, Infectious Diseases, Epidemiology

Academic Year: 2014-2015

Abstract

Our study was conducted at the teaching Hospital Gabriel Touré and SEREFO Program(HIV/AIDS and TB research and training center) of Bamako. It involved 172 samples from prospecting and bio-banks.

The goal of this study was to compare the rapid tests“HIV TRI-DOT” and OnSite HIV1/2 Ab Plus Combo Rapid Test for screening HIV-1 and HIV-2 to the previously used “ImmunoComb II BiSpot”.

We obtained the following results:

The performance of “HIV TRI-DOT” for HIV-1 detection was: Se=Sp=PPV=NPV=100%. Its performance for HIV-2 detection was: Se=95.24%; Sp=100%; PPV=100%; NPV=83.33%. OnSite HIV1/2 Ab Plus Combo Rapid Test assay performance was: Se=Sp=PPV=NPV=100%.

Overall, OnSite HIV ½ Ab Combo Rapid Test proved to be a good test for hot countries because it does not require refrigeration. Blood and its derivatives may be used for its realization. Unlike “ImmunoComb II BiSpot” and “HIV TRI-DOT” which must keep into the refrigerator cannot be done with whole blood.

Keys Word: HIV, aids, rapid diagnosis test evaluation

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

Je le jure