

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI  
*Un Peuple- Un But- Une Foi*



**U.S.T.T.B**



**UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES ET DES  
TECHNOLOGIES DE BAMAKO**

*Faculté de Pharmacie*

**FAPH**

Année universitaire 2022 - 2023

Thèse N° : ...../.....

**THEME**

**Evaluation de l'échec virologique chez les patients  
adultes sous traitement Antirétroviral depuis au moins  
un an à Bamako.**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.... /.... / 2023 DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE.

Par

**M. Emmanuel Zié Mallé**

POUR OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(DIPLOME D'ETAT)

**JURY**

Président : **M. Seybou Hassane Diallo, Maitre de conférences**  
Membres : **M. Yeya Dit Sadio Sarro, Maitre de conférences**  
**M. Mohamed AG BARAIKA, Maître Assistant**  
Co-directeur : **M. Oumar Dolo, Pharmacien**  
Directeur : **M. Almoustapha Issiaka Maiga, Maitre de Recherche**

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



FACULTE DE PHARMACIE



**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022**

**ADMINISTRATION**

**Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur**

**Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences**

**Secrétaire principal : Seydou COULIBALY,**

**Administrateur Civil Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.**

***PROFESSEURS HONORAIRES***

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

20 Yaya COULIBALY Législation

**PROFESSEURS DECEDES**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
5	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
6	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

**DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

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

**2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maître de Conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Maître de Recherche	Bactériologie-Virologie

3	Mahamadou S.	SISSOKO	Maître de Recherche	Bio-statistique
4	Ousmane	TOURE	Maître de Recherche	Santé Publiq/Santé environ.
5	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maître de Conférences	Biochimie clinique
6	Djénéba Koumba	DABITAO	Maître de Conférences	Biologie moléculaire
7	Antoine	DARA	Maître de Conférences	Biologie Moléculaire
8	Souleymane	DAMA	Maître de Conférences	Parasitologie -Mycologie
9	Laurent	DEMBELE	Maître de Conférences	Biotechnologie Microbienne
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Maître de Conférences	Immunologie
11	Fatou	DIAWARA	Maître de Conférences	Epidémiologie
12	Ibrahima	GUINDO	Maître de Conférences	Bactériologie virologie
13	Amadou Birama	NIANGALY	Maître de Conférences	Parasitologie-Mycologie
14	Fanta	SANGHO	Maître de Conférences	Santé Publ/Santé commun.
15	Yéya dit Sadio	SARRO	Maître de Conférences	Epidémiologie

### 3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique

5	KlétiguiCasimir	DEMBELE	Maître- Assistant	Biochimie Clinique
6	Yaya	GOÏTA	Maître- Assistant	Biochimie Clinique
7	Aminatou	KONE	Maître- Assistant	Biologie moléculaire
8	BiramaApho	LV	Maître- Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître- Assistant	Biologie Cellulaire

#### 4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Assistant	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Assistant	Immunologie
3	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
4	Falaye	KEÏTA	Attaché de Recherche	Santé publi./Santé Environn.
5	N'DeyeLallahNin a	KOITE	Assistant	Nutrition
6	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

#### DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

##### 1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

##### 2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maître de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Mahamane	H Aidara	Maître de Conférences	Pharmacognosie

##### 3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
----	---------	-----	-------	------------

1	Bakary Moussa	CISSE	Maître- Assistant	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Maître- Assistant	Gestion
3	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maître- Assistant	Pharmacie hospitalière
4	Adama	DENOU	Maître- Assistant	Pharmacognosie
5	HammaBoubacar	MAÏGA	Maître- Assistant	Galénique
6	Adiaratou	TOGO LA	Maître- Assistant	Pharmacognosie

#### 4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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

#### **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

##### 1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Ana lytique
3	Ababacar	MAÏGA	Professeur	Toxicologie

##### 2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maître de Conférences	Toxicologie
2	Hamadoun Abba	TOURE	Maître de Conférences	Bromatologie Chef de DER

### 3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

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

### 4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIB A LY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKO UO	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Assistant	Toxicologie
6	Aigueroudit Abdoulaye	GU INDO	Assistant	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGAR A	Assistant	Chimie analytique

### DER : SCIENCES FONDAMENTALES

#### 1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

#### 2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
----	---------	-----	-------	------------

---

---

1	Lassana	DOUMBIA	Maître de Conférences	Chimie appliquée
2	Abdoulaye	KANTE	Maître de Conférences	Anatomie
3	Boubacar	YALCOUYE	Maître de Conférences	Chimie organique

### 3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maître-Assistant	Botanique-Bio Végét / <b>Chef de DER</b>
2	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale



#### **4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE**

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

#### **CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

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

**Bamako, le 3 mars 2023**

**P/Le Doyen PO**

**Le Secrétaire Principal**



**Seydou COULIBALY**

*Administrateur Civil*

## DEDICACES

Je dédie ce travail à notre *Père très aimant* qui nous a créés à son image. Afin que nous ayons la vie éternelle en héritage. Il nous a envoyé son unique fils *JESUS CHRIST* qui a porté nos péchés sur la Croix.

Il n'y a pas de plus grand amour que de donner sa vie pour ceux que l'on aime nous dit le *Seigneur*.

Gloire soit rendue au *Père au Fils et au Saint Esprit* pour les siècles et des siècles. *Amen !*

## **REMERCIEMENTS**

J'adresse mes sincères remerciements :

### **A la mémoire de mon père : Feu Sina Mallé**

je sais que vous n'êtes pas là aujourd'hui pour partager ces moments de joie avec nous mais sachez que de là où vous êtes, vous pouvez être fière car votre rêve est en train de se réaliser. Voir ce jour c'est grâce à vous qui avez su m'inspirer et soutenu dans ce rêve celui de devenir un jour pharmacien. En ces quelques mots, recevez tous les hommages qu'un fils peut rendre à son père ! Reposez en paix Père !

### **A ma maman Rachel Tangara**

Ma force de vivre, vous avez tout donnée pour vos enfants alors je vivrai pour vous rendre fière de moi. Ce travail est le fruit de vos efforts et de votre prière. Tout ce que je fais et ferai dans cette vie c'est pour vous que je le ferai. Longue vie à vous, je suis fière de vous avoir comme mère. Merci pour tout.

### **Au Docteur Coulibaly Youssouf**

Pharmacien responsable de la pharmacie Dana Dembélé. Je suis reconnaissant pour la confiance que vous m'avez accordée au sein de votre établissement. Votre soutien sans faille durant les dernières années de ma vie scolaire m'ont été vraiment utiles. Vous ne vous êtes jamais lassé de nous dire que : « le chemin de la réussite est long et très épineux et que le travail bien fait ne se perd jamais ».

### **A mon oncle Thomas Tangara et ma chère mère Jemima Tangara**

je ne vous remercierai jamais assez pour vos nombreux conseils et encouragements. Vous m'avez accueilli et guidez, vous avez été pour moi un vrai exemple d'intégrité, d'assiduité et de piété. Je ne pourrais jamais exprimer le profond respect que j'ai pour vous. Que notre seigneur vous préserve de tout mal, vous accorde une longue vie, dans la santé, le bonheur et la prospérité. Amen

### **A ma famille du Point G**

Ma chère mère Salimata Diawara et ces enfants, aucune phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve à votre égard. Vous m'avez comblé avec tendresse et affection tout au long de mon parcours et vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes ces années d'études, vous avez toujours été présente à mes côtés. Puisse le Tout-Puissant vous donnez santé, bonheur et longévité afin que je puisse vous combler à mon tour.

### **Aux membres de l'Unité d'Epidémiologie de Résistance du VIH aux ARV**

Dr **Oumar DOLO**, Je tiens à vous remercier pour votre patience, votre engagement et votre enthousiasme tout au long du processus d'élaboration de ce mémoire.

Votre disponibilité et votre générosité à partager vos connaissances ont grandement enrichi mon travail de recherche.

Dr **KODIO Amadou**, Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers vous pour votre précieuse contribution à la réalisation de mon mémoire. Votre soutien et votre encadrement ont été essentiels tout au long de ce parcours académique.

**Dr Josué TOGO, Dr Sory KEITA, Dr Fatoumata TRAORE**, Vous avez été plus que des maitres pour moi, trouvez en ce document le fruit de vos propres efforts.

A toute l'équipe de l'UCRC et plus particulièrement à mes co-équipiers **Dr Salimata OUEDRAOGO, Dr Penda B DEMBELE, Mme Aminata DIALLO, Mme DEMBELE Aminata SAMAKE**, pour m'avoir rendu ce moment plus agréable.

### **A mes collègues de la pharmacie Dana Dembélé**

**Dr Mamadou Konate**, Vous n'avez ménagé aucun effort pour voir l'aboutissement de mon travail, vous avez été un mentor pour moi en étant

toujours été à mes côtés et me prodiguant de précieux conseils. Que Dieu vous récompense pour tout ce que vous avez fait pour moi et renforce nos liens.

A toute l'équipe de la pharmacie Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers vous pour votre précieux soutien tout au long de mon parcours académique.

# **HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY**

## **A notre Maître et Président du jury**

### **Professeur Seybou Hassane Diallo**

- Maitre de conférences Agrégé de Neurologie à la FMOS ;**
- Titulaire d'un DIU de Céphalées et Migraine ;**
- Titulaire d'un DIU de neurophysiologie clinique ;**
- Membre de la Société de Neurologie du Mali ;**
- Membre du Consortium H3Africa ;**
- Membre de l'association Panafricaine des sciences neurologiques ;**
- Praticien hospitalier au CHU Gabriel TOURE ;**
- Chevalier de l'ordre national.**

### **Cher Maître,**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos  
Multiples occupations.

Votre abord facile, votre esprit critique et votre rigueur scientifique font de  
vous un maître respecté et admiré.

Veillez agréer cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et de  
notre attachement indéfectible.



## À Notre Maître et Juge

**Professeur Yeya Dit Sadio SARRO**

- Docteur en Pharmacie ;**
- Master en santé publique ;**
- Epidémiologiste à l'Institut National de Santé Publique(INSP);**
- Chercheur au Centre Universitaire de Recherche clinique (UCRC);**
- Maitre de conférences en Epidémiologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS).**

Cher Maître,

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

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

Merci pour votre contribution à l'amélioration de ce travail.

## À Notre Maître et Juge

**Docteur Mohamed Ag BARAIKA**

**☐Pharmacien Microbiologiste,**

**☐Maître-Assistant en Bactériologie-Virologie à la faculté de pharmacie,**

**☐Enseignant-chercheur à l'Institut National de Santé Publique(INSP).**

Cher Maître, Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Nous avons été impressionnés par votre abord facile, votre sympathie mais surtout votre rigueur dans le travail bien fait.

Trouver ici cher maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**À notre cher Maître et codirecteur**

**Docteur Oumar DOLO**

- Doctorat en Pharmacie à la FAPH**
- Master en Bio-informatique au Centre d'excellence Africain de Bio-informatique à l'Institut des Sciences Appliquées (ISA)**
- Diplôme Universitaire de Rétrovirologie (DU) à l'USTTB**
- Etudiant en PhD à l'Ecole Doctorale des Sciences et des techniques du Mali (EDSTM)**
- Assistant Chercheur/Responsable adjoint à l'unité d'épidémiologie moléculaire de résistance du VIH aux ARV à UCRC/SEREF0**
- Membres de plusieurs Sociétés savantes nationales et internationales sur le VIH/SIDA**

Cher maitre,

Vos critiques et suggestions ont été d'un apport inestimable pour la réalisation de ce document. Vos immenses qualités cliniques et scientifiques, votre sens élevé du travail bien fait, votre disponibilité constante et surtout votre patience font de vous un maitre respectable et admiré de tous. Trouvez ici l'expression de notre profond respect.

**À notre cher Maître et Directeur de thèse**

**Professeur Almoustapha Issiaka MAÏGA**

- ☐ Maître de Recherche et Enseignant à la Faculté de Pharmacie ;**
- ☐ Pharmacien virologue ;**
- ☐ Responsable de l'unité d'épidémiologie moléculaire de résistance du VIH aux ARV du SEREFO ;**
- ☐ Chef de Département de Biologie Médicale du CHU Gabriel Touré;**
- ☐ Secrétaire General, de l'Association Africaine de lutte contre la Résistance aux Antimicrobiens (AARAM).**

Cher Maître,

Nous avons été émus par votre disponibilité, votre modestie, votre sens de responsabilité, votre exactitude scientifique, vos qualités humaines et pédagogiques qui font de vous un modèle à suivre.

Merci de nous avoir accepté parmi vos étudiants, plus qu'un maître vous avez su être un père.

Veillez recevoir toute notre gratitude.

Puisse le tout-puissant vous assister dans vos projets et vous donne longue vie.  
Amen!

## **ABREVIATIONS:**

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ANRS: National Agency for AIDS Research

ARN: Acide ribonucléique

ARV: Antirétroviral

CCR: chemokine receptors

CDC: Centers for Diseases Control

CHU : Centre hospitalier universitaire

CESAC: Centre de soins, d'animation et de conseils pour les personnes atteintes  
du VIH/SIDA

CRF : Circulating recombinant forms

CV : Charge virale

EDMS : Enquête démographique et de santé du Mali

ELISA: Enzyme Linked immuno-Sorbent Assay

FDA: Food and Drug Administration

GALT: Gut-associated lymphoid tissue

GRID: Gay Related Immune Deficiency

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

HIV: Human immune deficiency virus

HTLV: Human T cell leukemia virus

II: Inhibiteur de l'intégrase

INNTI: Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INTI: Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

IP: Inhibiteur de protéase

LAV: Lymphadenopathy Associated

PBS: Primer Binding Site

PCR: Polymérase chain reaction

PI: Inhibiteur de la protéase

PVVIH: Personne vivante avec le VIH

SIDA: Syndrome d'immunodéficience acquise

SNC: Système nerveux central

TARV: Traitement antirétroviral

UCRC : University Clinical Research Center

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

**Liste des ANTIRETROVIRAUX :**

**3TC : Lamivudine**

**ABC : Abacavir**

**ATV : Atazanavir**

**AZT: Zidovudine**

**COBI : Elvitegravir/cobisistat**

**D4T: Stavudine**

**DdI: Didanosine**

**DRV: Darunavir**

**DTG: Dolutegravir**

**EFV: Efavirenz**

**ETV: Etravirine**

**EVG: Elvitegravir**

**Fos APV : Fosamprénavir**

**FTC : Emtricitabine**

**IDV: Indanavir**

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

**MRV : Maraviroc**

**NFV : Nelfinavir**

**NVP : Nevirapine**

**RAL: Raltegravir**

**RPV: Rilpivirine**

**SQV: Saquinavir**

**T20 : Enfuvirtide**

**TAF: Tenofovir – alafénamide**

**TDF: Ténofovir-Disoproxil-fumarate**

**TPV : Tipranavir**



## Table des matières

1	INTRODUCTION.....	1
2	OBJECTIFS :.....	4
2.1	Objectif général : .....	4
2.2	Objectifs spécifiques :.....	4
3	GENERALITES :.....	6
3.1	Généralités sur l'infection au VIH/Sida .....	6
3.1.1	Définition : .....	6
3.1.2	Rappel historique du VIH/SIDA .....	6
3.2	Les rétrovirus .....	9
3.2.1	Définition : .....	9
3.2.2	Classification .....	9
3.3	Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) .....	10
3.3.1	Structure morphologique .....	10
3.3.2	Structure génomique .....	11
3.3.3	Cycle de réplication .....	12
3.3.4	Variabilités génétiques.....	14
3.3.5	Cellules cibles et réservoirs.....	15
3.3.6	Mode de transmissions.....	16
3.3.7	Evolution de la maladie .....	18
3.4	Diagnostic du VIH .....	24
3.4.1	Diagnostic indirect.....	24
3.4.2	Diagnostic direct.....	25
3.5	Traitement.....	26
3.5.1	Définitions :.....	26
3.5.2	Classification des ARV :.....	28
3.5.3	Mécanisme d'action des ARV .....	29
3.5.4	Effet indésirables .....	31
3.5.5	Guide OMS.....	33
3.5.6	Prise en charge en cas d'échec thérapeutique :.....	34
3.6	Résistance aux ARV .....	34

3.6.1	Mécanisme d'apparition de la résistance :.....	34
3.6.2	Indications pour pratiquer les tests de résistance .....	40
4	METHODOLOGIE :.....	43
4.1	Type d'étude :.....	43
4.2	Population d'étude :.....	43
4.3	Critères d'inclusion :.....	43
4.4	Critères de non inclusion :.....	43
4.5	Collectes des données :.....	43
4.6	Analyses des données :.....	44
4.7	Aspect éthique :.....	44
5	RESULTATS .....	46
5.1	Les données sociodémographiques .....	46
5.2	Données thérapeutiques .....	48
5.3	Donnée biologiques .....	50
5.4	Tableaux croisés .....	50
6	COMMENTAIRES ET DISCUSSION .....	57
7	Conclusion et recommandations .....	61
7.1	Conclusion :.....	61
7.2	Recommandations :.....	62
8	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	63
9	ANNEXE :.....	71

## Liste des figures:

Figure 1:Structure du VIH-I tiré du traité de virologie médicale du professeur J.-M. Huraux.....	11
Figure 2: Génome virale ) .....	12
Figure 3:Stades de la réplication virale.....	14
Figure 4 : L'évolution de l'infection par le VIH est dite persistante productive et est représentée par ce diagramme qui montre la relation entre la charge virale et le nombre de lymphocytes T4. ....	20
Figure 5:Classification du stade clinique selon l'OMS. ....	22
Figure 6: La classification en stade clinique de l'infection à VIH selon CDC et l'OMS. ....	23
Figure 7: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.....	46

## Liste des tableaux :

Tableau I: SCHÉMAS DE TAR DE PREMIÈRE INTENTION .....	33
Tableau II: Répartition des patients en fonction du sexe.....	46
Tableau III: Répartition des patients en fonction du niveau d'éducation .....	47
Tableau IV: Répartition des patients en fonction de la profession .....	47
Tableau V: Répartition des patients en fonction du traitement antérieur.....	48
Tableau VI: Répartition des patients en fonction du traitement actuel .....	48
Tableau VII: Répartition des patients en fonction du temps depuis le diagnostic .....	49
Tableau VIII: Répartition des patients en fonction de la durée sous traitement ARV.....	49
Tableau IX : Répartition des patients en fonction de l'observance du traitement ARV.....	49
Tableau X: Répartition des patients en fonction de la charge virale (CV).....	50
Tableau XI: Répartition des patients en fonction du taux de CD4 .....	50
Tableau XII: Répartition des patients en fonction de la charge virale et du genre. ....	50
Tableau XIII: Répartition des patients en fonction de la charge virale et de la tranche d'âge. ....	51
Tableau XIV: Répartition des patients en fonction de la charge virale et du traitement. ....	51
Tableau XV: Répartition des patients en fonction de la charge virale et du CD4+. ....	52

Tableau XVI: Répartition des patients en fonction de la charge virale et de l'observance.....	52
Tableau XVII: Répartition des patients en fonction de la charge virale et de la durée sous traitement.....	53
Tableau XVIII: Répartition des patients en fonction de la charge virale et de la durée de diagnostic.....	53
Tableau XIX: Répartition des patients en fonction de l'observance et de la durée sous traitement. ....	54
Tableau XX: Répartition des patients en fonction de l'observance et du traitement. ....	54
Tableau XXI: Répartition des patients en fonction de la profession et de la charge virale. ....	55

# INTRODUCTION

## 1 INTRODUCTION

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) découvert en 1983 agent causal d'une infection qui attaque le système immunitaire de l'organisme. A son stade avancé il cause le Syndrome d'Immunodéficience Acquise «SIDA». Il fait partie de la famille des lentivirus(1).

L'infection par le VIH demeure toujours un problème de santé publique dans le monde. Selon l'ONUSIDA en 2022 ; 85,6 millions [64,8 millions–113 millions] de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie, 1,3 Millions de nouvelles infections au VIH, 39 millions de personnes vivant avec le VIH dont 630 milles décès(2). Dans le monde entier, le nombre de nouvelles infections au VIH n'a reculé que de 3,6 % entre 2020 et 2021. On constate une augmentation des infections annuelles au VIH en Europe de l'Est, en Asie centrale, au Moyen-Orient, en Afrique du Nord, ainsi qu'en Amérique latine(3). L'Afrique subsaharienne reste la région la plus touchée avec plus des deux tiers (67%) de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH. Le Mali a un taux de prévalence du VIH dans la population générale de 15-49 ans est de 1,1 %. Bamako aurait le taux de prévalence le plus élevé (1,7 %)(4,5).

Malgré l'existence de multiples traitements visant à prolonger l'espérance de vie et à améliorer la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), il n'existe toujours pas de traitement curatif. Le schéma thérapeutique actuel est une multi thérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques /nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur d'intégrase. La multi thérapie est beaucoup plus efficaces pour contrôler le virus et moins susceptibles de favoriser la résistance. Son objectif est de rendre et maintenir durablement la charge virale indétectable afin de restaurer l'immunité. Néanmoins certains facteurs peuvent être à l'origine d'un échec de traitement raison pour laquelle le suivi biologique joue un rôle essentiel dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Le suivi biologique du patient traité permet de vérifier l'efficacité (la mesure de la charge virale VIH et des CD4) et la tolérance (paramètres biochimiques et hématologiques) du traitement(6). La charge virale (CV) reste actuellement le meilleur outil de suivi de l'efficacité thérapeutique et de détection de l'échec virologique. L'absence de suivi peut entraîner des problèmes cliniques, économiques et de santé publique. Le traitement du VIH est gratuit au Mali, cependant l'accès à la charge virale reste problématique dû en partie à la rupture périodique de l'approvisionnement en Réactifs de charge virale(7).

L'échec virologique peut être défini comme toute charge virale supérieure à 1000 copies/ml après au moins 6 mois de traitement. Cet échec virologique pouvait être dû à une mauvaise observance au traitement ou à une résistance du virus à une ou plusieurs molécules antirétrovirales. Actuellement les patients ont dépassé la transition sur les nouveaux ARV à base de dolutegravir. Il manque très peu de donnée chez les patients sous ces nouveaux schémas thérapeutiques. C'est pour cette raison que nous avons entamé cette étude au CESAC et USAC qui sont les sites recevant plus de patient.

*Les patients sous schémas à base inhibiteur d'intégrase (dolutegravir) aurait une charge virale indétectable plus précoces que les précédents schémas à base d'efavirenz.*

# OBJECTIFS



## **2 OBJECTIFS :**

### **2.1 Objectif général :**

Evaluer l'échec virologique chez les patients adultes sous traitement ARV depuis au moins un an.

### **2.2 Objectifs spécifiques :**

- ✓ Décrire les caractéristiques sociodémographiques,
- ✓ Déterminer le profil immunologique et virologique des patients adultes sous traitement ARV depuis au moins un an,
- ✓ Décrire les schémas thérapeutiques utilisés dans le traitement ARV
- ✓ Identifier les facteurs associés à l'échec virologique.

# GENERALITES

### **3 GENERALITES :**

#### **3.1 Généralités sur l'infection au VIH/Sida**

##### **3.1.1 Définition :**

C'est un virus de la famille des lentivirus à prédominance pour les lymphocytes TCD4, il possède un génome sous forme d'ARN, contenu dans une capsidie protéique, elle-même entourée par une enveloppe formée d'une membrane lipidique. Son nom correspond à son effet pathologique : VIH et la maladie qu'il cause chez l'Homme est le SIDA. On distingue actuellement deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2. Ces deux virus sont très proches (42 % d'homologie au niveau de leur génome). Le VIH-1 est le plus répandu(1).

**Efficacité virologique d'un traitement antirétroviral :** Obtention d'une charge virale indétectable inférieure à 1000 copies/ml après au moins 12 mois de traitement antirétroviral.

**Observance d'un traitement :** L'OMS définit l'observance d'un traitement comme « la mesure avec laquelle le comportement d'une personne – qui prend des médicaments, suit un régime alimentaire et/ou change de style de vie – correspond aux recommandations établies d'un commun accord avec un prestataire de soins »(8)

##### **3.1.2 Rappel historique du VIH/SIDA**

C'est en 1983, que le VIH est isolé par des virologues de l'Institut Pasteur(9). Bien avant en 1981(5 juin) que le Center for Disease Control (CDC) d'Atlanta rapporte quelques cas d'une forme rare de pneumonie qui touche spécifiquement des jeunes hommes homosexuels. On sait très peu de chose de la maladie qu'on dénomme, entre autre, "gay syndrome", Gay Related Immune Deficiency (GRID). À la fin de cette même année, on sait que la maladie provoque une immunodéficience et qu'elle se transmet par voie sexuelle et sanguine. On sait également qu'elle ne touche pas seulement les homosexuels mais également les

utilisateurs de drogues injectables (UDI) et les personnes transfusées. En 1982, plusieurs chercheurs à travers la planète commencent à se mobiliser. En France, la maladie est observée chez des hémophiles transfusés ; ce qui laisse croire que l'agent infectieux est un virus. Le nom d'AIDS est utilisé pour la première fois par le scientifique Bruce Voeller. En mai 1983, dans la revue "Science", l'équipe de Jean-Claude Chermann de l'Institut Pasteur décrit pour la première fois le virus responsable de la maladie qu'on nomme "Lymphadenopathy Associated Virus" ou LAV (futur VIH-1). Après quelques mois de recherches, les chercheurs démontrent le lien de causalité entre ce virus et la maladie ; on travaille également sur un test de dépistage.

En 1985, on isole un deuxième virus à partir d'un patient originaire de l'Afrique de l'Ouest, le LAV-2 (futur VIH-2) ; cette année allait aussi permettre la commercialisation d'un test de dépistage de la maladie du LAV-1. La même année, la première conférence internationale sur le sida se tient aux États-Unis.

En 1986, la communauté scientifique adopte le nom de VIH (virus d'immunodéficience humaine). La première thérapie à l'AZT est disponible mais elle demeure coûteuse et très toxique et est mis sur pieds le premier programme de lutte contre le sida par Les Nations Unis(10).

### Epidémiologie

Mondialement 39 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2022. On estime que 1,3 million de personnes ont été infectées, 630 000 personnes décèdent à la suite de maladie opportuniste. On dénombre chez les personnes vivant avec le VIH que 37,5 millions sont des adultes (15 ans et plus), 1,5 millions sont des enfants de 0 à 14 ans et que 53 % étaient des femmes et des filles.

Chaque semaine, 4 000 adolescentes et jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans ont contracté le VIH dans le monde en 2022. 3 100 de ces infections sont survenues

en Afrique subsaharienne où l'effet des facteurs liés au genre aggravant l'épidémie se fait sentir plus qu'ailleurs(2).

Au Mali les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH dans la population générale adulte au cours de l'enquête démographique et de santé montre un taux de prévalence du VIH à 1,4% faisant du Mali un pays à faible prévalence. La hausse de la prévalence des infections sexuellement transmissibles (IST) pourrait craindre une augmentation de cette prévalence(5). Bamako aurait le taux de prévalence le plus élevé (1,7 %), suivi de Ségou (1,3 %), Koulikoro (1,2%), Kayes (1,1%) et Sikasso (0,9%).

### *3.1.2.1 Cibles de dépistage et de traitement (95-95-95)*

- En 2022, 86 % [entre 73 % et 98 %] de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissaient leur état sérologique vis-à-vis du VIH. Parmi les personnes qui connaissaient leur statut, 89 % [entre 75 % et 98 %] avaient accès au traitement. Et parmi les personnes ayant accès au traitement, 93 % [entre 79 % et 98 %] présentaient une suppression virale.
- Parmi les enfants âgés de 0 à 14 ans, les cibles 95-95-95 étaient de 63 % [entre 49 % et 86 %], 91 % [entre 71 % et 98 %], 81 % [entre 63 % et 98 %]. Parmi les femmes, les cibles 95-95-95 étaient : 90 % [entre 76 % et 98 %], 91 % [entre 77 et 98 %] et 93 % [entre 79 % et 98 %].
- Parmi les hommes, les cibles 95-95-95 étaient : 83 % [entre 70 % et 98 %] des hommes séropositifs adultes connaissaient leur état sérologique vis-à-vis du VIH, 86 % [entre 72 % et 98 %] avaient accès à un traitement et 94 % [entre 79 % et 98 %] avaient une charge virale indétectable.
- Parmi toutes les personnes vivant avec le VIH, 86 % [entre 73 % et 98 %] connaissaient leur état sérologique, 76 % [entre 65 % et 89 %] avaient accès à un traitement et 71 % [entre 60 % et 83 %] avaient une charge virale indétectable en 2022.

## 3.2 Les rétrovirus

### 3.2.1 Définition :

Les rétrovirus (*Retroviridea*) sont des virus à ARN dont le cycle viral comprend une étape de rétro transcription au cours de laquelle un ADN est produit à partir de cet ARN. Les rétrovirus possèdent une enzyme appelée transcriptase inverse, un ADN polymérase qui permet la fabrication d'un ADN à partir de l'ARN viral lorsque celui-ci entre dans la cellule-hôte. Cet ADN complémentaire du génome viral s'intègre dans le génome de la cellule-hôte. Les rétrovirus utilisent ensuite la machinerie cellulaire pour fabriquer ses protéines et se répliquer. Les erreurs commises par la TI sont à l'origine d'une grande variabilité génétique chez certains rétrovirus(11).

Le génome d'un rétrovirus comprend généralement les gènes suivants :

- *gag* codant pour des protéines de la capsid;
- *pol* codant pour la transcriptase inverse et l'intégrase;
- *env* codant pour des protéines de l'enveloppe(12).

### 3.2.2 Classification

Les rétrovirus ont été classés historiquement en 3 sous-familles sur la base de critères de pathogénicité :

1° - Les *Oncovirinae* (Oncovirus) (virus transformant)

C'est en 1980 que Robert Gallo a isolé le premier rétrovirus humain : le virus HTLV-1. Il est impliqué dans le développement d'une leucémie à lymphocytes T (HTLV pour human T cell leukemia virus).

2° - Les *Spumavirinae* (Spumavirus) (découverts dans les années 1950 chez les animaux, infections persistantes sans pathogénicité vraiment apparente chez l'hôte infecté)

### 3° - Les *Lentivirinae* (Lentivirus)

Ce sont des virus cytopathogènes. Ces virus ont d'abord été isolés chez l'animal et sont responsables de maladies à évolution lente (lentus = lent). C'est à cette sous-famille qu'appartiennent les virus de l'immunodéficience humaine HIV-1 et HIV-2(13,14).

### 3.3 Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

#### 3.3.1 Structure morphologique

On distingue :

- une enveloppe : dans laquelle sont incluses des spicules formés par l'association de deux glycoprotéines virales (fonction de reconnaissance du récepteur et fonction de fusion enveloppe/membrane cellule hôte).

La protéine MA (MA comme matrice) tapisse la face interne de l'enveloppe et constitue la matrice.

- une capsid : formée par l'assemblage d'une protéine virale appelée gag.

La capsid contient le génome viral et les protéines liées de nucléocapsid ainsi que les enzymes RT, INT et protéase. On trouve dans chaque virion une cinquantaine de molécules de chaque enzyme.

- le génome est diploïde : 2 ARN monocaténaïres identiques d'environ 10 KB. En 5' un ARN-t cellulaire (c'est à dire en provenance d'une cellule infectée qui a conduit aux virions !) est hybridé à chaque ARN viral.

Les deux ARN sont étroitement associés à des protéines NC (pour nucléocapside), qui les réunissent, les protègent de l'activité des enzymes cellulaires et interviennent dans l'assemblage des virions(15).

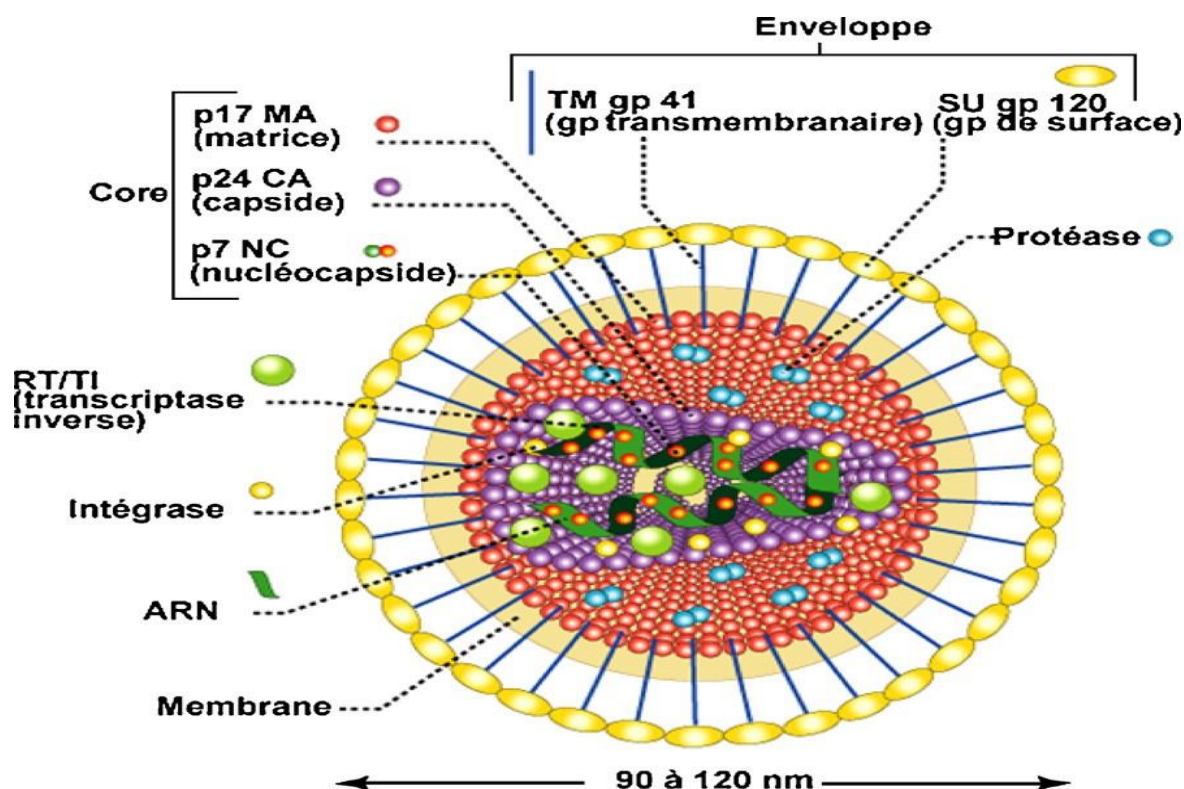


Figure 1: Structure du VIH-1 tiré du traité de virologie médicale du professeur J.-M. Huraux (13)

### 3.3.2 Structure génomique

Le génome code les protéines virales et il est encadré par 2 régions non codantes.

De 5' en 3' on trouve :

- la région non codante 5'. R (séquence répétée, Repeat), U5 (Unique 5'), PBS (Primer Binding Site) ;
- Le gène gag (pour group specific antigens) code une polyprotéine qui sera découpée en protéines (de capsid, de nucléocapsid et de matrice) par la protéase virale ;
- le gène pol (pour polymérase) qui code in fine les trois enzymes virales : la rétrotranscriptase, l'intégrase et la protéase ;



- le gène env (pour enveloppe) code une protéine précurseur membranaire (la gp160) qui sera glycosylée puis clivée en TM gp41 et SU gp120 qui, restant associées, vont constituer les spicules ;
- de part et d'autre du gène env on trouve, chez les Lentivirus, des gènes de régulation;
- la région non codante 3'. R (séquence répétée, Repeat), U5 (Unique 5').

Il est important de savoir que **les régions non codantes sont des régions stratégiques** du virus. On y trouve des signaux de régulation de la transcription (en ARN) et de la traduction (en protéines), des séquences d'amorçage de la réplication, des signaux pour l'intégration et pour l'encapsidation(16).

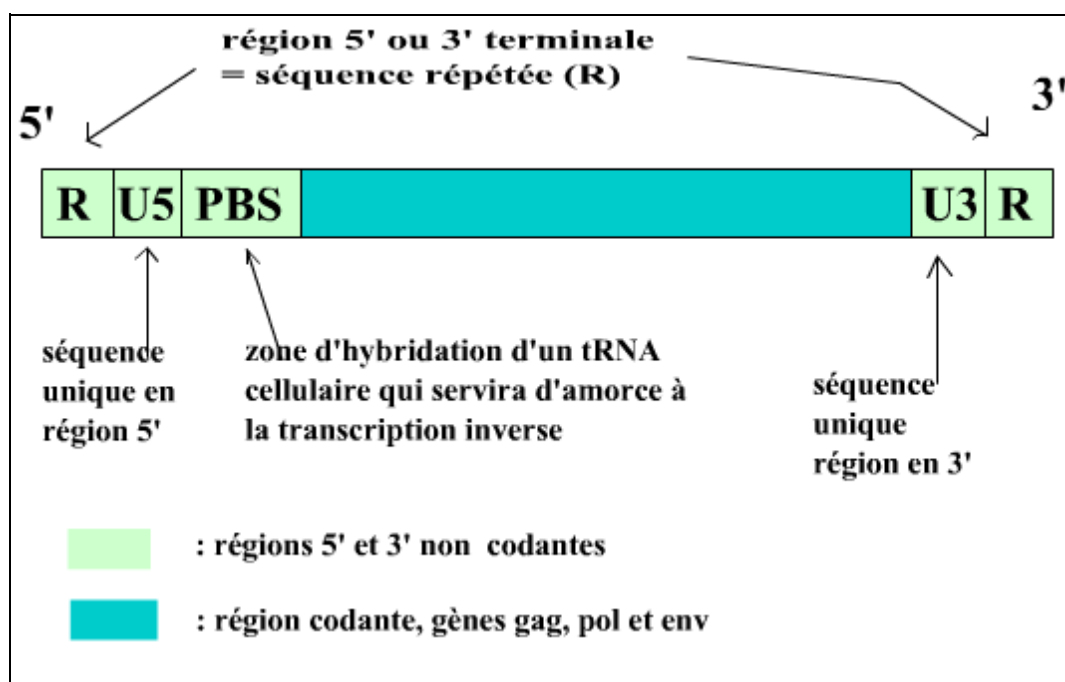


Figure 2: Génome virale )(16)

### 3.3.3 Cycle de réplication

Le cycle de réplication du VIH-1 peut être divisé en une phase précoce et une phase tardive.

**La phase précoce** englobe les événements qui se produisent depuis la liaison du virus à la surface de la cellule hôte jusqu'à l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte. Ces événements précoces comprennent la liaison du

virus aux récepteurs de surface cellulaire ; entrée dans la cellule ; transcription inverse de l'ARN viral en ADN ; décapage de la capsid virale ; import nucléaire d'ADN viral ; et l'intégration de l'ADN.

**La phase tardive** fait référence aux événements qui se produisent depuis l'expression des gènes jusqu'à la libération et la maturation de nouveaux virions, et comprend la transcription des gènes viraux ; export des ARN viraux du noyau vers le cytoplasme ; traduction des ARN viraux pour produire le précurseur de la poly-protéine Gag (également connu sous le nom de Pr55<sup>Gag</sup>), le précurseur de la poly-protéine GagPol, les glycoprotéines de l'enveloppe virale (glycoprotéines Env), et les protéines virales régulatrices et accessoires ; acheminement des précurseurs Gag et GagPol et des glycoprotéines Env vers la membrane plasmique ; assemblage des poly-protéines Gag et GagPol au niveau de la membrane plasmique ; encapsidation du génome de l'ARN viral par le réseau Gag d'assemblage ; incorporation des glycoprotéines virales Env ; bourgeonnement des nouveaux virions de la cellule infectée ; et la maturation des particules.

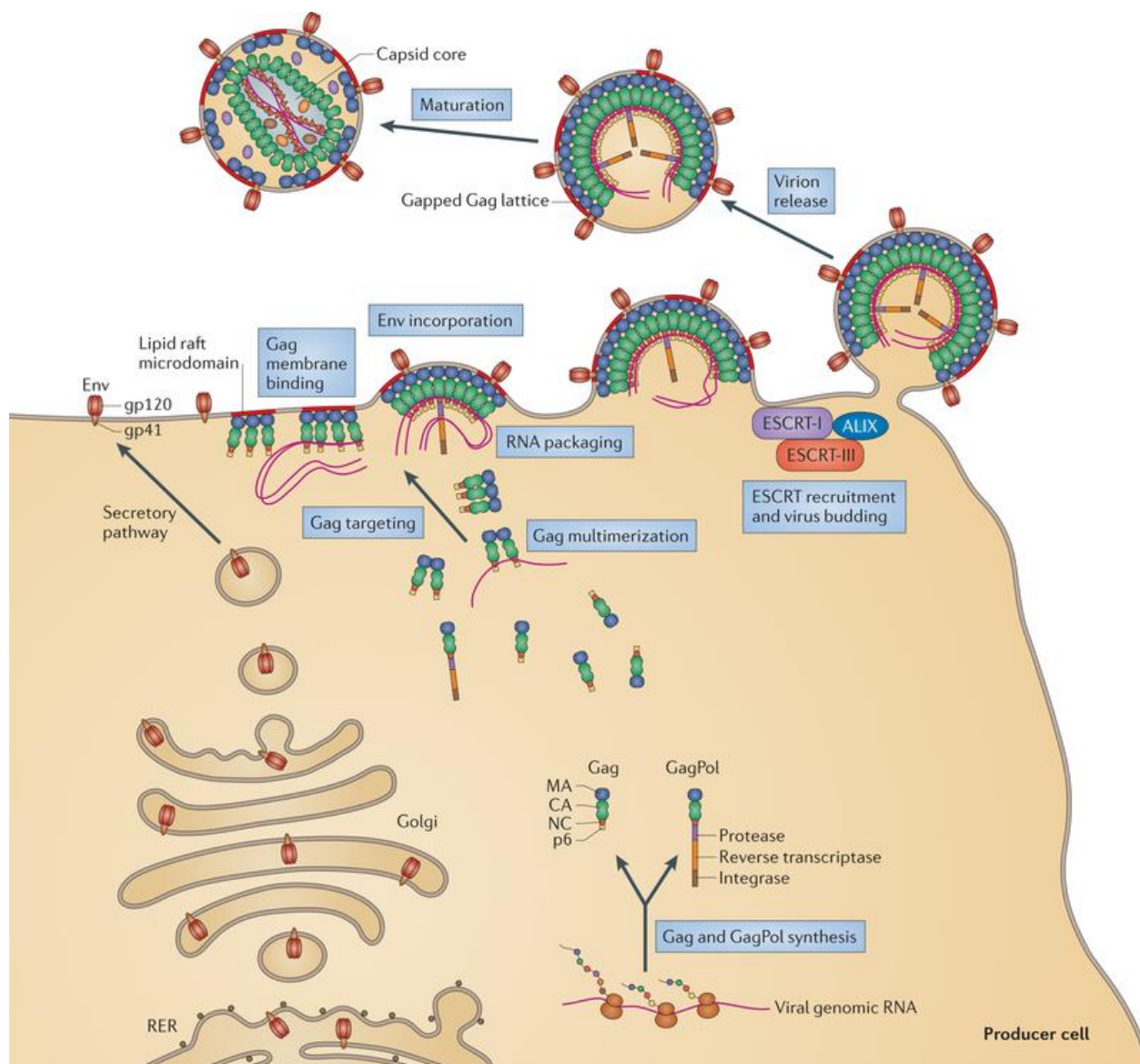


Figure 3: Stades de la réplication virale(17)

### 3.3.4 Variabilités génétiques

Les VIH appartiennent à la famille des *Retroviridae* et au genre *Lentivirus*. Les virus de cette famille sont caractérisés par une enzyme, la transcriptase inverse origines de la diversité génétique.

Les virus de l'immunodéficience humaine de type I (VIH-I) et II (VIH-2) sont le résultat de plusieurs transmissions inter espèces de virus simiens à l'homme. Les virus VIH-1 sont des virus très variables, classés en trois groupes : M, O et N. Le groupe M est actuellement subdivisé en neuf sous-types et de nombreuses formes recombinantes(14). La différence des séquences nucléotidiques du gène env entre

les sous-types est au moins de 20 % (20 à 30 %, en général). À l'intérieur d'un même sous-type, les divergences sont de l'ordre de 5 à 20 % (18). Une telle diversité des souches virales ne peut résulter que d'un long processus de mutation. Le VIH-1 groupe M subdivisé en neuf sous types (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et 36 formes recombinantes (circulating recombinant forms [CRF]) (19). Le sous-type A est subdivisé en sous-sous-type A1, A2 et plus récemment A3 et A4 pour des virus isolés chez des patients infectés en République démocratique du Congo. Le sous-type F subdivisé en sous-sous-type F1 et F2. Pour proposer un nouveau sous-type ou une nouvelle CRF, la nomenclature impose l'identification de trois virus séquencés sur la totalité du génome et sans lien épidémiologique entre eux. Récemment, ont été décrites des formes recombinantes jusqu'au CRF36. Parmi les CRF, les plus connues et fréquemment retrouvées sont le CRF01-AE (recombinaison entre les virus de sous-type A et les virus de sous-type E) responsable d'une partie de l'épidémie en Asie et le CRF02-AG (recombinaison entre les virus de sous-type A et les virus de sous-type G) responsable de l'épidémie en Afrique de l'Ouest. Plus de 200 formes recombinantes ne correspondant pas à ces critères de classification appelées *unique recombinant forms* (URF) ont été identifiées à ce jour. Ces formes recombinantes proviennent d'évènements de recombinaison intervenus lors de la rétro-transcription de l'ARN viral dans une cellule co-infectée par différents sous-types.

### 3.3.5 Cellules cibles et réservoirs

L'un des principaux défis dans la lutte contre l'infection par le VIH est de développer des stratégies capables d'éliminer le réservoir viral persistant qui héberge un provirus intégré. Les virus issus de ce réservoir entraînent une virémie rebond à l'arrêt du traitement, donnant lieu à de nouvelles vagues d'infection.

Le réservoir de VIH a été considéré comme étant principalement constitué de cellules T CD4+ mémoires de cellules T CD4+ mémoires infectées de longue durée, mais plusieurs autres sous-ensembles de cellules T, tels que les cellules T

CD4+ naïves, les cellules T folliculaires auxiliaires (TFH), les monocytes et autres lymphocytes T et même d'autres types de cellules comme les macrophages, tissus adipeux, les tissus lymphoïde associé à l'intestin (GALT), le tractus génital, le sperme, la moelle osseuse et les cellules du système nerveux central(SNC), y compris la microglie et les astrocytes dans le cerveau, ne doivent pas être ignorés et doivent plutôt être considérés comme des cibles d'élimination Compte tenu des données récentes démontrant que la réplication du VIH persiste dans les tissus lymphoïdes avec une faible pénétration du cART, la réplication continue du VIH à faible niveau peut continuer et contribuer au réservoir viral dans les cellules T CD4 et les cellules T non CD4. Il est nécessaire non seulement d'identifier et de caractériser les lymphocytes T non CD4+ dans le sang et les tissus, mais également d'envisager des stratégies ciblées spécifiquement pour ces populations si nous voulons garantir efficacement l'absence de rebond viral après l'arrêt du TAR(20,21).

### **3.3.6 Mode de transmissions**

Le VIH se situe dans les fluides corporels tels que le sang, le sperme, les fluides vaginaux et le lait maternel(22). Il se transmet par pénétration (anale ou vaginale) lors d'un rapport sexuel, par transfusion sanguine, par le partage d'aiguilles contaminées dans les établissements de soin et chez les toxicomanes, mais aussi de la mère à l'enfant au cours de la grossesse, de l'accouchement et de l'allaitement(23).

#### **❖ Transmission par voie sexuelle :**

Le VIH se transmet par pénétration lors d'un rapport sexuel. Le risque de contamination est faible au cours d'une pénétration vaginale, car la transmission du VIH n'est pas très fréquente dans ce cas. Les études montrent que le taux de transmission au cours d'un rapport sexuel anal est 10 fois plus élevé que pour une pénétration vaginale. Une personne porteuse d'une infection sexuellement transmissible non traitée, causant en particulier des ulcères ou des sécrétions, est

10 fois plus exposée à une transmission du VIH ou à une contamination par le virus au cours d'un rapport sexuel.

Le sexe oral est considéré comme une pratique sexuelle à faible risque pour ce qui est de la transmission du VIH.

❖ Transmission due au partage d'aiguilles et de seringues

Le risque de transmission du VIH est très élevé lors de la réutilisation et du partage d'aiguilles ou de seringues. La transmission dans le cadre sanitaire peut être réduite si le personnel de soin respecte les précautions universelles.

❖ Transmission de la mère à l'enfant

Une mère peut transmettre le VIH à son enfant au cours de la grossesse, de l'accouchement et de l'allaitement. Le risque de transmission de la mère à l'enfant est généralement de 15 % à 30 % avant et pendant l'accouchement. Il dépend de plusieurs facteurs, en particulier de la charge virale de la mère au moment de la naissance (le risque augmente avec la charge). La mère peut également transmettre le virus à son enfant après l'accouchement, pendant l'allaitement. Le taux de transmission du VIH à l'enfant est extrêmement faible si la mère suit une thérapie antirétrovirale au cours de la grossesse et de l'allaitement(22).

❖ Transmission au cours d'une transfusion sanguine

La mise en place de normes de sécurité du sang diminue considérablement ce risque ; des réserves de sang et de produits sanguins sans danger, adaptées et de bonne qualité à tous les patients et patientes ayant besoin d'une transfusion. La sécurité du sang implique de soumettre tous les dons de sang à un dépistage du VIH et d'autres pathogènes transmissibles par le sang, ainsi que de sélectionner correctement les donneurs et donneuses.

*3.3.6.1 Comment éviter l'infection par le VIH*

Voici des méthodes pour se protéger d'une transmission sexuelle du VIH :

- ❖ Relations monogames entre partenaires sains.
- ❖ Rapports sexuels sans pénétration.
- ❖ Utilisation systématique et correcte d'un préservatif masculin ou féminin.
- ❖ Sexe entre deux personnes, dont l'une vit avec le VIH, mais suit une thérapie antirétrovirale et possède une charge virale indétectable.
- ❖ Prophylaxie préexposition prise par des personnes qui ne sont pas infectées par le VIH.
- ❖ Circoncision masculine médicale volontaire. Réduit les chances d'une transmission du VIH de la femme à l'homme.
- ❖ Assurez-vous que le sang et les produits sanguins sont soumis à un dépistage du VIH et que les normes de sécurité du sang ont été mises en place.

### **3.3.7 Evolution de la maladie**

Le VIH attaque le système immunitaire et l'affaiblit à long terme, de sorte qu'il n'est plus capable de remplir sa fonction, soit de lutter contre les agents pathogènes.

Phases de l'infection par le VIH :

En l'absence de traitement, l'infection par le VIH passe par trois stades successifs entre le moment de l'infection et l'apparition du sida. Chaque stade dure plus ou moins longtemps selon les personnes. C'est pourquoi la durée pendant laquelle une personne séropositive peut vivre sans rencontrer de problèmes particuliers varie considérablement : de quelques mois à plus de quinze ans.

#### ❖ Stade 1 : Primo-infection

La charge virale augmente rapidement au cours des premières semaines suivant l'infection. Cette phase se caractérise par l'apparition fréquente de symptômes similaires à ceux d'un refroidissement ou d'une grippe légère: fièvre, éruptions cutanées, fatigue, maux de tête, etc. Souvent, les personnes touchées ou même les

médecins ne remarquent pas ces symptômes ou ne font pas le lien avec une possible infection par le VIH. Le risque de transmission s'avère particulièrement élevé durant la primo-infection en raison de la forte charge virale à ce stade de l'infection. Les premiers signes de la maladie disparaissent spontanément après quelques semaines, car le système immunitaire réagit à l'agression des virus. L'infection par le VIH évolue ensuite sans qu'on ne la remarque.

❖ **Stade 2 : Phase de latence (symptômes généraux ou pas de symptômes)**

En général, les personnes séropositives ne rencontrent aucun problème particulier pendant des années et peuvent mener une vie normale. Pourtant, le virus se propage insidieusement dans l'organisme et malmène le système immunitaire en permanence. En raison de sa sollicitation constante, le système immunitaire s'affaiblit toujours davantage jusqu'à ne plus arriver à se défendre contre tous les agents pathogènes. L'organisme commence à montrer plus fréquemment des signes de déficience immunitaire. Il peut s'agir de maladies de la peau, de gonflements permanents des ganglions lymphatiques, de fortes sueurs nocturnes ou d'autres symptômes.

❖ **Stade 3 : Sida**

A ce stade, le système immunitaire est tellement affaibli qu'il ne peut plus empêcher l'apparition de maladies graves, voire mortelles. On parle de sida en présence de certaines associations spécifiques de maladies. L'éventail de ces maladies est vaste. Il va de différents cancers à l'envahissement de l'œsophage par le champignon *Candida albicans*, en passant par certaines formes de pneumonie. Après déclenchement du sida et en l'absence de traitement,



l'espérance de vie ne va plus que de quelques mois à trois ans(24,25).

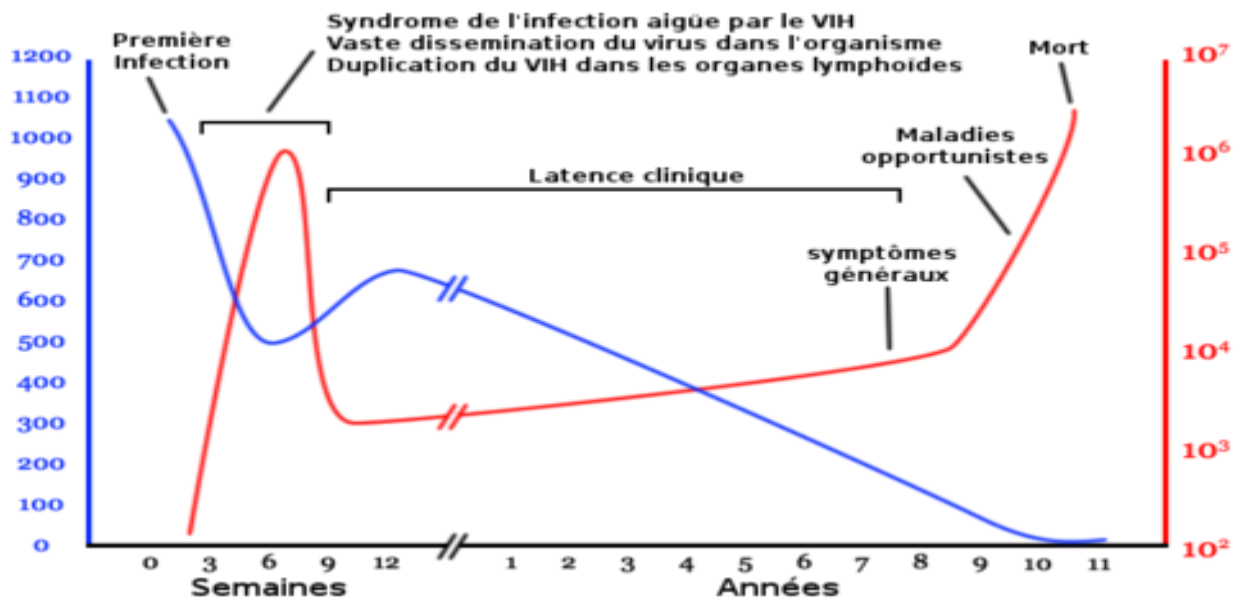


Figure 4 : L'évolution de l'infection par le VIH est dite persistante productive et est représentée par ce diagramme qui montre la relation entre la charge virale et le nombre de lymphocytes T4.(26)

- ❖ — Nombre de lymphocytes T<sub>4</sub> par mm<sup>3</sup> de plasma
- ❖ — Nombre de copies de l'ARN viral par ml de plasma

Selon l'OMS

Stade clinique I : est caractérisé par

- Patients asymptomatiques
- Adénopathies persistantes généralisées

Degré d'activité 1 : activité normale

Stade clinique II : est caractérisé par

- Perte de poids < 10% du poids corporel
- Zona (au cours des cinq dernières années)
- Manifestations cutanéomuqueuses mineures prurigo, dermites séborrhéiques, chéilites angulaires, ulcérations buccales.
- Infections récidivantes des voies aériennes supérieures

Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale

- Stade clinique III : est caractérisé par
- Pertes de poids < 10% du poids corporel
- Diarrhées inexplicables >1 mois
- Fièvre prolongée > 1 mois
- Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente
- Infection bactérienne sévère
- Leucoplasie orale chevelue

Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50% du temps

Stade clinique IV : est caractérisé par

- Pneumocystose
- Cytomégalovirose
- Toxoplasmose cérébrale
- Syndrome catéchisant dû au VIH
- Cryptococcose extra pulmonaire
- Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois
- Herpes virose cutanéomuqueuse > 1 mois ou viscérale
- Tuberculose extra pulmonaire
- Septicémie à salmonelle mineure
- Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
- Mycobactéries atypiques disséminées
- Lymphomes malins
- Sarcome de Kaposi
- Encéphalopathie à VIH
- Leucoencéphalite multifocale progressive
- Mycose endémique généralisée (histoplasmosse coccidioïdomycose)

Degré d'activité 4 : patient alité plus de 50% du temps

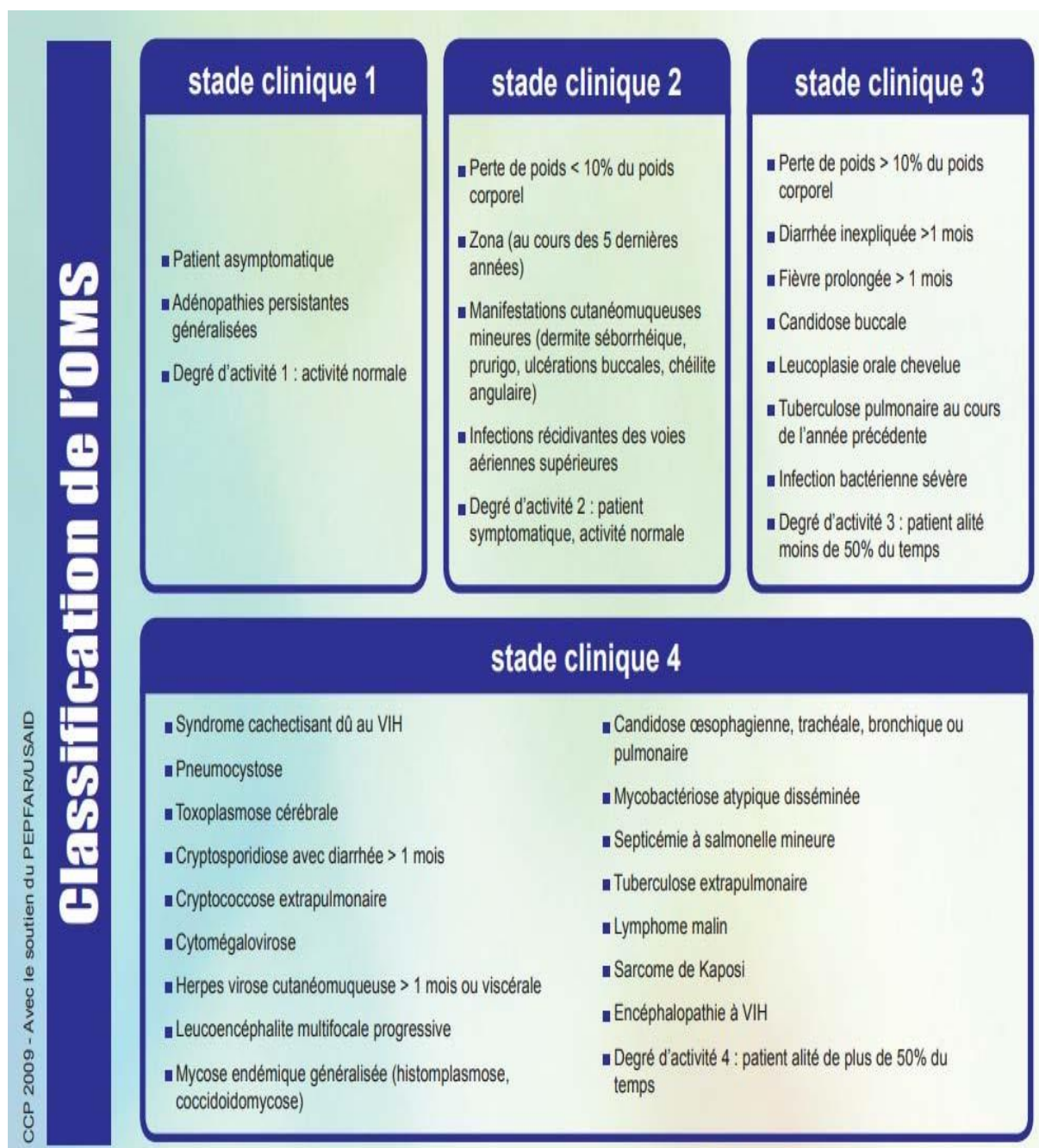


Figure 5: Classification du stade clinique selon l'OMS.

(27)



Figure 6: La classification en stade clinique de l'infection à VIH selon CDC et l'OMS.(28)

### 3.4 Diagnostique du VIH

Le diagnostic de l'infection par le VIH est posé par un examen sanguin de dépistage. Ce test est généralement réalisé la suite d'un comportement à risque (rapport sexuel sans protection, échange de seringues...) ou lorsqu'apparaissent certains symptômes. Un dépistage précoce de l'infection par VIH permet à la personne de bénéficier d'un traitement d'autant plus efficace qu'il est commencé tôt. Le diagnostic est basé à la fois sur la détection d'anticorps spécifiques au VIH et d'antigènes viraux ou d'acides nucléiques. Au fur et à mesure que la technologie évolue, les tests de dépistage du VIH sont améliorés, offrant une meilleure sensibilité et spécificité(6,29,30).

#### 3.4.1 Diagnostic indirect

Il utilise la mise en évidence des anticorps synthétisés suite à une infection virale. On recherche donc des IgG, des IgM voire des IgA dirigés contre le VIH. Recherche d'Anticorps anti VIH.

Détection des anticorps Anti VIH1 (Ac Anti VIH1) et Anti VIH2 (Ac Anti VIH2)

La détection des anticorps est réalisée par des tests sérologiques de dépistage et de confirmation en utilisant différentes techniques comme :

- Immuno enzymatique
- Immuno chromatographique, et
- Agglutination.

Ces anticorps anti VIH apparaissent dans le sang entre le 20ème et le 45ème jour de contamination sont présents pendant toute la période de l'infection. Le dépistage des anticorps anti VIH 1 et anti VIH 2 s'effectue par des tests dits **ELISA** (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) le plus souvent ou, par des tests **simples/rapides** utilisant comme antigènes des lysats viraux ou des protéines recombinantes ou synthétiques.

A la naissance, la sérologie VIH est positive chez tous les enfants nés de mères infectées par le VIH, même si ces enfants ne sont pas infectés car les anticorps maternels anti VIH sont passivement transférés de la mère au bébé à travers le placenta. Ces anticorps diminuent avec le temps et peuvent persister chez l'enfant jusqu'à l'âge de 18 mois. Si la sérologie faite entre 9 et 18 mois est négative chez un enfant exposé au VIH: et non nourri au sein: cela affirme que l'enfant n'est pas infecté et les anticorps maternels ont disparu précocement et nourri au sein: refaire le test 3 mois après l'arrêt de l'allaitement maternel pour éliminer une éventuelle transmission au cours de ce dernier.

Un premier résultat positif ne peut être considéré comme probant et doit toujours être confirmé par un ou des tests supplémentaires avant de communiquer le résultat.

### **3.4.2 Diagnostic direct**

Il a pour objectif de mettre en évidence un virus ou un de ses constituants (protéine virale, génome viral...)

Recherche d'Antigène p 24,

Dépistage du génome viral (ARN VIH Plasmatique ou ADN proviral).

- Détection de l'antigène p24 (Ag p24): C'est un marqueur direct :
  - de l'infection, détecté par des techniques immuno-enzymatiques
  - de la primo infection (pendant la phase de réplication virale intense)
  - détectable environ 15 jours après la contamination et persiste 1 à 2 semaine avant de ce négatives.
  - détecté plus précocement 4 jours après la contamination chez les sujets traités par les immunosuppresseurs.
  - utilisé pour le dépistage des nouveaux nés des mères séropositives entre le 15ème et 21ème jour.
- Dépistage du génome viral

- L'ARN VIH plasmatique

L'ARN VIH témoigne la réplication virale, c'est le marqueur le plus précocement détectable, dès le 10ème jour après la contamination. La quantification de l'ARN VIH ou « charge virale » fait appel à des techniques de biologie moléculaire (Polymerase Chain Reaction ou **PCR**).

- L'ADN proviral

La recherche de l'ADN proviral du VIH-1 ou VIH-2 utilise la technique de biologie moléculaire (PCR). Elle est réservée à des laboratoires spécialisés dans le cadre d'indications particulières par exemple : établissement de profils sérologiques faisant suspecter un virus variant ; diagnostic de patient ayant pris précocement après contagion un traitement antirétroviral.

Le dépistage du VIH doit être envisagé à chaque visite clinique dans toutes les spécialités. Tous les fournisseurs de soins de santé doivent connaître les recommandations de dépistage(31).

### **3.5 Traitement**

#### **3.5.1 Définitions :**

**Les antirétroviraux (ARV) :** sont des médicaments actifs contre les rétrovirus, Ils agissent en bloquant certaines étapes du cycle de multiplication du virus. C'est une famille complexe de médicaments composés de molécules avec chacune leur particularité et leur mode d'action(32).

**INTI :** La plus ancienne classe de médicaments ARV. Antirétroviral virostatique qui inhibe la transcriptase inverse spécifique au VIH par compétition avec les substrats de cette enzyme de transcription, empêchant ainsi la réplication du rétrovirus qui a infecté la cellule hôte. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont actifs sur le VIH 1 et le VIH 2

**INNTI** : Antirétroviral virostatique non compétitif (qui agit sans interférer directement avec les substrats de l'enzyme transcriptase inverse) qui inhibe l'action de la transcriptase inverse spécifique au VIH 1, l'empêchant ainsi de se répliquer dans le génome de la cellule hôte. Antirétroviral actif que sur le VIH 1, exclusivement.

**Inhibiteur de la protéase (PI)** : Substance ou molécule capable d'inhiber l'action d'une ou, le plus souvent, de plusieurs protéases voisines. Il existe plusieurs types d'inhibiteur de protéase, qui peuvent notamment être utilisés, généralement en association avec d'autres médicaments, dans le traitement de maladies telles que le sida et la COVID-19, ou pour lutter contre certaines maladies parasitaires.

**Inhibiteur de l'intégrase (II)** : Antirétroviral qui bloque l'action de l'enzyme intégrase (L'enzyme intégrase entre en jeu après la conversion de l'ARN viral en ADN viral par la transcriptase inverse, en insérant le nouvel ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte), empêchant ainsi l'insertion de matériel génétique viral dans l'ADN de la cellule hôte.

**Inhibiteurs de fusion (IF)** : Antirétroviral qui bloque l'entrée du VIH dans une cellule hôte en l'empêchant de se fusionner avec les récepteurs de la cellule.

Ils existent plusieurs classes d'ARV, qui agissent à différentes étapes du cycle viral. Les traitements ARV actuels associent 3 molécules de classes différentes (on parle de trithérapie) pour combattre le virus. D'autres termes sont également employés pour parler de la trithérapie : HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) pour « traitement antirétroviral hautement actif » ou cART (*combined ART*). Une bonne adhérence au traitement ARV permet de maintenir une charge virale indétectable.

Les succès de la thérapie antirétrovirale ont réduit le VIH à une maladie chronique dans de nombreuses régions du monde, la progression vers le sida étant devenue rare. L'ONUSIDA s'est fixé comme objectif à l'échelle mondiale pour 2030 : 95-



95-95, soit diagnostiquer 95 % de toutes les personnes séropositives, fournir un traitement ARV à 95 % des personnes diagnostiquées et obtenir une charge virale indétectable pour 95 % des personnes traitées.

Le but des médicaments anti-VIH est d'empêcher le VIH de se multiplier. Il existe six classes de médicaments utilisés dans la thérapie antirétrovirale. Ces médicaments entrent généralement dans des classes selon la phase du cycle de vie du VIH qu'ils inhibent. Les combinaisons les plus courantes comprennent deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), un inhibiteur de la protéase (PI) ou un inhibiteur de l'intégrase (II)(33).

### **3.5.2 Classification des ARV :**

Les médicaments sont listés ci-dessous selon leur classe et leurs noms génériques (anti-VIH) approuvés par la FDA :

- INTI : Abacavir, emtricitabine, lamivudine ; Fumarate de ténofovir disoproxil, zidovudine
- INNTI : Efavirenz, étravirine, névirapine, rilpivirine
- Inhibiteurs de fusion (IF) : Enfuvirtide
- Inhibiteurs de la protéase (IP) : atazanavir, darunavir, fosamprenavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir
- Antagoniste du CCR5 : Maraviroc
- Inhibiteur de l'intégrase (II): Dolutégavir, raltégavir, elvitégravir, bictégavir
- Inhibiteurs post-attachement : Ibalizumab
- Activateurs pharmacocinétiques : Cobicistat

Ce qui suit comprend tous les médicaments combinés contre le VIH approuvés par la FDA :

- Abacavir et lamivudine

- Abacavir, dolutégravir et lamivudine
- Abacavir, lamivudine et zidovudine
- Atazanavir et cobicistat
- Bictégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide
- Darunavir et cobicistat
- Dolutégravir et rilpivirine
- Éfavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil
- Éfavirenz, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil
- Éfavirenz, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil
- Elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et fumarate de ténofovir alafénamide
- Elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil
- Emtricitabine, rilpivirine et ténofovir alafénamide
- Emtricitabine, rilpivirine et fumarate de ténofovir disoproxil
- Emtricitabine et ténofovir alafénamide
- Emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil
- Lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil
- Lamivudine et zidovudine
- Lopinavir et ritonavir

Schémas thérapeutiques de départ recommandés pour la majorité des patients atteints du VIH-1 (patients naïfs de traitement)(34).

- Bictégravir/ténofovir alafénamide (TAF)/emtricitabine
- Dolutégravir + (emtricitabine ou lamivudine) + (ténofovir alafénamide [TAF] ou fumarate de ténofovir disoproxil [TDF])

### 3.5.3 Mécanisme d'action des ARV

#### INTI

Rivaliser avec les désoxynucléotides naturels pour l'incorporation dans une chaîne d'ADN viral en croissance. Cependant, les NRTI manquent d'un groupe 3'-

hydroxyle sur le fragment désoxyribose. Cette différence entraîne l'incorporation d'un NRTI, et le prochain désoxynucléotide entrant ne peut pas former la liaison phosphodiester 5', 3' suivante nécessaire pour étendre la chaîne d'ADN. Le résultat est une terminaison de chaîne dans la synthèse d'ADN(35).

## INNTI

Bloquer la transcriptase inverse (RT) en se liant directement à l'enzyme. Bien que les NNRTI ne soient pas incorporés dans l'ADN viral, ils inhibent le mouvement des domaines protéiques de la RT qui sont essentiels à la réalisation de la synthèse de l'ADN(35).

## Inhibiteurs de protéase

Liez la protéase du VIH-1 et bloquez le clivage protéolytique des précurseurs protéiques nécessaires à la production de particules virales.

## Inhibiteurs de fusion

Interrompre la liaison, la fusion et l'entrée des virions du VIH dans une cellule humaine. L'enfuvirtide se lie à la gp41 et perturbe la fixation membranaire.

## Antagoniste CCR5

Le maraviroc bloque le récepteur CCR sur la cellule T pour empêcher la fixation virale(35).

## Inhibiteurs de l'intégrase

Bloquer l'action de l'intégrase, empêchant le génome viral de s'insérer dans l'ADN d'une cellule hôte.

## Inhibiteurs post-attachement

Cette classe est un anticorps monoclonal qui se lie au CD4 en inhibant l'entrée virale dans la cellule.

## Enhancers pharmacocinétiques

Inhibition de la protéine CYP3A humaine, augmentant la concentration plasmatique d'autres médicaments anti-VIH.

### 3.5.4 Effet indésirables

#### INTI

Réaction d'hypersensibilité ou éruption cutanée, neutropénie, myopathie, anémie, neuropathie, toxicité mitochondriale, accumulation d'acide lactique, pancréatite, fièvre, éruption cutanée, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, fatigue, courbatures, essoufflement, mal de gorge, obscurité urine colorée, lipoatrophie et ictère(36–38).

#### INNTI

Éruption cutanée grave, réactions allergiques, dépression, troubles de la concentration, maux de tête, troubles du sommeil, rêves anormaux, changements d'humeur, jaunisse, urine foncée, fatigue, nausées et vomissements, neuropathie périphérique, plaies buccales, conjonctivite, myopathie, cloques et difficulté à respirer(36–38).

#### Inhibiteurs de protéase

Rythme cardiaque irrégulier, lipodystrophie, éruption cutanée sévère, jaunisse, étourdissements, étourdissements, brûlures d'estomac, fatigue, myopathie, conjonctivite, plaies buccales, engourdissement de la bouche, calculs rénaux, cloques, urine de couleur foncée, pancréatite, gonflement douloureux et douleur abdominale(36–38).

#### Inhibiteurs de fusion

Réactions au site d'injection, infection, difficulté à respirer, fièvre, présence de sang dans les urines, urine foncée, hypotension artérielle, neutropénie, frissons et frissons et toux(36–38).

#### Antagoniste CCR5

Réaction allergique, jaunisse, urine foncée, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, fatigue, myopathie, cloques dans la bouche et la peau, gonflement du visage, difficulté à respirer, infections des voies respiratoires supérieures, toux, douleurs articulaires, myopathie, douleur sous les côtes, problèmes cardiaques , et perte d'appétit(36–38).

#### Inhibiteurs de l'intégrase

Réaction d'hypersensibilité allergique, éruption cutanée, jaunisse, urine foncée, selles pâles, diarrhée, flatulences, nausées et vomissements, perte d'appétit, rêves anormaux, prurit, douleur sous les côtes, cloques sur la bouche et la peau et fatigue(36–38).

#### Inhibiteurs post-attachement

#### Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

#### Enhancers pharmacocinétiques

Augmentation de la créatinine sérique, protéinurie, nausées, diarrhée, maux de tête, lésions rénales aiguës et insuffisance rénale

Certains effets indésirables à long terme des médicaments contre le VIH sont l'hépatotoxicité, l'insuffisance rénale, les maladies cardiaques, le diabète/la résistance à l'insuline, l'hyperlipidémie, l'ostéoporose, les idées suicidaires/la dépression et les déficits du système nerveux.

### 3.5.5 Guide OMS

Tableau I: SCHÉMAS DE TAR DE PREMIÈRE INTENTION

SCHÉMAS DE TAR DE PREMIÈRE INTENTION PRIVILÉGIÉS ET AUTRES OPTIONS CONSEILLÉES		
Traitement de première intention	Schémas de première intention privilégiés	Schémas de première intention alternatifs
Adultes	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG TDF + 3TC (or FTC) + EFV400 TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Femmes enceintes/allaitant au sein	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Adolescents	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF (or ABC) + 3TC (ou FTC) + DTG TDF (or ABC) + 3TC (ou FTC) + EFV400 TDF (or ABC) + 3TC (ou FTC) + NVP
Enfants à partir de 3 ans et de moins de 10 ans	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV (ou NVP) TDF + 3TC (ou FTC) + EFV (ou NVP)
Enfants de moins de 3 ans	ABC (ou AZT) + 3TC + LPV/r	ABC (or AZT) + 3TC + NVP

Les schémas thérapeutiques selon l'OMS 2016(39).

### **3.5.6 Prise en charge en cas d'échec thérapeutique :**

La politique nationale de prise en charge antirétrovirale au Mali recommande pour les cas d'échec de la première ligne

si la CV plasmatique est inférieure à 1000 copies/ml :

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

Si la CV plasmatique est  $\geq 1000$  copies/ml, modifier le traitement dès que possible et passer en deuxième ligne.

Si la charge virale reste inférieure à 1000 copies/ml, maintenir le traitement de 1ère ligne(40).

### **3.6 Résistance aux ARV**

La résistance aux ARV diminue de manière significative l'efficacité et la durée de la thérapie antirétrovirale. C'est la conséquence de l'accumulation de mutations spécifiques sur les gènes du VIH qui codent pour la TI (transcriptase inverse) et la PR (protéase). L'émergence de ces mutations confère aux virus mutants un avantage sélectif par rapport aux souches sauvages du VIH (souches virales non mutées). L'utilisation à grande échelle des HAART a permis d'améliorer la survie des personnes infectées en diminuant la réplication virale et en freinant l'émergence de souches résistantes contrairement aux mono- ou aux bithérapies dont l'impact sur l'émergence rapide de mutations de résistance compromet l'efficacité des HAART ultérieure. Bien que les HAART conduisent à une baisse significative de la charge virale chez les patients traités, l'apparition de mutations de résistance n'est pas exclue.

#### **3.6.1 Mécanisme d'apparition de la résistance :**

La transcription inverse est assurée par une enzyme virale, la transcriptase inverse, dénuée d'activité de correction des erreurs. De ce fait, elle introduit entre une et

quatre « erreurs » à chaque cycle de réplication (erreur égale incorporation dans la copie ADN d'une base nucléosidique ne correspondant pas à celle de l'ARN matrice). Il en résulte une très grande variabilité des séquences du virus. Un autre élément qui concourt à la variabilité des séquences est le grand nombre de cycles de réplication du virus, cent quarante par an.

Lors de la réplication virale, le virus sous sa forme de provirus intégré au génome de l'hôte, sert de matrice pour la synthèse des ARN messagers et de l'ARN génomique viral. Il y a ensuite synthèse des protéines virales sous forme de précurseurs polypeptidiques qui sont coupés par une protéase virale pour générer les différentes protéines virales. Après l'assemblage de ces protéines et l'encapsidation de l'ARN génomique, le virus bourgeonne à l'extérieur de la cellule infectée (CD4), ce qui entraîne en général la mort cellulaire. Un faible pourcentage des cellules infectées avec le provirus intégré, ne complète pas le cycle de réplication (en général des lymphocytes CD4 qui sont dits infectés d'une façon latente), ces cellules infectées constituent un réservoir(41). Les cellules infectées du réservoir peuvent être réactivées par exemple lors d'infections virales, bactériennes ou de toute autre stimulation lymphocytaire. Ce réservoir constitue les archives des différents virus « mutés » lors de la transcription inverse. On a d'ailleurs retrouvé des virus archivés, correspondant au virus présent au début de l'infection, plusieurs années après celle-ci. Il ressort de ces éléments que toutes les mutations associées à la résistance aux antirétroviraux sont présentes, à faible concentration avant même l'initiation du traitement, soit sous forme de virus circulants, soit sous forme d'archives biologiques dans les cellules CD4 infectées d'une façon latente(42).

Nous devons prendre en compte l'activité des antirétroviraux et de la barrière génétique (*correspondant au nombre de mutations nécessaires sur sa cible pour que l'antirétroviral actif perde son efficacité*). Cette barrière génétique varie pour les différents antirétroviraux. En effet, une seule mutation induit une résistance



totale à certains antirétroviraux tels que la **lamivudine** (mutation **M184V** : nomenclature : à gauche l'abréviation pour l'acide aminé sauvage, au milieu la position de l'acide aminé sur la protéine ciblée et à droite l'abréviation pour l'acide aminé muté) et l'**efavirenz** (K103N) alors que pour d'autres antirétroviraux la combinaison de plusieurs mutations est nécessaire. Ceci est le cas en général pour les inhibiteurs des protéases (Un minimum de 11 positions d'acides aminés)(43).

Deux méthodes sont actuellement utilisées pour évaluer la résistance du VIH aux différents médicaments.

**Tests phénotypiques :** il repose sur la détermination de la concentration de produit actif nécessaire pour inhiber la réplication virale de 50 % ou 90 %. La résistance phénotypique est mesurée en comparant la valeur de la concentration inhibitrice (CI) des isolats viraux testés à celle d'isolats de souche sauvage. Ainsi une valeur élevée de la CI reflète une perte de sensibilité du virus vis-à-vis de tel ou tel agent antirétroviral(44).

L'idéal serait, comme en bactériologie, de cultiver le(les) virus du patient en présence de concentrations croissantes de la ou des substances actives pour déterminer la concentration de chaque drogue assurant une inhibition de 50 ou 90% de la multiplication du virus. Cette méthode a été utilisée par le passé en employant des cellules lymphomonocytaires humaines comme source à infecter par les virus contenus dans le plasma des malades. Cette méthode est cependant extrêmement longue car les virus demandent souvent une adaptation au milieu de culture et il faut ensuite procéder à leur titration préalablement aux essais en présence de doses croissantes de la drogue à tester. Pratiquement, cette approche a été abandonnée pour les applications cliniques. Une seconde approche consiste à amplifier par PCR le segment du virus qui est la cible des antirétroviraux (essentiellement les gènes de la transcriptase inverse et de la protéase mais aussi plus récemment le gène de l'enveloppe (T20)) et de les introduire dans un vecteur

viral dont les conditions de culture sont standardisées (recombinant virus assay). Il s'agit en fait d'introduire dans le génome d'un virus prototype des gènes cibles des antiviraux correspondant à ceux du malade. On peut ensuite cultiver ce vecteur recombinant en présence de concentrations croissantes de différents antirétroviraux en utilisant des lignées cellulaires permissives. Par ailleurs, le vecteur contenant un signal spécifique, on peut mesurer son degré de multiplication après un temps donné et à partir de ces éléments déterminer la dose inhibitrice des antirétroviraux testés. Ces tests ne comprennent pas l'ensemble du génome viral et ne peuvent pas par ce fait mesurer des interactions secondaires, par exemple une modification de l'activité des protéases mutées dans leur capacité de scinder les polyprotéines virales. Ces tests phénotypiques sont cependant indispensables pour déterminer l'impact d'une mutation donnée identifiée par le séquençage des gènes ciblés lors du développement de nouveaux antirétroviraux. Une utilisation potentiellement prometteuse de ces tests dans le domaine de la recherche clinique est l'évaluation de la capacité répliquative des virus porteurs de mutations multiples(42).

Deux firmes proposent des tests phénotypiques commerciaux : le test Antivirogram de Virco et PhenoSene de Monogram(45).

**Le test génotypique :** fondé sur l'analyse des séquences des gènes cible des antirétroviraux, la PR et de la TI fournissant une mesure déduite de la résistance basée sur la connaissance de l'évaluateur des modèles mutationnels génétiques établis du VIH-1 pour la résistance aux médicaments antirétroviraux. La résistance génotypique reflète la présence de mutations à l'origine de résistances phénotypiques ou cliniques(46).

Il y a une grande variabilité de séquences pour les génomes VIH et toutes les mutations associées à la résistance sont présentes sur quelques rares génomes viraux. Pour la névirapine par exemple, moins de 1/10 000 génomes des individus non exposés à ce médicament contiennent la mutation Y181I associée à la

résistance à ce médicament. Quand on exécute un séquençage pour des indications cliniques, ces mutations ne sont pas mises en évidence car on procède à un séquençage de population où une mutation doit être représentée à plus de 10% pour être détectée.

L'interprétation des tests de résistance génotypiques est basée sur des algorithmes qui tiennent compte au mieux de la complexité des séquences virales.

Au départ, on a tenu compte des mutations induites par des doses suboptimales d'antirétroviraux dans des cultures cellulaires (mutation T215Y, L210W, D67N, K70L, M41L pour l'AZT, M184V pour la lamivudine, etc.). On a aussi constaté que ces mutations apparaissent au moment de l'échec virologique chez des malades traités par ces drogues(47).

D'autres raffinements des tests génotypiques sont basés sur des observations cliniques et biologiques : la mise en évidence des mutations associées à la résistance au d4T est basée sur l'observation clinique de patients jamais traités par l'AZT mais seulement par d4T, plus en général 3TC, qui ont développé les mutations spécifiques (appelées TAM, *thymidine analog mutations*) originellement décrites lors d'une résistance à l'AZT(48). On considère donc aujourd'hui, que les mutations associées à la résistance à l'AZT induisent également une résistance au d4T, ce qui a partiellement été validé cliniquement mais ne peut que difficilement être validé par les tests phénotypiques vu leur trop grande variabilité pour l'évaluation d'activités antivirales faibles.

Un autre élément de complexité découle du fait qu'un certain nombre de mutations sont des marqueurs d'une (de) mutation(s) associée(s) à la résistance qui ont «reversés» vers une forme intermédiaire qui ne correspond donc ni à la forme sauvage ni à la forme mutée. Cette réversion se produit après l'arrêt du ou des antirétroviraux qui exerçaient une pression sélective. Ainsi, la forme sauvage pour la position 215 de la transcriptase inverse comprend une thréonine (T) qui,

lors d'une résistance à l'AZT, mute en tyrosine (Y) ou phénylalanine (F). Si on arrête l'AZT après sélection de la mutation 215Y, on assiste souvent à une réversion soit vers la cystéine (C), l'acide aspartique (D) ou la sérine (S). Ces formes intermédiaires vers un retour à la forme sauvage ne sont pas mises en évidence par les tests phénotypiques car elles ne sont pas associées à une résistance, mais elles sont un marqueur pour l'existence de formes mutantes dans le réservoir ou sont transmises lors de l'infection aiguë. Elles sont donc actuellement considérées, dans plusieurs algorithmes d'interprétation des tests génotypiques, comme associées à une résistance à l'AZT. Cet élément a été partiellement validé par des observations cliniques où l'on a observé un échappement au traitement pour des malades porteurs de virus avec ces formes intermédiaires.

Un aspect qui intéresse actuellement beaucoup les virologistes est l'hypersensibilité à un médicament en présence d'un virus muté, suite au traitement par un autre médicament. L'exemple le plus récent concerne le ténofovir en présence de la mutation M184V, induite par la lamivudine.

Finalement, il a été démontré que les profils de résistance peuvent être différents pour les virus de sous-type B et non B, comme par exemple le nelfinavir. Pour cette antiprotéase, un échec virologique se traduit, chez la grande majorité des malades avec sous-type B traités par le nelfinavir en première intention, par une mutation D30N alors que les malades avec un sous-type C et G développent une mutation L90M.

Deux trousse commerciales de séquençage sont disponibles, avec intégration d'un logiciel interprétant le profil de mutation : les trousse des firmes Bayer (trugene HIV-1 genotyping kit) et Abbott (perkin Elmer ABI ViroSeq Genotyping System). Trois databasse une large diffusion ; Stanford,(49) ANRS(50) et Virco. Les deux premiers sont mis à disposition gratuitement, en ce qui concerne le système d'interprétation, alors que le troisième est commercialisé.

### 3.6.2 Indications pour pratiquer les tests de résistance

L'utilisation des tests de résistance génotypiques ou phénotypiques est recommandée

- Pour les malades avec infection aiguë.
- Avant l'initiation d'un premier traitement, car le premier traitement c'est la meilleure chance de succès. On peut cependant procéder à une évaluation coût/bénéfice. Par exemple, une infection acquise en Afrique a beaucoup moins de chance d'être due à un virus résistant. De même, une infection très ancienne (plus de dix ans) acquise en Suisse a également une faible chance d'être due à un virus résistant. Au contraire, une infection acquise vraisemblablement il y a une ou quelques années, d'un partenaire depuis plusieurs années sous antirétroviraux, est probablement due à un virus résistant(51).
- Lors d'une réponse suboptimale au traitement antirétroviral et lors du premier ou de multiples échecs virologiques.
- Pour les femmes enceintes virémiques et leurs bébés, par la suite, s'ils sont infectés.

Critères de demande de génotypage (cas du Mali)

Comme les tests de résistance sont coûteux, le Mali à décider de les utiliser uniquement pour :

- Les patients en échec de 2<sup>ème</sup> ligne vu la complexité pour proposer un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne.
- Les Patients en échec de 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique après avoir éliminé un problème d'inobservance qui va nécessiter plutôt un renforcement de l'observance.
- Patients ayant épuisé les classes thérapeutiques d'ARV (INTI, INNTI et IP)

- Avoir une charge virale détectable ( $\geq 1000$  copies/ml) récente datant de moins de 15 jours
- Garder le patient en échec sous le même traitement pour faire le prélèvement

Avant tout prélèvement, le dossier du patient doit être présenté au staff clinico-biologique à Bamako au préalable pour validation. Il est aujourd'hui important de réaliser les tests de génotypage de résistance chez les patients en échec de première ligne afin de proposer des schémas de deuxième ligne efficace.

Résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse(52).

Résistance aux inhibiteurs de protéase(53)

# METHODOLOGIE

## **4 METHODOLOGIE :**

### **4.1 Type d'étude :**

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive chez les patients infectés par le VIH-1 à USAC CV et au Centre de soins, d'animation et de conseils pour les personnes atteintes du VIH/SIDA(CESAC). Ces données ont permis d'identifier les schémas utilisés et d'apprécier l'efficacité des TARV à travers le taux de suppression virologique.

### **4.2 Population d'étude :**

Notre étude a porté sur les patients adultes VIH-1 positif. Au totale nous avons inclus 994 patients.

### **4.3 Critères d'inclusion :**

Ont été inclus :

- Les patients adultes à partir de 18 ans sous traitement ARV depuis au moins un an.
- Patients Infectés par le VIH-1,

### **4.4 Critères de non inclusion :**

N'ont pas été inclus :

- Patients infectés par le VIH-2 ou VIH-1/VIH-2,

### **4.5 Collectes des données :**

Les données sur les caractéristiques sociodémographiques, celles liées à l'observance thérapeutique ainsi que les renseignements sur les traitements reçus, la charge virale et le taux de CD4 ont été obtenus à partir des dossiers des malades enregistrés dans le logiciel ESOPE.

### **Les variables :**

L'échec virologique : l'échec virologique a été défini à partir d'une charge virale supérieure à 1000 copie/ml à une année de traitement.



L'échec immunologique : l'échec immunologique a été défini comme un taux de  $CD4 < 200$  cellules/mm<sup>3</sup> en une année de traitement.

### **Observance :**

Elle se définit comme étant la capacité du patient à respecter les prises du traitement qui lui a été prescrit. L'observance à long terme impose de suivre un traitement à vie ou pendant de longues périodes et donc de l'intégrer dans sa vie quotidienne. Dans cette étude son évaluation consistait :

- Auto-évaluation par le patient même,
- Entretien d'évaluation entre le patient et le médecin,
- Dénombrement des comprimés restant lors de chaque visite,
- Contrôle du carnet/dossier de suivi du patient et enfin
- Dosage de la charge plasmatique.

**Durée de diagnostic :** temps depuis le diagnostic du VIH du patient juste qu'au moment de l'étude.

### **4.6 Analyses des données :**

Les données ont été saisies sur Excel et analysées à l'aide du logiciel Epi Info version (7.2.5.0). Le test de Khi carré de Pearson a été utilisé pour la recherche des tendances. Le seuil de significativité a été fixé à 5% (0,05).

### **4.7 Aspect éthique :**

Axé sur l'anonymat lors de la collecte des données. Aucun nom, ni aucune orientation permettant d'identifier un patient ne ressort dans notre étude. Chaque patient a été identifié par un code unique.

# RESULTATS

## 5 RESULTATS

Au terme de notre étude 994 patients ont été inclus.

Le genre féminin était prédominant avec un sexe ratio de 0,26.

La tranche d'âge 36 à 45 ans était prédominant avec une moyenne d'âge de 38 ans et des extrêmes de 18 à 85 ans.

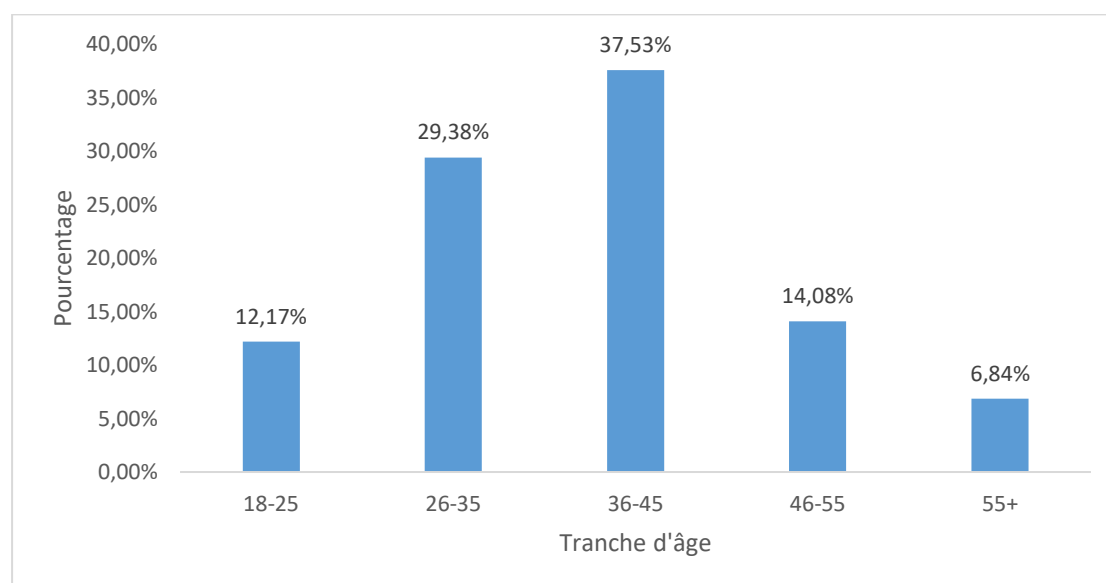
Les non scolarisés étaient les plus représentés, la majorité était sans profession suivis de la profession libérale. Au terme de notre étude 92,15 % des patients avaient une bonne observance avec une charge virale inférieure à mille.

### 5.1 Les données sociodémographiques

**Tableau II:** Répartition des patients en fonction du sexe.

Genre	Effectif	Pourcentage (%)
Masculin	206	20,72
Féminin	788	79,28
Total	994	100,00

Le genre féminin était dominant avec plus de 79% de la population et un sexe ratio de 0,26.



**Figure 7:** Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge

La tranche d'âge de 36 à 45 ans était prédominante avec 37,53% suivis de 26 à 35 ans (29,38%). L'âge médian était de 37 ans avec des quartiles 31 et 44.

**Tableau III:** Répartition des patients en fonction du niveau d'éducation

Niveau d'éducation	Effectif	Pourcentage (%)
Non scolarisés	399	44,24
Primaire	218	24,17
Secondaire	196	21,73
Universitaire	89	9,87
Total	902	100,00

Les non scolarisés représentaient la majorité des patients avec 44,24 % de notre population d'étude.

**Tableau IV:** Répartition des patients en fonction de la profession

Profession	Effectif	Pourcentage (%)
Agriculteur	30	3,07
Chauffeur	18	1,84
Commerçant	153	15,64
Elève et étudiant	88	9,00
Employé administratif	14	1,43
Enseignant	17	1,74
Fonctionnaire	33	3,37
Libérale	151	15,44
Ménagère	118	12,07
Professionnel de sante	15	1,53
Travailleuse de sexe	21	2,15
Pas de profession	320	32,72
Total	978	100,00

Les commerçants et la profession libérale représentaient respectivement 15,64 % et 15,44 %.

## 5.2 Données thérapeutiques

**Tableau V:** Répartition des patients en fonction du traitement antérieur

Traitement antérieur	Effectif	Pourcentage (%)
TDF+3TC+NVP	364	36,62
TDF+3TC+EFV	126	12,68
AZT+3TC+NVP	74	7,44
ABC+3TC+EFV	18	1,81
AZT+3TC+EFV	13	1,31
AZT+3TC+LPV/r	7	0,70
D4T/3TC/NVP	6	0,60
TDF/3TC/ATVr	4	0,40
TDF+3TC+LPV/r	3	0,30
Autre	10	1,01
Pas de traitement antérieur	369	37,12
<b>Total</b>	<b>994</b>	<b>100,00</b>

L'analyse du tableau montre que 36,62% de nos patients étaient sur le traitement à base de Niverapine.

**Tableau VI:** Répartition des patients en fonction du traitement actuel

Traitement	Effectif	Pourcentage (%)
TDF/3TC/DTG	566	56,94
TDF/3TC/EFV	428	43,06
<b>Total</b>	<b>994</b>	<b>100,00</b>

La majorité de nos patients était sur un traitement à base de Dolutegravir.

**Tableau VII:** Répartition des patients en fonction du temps depuis le diagnostic

Temps depuis le diagnostic	Effectif	Pourcentage (%)
≤ 3 ans	134	13,48
> 3 ans	860	86,52
<b>Total</b>	<b>994</b>	<b>100,00</b>

La plupart des patients avaient une durée de diagnostic supérieur à 3 ans, avec une moyenne de 10±5 ans

**Tableau VIII:** Répartition des patients en fonction de la durée sous traitement ARV

Durée sous ARV (mois)	Effectif	Pourcentage (%)
< 24	159	15,99
[24 – 36]	458	46,08
[37 – 48]	47	4,73
[49 – 60]	28	2,82
> 60	302	30,38
<b>Total</b>	<b>994</b>	<b>100,00</b>

La majorité de nos patients soit 46,08 % avait une durée de traitement comprise entre 24 et 36 mois avec une médiane 32 [27 - 73] mois.

**Tableau IX :** Répartition des patients en fonction de l'observance du traitement ARV

Observance	Effectif	Pourcentage (%)
Bonne	916	92,15
Mauvaise	78	7,85
<b>Total</b>	<b>994</b>	<b>100,00</b>

Les patients observants étaient d'environ 92%.

### 5.3 Donnée biologiques

**Tableau X:** Répartition des patients en fonction de la charge virale (CV)

Charge virale copies/ml	Effectif	Pourcentage (%)
< 1000	928	93,36
[1000-100 000]	47	4,73
>100 000	19	1,91
<b>Total</b>	<b>994</b>	<b>100,00</b>

L'étude a rapporté qu'environ 93% de nos patients avaient une charge virale inférieure à 1000 copies/ml.

**Tableau XI:** Répartition des patients en fonction du taux de CD4

CD4+ (cells/mm <sup>3</sup> )	Effectif	Pourcentage (%)
< 350	160	19,07
[350-500]	125	14,90
> 500	554	66,03
<b>Total</b>	<b>839</b>	<b>100,00</b>

Dans notre étude nous avons trouvé qu'environ 66 % (839/994) de nos patients avaient un taux de CD4+ supérieur à 500 cells/mm<sup>3</sup>. La médiane des CD4+ était de 646 [419 – 863] cells/mm<sup>3</sup>.

### 5.4 Tableaux croisés

**Tableau XII:** Répartition des patients en fonction de la charge virale et du genre.

Genre	Charge virale		Total
	< 1000 Nbre (%)	≥ 1000 Nbre (%)	
<b>Masculin</b>	200 (21,55)	6 (9,09)	206 (20,72)
<b>Féminin</b>	728 (78,45)	60 (90,91)	788 (79,28)
<b>Total</b>	928 (100,00)	66 (100,00)	994 (100,00)

Parmi les patients ayant une charge virale  $\geq 1000$  copie/ml, le genre féminin était prédominant 90,91% (60/66); il y'avait une différence significative entre le genre et la charge virale (P=0,01).

**Tableau XIII:** Répartition des patients en fonction de la charge virale et de la tranche d'âge.

Tranche d'Age	Charge virale		Total
	< 1000 Nbre (%)	$\geq 1000$ Nbre (%)	
[18-25]	109 (11,75)	12 (18,18)	121 (12,17)
[26-35]	276 (29,74)	16 (24,24)	292 (29,38)
[36-45]	344 (37,07)	29 (43,94)	373 (37,53)
[46-55]	133 (14,33)	7 (10,61)	140 (10,08)
> 55	66 (7,11)	2 (3,03)	68 (6,84)
<b>TOTAL</b>	928 (100,00)	66 (100,00)	994 (100,00)

Parmi les patients avec une CV  $\geq 1000$ , la tranche d'âge 36 à 45 ans était la plus exposé.

**Tableau XIV:** Répartition des patients en fonction de la charge virale et du traitement.

Traitement	Charge virale		Total
	< 1000 Nbre (%)	$\geq 1000$ Nbre (%)	
<b>TDF/3TC/DTG</b>	532 (57,33)	34 (51,52)	566 (56,94)
<b>TDF/3TC/EFV</b>	396 (42,67)	32 (48,48)	428 (43,06)
<b>TOTAL</b>	928 (100,00)	66 (100,00)	994 (100,00)

Parmi les patients qui avaient une charge virale inférieure à 1000 copie/ml, plus de la moitié était sous TDF/3TC/DTG (57,33%).



Tableau XV: Répartition des patients en fonction de la charge virale et du CD4+.

CD4+	Charge virale		Total
	< 1000	≥ 1000	
	Nbre (%)	Nbre (%)	Nbre (%)
< 350	135 (17,09)	25 (51,02)	160 (19,07)
[350-500]	118 (14,94)	7 (14,29)	125 (14,90)
> 500	537 (67,97)	17 (34,69)	554 (66,03)
<b>TOTAL</b>	790 (100,00)	49 (100,00)	839 (100,00)

Nous avons trouvé chez les patients qui avaient une CV < 1000 copie/ml, 67,97% avaient un taux de CD4+ > 500 cellule/mm<sup>3</sup>. Chez les patients qui avaient une CV ≥ 1000, 51,02 % avaient un taux de CD4+ < 350 cellule/mm<sup>3</sup> (P=0,001).

Tableau XVI: Répartition des patients en fonction de la charge virale et de l'observance.

Observance	Charge virale		Total
	< 1000	≥ 1000	
	Nbre (%)	Nbre (%)	Nbre (%)
<b>Bonne</b>	901 (97,09)	15 (22,73)	916 (92,15)
<b>Mauvaise</b>	27 (2,91)	51 (77,27)	78 (7,85)
<b>TOTAL</b>	928 (100,00)	66 (100,00)	994 (100,00)

Parmi les patients ayant une CV ≥ 1000 copie/ml, 77,27 % étaient inobservant.

Tableau XVII: Répartition des patients en fonction de la charge virale et de la durée sous traitement.

<b>Charge virale</b>			
<b>Durée sous traitement En mois</b>	<b>&lt; 1000 Nbre (%)</b>	<b>≥ 1000 Nbre (%)</b>	<b>Total Nbre (%)</b>
<b>&lt; 24</b>	116 (12,50)	16 (24,24)	132 (13,28)
<b>[24 – 36]</b>	451 (48,60)	25 (37,88)	476 (47,89)
<b>[37 – 48]</b>	44 (4,74)	7 (10,61)	51 (5,13)
<b>[49 – 60]</b>	29 (3,13)	1 (1,52)	30 (3,02)
<b>&gt; 60</b>	288 (31,03)	17 (25,76)	305 (30,68)
<b>TOTAL</b>	928 (100,00)	66 (100,00)	994 (100,00)

L'étude nous a montré que les patients qui avaient une CV  $\geq 1000$  37,88 % avaient une durée sous traitement entre 24 à 36 mois. Nous avons trouvé une différence statistiquement significative ( $p=0,01$ ) entre les durée sous traitements.

Tableau XVIII: Répartition des patients en fonction de la charge virale et de la durée de diagnostic.

<b>Charge virale</b>			
<b>Durée de diagnostic</b>	<b>&lt; 1000 Nbre (%)</b>	<b>≥ 1000 Nbre (%)</b>	<b>Total Nbre (%)</b>
<b>≤ 3 ans</b>	116 (12,50)	14 (21,21)	130 (13,08)
<b>&gt; 3 ans</b>	812 (87,50)	52 (78,79)	864 (86,92)
<b>TOTAL</b>	928 (100,00)	66 (100,00)	994 (100,00)

Parmi les patients ayant une CV  $\geq 1000$  copies/ml 78,79 % avaient été diagnostiqué il y avait plus de 3 ans. Nous avons eu une différence statistiquement significatif entre les durée de diagnostic ( $p=0,04$ ).

Tableau XIX: Répartition des patients en fonction de l'observance et de la durée sous traitement.

<b>Observance</b>			
<b>Dure sous traitement</b>	Bonne	Mauvaise	Total
<b>En mois</b>	Nbre (%)	Nbre (%)	Nbre (%)
< 24	117 (12,77)	15 (19,23)	132 (13,28)
[24 – 36]	448 (48,91)	28 (35,90)	476 (47,89)
[37 – 48]	43 (4,69)	8 (10,26)	51 (5,13)
[49 – 60]	28 (3,06)	2 (2,56)	30 (3,02)
> 60	280 (30,57)	25 (32,05)	305 (30,68)
<b>TOTAL</b>	916 (100,00)	78 (100,00)	994 (100,00)

Parmi les patients inobservants 35,90 % avaient une durée sous traitement comprise entre 24 et 36 mois, (p=0.05).

Tableau XX: Répartition des patients en fonction de l'observance et du traitement.

<b>Observance</b>			
<b>Traitement actuel</b>	Bonne	Mauvaise	Total
	Nbre (%)	Nbre (%)	Nbre (%)
<b>TDF/3TC/DTG</b>	527 (57,53)	39 (50,00)	566 (56,94)
<b>TDF/3TC/EFV</b>	389 (42,47)	39 (50,00)	428 (43,06)
<b>TOTAL</b>	916 (100,00)	78 (100,00)	994 (100,00)

Environ 58% des patients qui étaient observant avaient un traitement à base de Dolutegravir. Nous n'avons pas trouvé de différence entre les deux traitements par rapport à l'inobservance p=0,19.

Tableau XXI: Répartition des patients en fonction de la profession et de la charge virale.

Profession	Charge virale		Total
	< 1000 Nbre (%)	≥ 1000 Nbre (%)	
Agriculteur	28 (3,07)	2 (3,03)	30 (3,07)
Pas de profession	295 (32,35)	25 (37,88)	320 (32,72)
Chauffeur	17 (1,86)	1 (1,52)	18 (1,84)
Commerçant	143 (15,68)	10 (15,15)	153 (15,64)
Elève ou étudiant	83 (9,10)	5 (7,58)	88 (9,09)
Employé administratif	11 (1,21)	3 (4,55)	14 (1,43)
Enseignant	17 (1,86)	0 (0,00)	17 (1,74)
Fonctionnaire	32 (3,51)	1 (1,52)	33 (3,37)
Libérale	144 (15,79)	7 (10,61)	151 (15,44)
Ménagère	108 (11,84)	10 (15,15)	118 (12,07)
Professionnel de sante	15 (1,64)	0 (0,00)	15 (1,53)
Travailleuse de sexe	19 (2,08)	2 (3,03)	21 (2,15)
<b>TOTAL</b>	912 (100,00)	66 (100,00)	978 (100,00)

Parmi les patients avec une cv ≥ 1000 37,88% étaient sans profession.

# COMMENTAIRES ET DISCUSSION

## 6 COMMENTAIRES ET DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'échec virologique chez les patients adultes sous traitements ARV depuis au moins une année. Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive qui nous a permis d'avoir une vue d'ensemble sur le taux d'échec virologique et d'apprécier l'observance du TARV.

Dans notre étude l'âge moyenne était 38,24 ans avec une prédominance du genre féminin 79,28%. Ces résultats sont comparable à ceux rapporté par TOURE et al (2023) qui ont trouvé un âge moyen de 36,49 ans et une prédominance féminine de 68,70%(54). La féminisation de l'épidémie s'explique par la vulnérabilité des femmes face à l'infection au VIH(55,56). Cette vulnérabilité peut être due à des facteurs physiologiques et biologiques mais également à des pressions socio-culturelles et économiques. Ces facteurs physiologiques peuvent être entre autre : la zone de muqueuse exposée aux virus pendant le rapport sexuel est plus grande, la concentration de virus est plus important dans le sperme que dans les sécrétions vaginales et le sperme peut rester plusieurs jours dans le tractus génitale féminin(57). Cette vulnérabilité de la femme pose aussi des problèmes de la transmission mère-enfant(58).

La majorité de notre population d'étude était non scolarisée (44,24%), ce résultat se rapproche de celui rapporté par TOURE et al (2023)(54) avec 48,8% de non scolarisé mais différent de Démbélé et al (2022) et Issa et al (2008) qui ont trouvé respectivement 37,5% et 29%(59,60) de non scolarisé.

L'étude a montré qu'environ 93% de nos patients avaient une charge virale inférieure à 1000 copies/ml, 56,94 % utilisaient le régime à base de dolutégravir, ce qui peut s'expliquer par la motivation du pays à l'égard des recommandations de l'OMS, à savoir commencer à traiter tous les nouveaux patients et transférer les patients déjà sous TARV au dolutégravir (61). Le dolutégravir est le meilleur inhibiteur d'intégrase (62). Il est largement utilisé dans les pays à revenu élevé et est recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme un

schéma de première intention contre le VIH et comme un traitement de choix par le Groupe de travail sur les directives antirétrovirales pour adultes et adolescents du ministère de la Santé et des services aux personnes des États-Unis (63). En plus d'améliorer la qualité et la rétention du traitement, on s'attend à ce que l'utilisation répandue du Dolutegravir diminue le coût des schémas de traitement de première intention contre le VIH tout en réduisant le besoin de schémas de deuxième et troisième lignes plus coûteux. En juillet 2017, l'Organisation mondiale de la santé a donné des orientations aux pays pour passer en toute sécurité et rapidement au traitement antirétroviral à base de Dolutegravir (64).

Au Mali, les recommandations nationales ont évolué conformément aux recommandations de l'OMS et l'utilisation du Dolutegravir en première intention est en cours(65).

La durée moyenne sous traitements était de 49 mois similaire au résultat de SOW et al (2019) qui avait trouvé une durée sous traitement de 48 mois (66) mais nettement supérieur à celui de Mahy et al (2011) avec une durée de 12 mois sous traitement(67).

Dans notre étude nous avons trouvé une observance de 92,15%. Ce résultat est comparable à celui de Doumbia et al (2022) qui ont obtenue 91,5% (59), mais supérieur à celui de Attaher et al (2022) et Izizag et al (2020), qui avaient trouvé respectivement 64,8% et 74,5% de patient observant(68,69). La différence entre nos résultats pourrait s'expliquer par des méthodes différentes, les deux études ont soumis des questionnaires répondus par des patients. Nous avons utilisé les dossiers des patients compte tenu du caractère rétrospectif de notre étude. Nous avons trouvé que plus l'observance est bonne plus il y'a une suppression virale et plus il y a une restauration des lymphocytes T CD4 avec une différence statistiquement significative ( $p=0.00$ ).

Les patients ayant un taux de CD4+ < 350 cellule/mm<sup>3</sup> représentaient 19,07%. Ce résultat est supérieur à celui de Diallo et al (2010) qui ont obtenu 16,31%(70). Cette différence pourrait s'expliquer par la taille de l'échantillon de Diallo (92 patients réguliers). Dans notre étude nous avons trouvé que plus le taux de lymphocyte TCD4+ est bas, plus il y a une mauvaise observance avec une différence statistiquement significative (p=0,001). De même l'échec survenant plus chez les patients avec un taux de CD4 bas a été rapporté par Telly et al (2022) (71) dans une étude chez 366 patients ; ils ont rapporté que les PVVIH qui avaient un taux de CD4 bas (<350 cellule/mm<sup>3</sup>) avaient 123 fois plus de risque de faire un échec thérapeutique. Le taux de CD4 augmente avec la durée de diagnostic et de traitement. Dans la cohorte COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe), la mortalité des hommes ayant un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm<sup>3</sup> depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale et cette augmentation du taux de CD4 est corrélée à une diminution de la charge virale(72).

Par rapport à la charge virale notre étude a rapporté que 93,36% des patients avaient une CV <1000 copie/ml. Ce résultat est supérieur à celui de Attaher et al (2022) qui ont obtenus 69,9% de charge virale <1000 copie/ml. Cette différence pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon. Au cours de leur étude seulement 36,72% des patients ont réalisés la charge virale(68). Ce succès de la CV montre l'efficacité du traitement ARV du point de vue virologique.

En Europe et aux Etats-Unis tous les patients qui ont une CV comprise entre 50 et 200copies/ml sont considérés comme des échecs virologiques. Ces pays préconisent une évaluation de l'observance, une surveillance rapprochée et un test de résistance avant tout changement de traitements(73).

La limite de notre étude est principalement son caractère rétrospectif des dossiers des patients qui peut être sujet à des erreurs ou des omissions. Une seule charge virale réalisée après une année de traitement. L'étude manque de certaines données



comme le taux de CD4 à l'admission, les effets secondaires des médicaments et les données sur la couverture vaccinale covid.

# Conclusion et recommandations

## **7 Conclusion et recommandations**

### **7.1 Conclusion :**

Notre étude sur les patients vivants avec le VIH suivis au CESAC et à l'USAC CV nous a permis d'observer une prédominance de la maladie chez les femmes, le commerçant, les adultes jeunes entre 36 et 45 ans avec prédominance des non scolarisés. La majorité de nos patients soit 56,94% avaient un traitement à base de Dolutegravir. L'observance au traitement ARV était bonne dans 92% des cas. Au terme de cette étude 6,64% des patients étaient en échec virologique. Ainsi d'autres études prospectives seront nécessaires pour compléter le travail.

## **7.2 Recommandations :**

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

### **Aux autorités sanitaires :**

- Assurer l'approvisionnement continu des laboratoires en réactifs pour permettre la réalisation permanente des bilans de suivis.
- Rendre effective la gratuité de tous les bilans nécessaires au suivi thérapeutique du VIH.
- Trouver des solutions pour palier à la rupture des ARV.

### **Aux médecins prescripteurs :**

- Assurer le renseignement correct et complète des dossiers médicaux des patients.
- Assurer une surveillance rigoureuse de la charge virale, du taux de CD4 et tous les autres paramètres biochimiques indispensables au suivi thérapeutique.

### **Aux personnes vivant avec le VIH**

- D'être observant au traitement pour assurer une bonne réponse immuno-virologique.
- Réaliser des bilans de suivis régulièrement.

## 8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gilles Furelaud, Benjamin Pavie. Planet-Vie. 2002 [cité 6 juill 2023]. Le virus du sida. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/le-virus-du-sida>
2. ONUSIDA. Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. 2022 [cité 20 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
3. ONUSIDA. L'érosion des progrès contre le sida met des millions de vies en danger [Internet]. MONTRÉAL/GENÈVE: ONUSIDA; 2022 [cité 6 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2022/july/20220727\\_global-aids-update](https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2022/july/20220727_global-aids-update)
4. AIDSInfo, Onusida. Projet Atlas. 2019 [cité 6 juill 2023]. Mali - Projet Atlas - Autotest pour le dépistage du VIH. Disponible sur: <https://atlas.solthis.org/autotest-vih-atlas-mali/>
5. EDMS V.pdf [Internet]. [cité 20 juill 2023]. Disponible sur: <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/fr286/fr286.pdf>
6. Greder Belan A, Chaplain C, Boussairi A. Suivi biologique de l'infection à VIH chez l'adulte. Immuno-Anal Biol Spéc. 2008;23(2):95-102.
7. Plan Stratégie National intégré 2021-2025 de Lutte Contre le VIH/SIDA, la Tuberculose et les Hépatites virales du MALI [Internet]. 2020 [cité 14 déc 2023]. Disponible sur: [https://files.who.afro.who.int/afahobckpcontainer/production/files/Plan\\_Strat%C3%A9gique\\_National\\_Int%C3%A9gr%C3%A9\\_2021-2025\\_de\\_lutte\\_contre\\_le\\_VIH\\_sida\\_la\\_Tube.pdf](https://files.who.afro.who.int/afahobckpcontainer/production/files/Plan_Strat%C3%A9gique_National_Int%C3%A9gr%C3%A9_2021-2025_de_lutte_contre_le_VIH_sida_la_Tube.pdf)
8. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies : evidence for action [Internet]. World Health Organization; 2003 [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
9. Rebeyrotte M, Burlet-Parendel A, Feuillet N, Perthuisson A. 40 ans de découverte du VIH : le virus responsable du sida est identifié le 20 mai 1983. Institut Pasteur [Internet]. 2023 [cité 19 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/40-ans-decouverte-du-vih-virus-responsable-du-sida-est-identifie-20-mai-1983>
10. Schmid S. The discovery of HIV-1. Nat Res [Internet]. 28 nov 2018 [cité 8 janv 2024]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/d42859-018-00003-x>

11. Doolittle RF, Feng DF. Tracing the Origin of Retroviruses. In: Holland JJ, éditeur. Genetic Diversity of RNA Viruses [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1992 [cité 7 janv 2024]. p. 195-211. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-77011-1\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-642-77011-1_13)
12. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. Genetic Organization. In: Retroviruses [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997 [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19370/>
13. Flint SJ, Enquist LW, Krug RM, Racaniello VR, Skalka AM, Flint SJ, et al. Principles of virology: molecular biology, pathogenesis, and control. Washington, D.C: ASM Press; 2000. xxiv, 804 p.
14. Roquebert B, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D. Diversité génétique des VIH et ses conséquences. *Pathol Biol.* 2009;57(2):142-8.
15. Klatt NR, Silvestri G, Hirsch V. Nonpathogenic Simian Immunodeficiency Virus Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med.* janv 2012;2(1):a007153.
16. Perrin JF. Retrovirus HIV. [cité 25 juill 2023]; Disponible sur: [http://www.perrin33.com/virologie/cycles/hiv\\_1.php](http://www.perrin33.com/virologie/cycles/hiv_1.php)
17. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(8):484-96.
18. Bases de données sur le VIH [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.hiv.lanl.gov/content/index>
19. Kuiken C, Korber B, Shafer RW. HIV Sequence Databases. *AIDS Rev.* 2003;5(1):52-61.
20. Churchill MJ, Deeks SG, Margolis DM, Siliciano RF, Swanstrom R. HIV reservoirs: what, where and how to target them. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(1):55-60.
21. Sacha JB, Ndhlovu LC. Strategies to Target Non-T cell HIV Reservoirs. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11(4):376-82.
22. Ngwej DT, Mukuku O, Mudekereza R, Karaj E, Odimba EBF, Luboya ON, et al. Etude de facteurs de risque de la transmission du VIH de la mère à l'enfant dans la stratégie « option A » à Lubumbashi, République Démocratique du Congo. *Pan Afr Med J.* 2015;22:18.
23. ONUSIDA. VIH et sida [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/frequently-asked-questions-about-hiv-and-aids>

24. Evolution d'une infection par le VIH [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://aids.ch/fr/vivre-avec-vih/aspects-medicaux/evolution-de-linfection/>
25. The Biology and Evolution of HIV | Annual Review of Anthropology [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.anthro.30.1.85>
26. Chene G, Chene G. Epidemiologie de l'infection par le VIH : Infection par le virus de l'immunodeficiency humaine (VIH) - Epidemiology of HIV/AIDS : Infection with human immunodeficiency virus (HIV). Rev Prat Paris. 1999;(Paris):1732-7.
27. Pirotte DB. La prise en charge des patients séropositifs pour le VIH en 2017. Power point présenté à: IAS 2017; 2017.
28. Lucaccioni V, Loubaki P, Mafoua A, Simon B, Mattei JF, Lucht F. Causes of death in HIV-positive patients under treatment in developing countries: experience of the French Red Cross Outpatient Treatment Center at Pointe-Noire, Congo. Médecine Santé Trop. 1 janv 2013;23(1):22-9.
29. Rietmeijer CA, Thrun MW. Mainstreaming HIV testing. AIDS Lond Engl. 1 août 2006;20(12):1667-8.
30. unaids. Méthode de dépistage du VIH [Internet]. 1997. Disponible sur: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/testmtu\\_fr\\_0.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/testmtu_fr_0.pdf)
31. Huynh K, Kahwaji CI. HIV Testing. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482145/>
32. Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. The Lancet. 5 août 2006;368(9534):489-504.
33. Kemnic TR, Gulick PG. HIV Antiretroviral Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308/>
34. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK, Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 2002;51(RR-7):1-55.

35. Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, Akram M, Riaz M, Rasool G, et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211002621.
36. Chawla A, Wang C, Patton C, Murray M, Puneekar Y, de Ruiter A, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther.* 2018;7(2):183-95.
37. Guzman N, Vijayan V. HIV-Associated Lipodystrophy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493183/>
38. Zanetti HR, Roever L, Gonçalves A, Resende ES. Human Immunodeficiency Virus Infection, Antiretroviral Therapy, and Statin: a Clinical Update. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(2):9.
39. Organisation mondiale de la Santé. Notes d'orientation: lignes directrices unifiées relatives à l'utilisation de médicaments antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH : dernières informations [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 1 août 2023]. 16 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206448>
40. Mali - Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA. [Internet]. 2013 [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.ilo.org/dyn/natlex/natlex4.detail?p\\_lang=fr&p\\_isn=111109&p\\_country=MLI&p\\_count=302](https://www.ilo.org/dyn/natlex/natlex4.detail?p_lang=fr&p_isn=111109&p_country=MLI&p_count=302)
41. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science.* 1997;278(5341):1295-300.
42. Perrin L. Les tests de résistance aux antirétroviraux en pratique Clinique. *Rev Med Suisse.* 2003;2453:1905-12.
43. Condra JH. Resistance to HIV protease inhibitors. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 1998;4(4):610-5.
44. Schmidt B, Korn K, Walter H. Technologies for measuring HIV-1 drug resistance. *HIV Clin Trials.* 2002;3(3):227-36.
45. Wang K, Samudrala R, Mittler JE. Antivirogram or phenosense: a comparison of their reproducibility and an analysis of their correlation. *Antivir Ther.* 2004;9(5):703-12.

46. Sheldon JG, Condra JH. Genotypic Analysis Methods for Detection of Drug Resistance Mutations in the HIV-1 Proteinase and Reverse Transcriptase Genes. *Antivir Ther.* 1999;4(3):135-42.
47. Boucher CA, O'Sullivan E, Mulder JW, Ramautarsing C, Kellam P, Darby G, et al. Ordered appearance of zidovudine resistance mutations during treatment of 18 human immunodeficiency virus-positive subjects. *J Infect Dis.* 1992;165(1):105-10.
48. Calvez V, Costagliola D, Descamps D, Yvon A, Collin G, Cécile A, et al. Impact of stavudine phenotype and thymidine analogues mutations on viral response to stavudine plus lamivudine in ALTIS 2 ANRS trial. *Antivir Ther.* 2002;7(3):211-8.
49. HIV Drug Resistance Database [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://hivdb.stanford.edu/>
50. HIV-1 genotypic drug resistance interpretation's algorithms [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: <https://hivfrenchresistance.org/>
51. Perrin L. Les tests de résistance aux antirétroviraux en pratique Clinique. *Rev Med Suisse.* 2003;2453:1905-12.
52. Loveday C. Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26:S10.
53. Miller V. Resistance to Protease Inhibitors. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26:S34.
54. Touré M. Suivi cliniques, biologiques et thérapeutiques des personnes vivant avec le VIH sous ARV de Janvier 2018 à Décembre 2019 à l'USAC du CS Réf CVI Bamako. [Internet] [Thesis]. USTTB; 2023 [cité 1 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/6261>
55. Haller KB. The Feminization of AIDS. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1992;21(2):84.
56. Girum T, Wasie A, Lentiro K, Muktar E, Shumbej T, Difer M, et al. Gender disparity in epidemiological trend of HIV/AIDS infection and treatment in Ethiopia. *Arch Public Health.* 2018;76(1):51.
57. unaids. vulnérabilité physiologique des femmes face au vih. [Internet]. 1997 oct [cité 10 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/women-pov\\_fr\\_0.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/women-pov_fr_0.pdf)



58. ONUSIDA. L'ONUSIDA S'ALARME DE LA TENDANCE CROISSANTE A LA FEMINISATION DU SIDA | UN Press [Internet]. 2000 [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://press.un.org/fr/2000/20000229.fem1078.doc.html>
59. Doumbia M. Prévalence des échecs virologiques chez les PVVIH sous traitement ARV suivies au CSRef de La Commune V de Bamako (Mali) [Internet] [Thesis]. USTTB; 2022 [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5468>
60. Issa I. Etude de l'observance aux traitements antirétroviraux à l'hôpital de Gao [Internet] [thesis]. USTTB; 2008 [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/8520>
61. OMS. transition vers le dolutegravir - Recherche Google [Internet]. 2017 [cité 10 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=transition+vers+le+dolutegravir&oq=transition+vers+le+dolutegravir&gs\\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIGCAEQRRg80gEIODU3OWowajSoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=transition+vers+le+dolutegravir&oq=transition+vers+le+dolutegravir&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIGCAEQRRg80gEIODU3OWowajSoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
62. Ballantyne AD, Perry CM. Dolutegravir: First Global Approval. *Drugs*. 2013;73(14):1627-37.
63. ONUSIDA. Une nouvelle thérapie antirétrovirale de haute qualité sera lancée en Afrique du Sud, au Kenya et dans plus de 90 pays à revenu faible et à revenu intermédiaire, pour un prix réduit [Internet]. 2017 [cité 10 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2017/september/20170921\\_TLD](https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2017/september/20170921_TLD)
64. Vitoria M, Hill A, Ford N, Doherty M, Clayden P, Venter F, et al. The transition to dolutegravir and other new antiretrovirals in low-income and middle-income countries: what are the issues? *AIDS Lond Engl*. 2018;32(12):1551-61.
65. Baldé A. Déterminants socio-contextuels du succès thérapeutique chez les patients sous traitement antirétroviral au Mali, Afrique sub-Saharienne [Internet]. Sorbonne Université; 2020 [cité 10 nov 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03414545/document>
66. Sow M. Fréquence des échecs virologiques chez les patients adultes infectés par le VIH-1 sous traitement ARV à Ségou au Mali. [Internet] [Thesis]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2019 [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4889>

67. Mahy S, Duong M, Huraux JM, Aurenche C, Ndong JG, Birguel J, et al. Mesure de l'efficacité et de l'observance du traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH au Cameroun. *Médecine Mal Infect.* 2011;41(4):176-80.
68. Attaher FM. Etude de la cohorte de patients suivis sous traitement ARV au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU Point G de mars 2021 à février 2022. [Internet] [Thesis]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2022 [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5988>
69. Izigag BB, Situakibanza H, Kiazayawoko F, Nkodila A, Mafuta E, Lukanu P, et al. Déterminants de la non-observance au traitement antirétroviral chez l'adulte à Kinshasa. *Pan Afr Med J.* 2020;37:157.
70. Diallo AM. Etude de l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les patients suivis à Mopti de Janvier 2009 à Décembre 2009 [Internet] [thesis]. Université de Bamako; 2010 [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/9151>
71. Telly N, Kamian M, Sangho O, Kayentao K, Berthé M, Coulibaly CA, et al. Facteurs Associés à l'échec du Traitement VIH au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G, Bamako, Mali. *Health Sci Dis* [Internet]. 2022 [cité 25 oct 2023];23(3). Disponible sur: <http://hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/3481>
72. Lewden C, Chêne G, Morlat P, Raffi F, Dabis F, Leport C. Mortalité des adultes infectés par le VIH comparée à la population générale: Données à long terme et selon les lymphocytes CD4. *médecine/sciences.* 2008;24(10):804-6.
73. yeni P.  
Rapport\_2010\_sur\_la\_prise\_en\_charge\_medicale\_des\_personnes\_infectees\_par\_le\_VIH [Internet]. 2010 [cité 27 oct 2023]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_2010\\_sur\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_medicale\\_des\\_personnes\\_infectees\\_par\\_le\\_VIH\\_sous\\_la\\_direction\\_du\\_Pr-\\_Patrick\\_Yeni.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr-_Patrick_Yeni.pdf)

# ANNEXES



10b. Nombre d'années de tabagisme |\_\_| |\_\_|

10c. Le patient a déclaré fumer actuellement des cigarettes? Oui |\_\_| Non |\_\_|

10. Consommation d'alcool déclarée au cours des 30 derniers jours :

Jamais |\_\_| Une fois/mois |\_\_| 2-3 fois/mois |\_\_| 1-2 fois/semaine |\_\_|

3-4 fois/semaine |\_\_| 5-6 fois/semaine |\_\_| Quotidienne |\_\_|

11. Consommation de drogues récréatives déclarée par les participants ?

Utilisé au cours des 6 derniers mois |\_\_| pas utilisé au cours des 6 derniers mois |\_\_|

Jamais utilisé |\_\_|

12. Cochez toutes les drogues récréatives que le participant a prises au cours des 6 derniers mois: Crack/Cocaïne

|\_\_| Marijuana |\_\_| Héroïne |\_\_| Phencyclidine (PHP) |\_\_|

Gamma-hydroxybutyrate (GHB) |\_\_| Methamphetamine |\_\_| Codéine |\_\_| Autres, préciser \_\_\_\_\_

### ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DES PARTICIPANTS

Le participant a-t-il des antécédents de l'une des co-infections suivantes consignés dans son dossier médical ?

13. Hépatite C: Non |\_\_| Oui |\_\_| Ne sait pas |\_\_|

14. Hépatite B: Non |\_\_| Oui |\_\_| Ne sait pas |\_\_|

15. Autre IST Non |\_\_| Oui |\_\_| Ne sait pas |\_\_|

Si oui préciser \_\_\_\_\_

16. Toute autre coïnfection? Préciser \_\_\_\_\_

17. Le participant dispose-t-il d'un dossier médical faisant état d'antécédents de l'une des maladies chroniques suivantes?

17a. Hypertension: Non |\_\_| Oui |\_\_| Ne sait pas |\_\_|

17b. Diabète sucré: Non |\_\_| Oui |\_\_| Ne sait pas |\_\_|

17c. Asthme: Non |\_\_| Oui |\_\_| Ne sait pas |\_\_|

17d. Cancers associés au VIH : Non |\_\_| Oui |\_\_| Ne sait pas |\_\_| ,

If Oui, indiquez le type de cancer \_\_\_\_\_

Toute autre maladie médicale chronique ? Préciser \_\_\_\_\_

## HISTORIQUE DU TRAITEMENT ARV

18. Date d'inscription aux services de traitement du VIH sur le site |\_\_|\_|\_| / |\_\_|\_|\_| / |\_\_|\_|\_|\_|\_|

19. Temps écoulé depuis le diagnostic du VIH |\_\_|\_|\_| (ans)

20. Traitement ARV utilisé au moment du prélèvement de l'échantillon?

1ère ligne |\_\_|\_| 2ème ligne |\_\_|\_| 3ème ligne |\_\_|\_|

21. Traitement ARV au moment du prélèvement de l'échantillon? |\_\_|\_|\_|\_| + |\_\_|\_|\_|\_| + |\_\_|\_|\_|\_|

22. Durée du traitement ARV actuel? |\_\_|\_|\_|\_| Mois

23. Tout antécédent d'utilisation de médicaments ARV avant le régime actuel ? Oui |\_\_|\_| Non |\_\_|\_|

24. Si oui à la question 21, quel type de traitement?

PTME |\_\_|\_| TARV |\_\_|\_| PrEP |\_\_|\_| PEP |\_\_|\_| Prophylaxie de l'enfant |\_\_|\_|

25. Quel est le régime ARV utilisé à la ligne 23 ? |\_\_|\_|\_|\_| + |\_\_|\_|\_|\_| + |\_\_|\_|\_|\_|

## HISTORIQUE DU TRAITEMENT DE LA CO-INFECTION PAR LE VIH ET La TB

26. Déjà traité pour la tuberculose? : OUI |\_\_|\_| NON |\_\_|\_|

27. Si oui à la question 28, est ce que le traitement ? : Complet |\_\_|\_| En cours |\_\_|\_|

28. Si le traitement est en cours, contient il de la Rifampicine ? : OUI |\_\_|\_| NON |\_\_|\_|

## HIV TREATMENT ADHERENCE

29. Interruption de TARV d'au moins une semaine? OUI |\_\_|\_| NON |\_\_|\_|

30. Si oui à la question 31, combien de fois c'est arrivé sous le traitement en cours ? : Une fois |\_\_|\_|

Deux fois |\_\_|\_| Trois fois |\_\_|\_| plus de 3 fois |\_\_|\_| pas sûre |\_\_|\_|

31. Avez-vous manqué une prise les 30 derniers jours? : OUI |\_\_|\_| NON |\_\_|\_|

32. si oui à la question 31, combien de fois ? Une fois |\_\_|\_| Deux fois |\_\_|\_| Trois fois |\_\_|\_|

Plus de 3 fois |\_\_|\_| pas sûre |\_\_|\_|

33. Raison de la prise manquée Oubli |\_\_|\_| effets secondaires |\_\_|\_| ARV non disponible |\_\_|\_|

Autres –précisé .....

## RESULTATS DE LABORATOIRE

34. Dernière mesure de LT CD4 : |\_\_|\_|\_|\_|\_| cellules/ $\mu$ l

35. Date de la dernière mesure de LT CD4: |\_\_|\_|\_| / |\_\_|\_|\_| / |\_\_|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)



**FICHE SIGNALITIQUE :**

Nom : MALLE

Prénoms : EMMANUEL ZIE

Titre de la thèse : **Etude de l'ECHEC VIROLOGIQUE**

Téléphone : (+223) 75 91 81 53

Email : [emmanuelmalle123@gmail.com](mailto:emmanuelmalle123@gmail.com)

Nationalité : **Malienne**

Ville de soutenance : **Bamako**

Année universitaire : **2022-2023**

Lieu de dépôt : **Bibliothèque de la FMOS/ FAPH**

Secteur d'intérêt : **Virologie, Immunologie, Epidémiologie**



## RESUME :

L'utilisation de la thérapie antirétrovirale (TAR) est devenue une norme de soins pour le traitement de l'infection par le VIH. Le traitement restaure la fonction immunitaire et réduit la mortalité liée au VIH. Cependant, l'échec du traitement érode cet avantage et entraîne une augmentation de la morbidité et une diminution de la qualité de vie des patients atteints du VIH. Ainsi, cette étude visait à évaluer l'échec virologique chez les patients atteints du VIH sous traitement antirétroviral. Les données ont été recueillies rétrospectivement en examinant les dossiers médicaux des patients à l'aide d'un questionnaire structuré standard. Parmi les 994 patients inclus, 788 (79,28%) étaient des femmes. L'âge moyen des participants était de 38 ans [18-85]. Le TAR à base de dolutegravir était le plus utilisé 56,94% des patients. L'observance du TAR était bonne chez 92,15 %. La durée moyenne sous traitement était de 49,83 mois. Sur les 994 patients, échec virologique a été observé chez 66 (6,6%) des patients.

Malgré les nouveaux traitements antirétroviraux l'échec virologique reste toujours présent et demeure un problème majeur dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Il est donc indispensable de renforcer la recherche sur les facteurs liés à l'échec de virologique.

**MATERIAL SHEET :**

NAME : MALLE

FIRST NAME : EMMANUEL ZIE

TITLE : **Study of VIROLOGICAL FAILURE**

Phone : (+223) 75 91 81 53

E-mail : [emmanuelmalle123@gmail.com](mailto:emmanuelmalle123@gmail.com)

Nationality : **Malienne**

City : **Bamako**

Academic year : **2022-2023**

Depot location : **FMOS/ FAPH Library**

Area of interest : **Virology, Immunology, Epidemiology**

**SUMMARY :**

The use of antiretroviral therapy (ART) has become a standard of care for the treatment of HIV infection. Treatment restores immune function and reduces HIV-related mortality. However, treatment failure erodes this benefit, leading to increased morbidity and reduced quality of life in HIV patients. Thus, the aim of this study was to assess virological failure in HIV patients on antiretroviral therapy. Data were collected retrospectively by reviewing patients' medical records using a standard structured questionnaire. Of the 994 patients included, 788 (79.28%) were women. The mean age of participants was 38 years [18-85]. Dolutegravir-based ART was used in 56.94% of patients. Adherence to ART was good in 92.15%. Mean duration of treatment was 49.83 months. Virological failure was observed in 66 (6.6%) of the 994 patients.

Despite new antiretroviral treatments, virological failure remains a major problem in the care of people living with HIV. It is therefore essential to step up research into the factors associated with virological failure.

## 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 les 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 !!!**