



Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi

Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

DER de Santé Publique et Spécialités

N° DERSP/FMOS/USTTB

Mémoire

Master en Santé Publique

Option : Epidémiologie

Année Universitaire 2019 - 2020

**Facteurs associés à l'échec thérapeutique des
antirétroviraux chez les personnes vivant avec le
VIH dans les services de maladies infectieuses et
de médecine interne au CHU du Point G**

Présenté et soutenu le

Par :

Dr KAMIAN Modibo

Président :
Membre :
Directeur : Pr DOUMBIA Seydou
Co-directeur : Dr TELLY Nouhoum

Dédicaces

A Dieu mon Créateur, le Tout Puissant, le Tout Miséricordieux qui a fait de moi ce que je suis. Je lui rends grâce.

A la mémoire de mon très cher père parti se reposer très tôt. J'espère que, du monde qui est les siens maintenant est meilleur pour vous qu'ici-bas, vous appréciez cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un fils qui a toujours prié pour le salut éternel de votre âme. Puisse Allah Le Tout Puissant vous pardonner et vous accepter dans Sa sainte miséricorde. Amen !!!

A ma mère, Toi qui n'as ménagé aucun effort, toi qui nous as toujours soutenu, toi qui nous aimes sans contrepartie, ce travail est le tien. Que Dieu t'accorde une bonne santé et une longue vie.

A mes chères sœurs qui m'ont soutenue tout au long de cette formation. Je vous souhaite le meilleur pour la vie.

A toutes les personnes vivantes avec le VIH dans le monde en général et particulièrement celles du Mali, qu'Allah nous donne toutes les capacités nécessaires pour améliorer les conditions de vivre de ces personnes. Amen

Remerciements

Au chef de DER de la FMOS,

A travers vos enseignements, vous nous avez appris la rigueur scientifique. Nous espérons être à la hauteur de vos attentes et ne pas vous décevoir.

A notre Directeur de mémoire, le Professeur DOUMBIA Seydou,

Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté de diriger ce travail. Votre sens du travail bien fait, votre grande expérience et votre ouverture d'esprit ont été un grand appui pour la réalisation de ce travail. Merci pour vos encouragements et pour votre confiance.

A notre Co Directeur, Dr TELLY Nouhoum

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant la codirection de ce travail. Vous nous avez guidé tout au long de ce travail en vous rendant disponible. A travers votre enseignement ressort l'importance du travail bien fait.

A tous les enseignants du DERSP de la FMOS.

Pour votre encadrement de qualité. Nous vous serons toujours reconnaissants.

Aux collègues de la 8^{ème} promotion du master en épidémiologie et du master en santé communautaire du DERSP de la FMOS de Bamako, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Je vous remercie pour votre soutien en espérant que le groupe continue de vivre.

Liste des figures

Figure 1: Schéma conceptuel de l'échec thérapeutique aux ARV chez les personnes vivant avec le VIH dans le service des maladies infectieuses de CHU du Point G	2
Figure 2: Evolution des recommandations OMS sur les ARV de 2002 à 2015.....	5
Figure 3: Évolution des marqueurs en cas d'échec et survenue de l'émergence des résistances aux ARV.....	8
Figure 4 : Algorithme pour la gestion des échecs.	10
Figure 5: Les cibles de la stratégie ONUSIDA en 2020.	11
Figure 6: Projection relative à la réduction du nombre de décès liés au VIH entre 2015 et 2030.	11
Figure 7: Etapes clés de la cascade de soins VIH.	12
Figure 8: Progrès mondiaux vers les cibles « 90-90-90 » au niveau mondial, 2016.	16
Figure 9: Composantes de la surveillance de la résistance du VIH aux ARV.....	19

Liste des tableaux

Tableau 1: Répartition des caractéristiques sociodémographiques (variables qualitatives) des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.	26
Tableau 2: Répartition des caractéristiques sociodémographiques (variables quantitatives) des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.	26
Tableau 3: Analyse observationnelle des bilans biologiques et des lignes thérapeutiques en fonction de l'échec thérapeutique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.	27
Tableau 4: Analyse observationnelle des caractéristiques sociodémographiques en fonction de l'échec thérapeutique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.	28
Tableau 5: Analyse observationnelle des facteurs liés à l'observance thérapeutique en fonction de l'échec thérapeutique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.	29
Tableau 6: Répartition des caractéristiques socio-démographiques à l'échec thérapeutique avec le modèle de régression logistique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.	30
Tableau 7: Répartition des bilans biologiques et des lignes thérapeutiques à l'échec thérapeutique avec le modèle de régression logistique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.	31
Tableau 8: Répartition des bilans biologiques et des lignes thérapeutiques à l'échec thérapeutique avec le modèle de régression logistique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.	32

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome
AES	Accidents avec exposition au sang
AIS	International AIDS society
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales
ART	Antiretroviral treatment
BMS	Bristol-Myers Squibb
CDC	Center for diseases control
CDI	
CD4	Lymphocyte T porteurs de récepteur CD4
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPRA HT-001	
CV	Charge Virale
DBS	Dried Blood Spot (sang séché sur papier buvard)
FM	Fonds Mondial
FSTI	Fonds de solidarité International
GSK	GlaxoSmithKline
HALD	Hôpital Aristide Le Dantec
HEAR	Hôpital d'enfant Albert Royer
IC	Intervalle de confiance
INNRT	Inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase
INRT	Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase
IP	Inhibiteur de la protéase
IRD	Institut de Recherche pour le Développement
ISAARV	Initiative Sénégalaise d'Accès aux antirétroviraux
IST	Infection sexuellement transmissible
LBV	Laboratoire de Bactériologie Virologie
MSF	Médecin sans frontière
MSD	Merck Sharp and Dohme
OMS	Organisation Mondiale pour la Santé
ONG	Organisation non gouvernementale
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/Sida

OR Odds ratio

PEPFAR President's Emergency Plan for AIDS

PREP Prophylaxie pré-exposition/Pre-exposure Prophylaxis

PS Professionnel(le) du sexe

PTME Prévention de la Transmission mère-enfant du VIH

PVVIH Personnes vivant avec le VIH

SMART Strategies for The Management of Antiretroviral Therapy

TASP Treatment As Prevention (Traitement comme moyen de prévention)

TS Trans-sexuelle

UNITAID organisation internationale d'achats de médicaments

USAC Unités de Soins d'Accompagnement et de Conseils

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

VIH-1/HIV-1 VIH de type 1

VIH-2/HIV-2 VIH de type 2

Table des Matières

I- Introduction	1
II- Objectifs	3
1- Objectif générale	3
2- Objectifs spécifiques.....	3
III- Revue de la littérature	4
IV- Matériels et méthodes	22
1. Type d'étude	22
2. Lieu d'étude	22
3. Population d'étude	22
4. Echantillonnage	22
5. Choix des variables.....	23
6. Les variables indépendantes.....	23
7. Techniques et mode de collecte des données.....	24
8. Instruments de collecte des données.....	24
9. Traitement et analyse des données	24
10. Considérations éthiques	25
11. Résultats	26
12. Commentaires et discussion	33
13. Conclusion :	37
14. Recommandations :.....	37
15. Références	39
16. Annexe	i

Summary:

Objective: To study the factors associated with the therapeutic failure of antiretroviral drugs in people living with HIV in the infectious diseases and internal medicine units at the teaching hospital of Point G (CHU du Point G).

Methods: This was a cross-sectional study involving PLWHIV followed at the CHU du Point between January 2018 and January 2020. Cross-tabulation allowed us to identify the proportion of patients who experienced therapeutic failure. The multivariate logistic regression model allowed us to identify certain risk factors associated with this therapeutic failure.

Results: Out of 366 patients, 35 patients (8.7%) experienced therapeutic failure, from which 69.9% were female. In the current study, the mean age was 44 years. Factors found significantly associated with this failure were gender (ORa=0,2 IC (0,1-0,7)), current viral load (ORa=0,004 IC (0,001-0,100)), treatment interruption (ORa=3,6 IC (1,4-9,5)), transportation difficulties (ORa=3,1 IC (0,9-9,6)), ARV treatment interruption (ORa=23,8 IC (7,8-72,1)).

Conclusion: This study allowed us to identify factors associated with treatment failures such as gender, current viral load, treatment interruption, transportation difficulties, and ARV treatment interruption. It would then be necessary to conduct a cohort study to properly follow the patients considering the clinical aspects of the patients.

Key Words: Antiretrovirals, Treatment failure, People Living with HIV, Point G Teaching Hospital.

Abstract :

Objectif : Etudier les facteurs associés à l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne au CHU du Point G.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude transversale ayant porté sur les PVVIH suivis au CHU du Point G entre janvier 2018 et janvier 2020. La méthode de tableaux croisés nous a permis d'identifier la proportion de patients en échec thérapeutique. Le modèle régression logistique multivarié nous a permis d'identifier certains facteurs de risque associés à cet échec thérapeutique.

Résultats : Sur 366 patients, 35 patients (8,7%) étaient en échec thérapeutique, 69,9% étaient de sexe féminin. L'âge moyen au cours de cette étude était de 44 ans. Les facteurs qui ont été retrouvés significativement associés à cet échec sont le sexe (ORa=0,2 IC (0,1-0,7)), la charge virale actuelle (ORa=0,004 IC (0,001-0,100)), l'interruption du traitement (ORa=3,6 IC (1,4-9,5)), les difficultés liées au transport (ORa=3,1 IC (0,9-9,6)), la rupture de traitement ARV (ORa=23,8 IC (7,8-72,1)).

Conclusion : cette étude nous a permis d'identifier les facteurs associés à l'échec thérapeutique tels que le sexe, la charge virale actuelle, l'interruption du traitement, les difficultés liées au transport et la rupture de traitement ARV. Il serait alors nécessaire de réaliser une étude de cohorte pour bien suivre les patients en tenant compte des aspects cliniques des patients.

Mots clés : Antirétroviraux, Echec thérapeutique, Personnes Vivants avec le VIH, CHU du Point G.

I- Introduction

Selon le Programme commun des Nations Unies sur le Syndrome d'immunodéficience acquise (sida) (ONUSIDA), 38 millions de personnes vivaient avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde et parmi lesquelles 81 % connaissaient leur statut VIH(1). La Région africaine de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la plus touchée où 25,7 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2017(2).

L'échec thérapeutique peut être défini comme l'absence de contrôle viral qui peut être due à une mauvaise observance ou à une résistance du VIH à une ou plusieurs molécules antirétrovirales (3). Selon la même source, la méthode de choix pour faire le monitoring, diagnostiquer et confirmer l'échec thérapeutique est la mesure de la CV et en cas de non-disponibilité de la CV, la mesure des CD4 et le suivi clinique permettent de faire le monitoring du traitement et poser le diagnostic d'échec. Il ne se conçoit qu'après au moins six (06) mois de TAR (4).

De ce fait, la tendance à la hausse de cet échec à nos jours pose d'énorme problème pour la santé mondiale et le développement durable. En 2017, la résistance du VIH aux médicaments dans six (6) des onze (11) pays en Afrique, en Asie et en Amérique latine où des enquêtes ont été faites, plus de 10% des personnes sous traitement antirétroviral ont manifesté une résistance à certains des médicaments les plus utilisés contre ce virus(5). Malgré les progrès considérables réalisés pour rendre accessibles les antirétroviraux (ARV) dans les pays à ressources limitées, les praticiens sont confrontés à des défis liés à la sous optimisation du traitement antirétroviral du fait des échecs thérapeutiques et de la faible rétention aux soins(6). En Afrique subsaharienne, les coûts des examens complémentaires, des consultations et même du transport vers l'hôpital, ainsi que les contraintes liées au fonctionnement des hôpitaux publics (nombre limité de médecins, attentes interminables, pénuries d'ARV...) entravent la prise en charge correcte des patients. Une étude réalisée au Burkina Faso suggère que les résistances secondaires ont été évaluées avec une proportion de 15 % à 20 % chez les patients vivant avec le VIH (PVVIH) (6). Au Cameroun la prévalence d'échec thérapeutique selon une étude à Yaoundé était de 13,6%(7). Le taux d'échec virologique observé au Sénégal dans une étude transversale, descriptive et analytique était de 24,8% chez des patients suivis dans la région de Ziguinchor(8).

Au Mali le taux d'échec thérapeutique selon une étude transversale rétrospective et analytique faite en 2015 à l'Unité de Soins d'Accompagnement et de Conseils (USAC) de Bamako était de 19,3%(8) une autre faite en 2018 à l'hôpital de Kayes était de 25,2%(9).

La situation épidémiologique actuelle des échecs thérapeutiques (enfants et adultes) à l'échelle de nos pays demeure très peu documentée(10). Comme tout site ayant fait l'objet d'étude, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G est aussi confronté aux cas d'échec thérapeutique. Pour minimiser les risques de résistance aux ARV et assurer leur efficacité à long terme, nous avons initié cette étude afin d'identifier les facteurs associés aux échecs thérapeutiques des antirétroviraux.

Questions de recherche :

Quels sont les facteurs associés à l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH ?

Hypothèse :

Les facteurs liés aux patients, les facteurs liés au système de santé, la résistance du virus aux ARV, détermineraient l'échec thérapeutique aux ARV chez les personnes vivant avec le VIH.

Cadres conceptuels

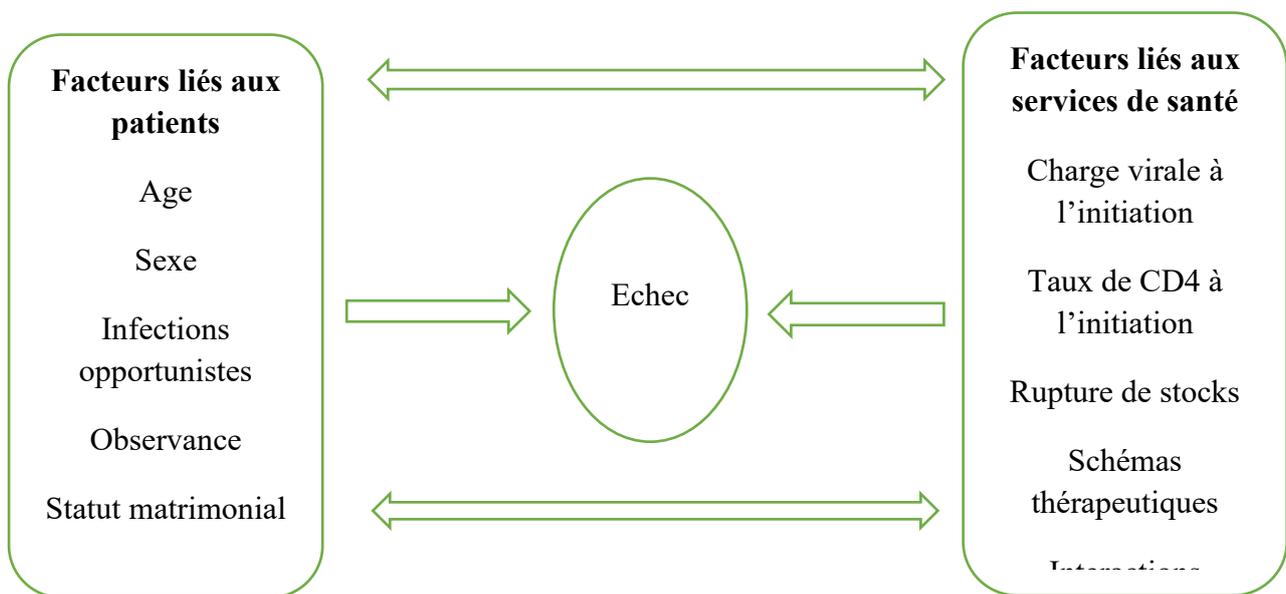


Figure 1: Schéma conceptuel de l'échec thérapeutique aux ARV chez les personnes vivant avec le VIH dans le service des maladies infectieuses de CHU du Point G.

II- Objectifs

1- Objectif générale

Etudier les facteurs associés à l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne au CHU du Point G.

2- Objectifs spécifiques

- Déterminer l'évolution des paramètres immuno-virologique chez les patients vivants avec le VIH dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne au CHU du Point G ;
- Déterminer le schéma thérapeutique chez les patients vivants avec le VIH dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne au CHU du Point G.
- Identifier les facteurs liés à l'observance thérapeutique chez les patients vivants avec le VIH dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne au CHU du Point G.

III- Revue de la littérature

3- Accès aux soins et traitement du VIH dans le monde

L'accès à la thérapie antirétrovirale était un défi pour les pays à ressources limitées. Après avoir montré la faisabilité et l'efficacité de ce traitement, les pays africains doivent maintenant se mobiliser avec l'appui de la communauté internationale, pour éliminer l'infection par le VIH qui demeure une menace de santé publique.

3-1 Approche de santé publique de l'OMS

L'OMS élabore des stratégies pour la prise en charge thérapeutique des PVVIH des pays du Sud sous forme de recommandations. De nombreux pays utilisent l'approche OMS pour permettre un accès thérapeutique à un maximum de PVVIH. L'OMS prend en compte les difficultés des pays en termes de ressources humaines qualifiées, d'infrastructures, de disponibilité des médicaments, d'insuffisance du plateau technique. Les principaux éléments de l'approche santé publique de l'OMS sont de rendre uniforme les schémas thérapeutiques, simplifier les formulations, faciliter et orienter les décisions cliniques, standardiser les traitements et leurs surveillances, assurer la surveillance pharmacologique et assurer une décentralisation et intégration des services VIH dans le système de santé global. L'OMS a mis à la disposition des pays un premier guide en 2002 pour standardiser les traitements, le monitoring biologique et la décentralisation. Ces recommandations ont évolué dans le temps avec les connaissances acquises en matière de recherche scientifique sur le moment à démarrer un traitement initial. De 200 cellules CD4 par mm³ en 2002, l'OMS est passé à 350 en 2006 à 500 cellules CD4 par mm³ en 2010 et actuellement au Tester et Traiter sans tenir compte de la mesure des CD4. Ces recommandations basées sur une vision de santé publique doivent être adaptées au contexte de chaque pays (11).

3-1-1 Évolution des recommandations OMS :

Les premières recommandations datent de 2002. Elles ont été révisées en 2003 puis en 2006. Depuis 2010, l'objectif de la révision des recommandations est de standardiser, d'harmoniser et d'optimiser les protocoles pour assurer une prise en charge de qualité aux PVVIH. Les résultats issus des essais cliniques CIPRA HT-001 qui ont été menés dans les pays à ressources limitées et SMART ont montré une diminution de la morbidité et de la mortalité chez les PVVIH qui démarrent un TAR avec des CD4 entre 200-350 cellules/mm³ (12). De plus, les recommandations ont subi un élargissement aux femmes enceintes pour un traitement à vie, aux tuberculeux pour un traitement le plus tôt possible quel que soit le taux de CD4 et la prise en charge de la co-infection VIH/VHB dès que le diagnostic est posé. La Stavudine (D4T) a été abandonné au profit du Ténofovir (TDF) et de l'AZT vue sa toxicité (13).

En 2013, l'OMS recommandait fortement l'initiation du TAR chez toute PVVIH avec des CD4. Celle-ci était basée sur les résultats d'étude observationnelle et d'essais cliniques(14)-17) qui ont montré une réduction de la progression de la maladie et de la mortalité et une meilleure restauration immunitaire si le traitement est initié plus précocement. De plus, certaines études ont démontré une réduction de la transmission VIH1 chez les couples sérodiscordants (15)-16) ; conduisant à l'élargissement des indications thérapeutiques aux couples sérodiscordants, aux populations à risque de VIH et le passage à l'initiation d'un taux de CD4<350 cellules/mm³ à 500 cellules/mm³ (17). En 2015, la révision des recommandations a été motivée par le fait que toutes les PVVIH devaient être traitées quel que soit le taux de CD4 au moment du diagnostic ou le plutôt possible. Cette décision était basée sur l'analyse approfondie des essais randomisés START et TEMPRANO publiés en 2015 qui ont montré un bénéfice individuel à l'initiation du TAR chez les patients asymptomatiques même avec des taux de CD4>500 cellules/mm³ motivant le passage depuis 2015 à la forte recommandation d'initier le traitement chez toute personne vivant avec le VIH et précocement indépendamment du taux de CD4. Le traitement pris précocement dans l'étude START a permis de réduire les infections et affections opportunistes (18). De même l'étude TEMPRANO qui a été menée en Côte d'Ivoire a démontré une diminution du risque de décès et de maladies sévères chez les patients traités immédiatement par ARV ou associé à l'INH (19). La seconde raison de cette révision était la prise en compte de la prévention par la prophylaxie pré-exposition (PREP) par l'utilisation du Ténofovir (TDF) en dose quotidienne chez les personnes à haut risque de VIH (16).

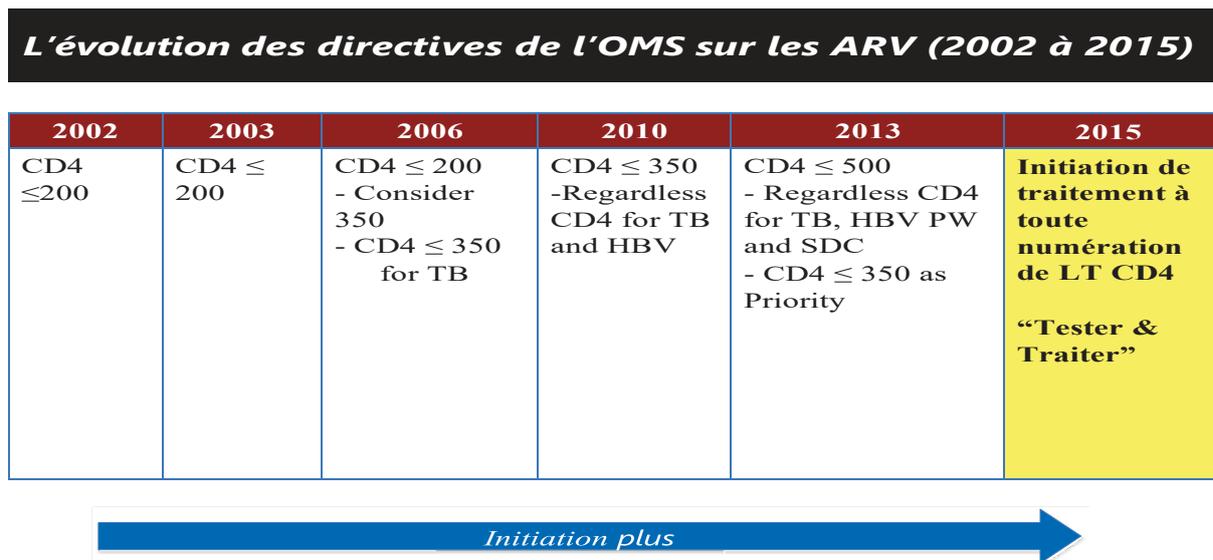


Figure 2: Evolution des recommandations OMS sur les ARV de 2002 à 2015

Source WHO Progress Report: Global Health Sector Response to HIV, 2000-2015 (2015)

Les toutes nouvelles recommandations qui sont sorties en juillet 2018 lors de la Conférence de l'International AIDS Society (IAS) à Amsterdam sont surtout orientées vers la durabilité du traitement avec la proposition de protocole plus puissant utilisant des molécules dont la barrière génétique est très élevée pour éviter au maximum l'émergence de résistance. Le Dolutégravir (DTG) fait son entrée en tant que première ligne préférentielle à la place de l'EFV. Cependant l'OMS annonce quelques précautions à prendre chez l'enfant et la femme enceinte. Une étude observationnelle menée au Botswana a trouvé 4 cas d'anomalies du tube neuronal sur 426 femmes enceintes qui étaient sous DTG. Ce taux de 0,9% contre 0,1% chez les femmes enceintes sous d'autres protocoles ARV n'est pas négligeable si l'on doit faire un choix dans un contexte de santé publique. D'autant plus que les programmes qui appliquent souvent ces recommandations sont constitués en majorité de femmes dont beaucoup sont en âge de reproduction.

3-1-2 Schémas thérapeutiques en vigueur recommandés par l'OMS :

L'objectif principal du traitement antirétroviral est de réduire au maximum la charge virale (CV500 cellules/mm³). Une des conséquences serait que la mortalité de la population vivant avec le VIH rejoigne celle de la population générale. En revanche, il ne permet pas d'éliminer les réservoirs de virus constitués dans certaines cellules immunitaires au cours des premiers jours de l'infection.

Le traitement doit donc être poursuivi à vie pour contrôler durablement l'infection. Les recherches actuelles ne permettent pas d'envisager la guérison à court terme d'où la nécessité d'une standardisation pour une utilisation rationnelle des traitements. Les recommandations en vigueur sont celles de 2016 (17).

- Traitement de première ligne

Pour le démarrage du traitement antirétroviral, l'OMS recommande une première ligne avec 2 INRT associés à 1 INNRT pour les patients infectés par le VIH-1. Depuis 2013 le schéma préférentiel est TDF + 3TC (ou FTC) + EFV en combinaison fixe en prise unique quotidienne le soir au coucher chez l'adolescent, l'adulte et la femme enceinte ou allaitant au sein.

En cas de VIH-2 ou de VIH-1+VIH-2, les protocoles avec IP sont privilégiés à cause de la résistance du VIH-2 aux INNRT.

Le TDF peut être remplacé par l'AZT, l'EFV par la NVP en cas de contre-indication à l'un des produits. Chez les enfants de moins de 3 ans, l'association recommandée est ABC (ou AZT) + 3TC + LPV/r à cause de sa barrière génétique plus élevée comparée à l'EFV et de l'exposition des nourrissons (NRS) aux INNRT surtout l'EFV. La NVP est utilisée comme alternative en remplacement du LPV/r.

Chez les enfants un peu plus grands, âgés entre 3 et 10 ans, l'OMS recommande ABC (ou AZT ou TDF) + 3TC + EFV avec comme alternative à l'EFV, la NVP. Une prophylaxie est proposée chez le nourrisson né de mère séropositive au VIH à base d'AZT + NVP durant les 6 premières semaines de vie, qu'il soit allaité au sein ou qu'il reçoive un substitut de lait. Il est important de savoir que le TAR doit être mis en route sans délai chez toutes les femmes enceintes et allaitant au sein, même si elles sont identifiées à un stade de grossesse avancé ou au cours de la période suivant l'accouchement.

- **Traitement de deuxième ligne**

Conformément aux principes d'optimisation des traitements, à la disponibilité des combinaisons d'ARV à doses fixes, à la tolérance et au risque de mutations de résistance, l'OMS recommande l'utilisation de DRV/r ou RAL avec LPV/r comme schéma de deuxième ligne pour les adultes et les adolescents. Pour les enfants, après l'échec d'une première ligne de traitement basée sur LPV/r, le RAL est recommandé comme option de 2^{ème} ligne.

L'OMS propose ainsi pour les deuxièmes lignes : 2 INRT + ATVr (ou LPVr). L'AZT et le TDF peuvent se remplacer mutuellement en cas d'utilisation antérieure en première ligne.

- **Traitement de troisième ligne**

Les protocoles de troisième ligne, recommandés par l'OMS, utilisent des molécules de deuxième génération à haute barrière génétique. Les inhibiteurs d'intégrase sont proposés : DRV/r + DTG (ou RAL) + 1 ou 2 INRT en cas d'échec de deuxième ligne. Il est recommandé de faire un test génotypique de résistance pour un choix approprié du traitement de troisième ligne. En cas d'absence de disponibilité des médicaments de troisième ligne, il faut continuer avec la deuxième ligne tolérée par le patient.

3-1-3 Surveillance du traitement antirétroviral :

La surveillance du traitement antirétroviral était basée sur la clinique au début des années 2002. De 2003 à 2010, elle s'est beaucoup appuyée sur la clinique et l'immunologie. En 2010, en plus du suivi clinique et immunologique, la CV était proposée surtout pour les patients chez qui l'on suspectait un échec clinique ou immunologique. C'est en 2013 que la CV a été proposée pour faire partie intégrante du suivi thérapeutique en routine après 6 mois de traitement puis tous les 6 mois en même temps que le dosage des CD4.

La CV en routine était surtout utilisée pour détecter l'échec virologique. Un contrôle virologique est obtenu quand la CV < 50 copies/ml autrement dit que le virus soit indétectable. Le suivi clinique était basé sur l'état général du patient, l'évolution du poids, l'apparition d'événements cliniques intercurrents sévères, la restauration immunitaire. Sur le plan immunologique, le dosage du taux de CD4 permettait de faire le suivi. Un bilan biologique standard (créatinine, transaminases et hémogramme) est toujours demandé tous les 6 mois pour apprécier la tolérance du traitement.

3-1-4 Gestion de l'échec thérapeutique

L'échec thérapeutique est défini par l'OMS comme une absence de contrôle viral qui peut être due à une mauvaise observance ou à une résistance du VIH à une ou plusieurs molécules antirétrovirales. La mesure de la CV est la méthode de choix pour faire le monitoring, diagnostiquer et confirmer l'échec thérapeutique. En cas de non-disponibilité de la CV, la mesure des CD4 et le suivi clinique permettent de faire le monitoring du traitement et poser le diagnostic d'échec. L'échec est d'abord virologique puis immunologique avant d'être clinique. Il ne se conçoit qu'après au moins 6 mois de TAR (20).

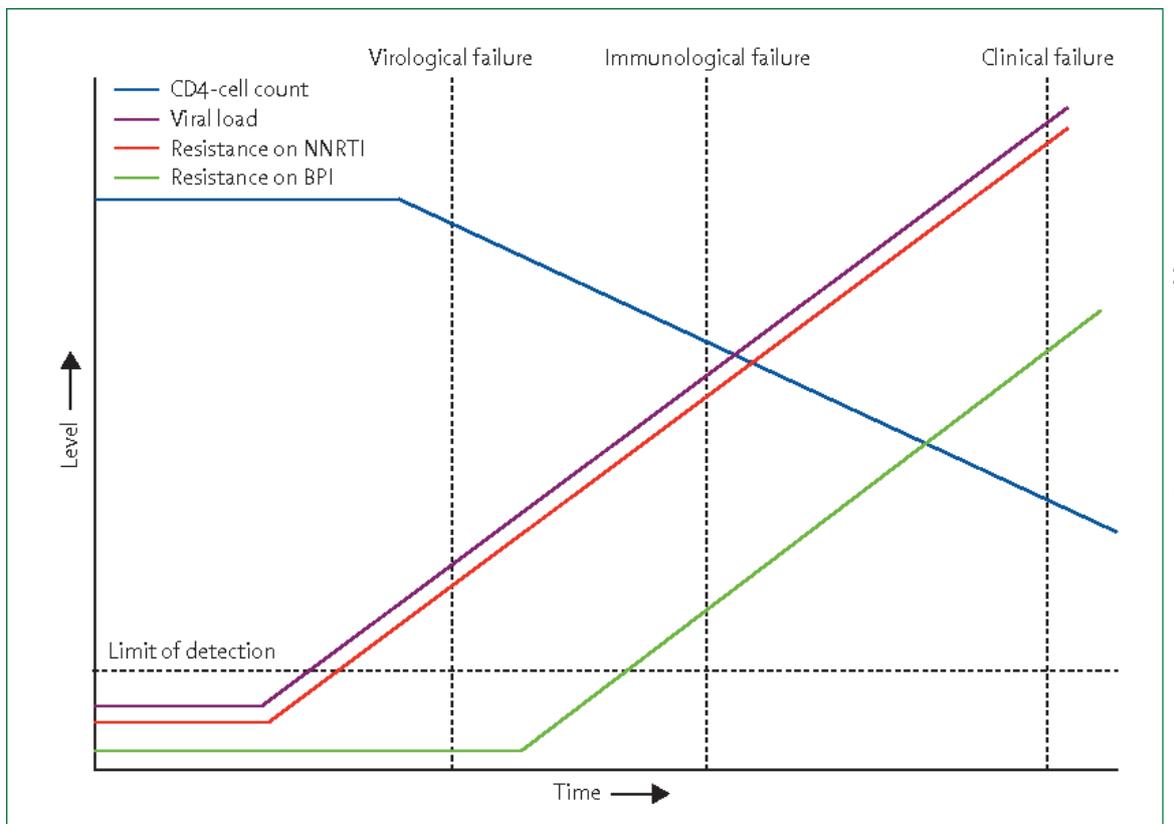


Figure 3: Évolution des marqueurs en cas d'échec et survenue de l'émergence des résistances aux ARV.

En cas de rebond virologique ou de contrôle virologique sous-optimal, un renforcement d'observance est fait suivi 3 à 6 mois après un contrôle de la CV. Le seuil qui définit l'échec virologique est passé de CV>10000 copies/ml en 2006 à CV>5000 copies/ml en 2010 à un taux de CV>1000 copies depuis 2013. Cette révision du seuil à la baisse est surtout due à la présence des " Blips" (virémie transitoire de faible amplitude entre 50 et 1000 copies/ml) (21) témoin d'une baisse d'observance ou d'une infection intercurrente mais surtout au risque de transmission du VIH à des seuils de CV>1000 copies/ml (22).

L'échec virologique aujourd'hui signifie des seuils de CV>1000 copies/ml à deux mesures consécutives espacées de 3 à 6 mois après un renforcement d'observance entre les deux. On parle d'échec immunologique si le taux de CD4<250 cellules/mm³ est associé à des signes cliniques ou persistance des taux de CD4<100 cellules/mm³ après 6 mois de traitement au moins. L'apparition ou réapparition d'un événement clinique témoin d'une immunodéficience sévère ou classant sida après 6 mois d'un traitement efficace signe un échec clinique.

Les critères cliniques et immunologiques sont souvent utilisés en Afrique par manque de plateforme biologique. Les limites à l'usage de cette classification exposent les praticiens au risque de considérer à tort un patient comme contrôlé avec comme conséquence un retard à la prise en charge de l'échec ou en échec avec un passage inutile en deuxième ligne (23)(Figure 11). En cas d'échec confirmé il est important d'analyser la situation avant tout changement de protocole thérapeutique. Il faudra : Vérifier le niveau d'observance ; - Rechercher d'éventuels effets secondaires ; - Rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses ; - Refaire l'histoire thérapeutique du patient ; - Vérifier le niveau de CV ; - Faire si possible une recherche de génotype.

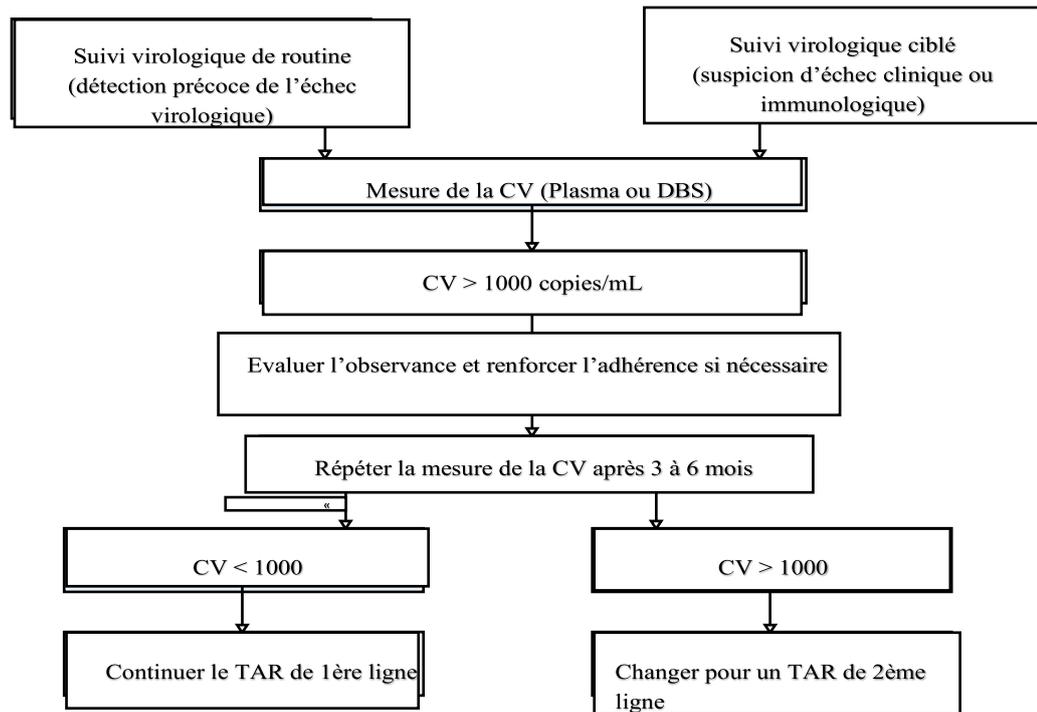


Figure 4 : Algorithme pour la gestion des échecs.

3-2 Les objectifs de l'ONUSIDA et la cascade de soin VIH :

3 2-1 Nouvelles stratégies ONUSIDA :

Les résultats obtenus avec la trithérapie antirétrovirale qui demeure le seul moyen de suppression virologique à l'heure actuelle et l'amélioration de l'accès au traitement ont entraîné une baisse de la morbidité et mortalité liées au VIH. Plus récemment, la recherche scientifique a révélé l'important rôle que jouent les antirétroviraux dans la prévention de la transmission du virus (16).

- Stratégie des « 90-90-90 »

Depuis la confirmation scientifique du rôle du traitement dans la réduction des nouvelles infections et donc de la transmission du VIH par un contrôle virologique, l'ONUSIDA a lancé lors de la Conférence Internationale sur le sida à Melbourne en 2014, la cible « 90-90-90 » comme pilier central de la stratégie mondiale pour mettre fin à l'épidémie de sida d'ici 2030. Cette cible a pour objectif d'ici 17 2020 que : 90 % des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique, 90% des personnes dépistées positives au VIH reçoivent un traitement antirétroviral à vie et que 90% des personnes qui reçoivent un traitement aient une suppression virale durable. L'atteinte de ces cibles signifie que 81% des PVVIH suivront un TAR pour 73% de suppression virale.

Les objectifs mettent l'accent sur la suppression de la charge virale chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement étant donné que le traitement protège non seulement les personnes vivant avec le VIH des maladies liées au sida, mais réduit aussi considérablement le risque de transmission du virus(24).



Figure 5: Les cibles de la stratégie ONUSIDA en 2020.

- Cibles « 95-95-95 » en 2030

En 2030, les cibles « 95-95-95 » visent le même principe que les « 90-90-90 ». Cet objectif permettrait d'éviter de nouvelles infections, de réduire la mortalité et de faire des économies(25).

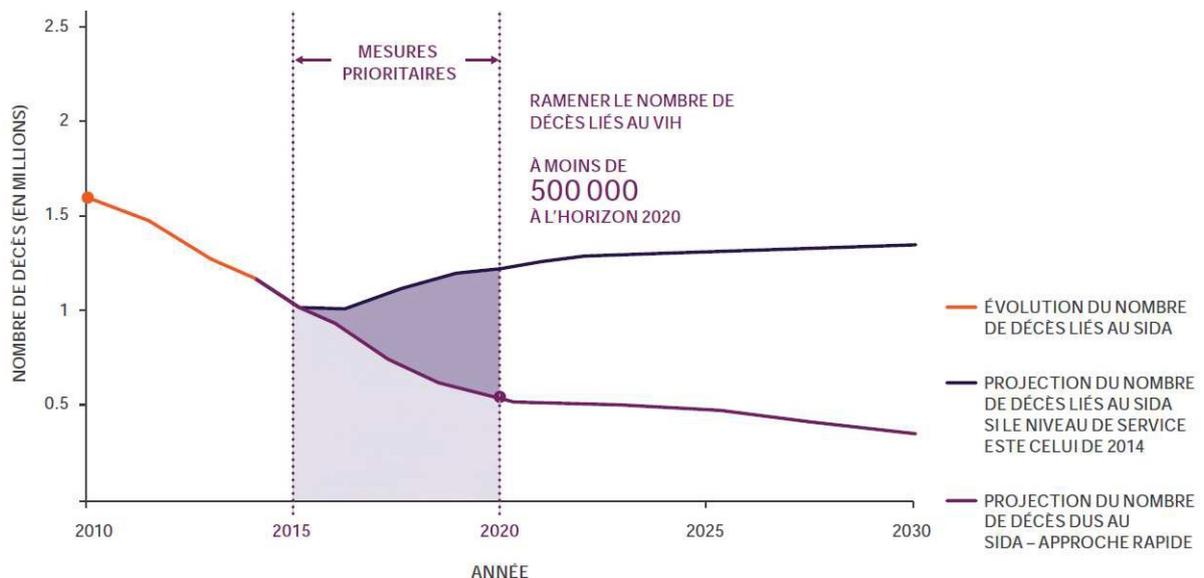


Figure 6: Projection relative à la réduction du nombre de décès liés au VIH entre 2015 et 2030.

3-2-2 Cascade de soins VIH

La cascade de soins VIH reflète les différents services dont une personne vivant avec le VIH a besoin pour bénéficier des meilleurs résultats possibles sur le plan de la santé, y compris le dépistage et le diagnostic du VIH, l'accès à des soins médicaux, au traitement antirétroviral et au soutien.

Le concept d'une cascade du traitement du VIH est devenu un outil pratique pour évaluer la prestation de services de santé intégrés aux personnes vivant avec le VIH, un moyen de cerner les lacunes dans le continuum qui empêchent les gens de bénéficier des avantages que procurent les antirétroviraux en termes de traitement et de prévention. Elle permet d'estimer le nombre et le pourcentage des PVVIH engagées dans les différentes étapes des soins. Elle comprend les étapes successives nécessaires à l'obtention d'une charge virale indétectable pour le VIH.

Le diagnostic du VIH n'est que la première étape du parcours de soins des personnes infectées. Un diagnostic devrait être suivi rapidement d'une évaluation de l'éligibilité au traitement (principalement une mesure des CD4), puis d'une initiation du traitement ARV ou d'une réévaluation régulière de l'éligibilité. Dans les faits, la continuité à cette étape cruciale de la cascade est loin d'être optimale.

Depuis 2015, l'OMS préconise de raccourcir le délai entre le diagnostic et le traitement, notamment par la stratégie « Tester et Traiter », qui vise à systématiser la mise sous traitement, quel que soit le taux de CD4, ce qui suggère que l'on peut se passer de cet examen (26).

Le défi majeur auquel doivent faire face les programmes ARV est dorénavant d'assurer l'efficacité et la qualité à chacune des étapes successives du dépistage au contrôle durable de la charge virale. Elle permet d'identifier les obstacles à chaque stade de la prise en charge et de définir des stratégies pour les éviter.

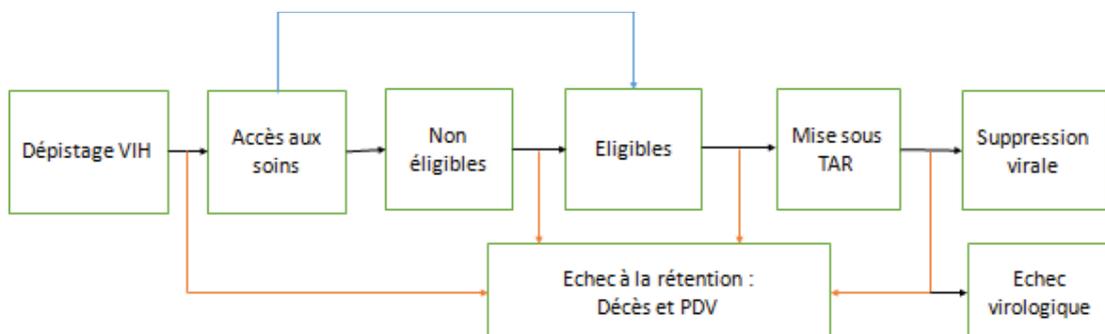


Figure 7: Etapes clés de la cascade de soins VIH.

Accès au dépistage à l'échelle mondiale, les progrès réalisés dans l'amélioration de la connaissance du statut sérologique en 2016 étaient faibles comparés aux progrès réalisés dans d'autres parties de la cascade de soins. Or la connaissance du statut sérologique est la première étape de cette cascade. Pour réaliser un dépistage du VIH, les patients sont soumis à un long processus (Counseling pré-test, prélèvement de sang, analyse au laboratoire, counseling post-test et référence pour la prise en charge en cas de séropositivité). Le dépistage est basé sur la réalisation de deux tests sérologiques indirects (un test discriminatif et un test de confirmation). Des tests de 3^{ième} et 4^{ième} génération sont surtout utilisés dans les pays du Nord. Des tests de diagnostic rapide sont disponibles et de manipulation plus simple surtout dans les pays à ressources limitées. La confirmation est faite par le "Western-Blot" qui n'est disponible, en Afrique, que dans les centres de référence. L'OMS propose l'utilisation de deux ou trois tests rapides évalués auparavant au niveau local avant leur utilisation dans les recommandations nationales pour une meilleure adaptation à l'épidémiologie moléculaire du virus qui circule dans le pays.

En raison de la diversité génétique, les tests rapides posent un problème de sensibilité et de spécificité en particulier en Afrique Centrale(27).

L'ONUSIDA estime que globalement seules 30% des personnes vivant avec le VIH n'ont pas été dépistées pour l'infection VIH en 2016 et 25% en 2017.

Le déploiement rapide et la promotion de l'auto-dépistage constituent l'une des stratégies pour déplacer l'offre des services vers les milieux communautaires. Le projet HIV Self Testing Africa (STAR) soutenu par UNITAID démontre que l'auto-dépistage arrive à toucher les personnes qui n'accèdent pas aux établissements sanitaires pour réaliser un test VIH. Les personnes qui ont un résultat positif sont ensuite systématiquement référées dans une structure de santé, pour confirmer le diagnostic et débiter la prise en charge(28). Le dépistage familial, le diagnostic précoce du nourrisson au centre de santé et le dépistage virologique à la naissance sont des stratégies supplémentaires pour accroître la connaissance du statut sérologique chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH. L'entrée dans les soins après connaissance du statut de VIH est ensuite une étape primordiale.

Entrées dans les soins et mise sous TAR

L'ONUSIDA a publié un nouveau rapport montrant les énormes progrès réalisés en termes de mise sous TAR. Plus de la moitié des personnes porteuses du VIH (53%) ont désormais accès au traitement contre le VIH, et les décès liés au SIDA ont diminué depuis 2005.

En Juin 2017, sur les 36,9 20 millions de personnes porteuses du VIH, 20,9 millions ont eu accès au traitement et les décès liés au SIDA ont chuté de 1,9 million en 2005 à 1 million en 2016. Si cela continue, l'objectif mondial de 30 millions de personnes en traitement d'ici 2020 pourra être atteint.

Une étude datant de 2012 avait estimé à près de la moitié (45%) la proportion de patients non retenus dans les soins entre le diagnostic du VIH et l'initiation du traitement ARV (29). Le problème de la continuité entre le diagnostic VIH et l'entrée dans les soins se pose pour tous les types de dépistage. Cependant, l'ampleur de ce phénomène dépend en partie du contexte dans lequel le dépistage a lieu. Dans une revue de la littérature concernant le « dépistage à l'initiative du soignant » en milieu hospitalier, la plupart des études montraient une proportion d'entrée dans les soins de moins de 50%. Comparé à un taux de 73% d'initiation du TAR au cours d'une stratégie de dépistage communautaire et de 80% quand on combine le dépistage VIH au dosage du taux de CD4 (30). Ces résultats soulignent la nécessité d'interventions novatrices et adaptées pour améliorer cette liaison.

La numération CD4 était particulièrement importante pour l'initiation du TAR dans les pays à ressources limitées où la charge virale reste encore un luxe. Elle n'est cependant pas accessible pour tous les patients malgré une réduction des coûts et une mise à disposition dans des sites décentralisés, d'appareils "point of care" comme PIMA (31) qui sont de manipulation simple, ne nécessitant pas de gros investissements. La stratégie « Tester et Traiter », qui n'impose plus de critères de CD4 avant la mise sous traitement, pourrait faciliter la liaison entre le dépistage et l'initiation du TAR.

Dans un contexte où les recommandations internationales préconisent un traitement initié de plus en plus précocement, il est important de prendre en compte l'acceptation chez les patients asymptomatiques quel que soit le taux de CD4. Une étude conduite en 2009 au Soweto en Afrique du Sud a ainsi montré qu'un patient sur cinq éligible au traitement ARV selon les recommandations ($CD4 < 200/mm$ ou stade 4 OMS) refusait d'initier un traitement ARV car il se percevait en bonne santé (32). Au Kenya une étude a montré que, parmi des couples sérodifférents, 40% des partenaires infectés n'étaient pas intéressés par une initiation précoce du traitement ARV pour protéger leur partenaire. Ce comportement est lié au fait qu'ils associent la mise sous traitement au stade sida donc à la maladie. En revanche, leurs partenaires non infectés étaient favorables à une initiation précoce du traitement (33). Le manque de connaissances sur le rôle du traitement dans la prévention du VIH chez les personnes asymptomatiques qui sont diagnostiquées précocement peut être un frein à l'initiation du TAR.

Ces différents résultats mettent en lumière des barrières potentielles à un recours de plus en plus précoce au traitement ARV. Ils soulignent également la nécessité de campagnes de promotion du traitement, visant à modifier l'image qui lui est associée, en mettant en avant autant les bénéfices sur la santé de la personne infectée mais aussi son rôle préventif. La mobilisation des partenaires séronégatifs pourrait en outre améliorer l'impact de telles campagnes.

Le déficit en ressources humaines dans les pays à ressources limitées constitue un obstacle à l'accès au traitement. Certaines stratégies sont proposées comme la délégation des tâches pour alléger les soignants.

La délégation des tâches, qui consiste à confier aux infirmiers certaines tâches, relatives à l'initiation ou au suivi du traitement ARV, habituellement réalisées par les médecins, pourrait être une alternative.

Elle permettra de réduire les longs temps d'attente dans les structures de soins, en partie dus à une pénurie de soignants et à une augmentation du nombre de personnes éligibles au traitement ARV suite aux mises à jour successives des recommandations OMS (34).

3-2-3 Progrès mondiaux de la stratégie des trois « 90-90-90 » en 2016 :

Les dernières estimations épidémiologiques, ainsi que les données programmatiques provenant des 168 pays localisés dans chaque région, révèlent à la fois des progrès et des lacunes dans la cascade du dépistage et du traitement du VIH.

Des progrès remarquables ont été réalisés dans l'atteinte des objectifs « 90 90-90 ». Plus des deux tiers de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH - environ 70% [51-84%] - connaissaient leur statut sérologique en 2016. Parmi elles, 77% [57- >89%] avaient accès au traitement antirétroviral et 22 82% [60- >89%] d'entre elles avaient supprimé leur charge virale (Figure 10). Plusieurs pays, villes et communautés, dans différents contextes, ont déjà atteint cet objectif (35).

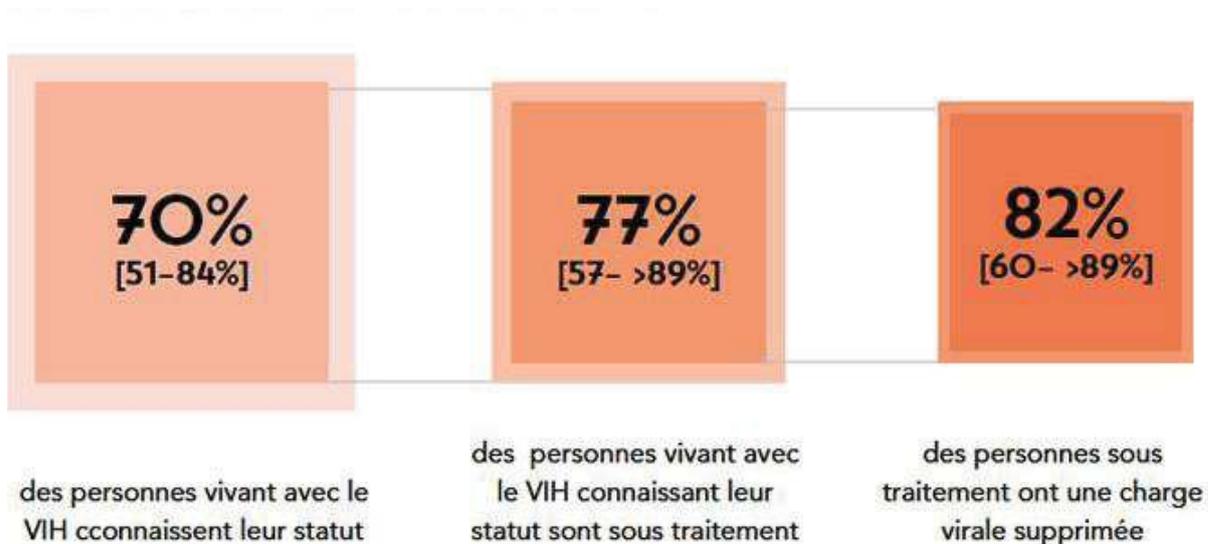


Figure 8: Progrès mondiaux vers les cibles « 90-90-90 » au niveau mondial, 2016.

L’Afrique de l’Est et l’Afrique Australe, l’Europe de l’ouest et l’Europe centrale, ainsi que l’Amérique Latine devraient atteindre les cibles « 90-90-90 » d’ici 2020.

En Afrique de l’Est et Australe, 76% des personnes porteuses du VIH informées de leur séropositivité ont accès au traitement antirétroviral, et 83% des personnes sous traitement ont une mesure de la CV indétectable, ce qui équivaut à 50% de l’ensemble des personnes porteuses du VIH en Afrique de l’Est et Afrique Australe sont indétectables.

Sept pays ont déjà réalisé les cibles « 90-90-90 », Botswana, Cambodge, Danemark, Islande, Singapour, Suède et le Royaume Uni de Grande-Bretagne et Irlande du Nord et de nombreux autres sont sur le point d’y parvenir(35).

3-3 Nouvel enjeu du traitement antirétroviral :

« Du curatif au Préventif »

Le principe de la prise en charge des maladies infectieuses est toujours basé sur le traiter pour soi et prévenir pour les autres. Depuis longtemps les ARV ont montré leur efficacité dans la prévention de la transmission du VIH. La PTME, la prévention des Accidents avec Exposition au Sang (AES), la prophylaxie en cas de violence sexuelle ou rupture de préservatif sont des exemples illustratifs. Deux nouvelles stratégies utilisent le traitement comme moyen de prévention.

La première stratégie qui est « Tester et traiter » ou le traitement ARV comme moyen de prévention encore appelé TASP (Treatment As Prevention) est utilisée chez des personnes déjà infectées de façon précoce pour obtenir un bénéfice au niveau individuel mais aussi collectif par le contrôle de la transmission.

La preuve du bénéfice individuel et collectif du traitement n'est plus à démontrer. Il est clair, à l'état actuel des connaissances que le dépistage et la mise précoce sous TAR des PVVIH s'il est efficace, réduit la CV individuelle à un niveau d'indétectable tel que le risque de transmission à un partenaire est très faible voire nul. Ce bénéfice peut être collectif réduisant la CV communautaire et donc le risque de transmission au niveau de la population générale à des niveaux de 95% pour les pays développés et de 50% pour les pays à ressources limitées avec des prévalences VIH élevées.

La 2^{ème} stratégie appelée Prophylaxie préexposition (PrEP) permet de prévenir l'infection VIH chez les personnes séronégatives constituées des populations à haut risque d'infection à VIH (TS, PS, HSH, CDI). Elle consiste à administrer en continu ou à la demande un ARV. Le seul médicament utilisé pour le moment dans le cadre de la PrEP est le Truvada®, association de deux anti-VIH, l'Emtricitabine et le Ténofovir disoproxil. Son efficacité a été prouvée dans le cadre d'essai thérapeutique(36).

La PrEP a démontré son efficacité dans les pays du Nord. En plus de la disponibilité et de la gratuité des médicaments, Elle nécessite un environnement et un suivi rapproché tous les 3 mois pour guetter une infection VIH récente et éviter la survenue de résistance au PrEP. Ce suivi intègre la recherche d'Infections Sexuellement Transmissibles (IST), d'une atteinte rénale et permet de renforcer l'observance qui est fondamentale pour la réussite de la PrEP. Elle s'inscrit dans une démarche globale de santé sexuelle et d'une modalité de prévention complémentaire à celles déjà préconisées dans la prévention combinée pour lutter contre l'infection par le VIH. « Du curatif au préventif » : un nouvel enjeu pour l'Afrique ? Légitime au Nord et dans les épidémies concentrées. Quelle réponse pour l'Afrique ?

Actuellement cette stratégie qui fonctionne au Nord, préconisée sur le plan international, risque de se confronter à des problèmes surtout au niveau africain. Le contexte culturel africain, épidémique avec des besoins essentiels non couverts, qui constitue une difficulté majeure pour la réussite d'une telle stratégie qui est plus communautaire, associatif au Nord.

La problématique du traitement avec l'approche santé publique ou le monitoring sera limité à un minimum de prise en charge devrait attirer l'attention des décideurs et des acteurs. En réalité le suivi rapproché qu'une telle stratégie nécessite ne sera pas toujours disponible en Afrique en routine.

En plus, beaucoup d'homosexuels africains sont bisexuels et donc se pose la question de la transmission des IST aux femmes mais surtout les résistances transmises pour les antibiotiques comme la Doxycycline qui sera utilisée pour la prophylaxie contre les IST.

Il est vrai que la prophylaxie médicamenteuse a fait ses preuves dans le contexte des maladies Infectieuses en Afrique avec le paludisme, le VIH, la tuberculose mais nous avons observé néanmoins des phénomènes de résistance pour certaines molécules. Aujourd'hui la doxycycline est préconisée pour les IST, jusqu'où va-t-on aller en termes de prophylaxie avec les antibiotiques ? Il y a un besoin crucial de recherche opérationnelle sur ce thème avant d'en imposer la généralisation.

3-4 L'émergence de la résistance aux ARV :

Un risque pour les pays à ressources limitées Dans l'urgence et pour des raisons techniquement financières, la priorité a été donnée à l'accès au traitement dans les pays du sud sans suivi biologique. De ce fait, le diagnostic de l'échec se fait tardivement et donc favorise l'émergence des résistances. Faut-il craindre une nouvelle épidémie ? Pourtant, la communauté Internationale est consciente de la capacité d'adaptation et d'échappement du VIH depuis l'apparition des premières souches virales résistantes du VIH à l'AZT observée en 1992. Le VIH est caractérisé par sa grande variabilité génétique et sa vitesse incroyable de réplication. C'est la raison d'ailleurs de l'avènement des trithérapies efficaces après les mono et bithérapies aux ARV. C'est pourquoi l'OMS préconise dans un contexte de ressources limitées, depuis 2012, une surveillance de la résistance du VIH au niveau national par le suivi des indicateurs d'alerte précoce en plus de la 24 surveillance de la résistance transmise, acquise, pré thérapeutique, initiale chez les enfants de moins de 18 mois.

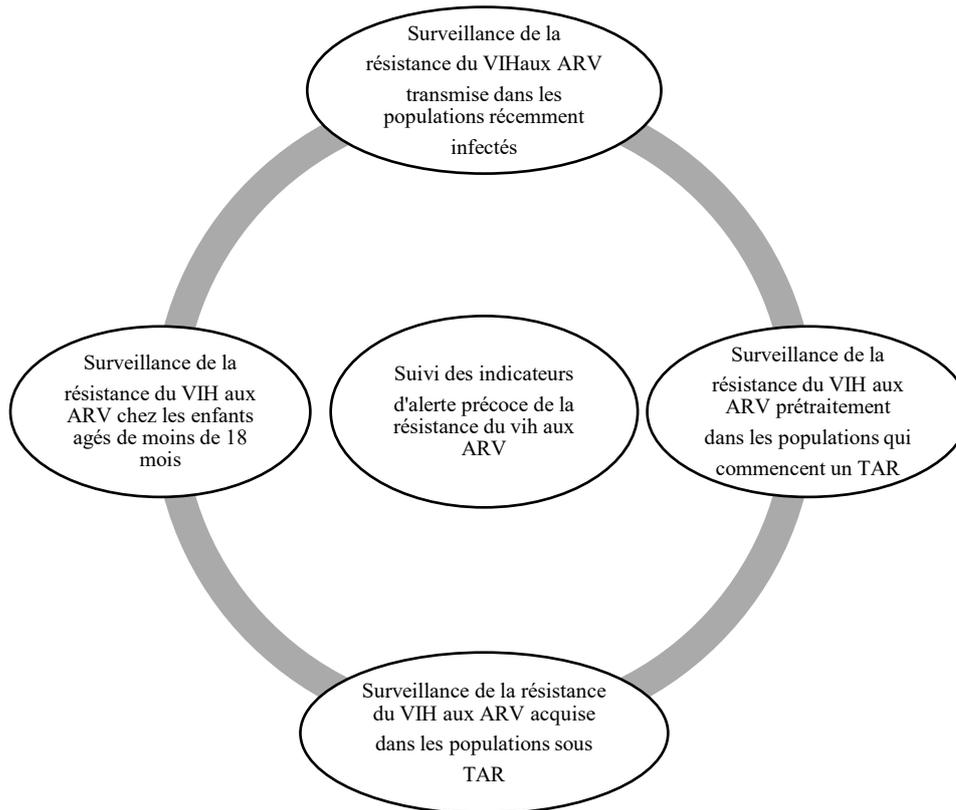


Figure 9: Composantes de la surveillance de la résistance du VIH aux ARV.

3-4-1 Définition de la résistance

La résistance se définit comme la capacité du virus à se répliquer en présence d'antirétroviraux. Elle est liée à la sélection des espèces virales qui comportent des mutations dans les gènes de la reverse transcriptase, de la protéase, de l'intégrase. Ces mutations peuvent être mineures ou majeures. Le VIH échappe au système immunitaire et à la pression antirétrovirale (37). La résistance est un phénomène naturel qui est attendu chez les patients traités en cas d'inobservance entre autres.

3-5-2 Différents types de résistance

Nous distinguons plusieurs types de résistance. Elle peut être acquise survenant chez un patient recevant un TAR. Dans ce cas, elle est d'avantage susceptible de se produire lorsque la personne n'adhère pas à son traitement. Dès qu'elle est installée, la souche résistante peut se transmettre d'une personne à l'autre et un changement de protocole s'impose. Elle peut aussi être pré-thérapeutique quand elle survient chez une personne naïve de TAR chez qui un virus résistant a été transmis ou chez une personne qui a été exposée au TAR en cas de prophylaxie (PTME, PREP) ou traitée au TAR antérieurement.

Nous avons aussi la résistance transmise qui correspond à une transmission directe d'un virus résistant à un patient naïf de TAR et celle naturelle observée surtout avec le VIH-2 qui présente une résistance naturelle aux INNRT et le VIH-1 groupe O qui présente des résistances à plusieurs classes thérapeutiques(38).

3-4-3 Les facteurs associés à la résistance aux ARV

Plusieurs facteurs interviennent dans l'apparition des résistances. Ils peuvent être liés au TAR (barrière génétique faible, traitement sous-optimal, traitement complexe, interactions médicamenteuses, effets secondaires, résistances croisées) ; au virus ou sous-types viraux ; au système de santé (rupture d'approvisionnement) mais aussi à l'observance thérapeutique du patient et son environnement.

Avec l'avènement des antirétroviraux, l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique. La durée de vie des personnes vivant avec le VIH est proche de celle de la population. Suivi des indicateurs d'alerte précoce de la résistance du VIH aux ARV Surveillance de la résistance du VIH aux ARV transmise dans les populations récemment infectés Surveillance de la résistance du VIH aux ARV prétraitement dans les populations qui commencent un TAR Surveillance de la résistance du VIH aux ARV acquise dans les populations sous TAR Surveillance de la résistance du VIH aux ARV chez les enfants âgés de moins de 18 mois 25 générale. La morbidité, la mortalité et le risque de transmission sont réduits avec ce traitement. Le maintien durablement du succès d'un tel traitement repose sur une bonne observance thérapeutique (29). La conséquence d'une mauvaise observance est à la longue responsable de la sélection de virus résistants qui conduit à la résistance aux ARV(39) mais surtout à une réduction des options thérapeutiques.

3-4-4 Diagnostic de la résistance

Les résistances peuvent être analysées par les tests phénotypiques ou génotypiques. Les tests phénotypiques coûtent plus chers et sont souvent utilisés dans les essais. Les tests génotypiques sont plus utilisés en pratique et comparent les séquences de la souche du patient avec une souche de référence. Les algorithmes de l'ANRS, de Stanford HIVdb, Rega Institute sont utilisés pour l'interprétation des tests génotypiques pour le VIH-1 et GRADE pour le VIH-2. Le test génotypique n'est pas recommandé dans les pays du Sud pour poser le diagnostic de résistance contrairement aux pays du Nord alors que le besoin devient de plus en plus pressant avec l'expérience capitalisée au niveau des pays africains en matière de traitement (40).

3-4-5 Etat de la résistance dans le monde :

Dans les pays développés, nous observons une diminution de la résistance acquise avec l'introduction dans le traitement de première ligne des ARV de haute barrière génétique associés à un monitoring optimal avec la disponibilité de la mesure de la charge virale. Cependant les proportions de résistances acquises augmentent dans les pays du Sud. Taieb a trouvé en 2014 des taux de 72% de résistance chez les patients en échec virologique à 12 mois, et de 75-86% à 24 mois(41). D'autres études menées en Afrique Sub-saharienne (Togo, Mali, Cameroun) confirment cette tendance(40). Une récente méta-analyse de l'étude TenoResStudy qui a porté sur 2000 patients qui ont initié un traitement entre 1998-2015 dans 36 pays qui utilisent un protocole avec TDF a montré des taux de 0-25% d'échec en Europe contre 28-50% en Afrique subsaharienne (TenoResStudy, 2016). Le taux d'échec thérapeutique observé au Sénégal dans des cohortes d'adultes structurées était comparable à ceux observés dans les pays du Nord(42). Aghokeng, plus récemment a trouvé dans son étude la survenue de peu de résistances, 10% et 6% à 12 et 24 mois de traitement chez des patients suivis à Dakar. Cependant en zones décentralisées, les variations de taux sont très nettes(43). La résistance chez les enfants par contre devrait attirer l'attention des autorités qu'elle soit transmise ou acquise. L'équipe du LBV/HALD a trouvé des taux d'échec virologique de 56% à l'Hôpital d'Enfant Albert Royer (HEAR) en 2010 (Kebe et al., 2013) et 46% dans les régions du Sénégal en 2015. Chez les enfants en échec virologique, le taux de résistance était de 92%. Il est important de noter que chez les enfants non traités, elle était de 32%(44). Cette surveillance nationale des résistances est non seulement importante pour le suivi de la fréquence de survenue des résistances mais surtout pour adapter les protocoles de traitement en première ligne au niveau des pays.

La résistance transmise dans les pays développés varie entre 9,4% et 11,5%(45). Elle est plus élevée chez les HSH (46). Ces résistances sont souvent associées aux INNRT en Amérique du Nord et aux INRT et INNRT dans les pays du Sud. Les IP sont incriminés dans certains pays comme le Japon et l'Asie. Dans les pays du sud cette résistance transmise est moins élevée environ 3%. Cependant elle augmente avec l'accès élargi sans atteindre 5%(45)

Ce phénomène doit être pris en compte dans les programmes nationaux puisqu'il peut compromettre une première ligne de traitement avec l'émergence rapide de résistance dans l'année qui suit l'initiation du TAR (47) et une augmentation de la morbidité et de la mortalité sous TAR.

IV- Matériels et méthodes

1. Type d'étude

Nous avons mené une étude transversale.

2. Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne au CHU du Point G, sur une période de 05 mois (Mai à septembre 2020). La collecte des données a été faite sur un mois (01 au 31 Juillet 2020).

3. Population d'étude

Notre population d'étude s'est composée des PVVIH sous traitement antirétroviraux dans le service des maladies infectieuses de CHU du Point G.

- Critère d'inclusion

Patients VIH positif ; âgé d'au moins 18 ans ; accepter de participer à l'étude ; avoir réalisé un bilan biologique régulièrement depuis 2018 ; être suivi dans le service des maladies infectieuses de CHU du Point G depuis au moins 12 mois ;

- Critère de non-inclusion

Les patients VIH dont le dossier était incomplet et les patients qui n'ont pas donné leur consentement au cours de l'enquête.

4. Echantillonnage

Nous avons recensé tous les patients vivants avec le VIH qui sont venus prendre leur dotation en médicament au cours de la période de collecte (01 au 31 Juillet 2020).

- Taille de l'échantillon

La méthode d'échantillonnage :

Nous avons calculé une taille minimale de l'échantillon selon la formule de Daniel Schwartz.

$$n = Z^2 * \frac{p*q}{i^2}$$

n : est la taille minimum de l'échantillon,

p : la proportion de PVVIH sous ARV en échec thérapeutique au Mali

q : 1-p

Z : la constante de l'écart-réduit, égale à 1,96

i : est la précision souhaitée de l'estimation (5%).

Pour cette étude, nous avons fixé l'intervalle de confiance à 95%.

La proportion de PVVIH sous ARV parmi les notifiés au Mali en 2018 était de 62,3% ; ainsi nous avons obtenu une taille minimale de l'échantillon n= 361.

Considérant une marge de non-répondant à 10%, nous avons eu une taille de 397 PVVIH.

- **Population cible**

Les PVVIH de 18 ans et plus, sous ARV suivies dans les sites de prise en charge du Mali.

- ✓ Population source : PVVIH de 18 ans et plus sous ARV suivies aux services d'infectiologie et de médecine interne du CHU du point G.
- ✓ Cadre d'échantillonnage : Services d'infectiologie et de médecine interne du CHU du point G.
- ✓ L'unité d'analyse : échec du traitement ARV.

5. Choix des variables

- ✓ **Variable dépendante** : échec thérapeutique

L'échec thérapeutique correspondait à l'absence d'amélioration clinique et biologique après un délai minimum de six mois de traitement ARV. Cet échec peut être clinique, immunologique, virologique ou combinés.

Ont été jugés comme échec thérapeutique dans notre étude, tous les patients : qui ont fait l'objet de changement de ligne thérapeutique (c'est-à-dire de 1^{ère} ligne en 2^{ème} ou de 2^{ème} ligne en 3^{ème} ligne) quel que soit le motif.

6. Les variables indépendantes

- ✓ **Variables sociodémographiques**

Age : il s'agissait des patients âgés de 18 ans et plus dans le service des maladies infectieuses et de médecine interne du CHU du Point G ; nous avons fait le recodage lors de l'analyse des données en les découpant en un certain nombre de classes avec 15 ans comme amplitude de chaque classe.

Statut matrimonial : désignait la situation conjugale des patients selon laquelle, qu'ils soient : célibataires, marié(e)s, veuf (ve)s ou divorcé(e)s ;

Profession : désignait le travail exercé par les patients dans notre étude.

- ✓ **Facteurs liés à l'observance thérapeutique**

Respect du délai de renouvellement : désignait des patients qui venaient renouveler régulièrement leur ordonnance ;

Respect des horaires de prise : désignait des patients qui prenaient régulièrement leur médicament chaque jour et au même moment/heure ;

Respect du nombre de comprimé : désignait également des patients qui respectaient la posologie recommandée par le médecin traitant ;

Interruptions du traitement : désignaient les patients qui ne suivaient pas leur traitement régulièrement pendant un moment donné ;

Confidentialité à l'hôpital : était considérée comme la sauvegarde du secret des patients de notre étude ;

Attente interminable à l'hôpital : désignait la durée d'attente des patients chez le prescripteur de l'ordonnance et chez le dispensateur des médicaments ;

Difficultés liées au transport : désignaient des patients qui ont du mal à venir à l'hôpital ;

Les effets indésirables : désignaient l'effet défavorable induit ou potentiellement induit par le traitement des patients de notre étude.

Rupture des ARV : désignait l'indisponibilité des médicaments ARV dans le site de dispensation

7. Techniques et mode de collecte des données

Les données ont été collectées en mode face à face à partir de :

- Entrevues avec le patient ;
- Mesures de caractéristiques (âge) ;
- Examens Cliniques et Paracliniques ;
- Prise en charge thérapeutique.

8. Instruments de collecte des données

Les données ont été collectées à l'aide des questionnaires,

9. Traitement et analyse des données

Les données ont été saisies sur Excel 2016, analysées avec le logiciel, SPSS 25.0 et Stata v16. Elles ont été ensuite corrigées et purgées des erreurs. Les recodages de variables étaient réalisés selon le besoin.

✓ Volet descriptif:

- Les tableaux de fréquences et les graphiques étaient réalisés pour les variables qualitatives : Sexe, profession, statut matrimonial.
- Pour les variables quantitatives, elles étaient présentées par la moyenne, les valeurs extrêmes et histogramme.

✓ Volet analytique :

Pour faire des comparaisons nous avons utilisé :

- Le test de Chi-carré de Pearson pour la stabilité de l'association.
- L'association entre l'échec thérapeutique et les variables d'exposition a été jugée significative lorsque la p - Value est $\leq 5\%$.

La régression logistique (binaire) a été utilisée pour mettre en évidence les associations entre l'échec thérapeutique et les variables explicatives. Les données ont été représentées sous forme de rapport de Cote (OR) avec son intervalle de confiance (IC) à 95%. Un p inférieur à 0,05 était considéré comme significatif.

10. Considérations éthiques

Une lettre de stage, dans l'exercice du mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en santé publique, a été adressée aux chefs de services des maladies infectieuses et de médecine interne. L'accord verbal des chefs de services a été obtenu.

Le consentement éclairé verbal de chaque patient a été obtenu avant son inclusion dans notre étude. Pour assurer la confidentialité et éviter la stigmatisation, un numéro anonyme était attribué à chaque patient. Les ordinateurs ont été protégés par les mots de passe et les questionnaires remplis étaient accessibles seulement aux enquêteurs.

11. Résultats

Tableau I : Répartition des patients sous ARV suivis au CHU du Point G selon les caractéristiques sociodémographiques (variables qualitatives).

Variables	Efectifs	P (%)
Sexe		
Homme	110	30,1
Femme	256	69,9
Statut matrimonial		
Célibataire	45	12,3
Marié(e) Monogame	120	32,8
Marié(e) Polygame	103	28,1
Veuf(ve)	81	22,1
Divorcé(e)	17	4,6
Profession		
Ménagère	137	37,4
Commerçant (e)	100	27,3
Cultivateur	15	4,1
Chauffeur	12	3,3
Enseignant (e)	22	5,5
Etudiant(e)	5	1,4
Autres	77	21

P (%) : pourcentage ; Autres : couturières, secrétaires, danseuses, monitrice, 1-sexe(femme) : 69,9% ; Statut matrimonial (mariée monogame) : 32,8% ; Profession(ménagère) : 37,4%.

Tableau II: Répartition des patients sous ARV suivis au CHU du Point G selon les caractéristiques sociodémographiques (variables quantitatives).

Variables	Moy (Ecart-type)	Min	Max
Age (année)	44,61 (11,18)	20	74
Durée du traitement (année)	7,05 (4,41)	1	16

Min : minimum ; Max : maximum ; Med : médiane ; Moy : moyenne ; Âge moyen : 44 ans (11,2), durée moyenne du traitement : 7ans (4,4).

Tableau III: Analyse observationnelle des bilans biologiques et des lignes thérapeutiques en fonction de l'échec thérapeutique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.

Variables	Echec non (N)	P (%) IC95%	Echec oui (N)	P (%) IC95%
CV d'au moins 1an				
CV normal	259	93,2[89,5-95,6]	19	6,8[4,4-10,5]
CV élevée	75	85,2[76,2-91,2]	13	14,8[8,8-23,8]
Taux CD4 d'au moins 1an				
TCD4 Bas	73	85,9[76,7-91,8]	12	14,1[8,2-23,3]
TCD4 Normal	261	92,9[89,2-95,4]	20	7,1[4,6-10,8]
CV actuelle				
CV normale	327	100	0	0
CV élevée	7	17,9[8,8-33,2]	32	82,1[66,8-91,2]
Taux CD4 actuel				
TCD4 Bas	8	25,8[13,4-43,8]	23	74,2[56,2-86,6]
TCD4 Normal	326	97,3[94,9-98,6]	9	2,7[1,4-5,1]
Schéma début ARV 1an				
1 ^{ère} ligne	297	91,1[87,8-93,7]	29	8,9[6,2-12,5]
2 ^{ème} ligne	32	91,4[79,1-97,6]	3	8,6[2,4-20,9]
Schéma actuel ARV actuel				
1 ^{ère} ligne	297	100	0	0
2 ^{ème} ligne	32	52,5[43,9-67,5]	29	47,5[32,5-56,1]
3 ^{ème} ligne	0	0	3	100

CV : charge virale ; TCD4 : taux de lymphocyte T CD4 ; ARV : antirétroviraux ; P (%) : pourcentage ; n : effectifs ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95%. **Echec oui** CV d'au moins 1an(élevée) :14,1% ; Taux CD4 d'au moins 1an (bas) : 14,1% ; CV actuelle (élevée) : 82,1% ; Taux CD4 actuel (bas) : 74,2% ; Schéma début ARV 1an (1^{ère} ligne) :8,9% ; Schéma actuel ARV actuel (2^{ème} ligne) : 47,5%.

Tableau IV: Analyse observationnelle des caractéristiques sociodémographiques en fonction de l'échec thérapeutique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.

Variables	Echec Non (N)	P (%) IC95%	Echec Oui (N)	P (%) IC95%
Sexe				
Homme	95	86,4[78,6-91,6]	15	13,7[8,4-21,4]
Femme	239	93,3[89,6-95,8]	17	6,6[4,2-10,4]
Statut Matrimonial				
Célibataire	41	91,1[78,5-96,6]	4	8,9[3,4-21,5]
M. Polygame	92	89,3[81,7-93,9]	11	10,7[6-18,3]
M. Monogame	109	90,8[84,2-94,9]	11	9,2[5,1-15,8]
Veuf(ve)	76	93,8[85,9-97,4]	5	6,2[2,6-14,0]
Divorcé(e)	16	94,1[67,8-99,2]	1	5,9[0,8-32,2]
Classe d'âge				
15-29	41	95,3[83,2-98,8]	2	4,7[1,2-16,8]
30-44	143	91,7[86,2-95,1]	13	8,3[4,9-13,8]
45-59	121	89,6[83,2-93,8]	14	10,4[6,2-16,8]
60-75	29	90,6[74,6-96,9]	3	9,4[2,4-20,9]
Profession				
Ménagère	124	91,2[85,1-94,9]	13	8,8[5,1-14,9]
Commerçant	91	91[83,6-95,3]	9	9[4,7-16,4]
Cultivateur	13	86,7[59,3-96,7]	2	13,3[3,3-40,6]
Chauffeur	11	91,7[58,5-98,8]	1	8,3[1,2-41,5]
Enseignant	19	95[71,6-99,3]	1	5[0,7-28,4]
Etudiant	5	[36,7-97,7]	0	[2,3-63,3]
Autres	71	92,2[83,7-96,5]	6	7,8[3,5-16,3]
Residence				
Bamako	255	95,2[91,8-97,2]	13	4,8[2,8-8,2]
Hors Bamako	79	80,6[71,6-87,3]	19	19,4[12,7-28,4]
Site de PEC				
M. Infect	268	91,5[87,7-94,2]	25	8,5[5,8-12,3]
M. Interne	66	90,4[81,2-95,4]	7	9,6[4,6-18,8]

M : marié ; M : médecine ; Autres : (couturières, secrétaires, danseuses, monitrice), P (%) : pourcentage ; n : effectifs ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95%. **Echec oui** Sexe (homme) : 13,7% ; statut matrimonial (M. Polygame) : 10,7% ; classe d'âge (45-59) ; profession (cultivateur) : 13,3% ; résidence (hors Bamako) : 19,4% ; site de prise en charge (M. interne) : 9,6%.

Tableau V : Analyse observationnelle des facteurs liés à l'observance thérapeutique en fonction de l'échec thérapeutique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.

Variables	Echec non (N)	P (%) IC95%	Echec oui(N)	P (%) IC95%
Respect délai de renouvellement				
Non	48	90,6[79,2-96,?]	5	9,4[3,9-9,4]
Oui	286	91,4[87,7-94,1]	27	8,6[5,9-12,3]
Respect des horaires de prise				
Non	100	86,2[78,6-91,4]	16	13,8[8,6-21,4]
Oui	234	93,6[89,8-96,1]	16	6,4[3,9-10,2]
Respect du nombre de comprimé				
Non	3	75[23,6-96,7]	1	25[3,3-76,4]
Oui	33	91,4[88,1-93,9]	31	8,6[6,1-11,9]
Interruption du traitement				
Non	272	95,4[92,3-97,3]	13	4,6[2,7-7,7]
Oui	62	76,5[66,1-96]	19	23,5[15,5-33,9]
Confidentialité à l'hôpital				
Non	7	63,6[33,8-85,7]	4	36,4[14,3-66,2]
Oui	327	92,1[88,8-94,5]	28	7,9[5,5-11,2]
Attente interminable				
Non	173	92,5[87,7-95,5]	14	7,5[4,5-12,3]
Oui	161	89,9[84,6-93,6]	18	10,1[6,4-15,4]
Difficultés de transport				
Non	180	95,7[91,7-97,9]	8	4,3[2,1-8,3]
Oui	154	86,5[80,6-90,8]	24	13,5[9,2-19,4]
Effets indésirables				
Non	276	91,7[87,9-94,3]	25	8,3[5,7-12,0]
Oui	58	89,2[79,1-94,8]	7	10,8[5,2-20,9]
Rupture des ARV				
Non	288	98,3[95,9-99,3]	5	1,7[0,7-4,0]
Oui	46	63,0[51,4-73,3]	27	37,0[26,7-48,6]

ARV : antirétroviraux ; P (%) : pourcentage ; n : effectifs ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95%. **Echec oui** Respect du délai de renouvellement (non) : 9,4% ; Respect des horaires de prise (non) : 13,8% ; Respect du nombre de comprimé (non) : 25% ; Interruption du traitement (oui) : 23,5% ; Confidentialité à l'hôpital (non) : 36,4% ; Attente interminable (oui) : 10,1% ; Difficultés de transport (oui) : 13,5% ; Effets indésirables (oui) : 10,8% Rupture des ARV (oui) : 37%.

Tableau VI: Répartition des patients sous ARV suivis au CHU du Point G selon les caractéristiques socio-démographiques à l'échec thérapeutique avec le modèle de régression logistique.

Variables	Univarié		P	Multivarié		P
	OR	IC _{95%}		ORa	IC _{95%}	
Sexe	366			366		
Homme (Réf)	1			1		
Femme	0,5(0,2-0,9)		0,033	0,2(0,1-0,7)		0,009
Statut matrimonial	366					
Célibataire (Réf)	1					
M. Polygame	1,2(0,4-4,1)		0,740			
M. Monogame	1,0(0,3-3,4)		0,956			
Veuf(ve)	0,7(0,2-2,7)		0,573			
Divorce	0,6(0,1-6,2)		0,700			
Classe d'âge	366					
[15-30[(Réf)	1					
[30-45[1,9(0,4-8,6)		0,425			
[45-60[2,4(0,5-10,9)		0,266			
[60-75[2,1(0,3-13,5)		0,426			
Profession	366					
Ménagère (Réf)	1					
Commerçant	1,0(0,4-2,5)		0,962			
Cultivateur	1,6(0,3-7,9)		0,571			
Chauffeur	0,9(0,1-7,9)		0,954			
Enseignant	0,5(0,1-4,4)		0,569			
Etudiant	2,1(0,2-19,2)		0,523			
Autres	0,9(0,3-2,5)		0,795			
Résidence	366			366		
Bamako (Réf)	1			1		
Hors Bamako	4,7(2,2-9,9)		0,000	1,9(0,7-5,4)		0,184
Site de PEC	366					
M. infect (Réf)	1					
M. interne	1,1(0,5-2,7)		0,775			
Type de VIH	366					
VIH 1 (Réf)	1					
VIH 2	0,0		0,9			
VIH 1+I2	0,0		0,9			

M : marié ; M Infect : Maladies infectieuses ; M Interne : Médecine interne Autres : (couturières, secrétaires, danseuses, monitrice), OR : ordre ratio ; ORa : ordre ratio ajusté ; Réf : référence ; P : probabilité ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95%.

Analyse multivariée sexe (femme) P=0,009.

Tableau VII : Répartition des bilans biologiques et des lignes thérapeutiques à l'échec thérapeutique avec le modèle de régression logistique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.

Variables	Univarié		P	Multivarié		P
	OR	IC _{95%}		ORa	IC _{95%}	
Classe CV d'au moins 1an	366					
CV normal (réf)	1					
CV élevée	2,4(1,1-5,0)		0,025			
Classe T CD4 d'au moins 1an	366					
CD4 bas (réf)	1					
CD4 normal	0,5(0,2-0,9)		0,049			
Classe T CD4 actuel	366			366		
CD4 bas (réf)	1			1		
CD4 normal	0,01(0,0-0,1)		<0,001	0,004(0,0-0,1)		<0,001
Schéma ARV d'au moins 1an	366					
1 ^{ère} ligne (réf)	1					
2 ^{ème} ligne	0,8(0,2-2,9)		0,768			

CV : charge virale ; TCD4 : taux de lymphocyte T CD4 ; ARV : antirétroviraux ; P : probabilité ; IC95% : Intervalle de Confiance à 95% ; OR : ordre ratio ; ORa : ordre ratio ajusté ; Réf : référence. **Analyse multivariée Classe T CD4 actuel (élevée) P<0,001.**

Tableau VIII : Variables en lien avec l'observance associés à l'échec thérapeutique des patients sous ARV suivis au CHU du Point G.

Variables	Univarié		P	Multivarié		P
	OR	IC _{95%}		ORa	IC _{95%}	
Respect du renouvellement	366					
Non (Réf)	1					
Oui	0,9(0,3-2,6)		0,847			
Respect des horaires	366			366		
Non (Réf)	1			1		
Oui	0,4(0,2-0,9)		0,023	0,7(0,3-1,9)		0,565
Respect du nombre de cp	366					
Non (Réf)	1					
Oui	0,3(0,0-2,8)		0,278			
Interruption du traitement	366			366		
Non (Réf)	1			1		
Oui	6,4(3,0-13,7)		0,000	3,605(1,367-9,505)		0,010
Confidentialité à l'hôpital	366			366		
Non (Réf)	1			1		
Oui	0,2(0,0-0,5)		0,004	0,6(0,1-3,6)		0,624
Attente interminable	366					
Non (Réf)	1					
Oui	1,4(0,7-2,9)		0,386			
Difficultés au transport	366			366		
Non (Réf)	1			1		
Oui	3,5(1,5-8,0)		0,003	3,1(0,9-9,6)		0,050
Effets indésirables	366					
Non (Réf)	1					
Oui	1,3(0,5-3,2)		0,525			
Rupture des ARV	366			366		
Non (Réf)	1			1		
Oui	33,8(12,4-92,2)		0,000	23,8(7,8-72,1)		<0,001

ARV : antirétroviraux ; cp : comprimé ; OR : ordre ratio ; ORa : ordre ratio ajusté ; Réf : référence ; P : probabilité ; IC_{95%} : Intervalle de Confiance à 95%. **Analyse multivariée** Interruption du traitement (oui) P=0,010 ; Difficultés au transport (oui) P=0,050 ; Rupture des ARV (oui) P<0,001.

12. Commentaires et discussion

6.1. Approches méthodologiques

L'objectif de cette étude était d'étudier les facteurs associés à l'échec thérapeutique (ARV) chez les personnes vivantes avec le VIH dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne au CHU du Point G.

La connaissance des facteurs associés à l'échec thérapeutique est un aspect crucial du changement positif de nos patients, de leurs comportements pour une meilleure observance et la non-interruption du traitement qui font partie des facteurs alarmants.

Nous avons mené une étude transversale prospective, après le calcul d'une taille minimale d'échantillon, 366 patients ont été inclus parmi lesquels 32(8,7%) ont fait l'objet de l'échec thérapeutique sur une durée de 2 ans. Ce résultat est inférieur à ceux de Ouédraogo SM et al. qui trouve 19,6% comme échec thérapeutique(48). Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'on a inclus uniquement dans notre étude, les patients qui ont réalisé régulièrement leurs bilans biologiques (la charge virale et le taux de lymphocyte T CD4) et respectaient leurs rendez-vous depuis 2018. Ce constat nous pousse à réfléchir sur une possible élimination de l'épidémie à VIH à travers la stratégie efficace des antirétroviraux mis en place, dont le traitement devrait concerner plus de personnes d'ici un temps donné et les contraintes de ces traitements, qui doivent être pris régulièrement, à heure fixe, génèrent souvent, au fil du temps, des écarts d'observance et des interruptions, qui favorisent le développement de résistances du virus aux médicaments.

6.2. Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

✓ Sexe:

Le sexe féminin a représenté 70% des cas avec un ratio (F/M) de 2,3. Cette proportion est supérieure à celle de Dakouo M et al qui trouvent 57,06 (49) mais comparable respectivement à ceux de Lutresse.T et al, KHUONG-JOSSES.M. A qui trouvent 72,4% et 67,58% (53-54). Ces résultats sont conformes aux données de la littérature africaine(52).

Cela pourrait s'expliquer par la sexualité précoce, la fréquence élevée des IST (89,8% des femmes avaient été touchées par des IST), les conditions socio-économiques précaires et l'aspect anatomique chez les femmes (53).

✓ Age:

L'âge moyen des patients étaient 44 ans, avec des extrêmes de 20 et 74 ans. Les tranches d'âges (31- 45) et (46-60) étaient majoritaires avec respectivement 42,6% et 36,9%.

Ce résultat est similaire à ceux de Ba. S et al. Et Kelly faite au Sénégal et aux Etats-Unis qui ont tous trouvés 44 ans \pm 10 ans (extrêmes de 21 ans et 78 ans) comme âge moyen (57-58). Cependant elles étaient supérieures à celles retrouvées par Manga à Dakar, Zannou au Bénin, Mouhari au Togo, avec respectivement un âge moyen de 39 ans et 37 ans (57-59). Ces tranches d'âge de la population correspondent au groupe sexuellement actif.

✓ **Statut matrimonial:**

Dans notre étude les patients mariés monogames étaient majoritaires soit 32,8% suivis des mariés polygames avec 28,1% (60,9% les deux confondues). Cette proportion est comparable à celui de Diop avec un taux de 58,2% de mariés monogames et polygames confondus (57). En effet, au Mali la plupart des personnes se marient avant 30 ans et que l'infection se déclare au minimum après deux ans. Aussi il n'existe pas de lois sur le bilan prénuptial un objectif dans la majorité, c'est la quête de progéniture, d'où le non-port de préservatif (58).

✓ **Profession:**

En ce qui concerne la profession des patients, les ménagères étaient plus prédominantes avec 37,4% des cas suivis des commerçants avec 27,3%. Ces résultats se rapprochent de celui de KONATE C. qui trouvent que les ménagères étaient les plus représentées avec 41,7% suivis des commerçants avec 22%. Ces résultats pourraient se comprendre en partie par leur faible niveau d'instruction et leurs charges sont très élevées, tous ces facteurs favorisent la mauvaise prise des médicaments pouvant engendrer l'échec thérapeutique (53).

✓ **Durée du traitement:**

La durée moyenne de traitement dans notre étude était 7 ans avec comme extrêmes 1 à 16 ans. Ce résultat se rapproche à celui de Dakouo M et al qui ont trouvé une durée moyenne de traitement 5 ans(49).

6.3.Echec thérapeutique

✓ **Charge virale:**

A l'inclusion dans notre étude, l'échec thérapeutique était plus fréquent chez les patients ayant une charge virale élevée soit 14,8% et de 8,8% pour une charge virale normale. Les résultats de cette étude concernant le taux d'échec thérapeutique sont inférieurs aux données de DIALLO K et al. Ceci confirme que la plupart des patients étaient déjà sous traitement ARV au début de l'étude.

Au terme de l'étude, les patients en échec thérapeutique ont tous une charge virale détectable avec 82,05%. Ce résultat pourrait s'expliquer par la non-observance ou une cause pharmacologique chez ces patients.

✓ **Taux de lymphocyte TCD4:**

A l'inclusion, les patients avec un taux de CD4 bas soit 14,12% faisaient plus d'échec que les patients avec un taux de CD4 élevé soient 7,1%. Cette proportion est inférieure à ceux de Bougoudogo N et Diallo K et al faites au Sénégal et au Mali qui ont trouvé respectivement 27,5% et 28% de CD4 bas. Ceci est en parfaite corrélation avec la charge virale à l'inclusion dans notre étude.

Les patients en échec thérapeutique avaient un taux de CD4 bas soit 74,19%. Cela pourrait s'expliquer par la non-observance de ce groupe de patients.

✓ **Schémas thérapeutiques:**

Au début de cette étude, l'échec était plus observé chez les patients en première ligne du traitement antirétroviral (ARV) soit 8,9%. Ce résultat confirme que la majorité de nos patients était en première ligne au début de l'étude. Ces résultats sont concordant aux recommandations de l'OMS pour les pays à ressources limitées le schéma thérapeutique de première ligne associait chez la majorité de nos patients deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)(7).

Actuellement, l'échec thérapeutique était observé chez tous les patients en troisième ligne du traitement antirétroviral (ARV). Ceci pourrait s'expliquer par la non-observance et le mauvais contrôle de la pharmacorésistance de ces patients.

6.4.Régression logistique

Au moyen d'une régression logistique univariée, nous avons apprécié l'échec thérapeutique (variable dépendante) en fonction des variables indépendantes (la résidence, le sexe, la charge virale d'au moins 1 an, le taux de CD4 d'au moins 1 an, la charge virale actuelle, le respect des horaires de prise, l'interruption du traitement, la confidentialité à l'hôpital, les difficultés liées au transport et la rupture de traitement ARV) dans notre étude.

Dans l'analyse multivariée, après avoir ajusté sur toutes les autres variables indépendantes seules le sexe, la charge virale actuelle, l'interruption du traitement, les difficultés liées au transport et la rupture de traitement ARV demeuraient significativement associées à cet échec thérapeutique.

Le sexe masculin était identifié comme un facteur de risque (ORa=0,2 IC (0,1-0,7)), car ces derniers avaient 5 fois plus de risque d'être en échec thérapeutique que les femmes. DAKOUO.M et al.(2014) ;EKOUEVI D et al.(2010) en Afrique de l'ouest avaient fait le même constat (7). En effet le sexe masculin est souvent associé à une mauvaise réponse immunitaire.

Ceci s'explique selon certains auteurs, par le fait que la production thymique est plus importante chez le sujet de sexe féminin et elle est étroitement liée à la production de lymphocytes TCD4+(55).

Les patients qui venaient chercher leur dotation à Bamako avaient 4,7 fois plus de risque d'être en échec thérapeutique que ceux qui résidaient à Bamako avec IC (2,2-9,7). Nous avons constaté au cours de l'enquête que presque la moitié de notre population d'étude soit 48,6% (178/188) se plaignaient du moyen de transport. Plusieurs études ont rapporté la longue distance comme facteur de risque associé surtout à cause des difficultés d'accès au site de TAR comme le coût du transport et le temps nécessaire pour le trajet (59). Dans notre étude, les patients qui avaient un taux de CD4 normal présentaient moins de risque de faire l'échec thérapeutique que ceux qui avaient un taux de CD4 bas (ORa=0,004) avec IC (0,001-0,060). Takuva S et al. ont fait le même constat (60).

Les patients qui ne respectaient pas les horaires de prise avaient une relation statistiquement significative l'échec thérapeutique après l'analyse univariée (P= 0,023) mais pas significatif après ajustement dans l'analyse multivariée (P=0,56). Les patients qui ont interrompu le traitement ARV avaient 3,6 fois plus de risque (1,4-9,5) d'être en échec thérapeutique. Dans certaines études, l'inobservance du traitement antirétroviral était la 1^{ère} cause de l'échec thérapeutique. Seulement 30 % de cette population prenait correctement son traitement dans plus de 95 % du temps. Cette inobservance serait due à des oublis plus fréquents d'aller en consultation avec comme conséquence, un échec de prise en charge par rapport à la population en succès thérapeutique (61).

Les difficultés liées aux transports étaient associées au risque élevé de l'échec thérapeutique (ORa= 3,1) avec IC (0,9-9,6). Cette remarque a été faite par DEMBELE E (2018) à Kayes que l'échec thérapeutique a été plus fréquent chez les patients qui ont des difficultés de transport que chez ceux qui ne l'ont pas : la différence était significative(9). Cela pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de notre population d'étude était ménagères soit 37,4% c'est-à-dire vulnérable.

Les patients en rupture ARV avaient 23,7 fois plus de risque (7,8-72,1) d'être en échec thérapeutique que ceux qui n'ont pas fait de rupture ARV. DAKOUO M et al. (2014) avaient fait le même constat au CHU du Point G (P=0,026) (48). Cela pourrait s'expliquer par la non-régularité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments antirétroviraux (ARV).

Limites et difficultés de l'étude :

Cette étude comme toute autre étude transversale, les associations issues des analyses sont de nature exploratoire et ne nous permet pas de parler de causalité. Les informations concernant les horaires de prises de médicaments pourraient être biaisées pour certains patients car ne se souvenant pas parfois avec exactitude. Ces limites et difficultés, n'ont pas affecté la qualité de notre étude.

13. Conclusion :

Au terme de cette étude il ressort que l'infection à VIH reste à présent une préoccupation au Mali. Nous avons trouvé un taux d'échec thérapeutique de 8, 7% chez les patients sous traitement ARV en 2020 suivie aux services des maladies infectieuses et de médecine interne au CHU du Point G.

L'étude nous a permis d'identifier certains facteurs associés à l'échec thérapeutique tels que le sexe, la charge virale actuelle, l'interruption du traitement, les difficultés liées au transport et la rupture de traitement ARV. Il apparaît donc nécessaire d'améliorer le plateau technique en rendant accessible la charge virale pour un suivi thérapeutique, ceci permettra le dépistage précoce des échecs thérapeutiques. Cependant il serait alors nécessaire de réaliser une étude de cohorte pour bien suivre les patients en tenant compte les aspects cliniques des patients.

14. Recommandations :

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

A la Cellule Sectorielle de Lutte contre le Sida la Tuberculose et les Hépatites du Ministère de la santé et des affaires sociales (CSLS-TBH/MSAS) et aux partenaires techniques et financiers :

- ✓ Organiser un approvisionnement régulier, correct des médicaments ARV, des réactifs pour les CD4, la charge virale ainsi que pour les tests de résistance, pour un meilleur suivi biologique, immunologique et virologique ;
- ✓ Assurer la pérennisation de la gratuité du bilan biologique des PVVIH dans toutes les structures publiques, privées et associatives.
- ✓ Identifier un laboratoire de référence pour la réalisation des CV même en cas de rupture dans les autres sites ;

Aux cliniciens :

- ✓ Renforcer la sensibilisation des patients pour une meilleure observance thérapeutique ;
- ✓ Procéder de façon trimestrielle à un suivi clinique et de façon semestrielle à un suivi immunologique et virologique rigoureux des patients pour détecter de façon précoce les échecs.

Aux pharmaciens :

- ✓ Accentuer l'organisation des séances d'éducation thérapeutique afin d'aider les patients à renforcer leur observance au traitement et à éviter les erreurs de dose.
- ✓ Passer la commande régulièrement pour éviter la rupture des médicaments ARV

Aux personnes vivant avec le VIH/SIDA :

- ✓ Être adhérent aux traitements pour un meilleur succès thérapeutiques.

15. Références

1. UNAIDS. FICHE D'INFORMATION-STATISTIQUES MONDIALES SUR LE VIH [Internet]. 2020 [cité 12 sept 2020].
2. OMS. Principaux repères sur le VIH/sida [Internet]. 2020 juill [cité 12 sept 2020].
3. Ngom NF. Enjeux de la prise en charge thérapeutique du VIH au Sénégal. 2018;259.
4. OMS. L'OMS demande d'agir contre la menace de la résistance du VIH aux médicaments [Internet]. 2017 [cité 12 sept 2020].
5. Ba S, Ba N, Sembene L, Dia H, Ndiaye JL, Ndour CT. Déterminants liés aux issues thérapeutiques défavorables des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) suivies dans un site décentralisé. Médecine Mal Infect. 1 juin 2019;49(4, Supplement):S145-6.
6. Thome L, Billong SC, Penda CI, Fokam J, Akaba D, Bissek ACZ-K, et al. Échec Thérapeutique, Résistance Acquise du VIH et Souches Virales chez les Adultes sous Traitement Antirétroviral de Deuxième Ligne au Cameroun: Étude sur 18 ans (1999-2017) de Monitoring à l'Hôpital Central de Yaoundé. Health Sci Dis [Internet]. 26 avr 2019 [cité 12 sept 2020];20(3).
7. Cisse V, Niang I, Diallo K, Senghor G, Diop S, Manga N. Facteurs associés à l'échec virologique chez les patients infectés par le VIH suivis dans le district sanitaire de Oussouye, région de Ziguinchor au Sénégal. Médecine Mal Infect. 1 juin 2019;49(4, Supplement):S146.
8. Bougoudogo N. ETUDEDESFACTEURSLIESAL'ECHECTHERAPEUTIQUECHEZLESPERSONNES VIVANTAVECLEVIHAL'USACDELACOMMUNEIDEBAMAKO(Mali) [Internet] [Med]. [Bamako]; 2015 [cité 12 sept 2020].
9. Dembele ME. IDENTIFICATION DES FACTEURS ASSOCIES A L'ECHEC THERAPEUTIQUE DES ARV CHEZ LES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH1 SUIVIS A L'HOPITAL FOUSSEYNI DAOU DE KAYES. 2018;116.

10. TransVIHMI. Recherches Translationnelles sur le VIH et les Maladies Infectieuses (IRD UMI 233-INSERMU 1175- Université de Montpellier) [Internet]. 2020 [cité 12 sept 2020].
11. OMS. LIGNES DIRECTRICES UNIFIÉES RELATIVES À L'UTILISATION DE MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX POUR LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DE L'INFECTION À VIH [Internet]. 2015 [cité 12 sept 2020].
12. The SMART study group. Major Clinical Outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)–Naive Participants and in Those Not Receiving ART at Baseline in the SMART Study | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic. The Journal of Infectious Diseases. 2008;1133–1144.
13. World Health Organization. Revision. World Health Organization [Internet]. 2010 p. 49115866.
14. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. N Engl J Med. 30 déc 2010;363(27):2587-99.
15. Anglemeyer A, Rutherford GW, Horvath T, Baggaley RC, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. Cochrane Database Syst Rev. 30 avr 2013;4:CD009153.
16. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy | NEJM. Med. 2011;365:493-505.
17. Organization WH. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [Internet]. World Health Organization; 2016 [cité 12 sept 2020].
18. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaldo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. avr 2014;14(4):281-90.

19. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group*. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 27 août 2015;373(9):808-22.
20. Bartlett J, Shao J. Successes, challenges, and limitations of current antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries. *Lancet Infect Dis*. 1 oct 2009;9:637-49.
21. Morlat P. Prise en charge medicale des personnes vivant avec le VIH : actualisatio | Vie publique.fr [Internet]. 2013 [cité 12 sept 2020].
22. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S, et al. Systematic Review of HIV Transmission between Heterosexual Serodiscordant Couples where the HIV-Positive Partner Is Fully Suppressed on Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE*. 13 févr 2013;8(2):e55747.
23. UNAIDS. Global AIDS Update 2016. 2016;16.
24. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014;40.
25. Granich R, Kahn JG, Bennett R, Holmes CB, Garg N, Serenata C, et al. Expanding ART for Treatment and Prevention of HIV in South Africa: Estimated Cost and Cost-Effectiveness 2011-2050. *PLOS ONE*. 13 févr 2012;7(2):e30216.
26. OMS. LIGNES DIRECTRICES UNIFIÉES RELATIVES À L'UTILISATION DE MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX POUR LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DE L'INFECTION À VIH [Internet]. 2015 [cité 12 sept 2020].
27. Aghokeng AF, Kouanfack C, Eymard-Duvernay S, Butel C, Edoul GE, Laurent C, et al. Virological outcome and patterns of HIV-1 drug resistance in patients with 36 months' antiretroviral therapy experience in Cameroon. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 31 janv 2013 [cité 12 sept 2020];16(1).
28. Cheryl J. Examining the effects of HIV self-testing compared to standard HIV testing services: a systematic review and meta-analysis - Johnson - 2017 - Journal of the International AIDS Society - Wiley Online Library. 2017 [cité 12 sept 2020];

29. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc.* 19 nov 2012;15(2):17383.
30. Suthar AB, Ford N, Bachanas PJ, Wong VJ, Rajan JS. Towards Universal Voluntary HIV Testing and Counselling: A Systematic Review and Meta-Analysis of Community-Based Approaches [Internet]. 2013 [cité 12 sept 2020].
31. Larson BA, Brennan A, McNamara L, Long L, Rosen S, Sanne I, et al. Early loss to follow up after enrolment in pre-ART care at a large public clinic in Johannesburg, South Africa. *Trop Med Int Health.* juin 2010;15(s1):43-7.
32. Katz IT, Essien T, Marinda ET, Gray GE, Bangsberg DR, Martinson NA, et al. Antiretroviral Refusal among Newly Diagnosed HIV-Infected Adults in Soweto, South Africa. *AIDS Lond Engl.* 13 nov 2011;25(17):2177-81.
33. Curran K, Ngure K, Shell-Duncan B, Vusha S, Mugo NR, Heffron R, et al. 'If I am given antiretrovirals I will think I am nearing the grave': Kenyan HIV serodiscordant couples' attitudes regarding early initiation of antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 14 janv 2014;28(2):227-33.
34. Fairall L, Bachmann MO, Lombard C, Timmerman V, Uebel K, Zwarenstein M, et al. Task shifting of antiretroviral treatment from doctors to primary-care nurses in South Africa (STRETCH): a pragmatic, parallel, cluster-randomised trial. *Lancet.* 8 sept 2012;380(9845):889-98.
35. UNAIDS. state of the AIDS epidemic [Internet]. 2017 [cité 12 sept 2020].
36. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, et al. Emtricitabine-tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med.* 12 sept 2012;4(151):151ra125.
37. Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs.* 18 juin 2012;72(9):e1-25.

38. Tebit DM, Patel H, Ratcliff A, Alessandri E, Liu J, Carpenter C, et al. HIV-1 Group O Genotypes and Phenotypes: Relationship to Fitness and Susceptibility to Antiretroviral Drugs. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1 juill 2016;32(7):676-88.
39. Abbas UL, Glaubius R, Mubayi A, Hood G, Mellors JW. Antiretroviral Therapy and Pre-exposure Prophylaxis: Combined Impact on HIV Transmission and Drug Resistance in South Africa. *J Infect Dis*. 15 juill 2013;208(2):224-34.
40. Guichet E. Etude des résistances du VIH-1 au traitement antirétroviral et amélioration du suivi virologique des patients vivant avec le VIH dans les pays du Sud. HAL Id : tel-01647140 Spécialité : Biologie Santé Présentée par E. 2017;
41. Taieb F, Madec Y, Cournil A, Delaporte E. Virological success after 12 and 24 months of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: Comparing results of trials, cohorts and cross-sectional studies using a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 20 avr 2017;12(4):e0174767.
42. Laurent C, Ngom Gueye NF, Ndour CT, Gueye PM, Diouf M, Diakhaté N, et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 janv 2005;38(1):14-7.
43. Diouara AAM, Ndiaye HD, Guindo I, Bangoura N, Cisse M, Edmond T, et al. Antiretroviral treatment outcome in HIV-1-infected patients routinely followed up in capital cities and remote areas of Senegal, Mali and Guinea-Conakry. *J Int Aids Soc* [Internet]. 2014 [cité 12 sept 2020];17.
44. Kébé K, Bélec L, Ndiaye HD, Gueye SB, Diouara AAM, Ngom S, et al. The case for addressing primary resistance mutations to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors to treat children born from mothers living with HIV in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 16 janv 2014 [cité 12 sept 2020];17(1).
45. Rhee S-Y, Blanco JL, Jordan MR, Taylor J, Lemey P, Varghese V, et al. Geographic and Temporal Trends in the Molecular Epidemiology and Genetic Mechanisms of Transmitted HIV-1 Drug Resistance: An Individual-Patient- and Sequence-Level Meta-Analysis. *PLOS Med*. 7 avr 2015;12(4):e1001810.

46. Frange P, Assoumou L, Descamps D, Chéret A, Goujard C. HIV-1 subtype B-infected MSM may have driven the spread of transmitted resistant strains in France in 2007-12: impact on susceptibility to first-line strategies. - Abstract - Europe PMC [Internet]. 2007 [cité 12 sept 2020].
47. Boender TS, Sigaloff KCE, McMahon JH, Kiertiburanakul S, Jordan MR, Barcarolo J, et al. Long-term Virological Outcomes of First-Line Antiretroviral Therapy for HIV-1 in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 nov 2015;61(9):1453-61.
48. Ouedraogo S, Zoungrana J, Sondo K, Barro M, Kyélèm C, Konaté I. Etude des facteurs associés a l'échec thérapeutique au cours du suivi des enfants infectés par le VIH1 sous traitement antirétroviral au CHU-Sanou Souro de Bobo-Dioulasso (2007-2013) | Mali Médical. 2015 [cité 13 sept 2020];
49. DAKOUO M, CISSOKO Y, COULIBALY S, KOUMARE B. Arrêt de fréquentation du Centre Hospitalier Universitaire du Point G de Bamako par des patients sous thérapie antirétrovirale : Analyse longitudinale des facteurs de risques. ResearchGate [Internet]. 2015 [cité 13 sept 2020];
50. Khuong-Josses M-A, Poupard M, Charpentier C, Buson M, Frison B, Dieye T, et al. Faisabilité d'une réduction des coûts des antirétroviraux (ARV) : étude sur une file active de 500 patients. *Médecine Mal Infect.* 1 juin 2019;49(4, Supplement):S145.
51. Thome L, Billong SC, Penda CI, Fokam J, Akaba D, Bissek ACZ-K, et al. Échec Thérapeutique, Résistance Acquisse du VIH et Souches Virales chez les Adultes sous Traitement Antirétroviral de Deuxième Ligne au Cameroun: Étude sur 18 ans (1999-2017) de Monitoring à l'Hôpital Central de Yaoundé. *Health Sci Dis* [Internet]. 26 avr 2019 [cité 13 sept 2020];20(3).
52. Chabrol F, Girard G. VIH/sida se confronter aux terrains: expériences et postures de recherche. Paris; Sèvres: Anrs ; EDK; 2010.
53. Tounkara MS. ÉTUDE SOCIO-DÉMOGRAPHIQUE DE PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH ET LE SIDA DANS LE CENTRE DE SANTÉ DE RÉFÉRENCE DE BOUGOUNI [Internet]. [FMOS]; 2010.

54. Daye K, Noël M, Ndéye F, Diop N, Diop M, Ndour C. (PDF) Facteurs associés à la dissociation immunovirologique chez les patients infectés par le VIH-1 sous traitement antirétroviral hautement actif au Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) de Dakar [Internet]. ResearchGate. 2017 [cité 13 sept 2020].
55. Kelley CF, Kitchen CMR, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, et al. Incomplete Peripheral CD4+ Cell Count Restoration in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Antiretroviral Treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mars 2009;48(6):787-94.
56. Zannou D, Kindé-Gazard D, Vigan J, Adè G, Sèhonou J, Atadokpèdé F. Profil clinique et immunologique des patients infectés par le VIH dépistés à Cotonou, Bénin. *Méd Mal Inf*. 2004;35:225-8.
57. Maiga PII, Diarra DZ, Kassogue DY, Konate DI. Etude des échecs thérapeutiques de deuxième ligne chez les patients adultes sous thérapie antirétrovirale suivis au centre d'écoute de soins, d'animation et de conseils de Bamako. 2019;101.
58. Maiga B. Impact du partage du statut sérologique sur l'observance du traitement ARV chez les adultes séropositifs suivis à l'USAC du CNAM [Internet] [Thesis]. USTTB; 2019 [cité 13 sept 2020].
59. KEMOEA M. Patient-reported barriers and drivers of adherence to antiretrovirals in sub-Saharan Africa: a meta-ethnography. 2012;16-33.
60. TAKUVA S, LOUWAGIE G, OKELLO V. Durability of first line antiretroviral therapy: Reasons and predictive factors for modifications in a swaziland cohort. *Med*. 2012;
61. POUGET-ABADIE X. Caractéristiques épidémiologiques et virologiques des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral depuis plus de six mois en échec thérapeutique [Med et Pharm]. [France]: Poitiers; 2014.

16. Annexe

Diagramme de Gantt

Période d'activités	Octobre 2019	Novembre- Décembre 2019	Janvier- Mars 2020	Avril- Mai 2020	Juin- Juillet 2020	Aout 2020	Septembre 2020
Revue littérature	✓						
Protocole		✓					
Correction protocole			✓				
Enquête				✓			
Analyses données					✓		
Correction document						✓	
Soutenance							✓

Questionnaire

Les informations individuelles collectées au cours de cette enquête sont strictement professionnelles et confidentielles. Les résultats ne peuvent être publiés que sous forme anonyme. En aucun cas, ces renseignements ne sont utilisés pour des fins de malversation.

Section 1: Caractéristiques socio-démographiques

	Questions et filtres	Modalités
1	Quel est votre age? Années Age de l'enquêté(e) en années complètes
2	Sexe	Masculin.....0 Féminin.....1
3	Quel est votre Statut matrimonial ?	Célibataire.....0 Marié(e) Monogame.....1 Marié(e) Polygame.....2 Veuf(ve).....3 Divorcé(e).....4
4	Quel est votre Profession ?	Ménagère.....0 Commerçant.....1 Cultivateur.....2 Chauffeur.....3 Enseignant (e).....4 Etudiant(e).....5 Autres.....6
5	Quel est votre résidence ?	Bamako.....0 Hors Bamako.....1
6	Quelle est la durée du traitement ?Années
7	Quel est le Type du VIH ?	VIH1.....0 VIH2.....1 VIH1+2.....2
8	Quel est le site de PEC ?	M. Infectieuses.....0 M. Interne.....1

Section 2: Bilans biologiques et Schémas thérapeutiques

	Questions et filtres	Modalités
9	Quelle est Charge virale d'au moins 1an ? copies/ml
10	Quelle est Charge virale actuelle ? copies/ml
11	Quel est le taux de CD4 d'au moins 1an ? cellules/mm ³
12	Quel est le taux de CD4 actuel ? cellules/mm ³
13	Quel est le Schéma thérapeutique d'au moins 1an ?	Trioday.....0 Combivir-N.....1 Combivir-E.....2 Combivir-Kaletra.....3 Combivir-Atazr.....4 Tenolam-Kaletra.....5 Tenolam-Atazr.....6 Kivexa-Atazr.....7 Tenol-Kalet-Ralt-Rito-Dolt.....8
14	Quel est le Schéma thérapeutique actuel ?	Trioday.....0 Combivir-N.....1 Combivir-E.....2 Combivir-Kaletra.....3 Combivir-Atazr.....4 Tenolam-Kaletra.....5 Tenolam-Atazr.....6 Kivexa-Atazr.....7 Tenol-Kalet-Ralt-Rito-Dolt.....8

Section 3: Facteurs liés à l'observance thérapeutique

	Questions et filtres	Modalités
15	Respectez-vous le délai de renouvellement de l'ordonnance ?	Non.....0 Oui.....1
16	Respectez-vous les horaires de prise des médicaments ?	Non.....0 Oui.....1
17	Respectez-vous le nombre de comprimé à prendre ?	Non.....0 Oui.....1
18	Avez-vous interrompu une fois le traitement ?	Non.....0 Oui.....1
19	Avez-vous confiance à la sauvegarde de votre secret à l'hôpital ?	Non.....0 Oui.....1
20	Est-ce que vous durée à l'attente à l'hôpital ?	Non.....0 Oui.....1
21	Avez-vous des difficultés liées au transport ?	Non.....0 Oui.....1
22	Avez-vous une fois senti les effets indésirables ?	Non.....0 Oui.....1
23	On vous a une fois dit que votre médicament ARV est en rupture ?	Non.....0 Oui.....1