

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix-Travail-Patrie

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR**

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

**FACULTE DE MEDECINE ET DE
SCIENCES BIOMEDICALES**



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace-Work-Fatherland

**MINISTRY OF HIGHER
EDUCATION**

THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

**FACULTY OF MEDICINE AND
BIOMEDICAL SCIENCES**

DEPARTEMENT D'OPHTALMOLOGIE, D'ORL ET DE STOMATOLOGIE

**DETERMINANTS DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE CHEZ LES ENFANTS
SOUS TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL A BASE DE DOLUTEGRAVIR DANS
LA REGION DU CENTRE-CAMEROUN**

Thèse rédigée en vue de l'obtention d'un Doctorat en Médecine Générale par :

BOLLO ABANDA FARIDA TAYLOR

Matricule : 17M084

Directeur :

Pr NDJOLO Alexis

Professeur

ORL

Co-directeur :

Dr FOKAM Joseph

Chargé de cours

Maladies infectieuses

Année académique 2023-2024

TABLE DES MATIERES

DEDICACE.....	iii
REMERCIEMENTS	iv
LISTE DU PERSONNEL ADMINISTRATIF ET ACADEMIQUE.....	v
LISTE DES FIGURES ET GRAPHIQUES.....	11
LISTE DES TABLEAUX	12
RESUME.....	16
SUMMARY	18
INTRODUCTION.....	19
CHAPITRE I : CADRE GENERAL DE L'ETUDE.....	21
I.1. Justification du sujet.....	22
I.2. Question de recherche	23
I.3. Objectifs.....	23
I.4. Définitions opérationnelles des termes	23
CHAPITRE II : REVUE DE LA LITTERATURE	24
II.1. Rappels des connaissances sur le sujet	25
II.2. Etat actuel des connaissances sur le sujet	54
CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES.....	56
III.1. Type d'étude.....	57
III.2. Sites d'étude	57
III.3. Durée et période d'étude	57
III.4. Population d'étude.....	57
III.4.1. Population cible	57
III.4.2. Population source :.....	57
III.4.3. Critères d'inclusion	57
III.4.4. Critères d'exclusion	57
III.4.5. Type d'échantillonnage	58
III.4.6. Taille de l'échantillon	58
III.5. Procédure	58
III.5.1. Modalités administratives.....	58
III.5.2. Enrôlement.....	58
III.6. Les variables d'étude.....	58
III.7. Analyses statistiques des données	59
III.8. Considérations éthiques.....	59
CHAPITRE IV : RESULTATS	60

IV.1. Données socio-démographiques.....	61
IV.2.Statut clinique des enfants à l'initiation et après le passage à un protocole à base de DTG	63
IV.2.1. Statut clinique des enfants à l'initiation	63
IV.2.2. Statut clinique des enfants sous DTG.....	64
IV.3. Comparaison de la réponse virologique chez les enfants avant et après la transition vers un protocole à base de DTG	65
IV.3.1. Historique thérapeutique.....	65
IV.3.2. Comparaison de la réponse virologique	66
IV.4. Facteurs prédictifs d'indéfectibilité	67
CHAPITRE V : DISCUSSION	75
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	80
REFERENCES	83
ANNEXES	91

DEDICACE

A mes très chers parents,

M. ABANDA NGUELE SERGE

et

Mme AYET PASCALINE épouse ABANDA

REMERCIEMENTS

Au Seigneur Dieu Tout puissant pour tous Ses bienfaits et Sa présence perpétuelle auprès de nous pendant la réalisation de ce travail.

-Au **Professeur NDJOLO Alexis**, Directeur Général du Centre International de Reference Chantal Biya pour la Recherche sur le VIH/SIDA (CIRCB), pour avoir accepté de diriger ce travail avec la rigueur scientifique qui vous est propre et la qualité de vos enseignements. Nous tâcherons de faire bon usage des enseignements reçus ;

-Au **Dr FOKAM Joseph**, Chef du Laboratoire de Virologie du Centre International de Reference Chantal Biya pour la Recherche sur le VIH/SIDA, pour avoir entièrement contribué à la réalisation de ce travail. Par son sens du travail bien fait, nous a toujours poussé à dépasser nos limites et à donner le meilleur de nous-même ;

-Au **Président et Membres du jury**, pour avoir accepté d'examiner ce travail et pour les critiques constructives qu'ils apporteront pour l'améliorer ;

-Au **personnel enseignant et administratif** de la Faculté de Médecine et de Sciences Biomédicales, pour l'accompagnement constant ;

-Aux **différents responsables des formations sanitaires** retenues dans le cadre de notre étude, pour les différentes autorisations de recherche ;

-Au **personnel de l'Unité du Jour** de la Fondation Chantal Biya, pour l'accueil chaleureux et l'assistance ;

- Au Dr **MPOUEL Marie Laure**, pour votre disponibilité de la conception à la réalisation de ce travail et vos conseils qui ont permis l'aboutissement de celui-ci ;

-A Monsieur **GOUISSI Hyacinthe**, pour l'accompagnement et tous les conseils prodigués ;

-Au **personnel et aux stagiaires du Laboratoire de Virologie** du CIRCB, pour toute l'aide et l'importance que vous avez accordées à notre travail ;

-A mes sœurs et frères : **Nina, Diane, Warren** et **Samira** pour votre présence et votre soutien inconditionnel tout au long de ce parcours du combattant ;

-A mes amis : **Onguene Marie-Vincent, Zenabou Abou, Haoua Todou, Batebe Regina, Badaire, Tounock** et **Bouguia Miriane** pour avoir contribué à rendre ces années d'apprentissage plus agréables et plus productives ;

-A la **49^e Promotion** de la Faculté de Médecine et de Sciences Biomédicales pour toutes ces années passées ensemble à s'entraider et se soutenir ;

-A tous ceux que j'ai omis de citer qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, nous vous disons infiniment merci.

LISTE DU PERSONNEL ADMINISTRATIF ET ACADEMIQUE

1. PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : Pr MEKA NGO UM Esther

Vice- Doyen chargé de la programmation et du suivi des activités académiques : Pr NTSAMA ESSOMBA Claudine Mireille

Vice- Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération : Pr ZEH Odile Fernande

Vice-Doyen chargé de la Sclolarité, des Statistiques et du Suivi des Etudiants : Pr NGANOOU Chris Nadège épouse GNINDJIO

Chef de la Division des Affaires Académiques, de la Sclolarité et de la Recherche : Dr VOUNDI VOUNDI Esther

Chef de la Division Administrative et Financière : Mme ESSONO EFFA Muriel Glawdis

Coordonnateur Général du Cycle de Spécialisation : Pr NJAMNSHI Alfred KONGNYU

Chef de Service Financier : Mme NGAMLI NGOU Mireille Albertine épouse WAH

Chef de Service Adjoint Financier : Mme MANDA BANA Marie Madeleine épouse ENGUENE

Chef de Service de l'Administration Générale et du Personnel : Pr SAMBA Odette NGANO ép. TCHOUAWOU

Chef de Service des Diplômes : Mme ASSAKO Anne DOOBA

Chef de Service Adjoint des Diplômes : Dr NGONO AKAM MARGA Vanina

Chef de Service de la Sclolarité et des Statistiques : Mme BIENZA Aline

Chef de Service Adjoint de la Sclolarité et des Statistiques : Mme FAGNI MBOUOMBO AMINA épouse ONANA

Chef de Service du Matériel et de la Maintenance : Mme HAWA OUMAROU

Chef de Service Adjoint du Matériel et de la Maintenance : Dr MPONO EMENGUELE Pascale épouse NDONGO

Bibliothécaire en Chef par intérim : Mme FROUISSOU née MAME Marie-Claire

Comptable Matières : M. MOUMEMIE NJOUNDIYIMOUN MAZOU

2. COORDONNATEURS DES CYCLES ET RESPONSABLES DES FILIERES

Coordonnateur Filière Médecine Bucco-dentaire : Pr BENGONDO MESSANGA Charles

Coordonnateur de la Filière Pharmacie : Pr NTSAMA ESSOMBA Claudine

Coordonnateur Filière Internat : Pr ONGOLO ZOGO Pierre

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Anatomie Pathologique : Pr SANDO Zacharie

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Anesthésie Réanimation : Pr ZE

MINKANDE Jacqueline

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Chirurgie Générale : Pr NGO NONGA

Bernadette

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Gynécologie et Obstétrique : Pr DOHBIT

Julius SAMA

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Médecine Interne : Pr NGANDEU

Madeleine

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Pédiatrie : Pr MAH Evelyn MUNGYEH

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Biologie Clinique : Pr KAMGA

FOUAMNO Henri Lucien

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Radiologie et Imagerie Médicale : Pr

ONGOLO ZOGO Pierre

Coordonnateur du Cycle de Spécialisation en Santé Publique : Pr TAKOUGANG

Innocent

Coordonnateur de la formation Continue : Pr KASIA Jean Marie

Point focal projet : Pr NGOUPAYO Joseph

Responsable Pédagogique CESSI : Pr ANKOUANE ANDOULO Firmin

3. DIRECTEURS HONORAIRES DU CUSS

Pr MONEKOSSO Gottlieb (1969-1978)

Pr EBEN MOUSSI Emmanuel (1978-1983)

Pr NGU LIFANJI Jacob (1983-1985)

Pr CARTERET Pierre (1985-1993)

4. DOYENS HONORAIRES DE LA FMSB

Pr SOSSO Maurice Aurélien (1993-1999)

Pr NDUMBE Peter (1999-2006)

Pr TETANYE EKOE Bonaventure (2006-2012)

Pr EBANA MVOGO Côme (2012-2015)

5. PERSONNEL ENSEIGNANT

N°	NOMS ET PRENOMS	GRADE	DISCIPLINE
DEPARTEMENT DE CHIRURGIE ET SPECIALITES			
1	SOSSO Maurice Aurélien (CD)	P	Chirurgie Générale
2	DJIENTCHEU Vincent de Paul	P	Neurochirurgie
3	ESSOMBA Arthur (CD par Intérim)	P	Chirurgie Générale
4	HANDY EONE Daniel	P	Chirurgie Orthopédique
5	MOUAFO TAMBO Faustin	P	Chirurgie Pédiatrique
6	NGO NONGA Bernadette	P	Chirurgie Générale
7	NGOWE NGOWE Marcellin	P	Chirurgie Générale
8	OWONO ETOUNDI Paul	P	Anesthésie-Réanimation
9	ZE MINKANDE Jacqueline	P	Anesthésie-Réanimation
10	BAHEBECK Jean	MCA	Chirurgie Orthopédique
11	BANG GUY Aristide	MCA	Chirurgie Générale
12	BENGONO BENGONO Roddy Stéphan	MCA	Anesthésie-Réanimation
13	FARIKOU Ibrahima	MCA	Chirurgie Orthopédique
14	JEMEA Bonaventure	MCA	Anesthésie-Réanimation
15	BEYIHA Gérard	MC	Anesthésie-Réanimation
16	EYENGA Victor Claude	MC	Chirurgie/Neurochirurgie
17	GUIFO Marc Leroy	MC	Chirurgie Générale
18	NGO YAMBEN Marie Ange	MC	Chirurgie Orthopédique
19	TSIAGADIGI Jean Gustave	MC	Chirurgie Orthopédique
20	BELLO FIGUIM	MA	Neurochirurgie
21	BIWOLE BIWOLE Daniel Claude Patrick	MA	Chirurgie Générale
22	FONKOUÉ Loïc	MA	Chirurgie Orthopédique
23	KONA NGONDO François Stéphan	MA	Anesthésie-Réanimation
24	MBOUCHE Landry Oriole	MA	Urologie
25	MEKEME MEKEME Junior Barthelemy	MA	Urologie
26	MULUEM Olivier Kennedy	MA	Orthopédie-Traumatologie
27	SAVOM Eric Patrick	MA	Chirurgie Générale
28	AHANDA ASSIGA	CC	Chirurgie Générale
29	AMENGLE Albert Ludovic	CC	Anesthésie-Réanimation

Déterminants de la réponse thérapeutique chez les enfants sous traitement antirétroviral à base
de *dolutégravir* dans la région du Centre-Cameroun

30	BIKONO ATANGANA Ernestine Renée	CC	Neurochirurgie
31	BWELE Georges	CC	Chirurgie Générale
32	EPOUPA NGALLE Frantz Guy	CC	Urologie
33	FOUDA Jean Cédric	CC	Urologie
34	IROUME Cristella Raïssa BIFOUNA épouse NTYO'O NKOUMOU	CC	Anesthésie-Réanimation
35	MOHAMADOU GUEMSE Emmanuel	CC	Chirurgie Orthopédique
36	NDIKONTAR KWANJI Raymond	CC	Anesthésie-Réanimation
37	NWAHA MAKON Axel Stéphane	CC	Urologie
38	NYANIT BOB Dorcas	CC	Chirurgie Pédiatrique
39	OUMAROU HAMAN NASSOUROU	CC	Neurochirurgie
40	ARROYE BETOU Fabrice Stéphane	AS	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
41	ELA BELLA Amos Jean-Marie	AS	Chirurgie Thoracique
42	FOLA KOPONG Olivier	AS	Chirurgie
43	FOSSI KAMGA GACELLE	AS	Chirurgie Pédiatrique
44	GOUAG	AS	Anesthésie Réanimation
45	MBELE Richard II	AS	Chirurgie Thoracique
46	MFOUAPON EWANE Hervé Blaise	AS	Neurochirurgie
47	NGOUATNA DJEUMAKOU Serge Rawlings	AS	Anesthésie-Réanimation
48	NYANKOUE MEBOUINZ Ferdinand	AS	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
DEPARTEMENT DE MEDECINE INTERNE ET SPECIALITES			
49	SINGWE Madeleine épse NGANDEU (CD)	P	Médecine Interne/Rhumatologie
50	ANKOUANE ANDOULO	P	Médecine Interne/ Hépto-Gastro- Entérologie
51	ASHUNTANTANG Gloria Enow	P	Médecine Interne/Néphrologie
52	BISSEK Anne Cécile	P	Médecine Interne/Dermatologie
53	KAZE FOLEFACK François	P	Médecine Interne/Néphrologie
54	KUATE TEGUEU Calixte	P	Médecine Interne/Neurologie
55	KOUOTOU Emmanuel Armand	P	Médecine Interne/Dermatologie
56	MBANYA Jean Claude	P	Médecine Interne/Endocrinologie
57	NDJITOYAP NDAM Elie Claude	P	Médecine Interne/ Hépto-Gastro- Entérologie

58	NDOM Paul	P	Médecine Interne/Oncologie
59	NJAMNSHI Alfred KONGNYU	P	Médecine Interne/Neurologie
60	NJOYA OUDOU	P	Médecine Interne/Gastro-Entérologie
61	SOBNGWI Eugène	P	Médecine Interne/Endocrinologie
62	PEFURA YONE Eric Walter	P	Médecine Interne/Pneumologie
63	BOOMBHI Jérôme	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
64	FOUDA MENYE Hermine Danielle	MCA	Médecine Interne/Néphrologie
65	HAMADOU BA	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
66	MENANGA Alain Patrick	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
67	NGANOU Chris Nadège	MCA	Médecine Interne/Cardiologie
68	KOWO Mathurin Pierre	MC	Médecine Interne/ Hépto-Gastro-Entérologie
69	KUATE née MFEUKEU KWA Liliane Claudine	MC	Médecine Interne/Cardiologie
70	NDONGO AMOUGOU Sylvie	MC	Médecine Interne/Cardiologie
71	DEHAYEM YEFOU Mesmin	MA	Médecine Interne/Endocrinologie
72	ESSON MAPOKO Berthe Sabine épouse PAAMBOG	MA	Médecine Interne/Oncologie Médicale
73	ETOA NDZIE épouse ETOGA Martine Claude	MA	Médecine Interne/Endocrinologie
74	MAÏMOUNA MAHAMAT	MA	Médecine Interne/Néphrologie
75	MASSONGO MASSONGO	MA	Médecine Interne/Pneumologie
76	MBONDA CHIMI Paul-Cédric	MA	Médecine Interne/Neurologie
77	NDJITOYAP NDAM Antonin Wilson	MA	Médecine Interne/Hépto-Gastro-entérologie
78	NDOBO épouse KOE Juliette Valérie Danielle	MA	Médecine Interne/Cardiologie
79	NGAH KOMO Elisabeth	MA	Médecine Interne/Pneumologie
80	NGARKA Léonard	MA	Médecine Interne/Neurologie
81	NKORO OMBEDE Grâce Anita	MA	Médecine Interne/Dermatologue
82	OWONO NGABEDE Amalia Ariane	MA	Médecine Interne/Cardiologie Interventionnelle
83	NTSAMA ESSOMBA Marie Josiane épouse EBODE	MA	Médecine Interne/Gériatrie
84	ATENGUENA OBALEMBA Etienne	CC	Médecine Interne/Cancérologie Médicale
85	FOJO TALONGONG Baudelaire	CC	Médecine Interne/Rhumatologie
86	KAMGA OLEN Jean Pierre Olivier	CC	Médecine Interne/Psychiatrie

87	MENDANE MEKOBÉ Francine épouse EKOBEA	CC	Médecine Interne/Endocrinologie
88	MINTOM MEDJO Pierre Didier	CC	Médecine Interne/Cardiologie
89	NTONE ENYIME Félicien	CC	Médecine Interne/Psychiatrie
90	NZANA Victorine Bandolo épouse FORKWA MBAH	CC	Médecine Interne/Néphrologie
91	ANABA MELINGUI Victor Yves	AS	Médecine Interne/Rhumatologie
92	EBENE MANON Guillaume	AS	Médecine Interne/Cardiologie
93	ELIMBY NGANDE Lionel Patrick Joël	AS	Médecine Interne/Néphrologie
94	KUABAN Alain	AS	Médecine Interne/Pneumologie
95	NKECK Jan René	AS	Médecine Interne
96	NSOUNFON ABDOL WOUOLIOU	AS	Médecine Interne/Pneumologie
97	NTYO'O NKOUMOU Arnaud Laurel	AS	Médecine Interne/Pneumologie
98	TCHOUANKEU KOUNGA Fabiola	AS	Médecine Interne/Psychiatrie
DEPARTEMENT D'IMAGERIE MEDICALE ET RADIOLOGIE			
99	ZEH Odile Fernande (CD)	P	Radiologie/Imagerie Médicale
100	GUEGANG GOUJOU. Emilienne	P	Imagerie Médicale/Neuroradiologie
101	MOIFO Boniface	P	Radiologie/Imagerie Médicale
102	ONGOLO ZOGO Pierre	MCA	Radiologie/Imagerie Médicale
103	SAMBA Odette NGANO	MC	Biophysique/Physique Médicale
104	MBEDE Maggy épouse ENDEGUE MANGA	MA	Radiologie/Imagerie Médicale
105	MEKA'H MAPENYA Ruth-Rosine	MA	Radiothérapie
106	NWATSOCK Joseph Francis	CC	Radiologie/Imagerie Médicale Médecine Nucléaire
107	SEME ENGOUMOU Ambroise Merci	CC	Radiologie/Imagerie Médicale
108	ABO'O MELOM Adèle Tatiana	AS	Radiologie et Imagerie Médicale
DEPARTEMENT DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE			
109	NGO UM Esther Juliette épouse MEKA (CD)	MCA	Gynécologie Obstétrique
110	FOUMANÉ Pascal	P	Gynécologie Obstétrique
111	KASIA Jean Marie	P	Gynécologie Obstétrique
112	KEMFANG NGOWA Jean Dupont	P	Gynécologie Obstétrique
113	MBOUDOU Émile	P	Gynécologie Obstétrique
114	MBU ENOW Robinson	P	Gynécologie Obstétrique

115	NKWABONG Elie	P	Gynécologie Obstétrique
116	TEBEU Pierre Marie	P	Gynécologie Obstétrique
117	BELINGA Etienne	MCA	Gynécologie Obstétrique
118	ESSIBEN Félix	MCA	Gynécologie Obstétrique
119	FOUEDJIO Jeanne Hortence	MCA	Gynécologie Obstétrique
120	NOA NDOUA Claude Cyrille	MCA	Gynécologie Obstétrique
121	DOHBIT Julius SAMA	MC	Gynécologie Obstétrique
122	MVE KOH Valère Salomon	MC	Gynécologie Obstétrique
123	METOGO NTSAMA Junie Annick	MA	Gynécologie Obstétrique
124	MBOUA BATOU M Véronique Sophie	CC	Gynécologie Obstétrique
125	MENDOUA Michèle Florence épouse NKODO	CC	Gynécologie Obstétrique
126	NSAHLAI Christiane JIVIR FOMU	CC	Gynécologie Obstétrique
127	NYADA Serge Robert	CC	Gynécologie Obstétrique
128	TOMPEEN Isidore	CC	Gynécologie Obstétrique
129	EBONG Clifford EBONTANE	AS	Gynécologie Obstétrique
130	MPONO EMENGUELE Pascale épouse NDONGO	AS	Gynécologie Obstétrique
131	NGONO AKAM Marga Vanina	AS	Gynécologie Obstétrique
DEPARTEMENT D'OPHTALMOLOGIE, D'ORL ET DE STOMATOLOGIE			
132	DJOMOU François (CD)	P	ORL
133	EBANA MVOGO Côme	P	Ophtalmologie
134	ÉPÉE Emilienne épouse ONGUENE	P	Ophtalmologie
135	KAGMENI Gilles	P	Ophtalmologie
136	NDJOLO Alexis	P	ORL
137	NJOCK Richard	P	ORL
138	OMGBWA EBALE André	P	Ophtalmologie
139	BILLONG Yannick	MCA	Ophtalmologie
140	DOHVOMA Andin Viola	MCA	Ophtalmologie
141	EBANA MVOGO Stève Robert	MCA	Ophtalmologie
142	KOKI Godefroy	MCA	Ophtalmologie
143	MINDJA EKO David	MC	ORL/Chirurgie Maxillo-Faciale
144	NGABA Olive	MC	ORL
145	ANDJOCK NKOUE Yves Christian	MA	ORL

146	MEVA'A BIOUELE Roger Christian	MA	ORL-CCF
147	MOSSUS Yannick	MA	ORL-CCF
148	MVILONGO TSIMI épouse BENGONO Caroline	MA	Ophthamologie
149	NGO NYEKI Adèle-Rose épouse MOUAHA-BELL	MA	ORL-CCF
150	NOMO Arlette Francine	MA	Ophthamologie
151	AKONO ZOUA épouse ETEME Marie Evodie	CC	Ophthamologie
152	ASMAOU BOUBA Dalil	CC	ORL
153	ATANGA Léonel Christophe	CC	ORL-CCF
154	BOLA SIAFA Antoine	CC	ORL
155	NANFACK NGOUNE Chantal	CC	Ophthamologie
DEPARTEMENT DE PEDIATRIE			
156	ONGOTSOYI Angèle épouse PONDY (CD)	P	Pédiatrie
157	KOKI NDOMBO Paul	P	Pédiatre
158	ABENA OBAMA Marie Thérèse	P	Pédiatrie
159	CHIABI Andreas	P	Pédiatrie
160	CHELO David	P	Pédiatrie
161	MAH Evelyn	P	Pédiatrie
162	NGUEFACK Séraphin	P	Pédiatrie
163	NGUEFACK épouse DONGMO Félicitée	P	Pédiatrie
164	NGO UM KINJEL Suzanne épse SAP	MCA	Pédiatrie
165	KALLA Ginette Claude épse MBOPI KEOU	MC	Pédiatrie
166	MBASSI AWA Hubert Désiré	MC	Pédiatrie
167	NOUBI Nelly épouse KAMGAING MOTING	MC	Pédiatrie
168	EPEE épouse NGOUE Jeannette	MA	Pédiatrie
169	KAGO TAGUE Daniel Armand	MA	Pédiatrie
170	MEGUIEZE Claude-Audrey	MA	Pédiatrie
171	MEKONE NKWELE Isabelle	MA	Pédiatre
172	TONY NENGOM Jocelyn	MA	Pédiatrie
DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, HEMATOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES			
173	MBOPI KEOU François-Xavier (CD)	P	Bactériologie/ Virologie
174	ADIOGO Dieudonné	P	Microbiologie/Virologie

175	GONSU née KAMGA Hortense	P	Bactériologie
176	LUMA Henry	P	Bactériologie/ Virologie
177	MBANYA Dora	P	Hématologie
178	OKOMO ASSOUMOU Marie Claire	P	Bactériologie/ Virologie
179	TAYOU TAGNY Claude	P	Microbiologie/Hématologie
180	CHETCHA CHEMEGNI Bernard	MC	Microbiologie/Hématologie
181	LYONGA Emilia ENJEMA	MC	Microbiologie Médicale
182	TOUKAM Michel	MC	Microbiologie
183	NGANDO Laure épouse MOUDOUTE	MA	Parasitologie
184	BEYALA Frédérique	CC	Maladies Infectieuses
185	BOUM II YAP	CC	Microbiologie
186	ESSOMBA René Ghislain	CC	Immunologie
187	MEDI SIKE Christiane Ingrid	CC	Maladies infectieuses
188	NGOGANG Marie Paule	CC	Biologie Clinique
189	NDOUMBA NKENGUE Annick épouse MINTYA	CC	Hématologie
190	VOUNDI VOUNDI Esther	CC	Virologie
191	ANGANDJI TIPANE Prisca épouse ELLA	AS	Biologie Clinique /Hématologie
192	Georges MONDINDE IKOMEY	AS	Immunologie
193	MBOUYAP Pretty Rosereine	AS	Virologie
DEPARTEMENT DE SANTE PUBLIQUE			
194	KAMGNO Joseph (CD)	P	Santé Publique /Epidémiologie
195	ESSI Marie José	P	Santé Publique/Anthropologie Médicale
196	TAKOUGANG Innocent	P	Santé Publique
197	BEDIANG Georges Wylfred	MCA	Informatique Médicale/Santé Publique
198	BILLONG Serges Clotaire	MC	Santé Publique
199	NGUEFACK TSAGUE	MC	Santé Publique /Biostatistiques
200	EYEBE EYEBE Serge Bertrand	CC	Santé Publique/Epidémiologie
201	KEMBE ASSAH Félix	CC	Epidémiologie
202	KWEDI JIPPE Anne Sylvie	CC	Epidémiologie
203	MOSSUS Tatiana née ETOUNOU AKONO	CC	Expert en Promotion de la Santé
204	NJOUMEMI ZAKARIAOU	CC	Santé Publique/Economie de la Santé

205	ABBA-KABIR Haamit-Mahamat	AS	Pharmacien
206	AMANI ADIDJA	AS	Santé Publique
207	ESSO ENDALLE Lovet Linda Augustine Julia	AS	Santé Publique
208	MBA MAADJHOU Berjauline Camille	AS	Santé Publique/Epidémiologie Nutritionnelle
DEPARTEMENT DES SCIENCES MORPHOLOGIQUES-ANATOMIE PATHOLOGIQUE			
209	MENDIMI NKODO Joseph (CD)	MC	Anatomie Pathologie
210	SANDO Zacharie	P	Anatomie Pathologie
211	BISSOU MAHOP Josue	MC	Médecine de Sport
212	KABEYENE OKONO Angèle Clarisse	MC	Histologie/Embryologie
213	AKABA Désiré	MC	Anatomie Humaine
214	NSEME ETOUCKEY Georges Eric	MC	Médecine Légale
215	NGONGANG Gilbert FranK Olivier	MA	Médecine Légale
216	MENDOUGA MENYE Coralie Reine Bertine épse KOUOTOU	CC	Anatomopathologie
217	ESSAME Eric Fabrice	AS	Anatomopathologie
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE			
218	NDONGO EMBOLA épse TORIMIRO Judith (CD)	P	Biologie Moléculaire
219	PIEME Constant Anatole	P	Biochimie
220	AMA MOOR Vicky Joceline	P	Biologie Clinique/Biochimie
221	EUSTACE BONGHAN BERINYUY	CC	Biochimie
222	GUEWO FOKENG Magellan	CC	Biochimie
223	MBONO SAMBA ELOUMBA Esther Astrid	AS	Biochimie
DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE			
224	ETOUNDI NGOA Laurent Serges (CD)	P	Physiologie
225	ASSOMO NDEMBA Peguy Brice	MC	Physiologie
226	AZABJI KENFACK Marcel	CC	Physiologie
227	DZUDIE TAMDJIA Anastase	CC	Physiologie
228	EBELL'A DALLE Ernest Remy Hervé	CC	Physiologie humaine
DEPARTEMENT DE PHARMACOLOGIE ET DE MEDECINE TRADITIONNELLE			
229	NGONO MBALLA Rose ABONDO (CD)	MC	Pharmaco-thérapeutique africaine
230	NDIKUM Valentine	CC	Pharmacologie

231	ONDOUA NGUELE Marc Olivier	AS	Pharmacologie
DEPARTEMENT DE CHIRURGIE BUCCALE, MAXILLO-FACIALE ET PARODONTOLOGIE			
232	BENGONDO MESSANGA Charles (CD)	P	Stomatologie
233	EDOUMA BOHIMBO Jacques Gérard	MA	Stomatologie et Chirurgie
234	LOWE NANTCHOUANG Jacqueline Michèle épouse ABISSEGUE	CC	Odontologie Pédiatrique
235	MBEDE NGA MVONDO Rose	CC	Médecine Bucco-dentaire
236	MENGONG épouse MONEBOULOU Hortense	CC	Odontologie Pédiatrique
237	NDJOH Jules Julien	CC	Chirurgien-Dentiste
238	NOKAM TAGUEMNE M.E.	CC	Médecine Dentaire
239	GAMGNE GUIADEM Catherine M	AS	Chirurgie Dentaire
240	KWEDI Karl Guy Grégoire	AS	Chirurgie Bucco-Dentaire
241	NIBEYE Yannick Carine Brice	AS	Bactériologie
242	NKOLO TOLO Francis Daniel	AS	Chirurgie Bucco-Dentaire
DEPARTEMENT DE PHARMACOGNOSIE ET CHIMIE PHARMACEUTIQUE			
243	NTSAMA ESSOMBA Claudine (CD)	P	Pharmacognosie /Chimie pharmaceutique
244	NGAMENI Bathélémy	P	Phytochimie/ Chimie Organique
245	NGOUPAYO Joseph	P	Phytochimie/Pharmacognosie
246	GUEDJE Nicole Marie	MC	Ethnopharmacologie/Biologie végétale
247	BAYAGA Hervé Narcisse	AS	Pharmacie
DEPARTEMENT DE PHARMACOTOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE			
248	ZINGUE Stéphane (CD)	MC	
249	FOKUNANG Charles	P	Biologie Moléculaire
250	TEMBE Estella épse FOKUNANG	MC	Pharmacologie Clinique
251	ANGO Yves Patrick	AS	Chimie des substances naturelles
252	NENE AHIDJO épouse NJITUNG TEM	AS	Neuropharmacologie
DEPARTEMENT DE PHARMACIE GALENIQUE ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE			
253	NNANGA NGA Emmanuel (CD)	P	Pharmacie Galénique
254	MBOLE Jeanne Mauricette épse MVONDO M.	CC	Management de la qualité, Contrôle qualité des produits de santé et des aliments
255	NYANGONO NDONGO Martin	CC	Pharmacie

256	SOPPO LOBE Charlotte Vanessa	CC	Contrôle qualité médicaments
257	ABA'A Marthe Dereine	AS	Analyse du Médicament
258	FOUMANE MANIEPI NGOUOPIHO Jacqueline Saurelle	AS	Pharmacologie
259	MINYEM NGOMBI Aude Périne épouse AFUH	AS	Réglementation Pharmaceutique

P= Professeur

MCA= Maître de Conférences Agrégé

MC= Maître de Conférences

MA= Maître Assistant

CC = Chargé de Cours

AS = Assistant

LISTE DES FIGURES ET GRAPHIQUES

Figure 1: Arbre phylogénétique des lentivirus[23]	27
Figure 2 : Structure du VIH [34].....	29
Figure 3: Génome du VIH (HXB2 et BEN)[35]	30
Figure 4: Cycle de réplication du VIH[36]	31
Figure 5: Etapes d'entrée du VIH et cible des inhibiteurs d'entrée[44].....	46
Figure 6: Evolution des thérapies antirétrovirales dans le temps[45]	47
Figure 7: Distribution du statut familial dans notre population d'étude.....	62
Figure 8: Distribution des stades cliniques à l'initiation dans notre population d'étude	63
Figure 9: Répartition des pathologies classantes à l'initiation dans notre population d'étude .	64
Figure 10: Distribution du stade clinique pré et post-DTG dans notre population d'étude	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Estimation du taux absolu de transmission mère-enfant sans antirétroviraux[39]	33
Tableau II: Facteurs influençant la transmission mère-enfant[40]	34
Tableau III: Classes d'âge pédiatrique[42]	41
Tableau IV: Protocole ARV de première ligne au Cameroun	48
Tableau V: Protocoles pédiatriques d'ARV au Cameroun	48
Tableau VI: Distribution de l'âge dans notre population d'étude	61
Tableau VII: Protocoles ARV rencontrés dans notre étude	65
Tableau VIII: Comparaison de la réponse virologique des enfants pré et post-DTG dans notre population d'étude	66
Tableau IX: Association entre l'indéfectabilité virale et le sexe dans notre population d'étude	67
Tableau X: Association entre l'indéfectabilité virale et l'âge dans notre population d'étude	67
Tableau XI: Association entre l'indéfectabilité virale et la zone de résidence dans notre population d'étude	68
Tableau XII: Association entre l'indéfectabilité virale et le statut familial dans notre population d'étude	68
Tableau XIII: Association entre l'indéfectabilité virale et le statut matrimonial dans notre population d'étude	69
Tableau XIV: Association entre l'indéfectabilité virale et le lien avec le tuteur dans notre population d'étude	69
Tableau XV: Association entre l'indéfectabilité virale et le niveau d'instruction du tuteur dans notre population d'étude	70
Tableau XVI: Association entre l'indéfectabilité virale et les circonstances de découverte dans notre population d'étude	70

Tableau XVII: Association entre l'indéfectabilité virale et l'âge au moment du diagnostic dans notre population d'étude.....	71
Tableau XVIII: Association entre l'indéfectabilité virale et le stade clinique OMS dans notre population d'étude	72
Tableau XIX: Association entre l'indéfectabilité virale et l'initiation sous DTG dans notre population d'étude	72
Tableau XX: Association entre l'indéfectabilité virale et l'exposition au LPV/r dans notre population d'étude.....	73
Tableau XXI: Association entre l'indéfectabilité virale et l'exposition aux INNTI dans notre population d'étude.....	73
Tableau XXII: Association entre l'indéfectabilité virale et le nombre de changements de protocole dans notre population d'étude	74

LISTE DES ABREVIATIONS, DES SIGLES ET DES SYMBOLES

3TC : Lamivudine
ABC : Abacavir
ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
ARV : Antirétroviral
AZT : Zidovudine
CCR5 : Récepteurs de beta chemokines
CD4 : cluster of differentiation 4
CDC : Centre pour le contrôle et La prévention des maladies
CIRCB : Centre International de Reference Chantal Biya pour la recherche sur la prévention et la prise en charge du VIH/SIDA
CNLS : Comité National de Lutte contre le SIDA
CV : Charge Virale
D4T : Stavudine
DDNTP : Didésoxyribonucléotide
DNTP : Désoxyribonucléotide
DPE : Développement De La Petite Enfance
DTG : Dolutegravir
EDTA : Ethylènediaminetétraacétique
EFV : Efavirenz
FOSA : Formation sanitaire
HAART : Highly active antiretroviral therapy
IQ : Intervalle interquartile
INI : Inhibiteurs de l'intégrase
INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
IP : Inhibiteurs de protéase
IST : Infection Sexuellement Transmissible
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LPV/r : Lopinavir boosté au ritonavir
NVP : Nevirapine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU/SIDA : organisation des nations unies pour la lutte contre le sida

PCR : Polymerase Chain Reaction

PTME : Prévention De La Transmission Mère-Enfant

PVVIH : Personne vivant avec le VIH

RT : Retro-transcriptase

SIDA : Syndrome De l'Immunodéficience Acquise

SV : Suppression Virale

TARV : Traitement antirétroviral

TME : Transmission mère enfant

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

UPEC : Unité de prise en charge

RESUME

Introduction : Dans le monde, en 2022, environ 930 000 enfants (0 à 9 ans) vivaient avec le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). Le développement de nouvelles thérapies antirétrovirales, notamment le Dolutégravir (DTG) a révolutionné la prise en charge de l'épidémie. Cependant dans notre contexte, peu d'études fournissent des évidences actualisées sur les effets de cette molécule innovante depuis son implémentation, en particulier chez les enfants.

Objectif général : Déterminer les facteurs liés à une bonne réponse thérapeutique chez les enfants sous traitement antirétroviral à base de Dolutégravir dans la région du Centre-Cameroun.

Méthodologie : Une étude transversale, rétrospective et analytique a été menée de Novembre 2023 à Mai 2024 (07 mois) chez les enfants (0-9ans) sous traitement antirétroviral (TARV), suivis dans les formations sanitaires de la région du Centre Cameroun durant une période de dix (10) ans allant de Mai 2014 à Décembre 2023. L'échantillonnage était consécutif non exhaustif. Pour chaque participant, les données socio-démographiques étaient recueillies ainsi que l'historique thérapeutique et les données virologiques. L'échec thérapeutique était défini soit par une charge virale (CV)>1000 copies/ml, soit par un stade clinique classant OMS 3/4. Les analyses statistiques (test de Khi carré, test de Fisher, test-T de Student) ont été effectuées avec le logiciel EpiInfo version 7.2.3.1 avec un seuil de significativité de 5%.

Résultats : Au total, 191 enfants ont été inclus ; le sexe féminin était prédominant avec un *sex ratio* de 3/5 (0,69) ; la tranche d'âge la plus représentée était la grande enfance (6 à 9 ans) à 57,1% (109/191) avec un âge moyen de 76 ± 29 mois soit $6,3 \pm 1,2$ ans. Tous les enfants enrôlés étaient sous DTG avec 32/191 (16,9%) qui avaient été initiés sous un protocole à base de DTG et 157/191 (83,1%) qui avaient transité d'un autre protocole (à base d'éfavirenz, névirapine ou lopinavir) vers un protocole à base de DTG. En ce qui concerne le stade clinique, 67,7 % (124/183) des enfants étaient à un stade clinique OMS I/II au moment de l'initiation, contre 98,3 % (173/176) après l'initiation du DTG. La charge virale (CV) médiane avant le DTG était de 40 [IQ :40-179] et la CV médiane après le DTG (médiane de temps sous DTG : 20 [IQ :17-23]) était de 40 [IQ :40-103], $p=0,74$. Sous DTG, 11,7% (21/179) des enfants étaient en échec thérapeutique. Par ailleurs, le taux de virémie indétectable avant DTG était de 56% (89/159) contre 64,8% (116/179) après DTG ; $p=0,04$. Les facteurs associés à l'indétectabilité virale étaient la zone urbaine de résidence ($p=0,02$) et un passage par plus de deux protocoles ARV ($p=0,04$).

Conclusion : La suppression virologique est meilleure en milieu urbain ; davantage favorisée par une longue expérience dans la prise en charge thérapeutique. A l'ère du DTG, il convient de mettre l'accent aussi bien sur le suivi virologique que le suivi clinique pour l'atteinte de l'élimination du VIH pédiatrique dans les pays à ressources limitées.

Mots clés : Enfants, VIH, Dolutégravir, réponse virologique, Cameroun

SUMMARY

Introduction: Globally, in 2022, 930 000 children (0-9 years) were living with Human Immunodeficiency Virus (HIV). The development of new antiretroviral therapies (ART), notably Dolutegravir (DTG), has revolutionized the management of the epidemic. However, in our context, there is scarcity of evidence on the effects of this innovative molecule since its implementation, particularly in pediatric population.

General objective: we sought to determine the factors associated with a good therapeutic response in children on Dolutegravir-based ART in the Centre region of Cameroon.

Methodology: A retrospective, analytical and cross-sectional study was conducted for seven months from November 2023 to May 2024 in children (0-9 years) on ART between May 2014 and December 2023 (10 years) in health facilities in the Centre Cameroon region. For each participant, socio-demographic data were collected, as well as treatment history and virological data. Treatment failure was defined as either viral load (VL) >1000 copies/ml or clinical stage WHO 3/4. Analyses (chi square test, Fisher test, T-test of Student) were performed using EpiInfo software version 7.2.3.1, with a significance level of 5%.

Results: A total of 191 children were included; females predominated with a sex ratio of 3/5 (0,69); the most represented age group were children at advanced age (6-9years) at 57.1% (109/191) with a mean age of 76 ± 29 months or $6.3 \pm 1,2$ years. All children enrolled were on DTG, with 32/191 (16.9%) initiated on this regimen and 157/191 (83.1%) transferred from another protocol (EFV-, NVP- or LPV/r-based) to a DTG-based regimen. Regarding clinical stage, at initiation 67.7% (124/183) were in WHO clinical stages I/II versus 98.3% (173/176) after initiation of DTG. The median pre-DTG viral load (VL) was 40 [IQ: 40-179] and the median post-DTG VL (median time on DTG : 20 [IQ :17-23]) was 40 [IQ:40-103], $p=0.74$. Under DTG, 11.7% (21/179) children were experiencing treatment failure. The rate of undetectable viremia pre-DTG was 56% (89/159) versus 64.8% (116/179) post-DTG; $p=0.04$. Factors associated with viral undetectability were urban settings ($p=0.02$) and number of ART regimen greater than two ($p=0.04$).

Conclusion: Viral Suppression is better in urban areas, further supported by long experience in ART management. In the DTG era, either virological monitoring or clinical monitoring should be emphasized to achieve elimination of pediatric HIV in low- and middle-income countries.

Keywords: Children, HIV, Dolutegravir, virologic response, Cameroon

INTRODUCTION

L'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) chez l'enfant reste une préoccupation majeure dans le monde malgré les avancées enregistrées dans la prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH (PTME) [1]. Dans le monde, en 2022, Sur les 39 millions de personnes vivant avec le VIH, environ 930 000 étaient des enfants de 0 à 9 ans avec 73 000 décès annuels liés au SIDA dans cette tranche d'âge [2]. En 2015, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) adopte la stratégie « *Test and treat* » qui va révolutionner les conditions d'accès au traitement antirétroviral dans le monde. Ces nouvelles recommandations préconisent à toute personne vivant avec le VIH/SIDA (PVVIH) y compris les enfants et adolescents de commencer un traitement antirétroviral (TARV) dès le diagnostic, quel que soit le nombre de cellules CD4 ou le stade de la maladie. Étant donné que le traitement dure toute la vie, il est essentiel d'optimiser les schémas thérapeutiques afin de maximiser l'efficacité et la tolérabilité et de minimiser les effets secondaires pour garantir la durabilité du traitement et obtenir des résultats de santé favorables chez les enfants et les adolescents [3].

Afin de répondre à cette épidémie, le Cameroun a élaboré des plans stratégiques de lutte dont le dernier est le « *Plan Stratégique National de Lutte contre les IST-VIH 2021-2023* » élaboré en 2020. Ce dernier projette à l'horizon 2053, les objectifs 95-95-95 : 95% des personnes vivant avec le VIH sont identifiées et diagnostiquées, 95% des personnes vivant avec le VIH diagnostiquées sont mises sous traitement ARV et 95% des personnes vivant avec le VIH sous traitement ARV ont une charge virale supprimée. Dans l'optique d'implémenter la suppression virale chez 95% de PVVIH, le pays a développé de nouvelles directives nationales suivant les recommandations de 2018 de l'OMS[4–6] avec un schéma thérapeutique à base de Dolutégravir (DTG) en première ligne pour les adultes vivant avec le VIH et est également recommandé comme option privilégiée pour tous les enfants âgés de ≥ 4 semaines et pesant ≥ 3 kg. Le DTG, l'inhibiteur de l'intégrase de deuxième génération recommandé par l'OMS, agit en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape de l'intégration du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte, étape essentielle au cycle de réplication du virus. C'est un médicament efficace disponible par voie orale avec une longue demi-vie et une barrière génétique haute [7–9]. Son efficacité notable, associée à une excellente tolérabilité et à peu d'interactions médicamenteuses, fait de la co-formulation du DTG avec deux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse une option thérapeutique intéressante (4) ; comparée aux anciennes co-formulations de première ligne à base d'Efavirenz (EFV), de Lopinavir boosté au ritonavir (LPV/r) ou de Névirapine (NVP), associées à un taux de résistance important en raison de leur faible barrière génétique.

CHAPITRE I : CADRE GENERAL DE L'ETUDE

I.1. Justification du sujet

Selon les estimations de l'ONUSIDA en 2022, moins de 39,5% des enfants vivants avec le VIH au Cameroun étaient sous un TARV et 80,4% avaient une suppression virale[2,10]. Parvenir à une bonne observance du traitement et à une suppression virale à long terme reste un défi chez les enfants. Depuis la transition vers des schémas thérapeutiques à base de DTG en 2020, l'on sait peu de choses sur la réponse thérapeutique, les facteurs influençant cette réponse et les réalités pratiques liées à l'implémentation de cette nouvelle molécule dans notre contexte. La plupart des études réalisées montrent une supériorité du DTG dans la suppression virale notamment celle de *Bacha et al* en 2023 dans six (06) pays d'Afrique sub-saharienne, sur la réalisation des promesses du DTG dans le traitement efficace des enfants et des adolescents vivant avec le VIH; le DTG s'y était avéré extrêmement efficace avec un taux de suppression virale de 93,4% et 79,8% des enfants et des adolescents qui avaient des virémies non supprimées auparavant avaient obtenu des charges virales supprimées sous DTG [11]. Au Cameroun en 2023, une étude sur la Suppression Virologique (SV) à l'ère de la transition vers un traitement à base de dolutégravir au Cameroun, révélait une suppression virale plus faible chez les enfants (64,8%) comparée aux adolescents (74,4%) et aux adultes (90,8%). Le manque de disponibilité et de transition vers des formulations pédiatriques à base de DTG étaient des facteurs associés aux taux de SV faibles chez les enfants [12].

En 2021, en Ethiopie, dans une étude sur la SV dans les thérapies à base de dolutégravir et les facteurs associés, il a été démontré que l'observance, la faible charge virale avant l'initiation, le stade clinique de l'OMS, le statut éducatif et la durée du TARV étaient significativement associés à la SV[13]. Dans une autre étude menée par *Buju et al*, en République démocratique du Congo en 2022 sur les facteurs prédictors de non-suppression virale chez les patients vivant avec le VIH sous dolutégravir, la probabilité de non-suppression était restée significativement plus élevée parmi ceux qui étaient à des stades avancés de la maladie, ceux ayant une créatinine sérique anormale, ceux ayant une virémie du VIH de base élevée supérieure à 1 000 copies/ml [14].

Ainsi, peu d'études fournissent des évidences actualisées sur les effets du dolutégravir dans notre contexte depuis son implémentation, en particulier chez les enfants. De ce fait notre étude avait pour but d'étudier la réponse virologique des enfants sous TARV à base de dolutégravir et les facteurs associés à cette réponse.

I.2.Question de recherche

Quels sont les déterminants de la réponse virologique et clinique chez les enfants sous TARV à base de Dolutégravir dans la région du Centre-Cameroun ?

I.3. Objectifs

I.3.1. Objectif général

Déterminer les facteurs liés à la réponse virologique et clinique chez les enfants sous TARV à base de Dolutégravir.

I.3.2. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques de notre étude étaient de :

- 1- Déterminer le statut clinique des enfants à l'initiation et après le passage à un protocole à base de Dolutégravir ;
- 2- Comparer la réponse virologique chez les enfants avant et après la transition vers un protocole à base de Dolutégravir ;
- 3- Etudier les facteurs associés à l'atteinte de l'indéfectabilité virale chez les enfants sous protocole à base de Dolutégravir.

I.4. Définitions opérationnelles des termes

- **Enfance** : - période de la vie qui se situe entre la naissance et la puberté. Elle va de la naissance jusqu'à l'âge de neuf (09) ans(OMS) [15].
- **Grande enfance** : période de la vie entre six (06) et neuf (09) ans.
- **Petite enfance** : période de la vie entre deux (02) et six (06) ans.
- **Nourrisson** : Enfant dont l'âge est compris entre 28 jours et deux (02) ans.
- **Charge virale indétectable** : nombre de copies du virus dans le plasma en dessous du seuil de détection de 50 copies par millilitre.
- **Suppression virale** : nombre de copies d'ARN viral dans le plasma en dessous de 1000 unités par millilitre.
- **Pathologie classante** : Affection dont la présence chez un individu infecté par le VIH permet de le classer à l'un des quatre stades cliniques de l'OMS.

**CHAPITRE II : REVUE DE LA
LITTERATURE**

II.1. Rappels des connaissances sur le sujet

II.1.1. Généralités sur le VIH/SIDA

II.1.1.1. Découverte du VIH/SIDA [16–18]

En juin 1981, le monde a été frappé par une maladie mystérieuse qui allait devenir une pandémie dévastatrice. Le CDC d'Atlanta (Center for Disease Control), qui centralise les informations sur la situation des maladies infectieuses, annonce dans son bulletin hebdomadaire, que des médecins de Los Angeles, San Francisco et New York lui ont signalé l'accroissement récent du nombre de cas de pneumonies à *Pneumocystis carinii* (pneumocystose) et de sarcomes de Kaposi, les deux affections étant parfois associées. La pneumocystose qui jusqu'alors était une infection opportuniste rarissime touchant presque exclusivement les sujets en état d'immunodépression profonde et le sarcome de Kaposi ne touchant que les hommes âgés ou les sujets transplantés recevant une thérapie immunosuppressive. Or tous les cas recensés par les médecins sont des jeunes hommes précédemment en bonne santé et tous homosexuels. On parle du « *gay syndrom* ».

Puis dans les mois qui suivent, d'autres groupes vont se joindre au groupe des homosexuels : les toxicomanes par injection intraveineuse, les haïtiens et les hémophiles d'où son appellation « maladie des 4H ». Les premiers cas d'infection à VIH sont décrits en 1980.

La maladie proprement dite est précédée par des symptômes peu spécifiques relativement légers : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids et diarrhées chroniques. Le signe le plus important pour un diagnostic précoce est une augmentation du volume des ganglions du corps et de façon durable (lymphadénopathies). Les recherches en laboratoire confirment le déficit en lymphocytes chez les patients notamment la chute du nombre de lymphocytes dit « T auxiliaires » (T4).

Le sigle AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrom*) sera adopté pour baptiser cette maladie aux USA et l'anagramme SIDA en France pour syndrome d'immunodéficience acquise.

En décembre 1982, la jeune chercheuse Françoise Barré-Sinoussi travaille dans le laboratoire de Jean-Claude Chermann, au sein de l'unité Oncologie virale de Luc Montagnier. Ces derniers sont alors contactés par les cliniciens et virologistes de l'hôpital Bichat pour une mission : isoler un virus inconnu, qui serait vraisemblablement proche du HTLV (le virus T-lymphotrope humain). En janvier 1983, un premier échantillon ganglionnaire de patient en phase pré-sida est apporté au laboratoire. C'est ainsi qu'un nouveau rétrovirus humain, d'abord baptisé Virus associé à une lymphadénopathie (LAV), est détecté en seulement deux semaines environ. La première photographie du virus est réalisée le 4 février 1983. Le 20 mai 1983, les premiers

travaux menés à l'Institut Pasteur sur ce nouveau rétrovirus humain sont publiés dans la revue *Science*. Il sera rebaptisé Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en 1986.

II.1.1.2. Taxonomie du VIH[19–22]

Les virus qui causent le syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA appartiennent à la famille des ***Retroviridae***, genre *Lentivirus*. Les rétrovirus ont en commun que leur génome doit être transcrit en ADN par une ADN polymérase ARN-dépendante (synthétisant l'ADN à partir d'une matrice qui est l'ARN génomique), autrement dit une transcriptase inverse. On distingue actuellement trois sous-groupes au sein des rétrovirus humains :

- les oncovirus à ARN de type HTLV (*human T-lymphotropic virus*) ; ce sont des virus transformants qui peuvent induire les tumeurs les plus variées
- les spumavirus responsable d'infections inapparentes chez plusieurs espèces animales
- les lentivirus dont fait partie le VIH, agent étiologique du Sida chez l'Homme, sont apparentés aux lentivirus de primates appelés SIV. Chaque espèce de primate est infectée avec une lignée spécifique.). Les virus SIV sont nommés en fonction de l'espèce dans laquelle ils sont observés. Pour cela, le sigle SIV est suivi par trois lettres minuscules qui réfèrent au nom commun anglais de l'espèce hôte considérée. Par exemple, *SIV_{syk}* réfère à l'espèce *Cercopithecus albogularis* (cercopithèque à diadème) dont le nom commun anglais est : « *Sykes' monkey* ». Si nécessaire, les initiales du nom latin de la sous-espèce peuvent être ajoutées (ex. *SIV_{cpzPtt}* réfère aux SIV qui infectent naturellement les chimpanzés *Pan troglodytes troglodytes*). Il existe 2 types de virus de l'immunodéficience humaine (VIH): VIH-1 et VIH-2. Ils ont globalement 42 % d'identité génétique. Les deux VIH sont le résultat de multiples transmissions inter-espèces du SIV infectant naturellement les primates africains. La plupart de ces transferts ont donné lieu à des virus qui ne se sont propagés chez l'homme que dans une mesure limitée. Cependant, un événement de transmission, impliquant le *SIV_{cpz}* à partir de chimpanzés du sud-est du Cameroun, a donné naissance au VIH-1 du groupe M, principale cause de la pandémie de SIDA. Les deux virus sont classés en nombreux groupes et sous-types avec de très nombreuses formes recombinantes.

La figure 1 illustre le fait que les virus VIH-1 et VIH-2 ont des origines mêlées à celles des SIV simiens et forment plusieurs groupes. Cela indique qu'ils sont issus de plusieurs transmissions du singe à l'homme. Le VIH-2 est issu de deux transmissions indépendantes à partir d'un foyer simien, donnant les groupes A (le plus commun) et B.

N). En 2009, un nouveau variant était isolé en France, également chez une patiente camerounaise, conduisant ainsi à la définition d'un nouveau groupe P (VIH-P), conformément à la nomenclature[31]. Au Cameroun les infections VIH-O représentent 1 % des infections VIH, tandis que seuls 15 cas d'infections VIH-N et deux infections VIH-P ont été rapportés à ce jour.

II.1.1.2.b. Le VIH de type 2[32,33]

Le SIV des mangabeys fuligineux (*SIVsmm*) s'est révélé être à l'origine du VIH-2 chez l'homme, détecté pour la première fois chez deux patients portugais en 1986. Le VIH-2 est responsable d'une infection moins grave que celle induite par le VIH-1. L'infection par le VIH-2 est caractérisée par un maintien prolongé du nombre de lymphocytes T CD4⁺ et par une charge virale plasmatique indétectable. La progression plus lente de la maladie induite par le VIH-2 pourrait indiquer un équilibre hôte-pathogène plus favorable. La faible charge virale plasmatique, une des principales caractéristiques de l'infection par le VIH-2, a pour conséquence un taux de transmission réduit, et une concentration de l'infection en Afrique occidentale, où 1 à 2 millions de personnes pourraient être infectées. Deux groupes majeurs de VIH-2, les groupes A et B, ont été générés par deux événements de transmission indépendants impliquant des mangabeys fuligineux infectés de la forêt de Taï en Côte d'Ivoire. Sept autres groupes VIH-2 ont été décrits, mais chacun n'a été identifié que chez un seul patient. À ce jour, aucun sous-type n'a été formellement décrit, mais certaines données préliminaires suggèrent que le groupe A du VIH-2 pourrait être divisé en deux sous-types distincts. À ce jour, seules deux formes recombinantes ont été décrites : une forme recombinante circulante (CRF01_AB) et une forme recombinante unique.

II.1.1.3. Structure et réplication virales

II.1.1.3.a Structure du VIH

❖ Morphologie

Le VIH est une particule virale d'acide ribonucléique (ARN), de forme sphérique, dont le diamètre oscille entre 80 et 100 nanomètres. Cette particule présente une double couche lipidique externe provenant de la membrane de la cellule hôte. Au sein de cette couche lipidique se trouvent la glycoprotéine d'enveloppe (gp120) et la protéine transmembranaire (gp41) qui facilitent l'entrée du virus dans la cellule hôte. On distingue :

- **Une enveloppe** : L'enveloppe virale est constituée de deux parties : une sous-unité transmembranaire (TM) et une sous-unité de surface (SU).

- **Une capside** : La capside (dite antigène p24 car protéine d'un poids moléculaire de 24 kDa) est constituée de plusieurs protéines : p24, p17, p9 et p7. À l'intérieur de cette capside se trouvent deux simples brins identiques d'ARN, qui constituent le matériel génétique du virus (virion). Le virion contient un certain nombre d'enzymes, les plus importantes étant la transcriptase inverse (qui rétrotranscrit l'ARN viral en ADN viral), la protéase (qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire) et l'intégrase (participe à l'assemblage du virus).

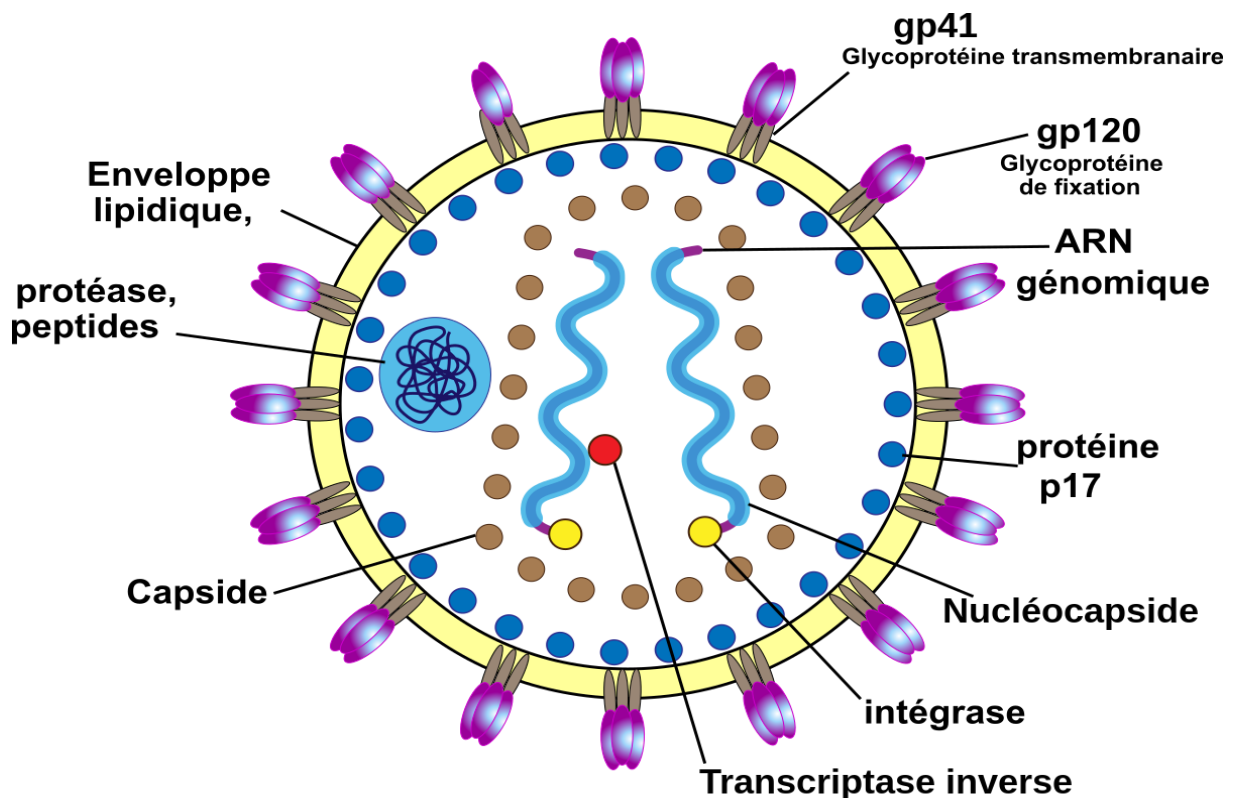


Figure 2 : Structure du VIH [34]

❖ Génome viral

Le génome du virus du sida se compose d'un ARN simple brin de 9 181 nucléotides. Il comporte trois gènes principaux (*Gag*, *Pol* et *Env*), ainsi que quelques gènes de régulation ayant un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus (*tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* ou *vpx* et *nef*) qui sont communs à tous les rétrovirus.

- Gène *gag* (group antigen) codant les protéines de structure (capside, matrice, nucléocapside ...);
- Gène *pol* (polymérase) codant les enzymes nécessaires au cycle viral : TI, protéase et intégrase ;

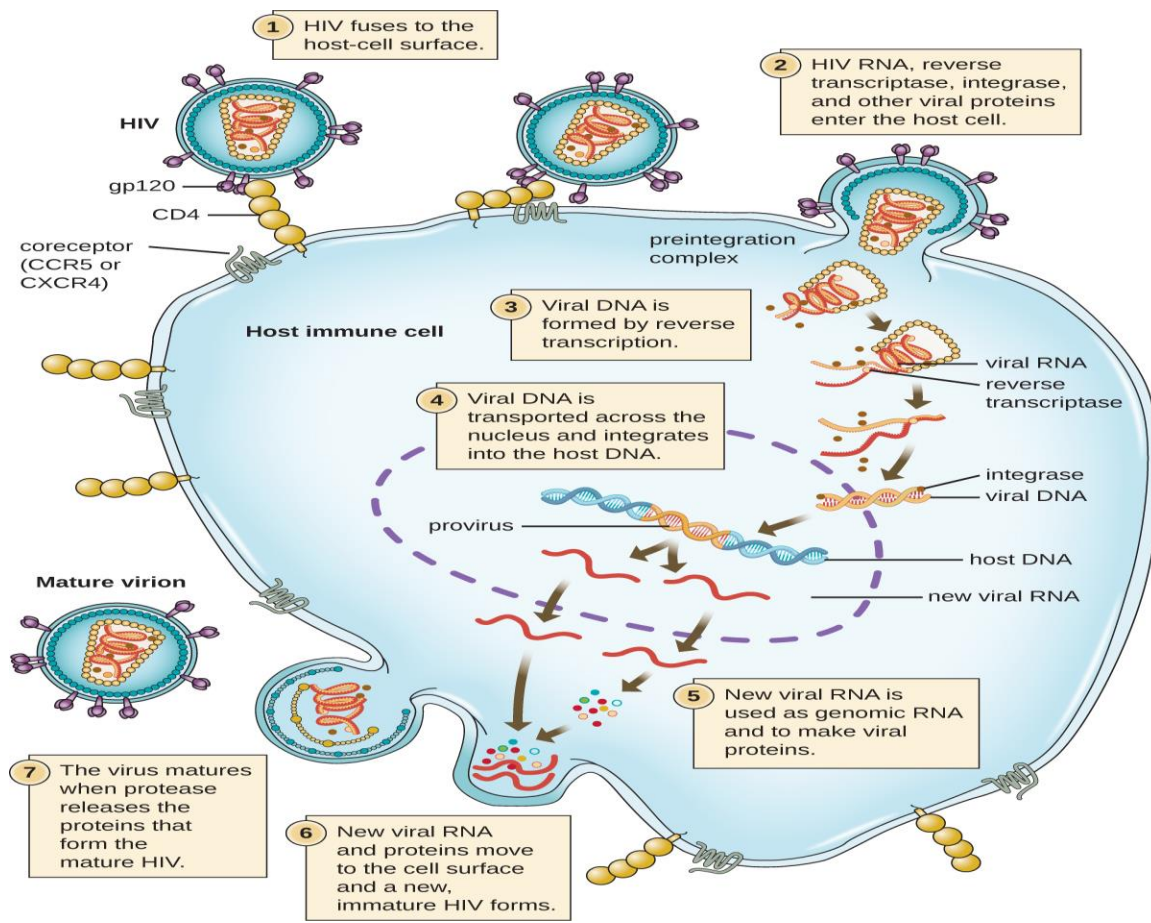


Figure 4: Cycle de réplication du VIH[36]


1-La fixation : Le VIH se fixe aux cellules par une interaction entre la glycoprotéine d'enveloppe du VIH (gp120), les récepteurs de la cellule hôte (molécule CD4) et des co-récepteurs qui ne sont pas spécifiques des lymphocytes T CD4. Les récepteurs sont l'antigène CD4 se trouvant à la surface de certains types de cellules : lymphocytes T, macrophages, monocytes, cellules gliales du cerveau et cellules de Langerhans. Les principaux co-récepteurs sont CCR5 et CXCR4. Ces récepteurs et co-récepteurs déterminent quelles cellules le virus peut infecter. Les souches de VIH qui utilisent le co-récepteur CCR5 sont associées à une maladie à progression rapide.

2-La fusion : La protéine d'enveloppe du VIH (gp120) se fixe aux récepteurs de la cellule hôte et aux co-récepteurs à la surface de la cellule. Cela conduit à l'insertion de la glycoprotéine transmembranaire (gp41) dans la membrane cellulaire de la cellule hôte et à la fusion des deux membranes.

3-L'entrée du VIH dans la cellule : La particule virale se débarrasse de sa membrane et la capside du virus est alors libérée dans le cytoplasme de la cellule hôte. Les enzymes de la cellule hôte interagissent avec la capside du virus, ce qui entraîne la libération d'enzymes virales.

4-La transcription inverse : Pour que le virus puisse se multiplier, l'ARN viral (simple brin) doit être converti en acide désoxyribonucléique (ADN) (double brin). Cette opération est réalisée par une enzyme virale, la transcriptase inverse, qui convertit l'ARN simple brin en ADN double brin.

5-Intégration et réplication : L'ADN viral est alors à même de pénétrer le noyau de la cellule hôte et il est intégré dans l'ADN de cette cellule par l'intégrase virale. Ce processus porte le nom d'intégration. Une fois infectée, la cellule reste infectée à vie, le matériel génétique viral étant intégré à l'ADN de cette cellule. La machinerie de la cellule CD4 hôte produit des protéines et de l'ARN viral : ceux-ci sont assemblés dans le cytoplasme de la cellule pour former de nouvelles particules virales immatures (réplication).

 **Réservoirs VIH :** La littérature scientifique regorge d'articles sur les réservoirs à VIH. Il s'agit de cellules infectées par le virus du sida, qui ont **intégré le génome viral** dans leur propre ADN. L'infection y reste latente tant que le patient reçoit un traitement antirétroviral. Mais s'il interrompt sa thérapie, l'infection « se réveille » et redevient active en moins d'une semaine. Ces réservoirs font l'objet d'importants travaux pour parvenir à les éliminer, jusqu'ici sans succès. Les recherches se sont focalisées sur un unique type de cellules réservoirs : les lymphocytes T CD4. Mais en 2019, l'équipe de Morgane Bomsel, directrice de recherche à l'institut Cochin à Paris, a découvert un autre type de réservoirs : les macrophages. Morgane Bomsel et son équipe ont mis en évidence leur rôle de réservoir à partir d'échantillons de muqueuse génitale obtenus de volontaires masculins infectés par le VIH et sous trithérapie efficace [37,38].

6-Bourgeonnement : Les particules virales immatures nouvellement formées se rassemblent à proximité de la membrane des cellules CD4, avancent par bourgeonnement à travers cette membrane, entraînant avec elles une double couche lipidique : elles sont alors prêtes à former de nouvelles particules virales.

7-Maturation : L'enzyme protéase scinde la gp160 incorporée dans la membrane cellulaire en gp41 et gp120 fonctionnelles, aboutissant ainsi à un virus mature prêt à infecter une nouvelle cellule.

❖ **Particularités de la réplication virale chez le nourrisson et l'enfant**

Au cours des phases initiales de l'infection à VIH chez l'adulte, le système immunitaire est en mesure de limiter la réplication virale. L'évolution de la charge virale chez le nourrisson infecté au cours de la période périnatale diffère de celle observée chez l'adulte infecté. Le taux d'ARN atteint des valeurs élevées ($> 100\,000$ copies/ml) à l'âge de deux mois, valeurs qui demeurent élevées pendant les douze premiers mois de vie puis diminuent progressivement les années suivantes. Cette évolution traduit probablement l'incapacité du système immunitaire immature du nourrisson à limiter la réplication virale, et éventuellement le nombre élevé de cellules susceptibles d'être infectées par le VIH.

I.1.1.4. Modes de transmission du VIH chez l'enfant

La transmission mère-enfant (TME), est l'une des voies de transmission du VIH et représente la principale voie par laquelle les populations pédiatriques contractent l'infection par le VIH-1. En l'absence de toute intervention, le risque de TME du VIH varie de 10% à 45% dans les pays en voie de développement. La transmission du VIH a lieu principalement pendant le travail et l'accouchement (Tableau I). En 2016, la prévalence du VIH chez les femmes enceintes au Cameroun était de 5,7% (Enquête sentinelle) tandis que le taux de TME du VIH à 6 semaines était de 5% (Rapport de Progrès PTME 2017, CNLS). Cependant, l'ONUSIDA estimait à 4500 le nombre de nouvelles infections à VIH chez les enfants (la plupart survenant par transmission de la mère à l'enfant) et à 12,8% le taux de la TME à 18 mois.

Tableau I: Estimation du taux absolu de transmission mère-enfant sans antirétroviraux[39]

Moment de la transmission	Taux absolu de la transmission (%)
Au cours de la grossesse	10-20
Au cours du travail et de l'accouchement	30-40
Au cours de l'allaitement entre 0 et 6 mois	25-35
Au cours de l'allaitement entre 0 et 12 mois	25-45
Sans allaitement	15-25

La transmission lors de l'allaitement prolongé peut augmenter de près de 15 % l'incidence de la TME du VIH, et demeure problématique dans les pays en développement, où il n'est pas toujours possible de recourir à l'allaitement artificiel en raison de son coût élevé, du manque d'eau potable et des normes sociétales. Là encore, le risque de transmission par cette voie, qui

croît en fonction de la durée de l'allaitement, est associé à la présence de virus libre mais également de cellules infectées dans le lait maternel.

Les femmes présentant une charge virale élevée ainsi qu'une immunodépression sévère (nombre de CD4 < 350 cellules/mm³) ont un risque accru de transmettre le VIH à leur nourrisson. De même, les femmes nouvellement infectées au cours de la grossesse ou de l'allaitement ont une probabilité beaucoup plus forte de transmettre le VIH à leur nourrisson en raison d'une charge virale très souvent élevée. Les facteurs augmentant le risque de la TME du VIH peuvent être regroupés en cinq catégories : viraux, maternels, obstétricaux, liés au fœtus et à l'enfant et liés aux modalités d'allaitement (Tableau II).

Tableau II: Facteurs influençant la transmission mère-enfant[40]

Facteurs Maternels	Facteurs Obstétricaux	Facteurs liés au Fœtus/Enfant	Modalités de l'allaitement	Facteurs Viraux
<ul style="list-style-type: none"> -CV élevée -CD4 bas -Stade avancé de l'infection à VIH (sida) -Primo infection -Malnutrition -Anémie -Présence d'IST -Paludisme -Autres infections (virales ou microbiennes) 	<ul style="list-style-type: none"> -Episiotomie -Rupture artificielle précoce des membranes -Amniocentèse - Rupture prolongée des membranes (> 4h) -Accouchement instrumental (ex par forceps ou ventouse) - Accouchement par voie basse - Travail prolongé (usage systématique du partogramme) -Manœuvre par version externe ou interne 	<ul style="list-style-type: none"> -Prématurité -Hypotrophie -Premier né (grossesse gémellaire) -Affections buccales (candidose, stomatite, ulcérations). 	<ul style="list-style-type: none"> -Allaitement maternel non protégé (par les ARV) -Allaitement prolongé dans le temps -Allaitement mixte -Lésions mammaires : mastite, fissures de mamelon, abcès du sein 	<ul style="list-style-type: none"> -Type du virus (25% pour VIH-1 et 1% VIH-2) -Présence d'un virus résistant. -Coïnfection (HVB, etc.)

Prévention de la transmission mère enfant

La prévention de la transmission mère-enfant du VIH est l'un des piliers de la riposte mondiale à l'épidémie de sida. L'OMS a récemment publié un document de stratégie soulignant son engagement à appuyer les efforts nationaux et mondiaux en faveur de l'intensification des services de PTME et de leur intégration aux programmes de santé ciblant les mères, les nouveau-nés et les enfants. Le Cameroun fait partie des 22 pays prioritaires de la PTME dont 21 se trouvent en Afrique subsaharienne. La PTME est axée sur quatre piliers :

- 1- Prévention primaire de l'infection à VIH chez les femmes en âge de procréer
- 2- Prévention des grossesses non désirées chez les femmes infectées par le VIH
- 3- Prévention de la transmission mère-enfant du VIH chez la femme enceinte
- 4- Soins et soutien aux femmes infectées par le VIH, à leur nourrisson et à leur famille

1^{er} pilier : prévention primaire de l'infection à VIH chez les femmes en âge de procréer

La majorité des femmes vues dans les services de PTME sont séronégatives au VIH. Il faut continuer à mener des actions pour aider ces femmes et leur partenaire à demeurer séronégatifs. Dans les pays où l'épidémie est généralisée, la majorité des nouvelles infections surviennent dans la population générale par transmission hétérosexuelle soit par le fait de plusieurs partenaires sexuels en parallèle, soit au sein de couples discordants stables. En Afrique, le pourcentage de couples discordants où les partenaires sont mariés ou en concubinage oscille entre 3% et 20% dans la population générale et entre 20% et 35% quand l'un des partenaires est pris en charge pour une infection à VIH. Il faut donc renforcer le dépistage et le conseil de couple ainsi que la participation des hommes dans les consultations de PTME.

Pour réduire le risque de transmission horizontale du VIH au sein des couples sérodiscordants :

- le partenaire séropositif doit être mis sous TARV

- le couple devrait éviter les rapports sexuels non protégés ou bien le partenaire non infecté devrait utiliser une prophylaxie pré-exposition si les rapports sexuels non protégés sont inévitables, et ceci, jusqu'à ce que le partenaire infecté soit en état de suppression virologique.

Il convient de prêter une attention particulière aux jeunes mères (séronégatives et séropositives), et notamment de fournir un conseil de couple. Certains programmes ont mis en place un appui supplémentaire aux jeunes mères. Le maintien des jeunes femmes en milieu scolaire est une stratégie efficace pour retarder le premier rapport sexuel et leur donner les moyens de faire des choix plus sûrs. Un changement de comportement est important afin de réduire la multiplicité des partenaires sexuels en parallèle

Les préservatifs (masculins et féminins) ainsi que d'autres fournitures doivent être disponibles et les agents de santé doivent promouvoir leur utilisation correcte et régulière.

2^{ème} pilier : prévention des grossesses non désirées chez les femmes infectées par le VIH

Dans les pays portant un lourd fardeau d'infection à VIH, une grande partie des besoins en matière de planification familiale ne sont pas également satisfaits, la couverture et l'utilisation de ces services étant insuffisantes. Un grand nombre de femmes restent donc exposées à un risque élevé de grossesses non désirées et d'infection à VIH dans ces pays, ce qui contribue à augmenter davantage le nombre d'enfants infectés par ce virus.

À mesure que les programmes de PTME se développent, un nombre croissant de femmes vivant avec le VIH dont l'infection a déjà été diagnostiquée se présentent dans les services de consultations prénatales pour une nouvelle grossesse. Si certaines de ces grossesses sont planifiées et désirées, beaucoup ne le sont pas. En Afrique, on estime que 51% à 91% des grossesses chez les femmes vivant avec le VIH ne sont pas désirées.

Les contraceptifs hormonaux sont la méthode la plus efficace de planification familiale. Ils peuvent toutefois aggraver la vulnérabilité des femmes aux IST virales et bactériennes et augmenter l'excrétion génitale du VIH chez les femmes infectées par ce virus, ce qui augmente le risque d'infection du partenaire sexuel. Par conséquent, une protection efficace contre les grossesses non désirées ainsi que contre les IST/VIH, passe par l'association d'une méthode hormonale et d'une méthode locale (double protection).

Le matériel et les fournitures, notamment pour la planification familiale, doivent être planifiés et disponibles à la fois dans les services liés au VIH et dans les services de planification familiale.

Là où la prestation de services de planification familiale n'est pas possible au point où sont dispensés les services liés au VIH, et vice versa, les services doivent se concerter pour convenir de la manière de référer les patients d'un service vers l'autre et la planifier.

3^{ème} pilier : prévention de la transmission mère-enfant du VIH chez la femme enceinte

Les programmes de PTME permettent de renforcer et d'améliorer la qualité des soins prénatals ciblés, ainsi que la qualité des soins dispensés pendant le travail, l'accouchement et en période postnatale pour toutes les femmes. L'approche des soins prénatals ciblés met l'accent sur la qualité des soins et des tests diagnostiques (y compris le conseil et le dépistage du VIH) dont il est prouvé qu'ils apportent de nombreux avantages pour la santé. L'OMS recommande un minimum de huit visites prénatales pendant la grossesse.

-Utilisation des antirétroviraux pour traiter les femmes enceintes et prévenir l'infection à VIH chez les nourrissons

Depuis 2009, l'**option B +** est le schéma thérapeutique recommandé pour toutes les femmes enceintes séropositives pour le VIH dans tout le pays. Cette approche préconise l'initiation systématique du traitement antirétroviral (TARV) chez toute femme enceinte ou allaitante séropositive quel que soit son stade clinique ou immunologique. Son bébé doit recevoir la Névirapine en dose unique quotidienne commençant dans les 72 heures qui suivent sa naissance et la continuer pendant 6 semaines (12 semaines si la mère a pris moins de 4 semaines de TARV avant l'accouchement). Cette option va permettre de :

- Prendre en charge plus de femmes, en particulier celles qui n'ont pas pu bénéficier d'un dosage de CD4 ou d'une classification clinique
- Prévenir plus d'infection chez l'enfant (surtout ceux exposés à l'allaitement prolongé)
- Prévenir la transmission de l'infection entre conjoints

Chez les nourrissons exposés au VIH et allaités, l'administration d'une prophylaxie par ARV peut à présent débiter à n'importe quel moment de l'allaitement dans les consultations pour enfants de moins de cinq ans, ce qui rend plus nécessaire encore le renforcement du conseil et du dépistage du VIH à chaque point de contact avec ce type de nourrissons. Les prestataires doivent identifier tous les nourrissons exposés, en particulier ceux dont la mère n'a pas reçu de services de PTME ou a été récemment infectée depuis la grossesse. Les tests basés sur la recherche d'anticorps (par exemple : tests rapides du VIH, titrage immuno-enzymatique ELISA (en anglais enzyme-linked immunosorbent assay) sont utiles pour déterminer le statut par rapport à l'exposition au VIH chez l'enfant âgé de moins de 18 mois et pour faire un diagnostic de certitude chez l'enfant plus âgé. Il est recommandé d'utiliser un test d'amplification de l'ADN par PCR pour établir un diagnostic de certitude chez l'enfant de moins de 18 mois. Des soins et un traitement appropriés doivent débiter dès que le statut par rapport à l'exposition au VIH ou à l'infection à VIH a été établi.

-Conseil sur l'alimentation du nourrisson

L'alimentation du nourrisson est un élément important de la PTME en raison de l'influence décisive que joue le mode d'alimentation sur la survie de l'enfant. L'allaitement par une mère vivant avec le VIH augmente le risque de transmission du VIH de 10% à 20% ; toutefois, l'absence d'allaitement accroît le risque de malnutrition, de survenue d'autres maladies infectieuses (autres que l'infection à VIH) et de décès.

Pour une mère infectée par le VIH, le mode d'alimentation de son nourrisson doit contribuer aux meilleures chances de survie sans VIH de ce nourrisson et ne pas nuire à la santé de la mère.

Avec les technologies actuellement disponibles, l'administration d'ARV à la mère tout au long de la période de l'allaitement réduit le risque de TME par l'allaitement.

L'efficacité des ARV dans la réduction de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, combinée avec les avantages connus de l'allaitement pour réduire la mortalité imputable à d'autres causes, est susceptible de donner les meilleures chances de survie sans VIH aux nourrissons nés de mère infectée par ce virus dans les pays à faible revenus.

-Pratiques d'accouchement à moindre risque et soins du post-partum immédiat

La transmission du VIH de la mère à l'enfant survient le plus souvent autour du travail et de l'accouchement. Même avec une prophylaxie par ARV, le risque de transmission augmente en cas de rupture prolongée des membranes, de procédures invasives ou de prématurité.

La césarienne programmée (avant le début du travail et avant la rupture des membranes) pourrait réduire le risque de TME. Toutefois, la césarienne n'est pas préconisée pour la PTME dans les contextes où sa faisabilité en toute sécurité n'est pas certaine. Cependant chez les femmes sous TAR, la césarienne programmée pourrait être indiquée seulement lorsque la charge virale est indétectable.

4^{ème} pilier : Soins et soutien aux femmes infectées par le VIH, à leur nourrisson et à leur famille

Les femmes infectées par le VIH, leur nourrisson et leur famille doivent être inscrits dans des programmes de prise en charge et se voir proposer un TAR et d'autres formes de soins en fonction de leurs besoins.

II.1.1.5. Diagnostic de l'infection par le VIH chez le nourrisson et l'enfant

Il existe deux types d'examens biologiques :

- Tests sérologiques ou tests indirects, visent à détecter dans le sang les anticorps produits par le système immunitaire contre les antigènes du virus : test ELISA, tests rapides et du test Western Blot
- Tests directs ou tests virologiques, reposant sur la mise en évidence du virus (détection d'un composant du virus comme l'antigène p24 ou l'ARN génomique).

❖ Tests sérologiques

Les tests sérologiques sont les tests de dépistage du VIH les plus utilisés et apportent une preuve fiable de l'infection à VIH chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 18 mois. Le dépistage d'anticorps anti-VIH est moins fiable chez les nourrissons de moins de 18 mois qui peuvent encore être porteurs d'anticorps anti-VIH spécifiques acquis de la mère in utero. Les anticorps

d'une mère séropositive pour le VIH sont éliminés de l'organisme du nourrisson pendant une durée pouvant aller jusqu'à 18 mois.

- **Test de dépistage ELISA :**

Il détecte à la fois la présence d'anticorps anti VIH dans le sang du patient en plus de l'antigène p24, spécifique au virus du SIDA. Il permet de déceler les traces de l'infection environ six semaines après la contamination, là où le test Elisa pratiqué sur les seuls anticorps exige au moins 12 semaines de présence.

Les anticorps contre le VIH-1 et le VIH-2 sont mis en évidence par un **test Elisa indirect**, puisque la technique ne détecte pas le virus lui-même, mais la réaction immunitaire qu'il a induite. Sur le fond d'un puits, des antigènes spécifiques du VIH-1 et du VIH-2 sont déposés. Si les anticorps correspondants sont présents dans le sang, ils s'y fixent. L'ajout d'un nouvel anticorps, spécifique à une région de celui déjà présent, est alors effectué. Il est pourvu d'une enzyme qui change la couleur du milieu quand on dépose son substrat. Si le patient ne présente pas les anticorps anti-VIH, alors rien ne se fixe au fond du puits. À terme, on n'observe aucun changement de couleur.

L'antigène p24 est quant à lui mis en évidence par un **test Elisa direct**. Au fond d'un puits, on retrouve un anticorps spécifique à la protéine. Une fois le sang contaminé dans le puits, p24 va s'y lier solidement. Après rinçage, on introduit un nouvel anticorps, toujours spécifique à l'antigène p24, mais à une autre région. La phase suivante consiste à apporter un troisième anticorps, là encore équipé d'une enzyme, spécifique au deuxième anticorps. L'ajout du substrat de l'enzyme dans le milieu permet de colorer le puits. Si l'antigène p24 est absent, alors toutes les étapes suivantes sont impossibles et le milieu ne change pas de couleur.

- **Tests rapides**

Ce sont des tests de détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Ce sont des tests réalisés à l'unité, à lecture visuelle subjective, de réalisation simple et donnant un résultat en moins de trente minutes. Ils sont pratiqués sur du sang total, du sérum, du plasma ou de la salive. L'échantillon est déposé sur le support du test et s'il contient des anticorps anti-VIH-1 et/ou anti-VIH-2, ceux-ci vont se fixer aux antigènes VIH-1/2 présents sur le support (antigènes recombinants du VIH-1, du VIH-2 et du VIH-1 du groupe O et d'un peptide de synthèse du VIH-2). C'est ce complexe antigène-anticorps qui sera révélé par l'apparition d'une bande (ou d'un point) coloré(e) sur le test ; une autre bande (ou point) correspondant à la réaction contrôle, permettant de s'assurer que le test n'est pas défectueux et a été bien réalisé, devra également être positif.

Ces tests peuvent être négatifs en cas d'infection récente ou d'utilisation chez des personnes sous traitement ARV.

Le taux de faux positifs est estimé entre 1 et 5 % et rend indispensable l'utilisation d'un second test de dépistage (test ELISA).

- **Test western blot :**

Le Western Blot est un test de confirmation réalisé après la découverte d'une sérologie ELISA positive. Il permet de mettre en évidence les différents anticorps dirigés contre les différentes protéines du VIH. Le Western Blot VIH-1 est considéré comme positif quand le sérum du sujet contient des anticorps contre au moins deux bandes d'enveloppe parmi les suivantes (gp160, gp120, gp41) et une autre bande correspondant à une réactivité contre une protéine gag ou pol.

- ❖ **Tests virologiques**

- **Tests d'amplification de l'ARN/ADN du VIH par PCR**

Les tests d'amplification de l'ARN du VIH par PCR permettent de détecter l'ARN viral dans le plasma et d'autres liquides corporels en utilisant différentes méthodes.

Les tests d'amplification de l'ARN ont une meilleure sensibilité que les tests d'amplification de l'ADN pour la détection d'une infection précoce (au cours des deux premiers mois de vie).

Les tests de quantification de l'ARN (tests de la charge virale) servent à suivre la réponse au TAR et à faire le diagnostic d'échec thérapeutique. La charge virale est l'indicateur le plus sensible de l'échec thérapeutique, mais sa réalisation coûte cher. Les techniques de quantification permettent d'amplifier les différents groupes de VIH-1. En revanche, très peu de techniques commercialisées amplifient spécifiquement le VIH-2.

Dans les pays à ressources limitées, le nombre restreint de laboratoires spécialisés aptes à pratiquer ces tests de biologie moléculaire a conduit au développement d'approches alternatives pour permettre l'accès plus large à la CV :

-Sang séché sur buvard ou dried blot spot (DBS) : Le sang total est déposé directement sur un buvard, séché à l'air libre puis conservé au froid (-20°C), Après préparation simple pour fixer le prélèvement, la CV peut être quantifiée avec des kits commerciaux comme NucliSENS EasyQ. HIV-1 v. 2.0, Abbott m2000rt Real Time™ HIV-1 assay et Generic HIV Charge virale®. Le seuil de détection reste cependant assez élevé, environ 800-1 500 copies/mL.

II.1.2. Généralités sur l'enfance

II.1.2.1. Classification des tranches d'âge pédiatrique[41,42]

La population pédiatrique regroupe les enfants et les adolescents de leur naissance jusqu'à leurs 18 ans. Les médicaments vendus pour les adultes ne peuvent pas être utilisés chez l'enfant ou l'adolescent sans modifications de dose, de durée, etc. Le fonctionnement du corps humain

diffère selon l'âge : nouveau-né, enfant de 5 ans, adolescent de 14 ans ou adulte ne peuvent être traités de la même manière. Cela s'explique par les changements physiologiques qui ont lieu lors de la croissance. C'est pourquoi, il est nécessaire de définir des classes d'âge (Tableau III). Elles permettent aux médecins d'ajuster la prise en charge et aux chercheurs d'adapter le développement de nouveaux médicaments en fonction de l'âge des enfants et des adolescents. Elles sont définies au niveau mondial.

Tableau III: Classes d'âge pédiatrique[42]

Population pédiatrique	Tranches d'âge
Nouveaux nés	0 – 28 jours
Nourrissons	28 jours – 24 mois
Enfant	2ans – 10ans
Adolescent	10ans – 18ans

II.1.2.2.Développement de l'enfance[15,43]

L'enfance, qui couvre la période prénatale et les dix premières années de vie, est la période de l'existence au cours de laquelle l'être humain se développe le plus rapidement. On entend par développement de l'enfance, les processus de croissance et d'apprentissage qui se déroulent au cours des premières années de la vie. L'enfant passe par une série de changements, acquiert des aptitudes à la pensée et au raisonnement complexes, communique de plus en plus clairement, se déplace plus librement, et apprend à se comporter dans le contexte social et à maîtriser ses émotions. Les enfants qui grandissent dans un milieu sain ont plus de chances de réaliser leur plein potentiel développemental et d'atteindre un niveau optimal de développement physique, cognitif, langagier et socio-affectif. Durant les premiers mois et les premières années de vie, la taille du cerveau s'accroît considérablement et il s'établit des connexions qui façonneront l'activité intellectuelle, les réactions affectives et les comportements de l'enfant puis de l'adulte.

À mesure que l'enfant grandit, son cerveau s'accroît en taille et en complexité à mesure que les cellules cérébrales se multiplient et s'interconnectent. Ces connexions neurales constituent l'architecture cérébrale qui permet à l'enfant de comprendre les mots et établissent la base de l'amélioration de l'apprentissage, des comportements et de la santé. Bien que tous les enfants se développent à leur propre rythme pour acquérir des aptitudes de plus en plus complexes, ils passent tous par une séquence identifiable de croissance et de changement physiques, cognitifs, langagiers et socio-affectifs. Ils apprennent par la pratique et appliquent leurs nouvelles aptitudes par le jeu et par leurs interactions avec les adultes et les autres enfants. De nombreux

facteurs influent sur le développement de l'enfant : facteurs héréditaires, familiaux et communautaires. Les premières expériences des enfants se répercutent sur eux dans l'immédiat et dans l'avenir. Il faut que les besoins fondamentaux des enfants soient satisfaits, qu'ils se sentent en sécurité et qu'ils aient conscience de la valeur que leur accorde leur entourage pour qu'ils puissent se développer et apprendre. Les expériences, tout particulièrement les premières expériences positives, peuvent influencer sur le « câblage » du cerveau et les connexions qui s'y établissent.

II.1.2.3.Effets du VIH sur la croissance de l'enfant [40,43]

Outre les effets directs que peut avoir le VIH sur l'enfant infecté, la présence d'un parent infecté peut aussi dégrader la qualité de l'environnement et réduire l'aptitude de celui-ci à répondre efficacement aux besoins de l'enfant. Les familles infectées ou affectées par le VIH et le sida sont plus susceptibles de connaître la pauvreté du fait de l'incapacité due à la maladie d'exercer des activités rémunérées et de l'augmentation des dépenses de santé. La réduction des revenus peut limiter la capacité des parents à trouver des ressources pour répondre aux besoins de l'enfant.

Dans les familles où un parent, un autre adulte ou un enfant sont malades et exige une attention particulière, il est plus difficile pour les dispensateurs de soins d'accorder leur attention aux enfants en bas âge et de leur apporter les soins dont ils ont besoin. Le VIH peut donner lieu à un isolement social de la famille qui se répercute sur le bien-être de l'enfant. Tous ces événements adverses peuvent induire des retards dans le développement physique, cognitif, langagier et socio-affectif de l'enfant.

- Impact du VIH sur le développement physique :

L'infection par le VIH est liée à une probabilité accrue de maladie, ce qui peut aussi avoir des effets négatifs sur le statut nutritionnel et le développement de l'enfant. En outre, les femmes infectées par le virus sont à risque accru d'accoucher prématurément ou de mettre au monde un enfant d'un faible poids à la naissance. La prématurité et l'insuffisance pondérale à la naissance sont liées dans le long terme à plusieurs conséquences pour la santé et le développement et notamment à des retards du développement cognitif et physique de l'enfant.

- Impact du VIH sur le développement socio-affectif :

Le VIH est source de difficultés pour les jeunes enfants, tant pour ceux qui sont infectés par le virus que pour ceux qui vivent dans un milieu familial affecté par le virus. Les mères infectées par le VIH et plus particulièrement celles qui présentent des symptômes liés au sida sont moins

susceptibles de s'attacher à leur enfant et de tisser des liens avec lui, ce qui peut porter atteinte au sentiment de sécurité et au développement affectif de celui-ci.

Les enfants infectés ou affectés par le VIH et le sida peuvent également subir certains retards en matière de développement social en raison du potentiel de stigmatisation, de discrimination et d'isolement social.

II.1.3. Traitement antirétroviral et résistance

II.1.3.1. Les classes d'ARV

Les antirétroviraux (ARV) sont des molécules chimiques qui vont empêcher le déroulement du cycle de réplication du VIH en inhibant les enzymes qui activent une ou plusieurs étapes du cycle ce qui conduit à l'arrêt de la production de nouveaux virus. Le développement des médicaments ARV a connu un développement spectaculaire depuis plus de 30 ans. La nécessité d'un traitement à vie, sans interruption puisque le VIH ne peut être éradiqué à l'orienter, la recherche médicamenteuse vers la mise au point de médicaments à longue durée d'action, permettant des prises espacées de plusieurs semaines voire plusieurs mois par voie injectable. Il existe actuellement 8 classes de médicaments et plus de 20 médicaments ont été développés au cours du temps.

II.1.3.1.a. Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

En 1986, la zidovudine (ZDV) a été le premier ARV à démontrer un bénéfice clinique, seul critère d'évaluation à l'époque. La charge virale plasmatique ne deviendra le marqueur d'évaluation des ARV que dix ans plus tard. Jusqu'en 1996, les INTI ont été les seuls ARV disponibles : didanosine (ddI), stavudine (d4T), didéoxycytidine (ddC) et lamivudine (3TC). Au début des années 2000, sont mis sur le marché abacavir (ABC), emtricitabine (FTC) et ténofovir disoproxil fumarate (TDF), permettant l'abandon progressif des INTI les plus toxiques (ddI, d4T et ddC), puis en 2016 le ténofovir alafénamide (TAF).

Cette classe de médicaments, la plus ancienne dans l'arsenal thérapeutique, reste le socle de toutes les trithérapies d'ARV.

Les INTI sont des molécules de petite masse molaire (<300 g/mol), ce qui permet qu'ils soient aisément co-formulés. Dérivés des nucléosides naturels, ils bloquent l'enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral, avant son intégration dans le génome de la cellule infectée. Ces composés sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2.

Si le virus se réplique en présence de médicament, il va induire de la résistance contre ces molécules. Cette capacité de générer de la résistance dépend de chaque médicament et de

chaque classe. On parle de barrière génétique à la résistance. Plus elle est faible, plus grand sera le risque de survenue de la résistance.

Au sein de la classe des INTI, la barrière génétique à la résistance est assez élevée pour TDF ou TAF, faible pour 3TC, intermédiaire pour les autres.

L'**abacavir (ABC)** est bien toléré ; cependant, il ne doit pas être utilisé chez les patients porteur du marqueur génétique HLA B57-01, compte tenu d'un risque d'hypersensibilité grave avec survenue, dans les 6 premières semaines, de fièvre et d'éruption cutanée.

La **lamivudine (3TC)** et l'**emtricitabine (FTC)**, deux molécules « cousines », ont un excellent profil de tolérance qui en fait des partenaires de choix.

Les **ténofovir (TDF ou TAF)** sont de loin les INTI les plus utilisés, combinés à 3TC ou FTC. Leur tolérance clinique est bonne. Cependant, dans de rares cas (moins de 2%), le TDF peut endommager la fonction rénale (il faut surveiller la créatinine dans le sang).

II.1.3.1.b. Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Les INNTI restent l'une des quatre classes majeures de l'arsenal thérapeutique dans l'infection à VIH. Ils ne sont pas actifs sur VIH-2. Il s'agit, par ordre d'ancienneté d'apparition dans l'arsenal thérapeutique, de la **névirapine (NVP)**, l'**efavirenz (EFV)**, la **rilpivirine (RPV)**, l'**étravirine (ETV)** et la **doravirine (DOR)**. La rilpivirine existe sous forme injectable administrée en intramusculaire tous les 2 mois.

Tous les INNTI, sauf la doravirine, induisent des interactions médicamenteuses, c'est-à-dire qu'administrés en même temps que d'autres médicaments : leur concentration sanguine peut augmenter et exposer alors à un risque de toxicité ou bien eux-mêmes peuvent diminuer les concentrations des médicaments associés et donc en réduire l'efficacité.

Leurs effets secondaires sont liés à une hypersensibilité, rare, qui apparaît précocement (premières semaines du traitement) et qui doit conduire à leur interruption. D'autres effets concernent des troubles de la sphère neuropsychique : troubles du sommeil, rêves anormaux, troubles de l'humeur, dépression. En revanche, ils n'entraînent pas d'effets délétères rénaux, lipidiques et métaboliques ni une modification du poids, et sont adaptés à la prise au long cours. La barrière génétique des INNTI est faible à l'exception d'étravirine ou doravirine, les plus récemment développés.

II.1.3.1.c Inhibiteurs de protéase (IP)

En 1996, l'arrivée de la classe des inhibiteurs de la protéase du VIH, puissants et actifs sur les virus résistants aux INTI, a marqué le début de l'ère des Highly Active Antiretroviral Therapies (HAART) et a révolutionné la thérapie. En 2022, cette classe d'ARV occupe toujours une place importante même si elle n'occupe plus le devant de la scène thérapeutique. Les IP bloquent la

phase tardive de la maturation virale : la protéase ne pouvant plus cliver les précurseurs, les nouveaux virus seront donc immatures et non infectieux. Ils sont actifs sur les VIH-1 et 2.

Les IP gardent l'immense avantage d'une barrière génétique à la résistance très élevée avec la persistance d'une activité durable. Leur chef de file, le darunavir (DRV) est très précieux en cas d'échec des premières lignes de traitement ou en cas de résistances multiples.

Les concentrations sanguines des IP sont très variables. Aussi, pour permettre une plus grande stabilité des concentrations et minimiser les prises quotidiennes, les IP nécessitent d'être pharmacologiquement renforcés (boostés), soit par le ritonavir, soit par le cobicistat. Ils induisent des interactions avec de nombreux médicaments, dont certains ARV. Il est important de vérifier les interactions potentielles avec les IP.

Les IP les plus anciens tels que indinavir, saquinavir, nelfinavir ne sont plus utilisés. Lopinavir/ritonavir (LPV/r), longtemps chef de file des IP car plus efficace et mieux toléré que les premières générations, est moins utilisé actuellement, sauf dans les pays du Sud où il est parfois plus facilement disponible que le darunavir.

Les IP peuvent occasionner des troubles digestifs (diarrhées, embarras gastrique), une augmentation du cholestérol et des triglycérides, un subictère (jaunisse).

Les IP ont tous une barrière génétique à la résistance élevée.

II.1.3.1.d. Les inhibiteurs de l'intégrase (INI)

Le développement des inhibiteurs de l'intégrase du VIH (INI), une classe nouvelle d'ARV avec un mécanisme d'action innovant, l'inhibition de l'intégration du VIH dans le noyau de la cellule infectée, débuté à la fin des années 1990 avec le raltégravir commercialisé en 2007, a permis de franchir une étape majeure dans la thérapeutique. Les INI ont fait leur entrée dans toutes les recommandations mondiales, de l'initiation aux lignes ultérieures.

Il existe cinq médicaments actifs sur VIH-1 et VIH-2, par voie orale ou injectable (Long Acting en intramusculaire) : **raltégravir (RAL)**, **elvitégravir (EVG)**, **dolutégravir (DTG)**, **bictégravir (BIC)**, **cabotégravir (CAB)**.

Les INI entraînent une décroissance rapide de la charge virale plasmatique, conduisant plus rapidement à son indétectabilité que les INNTI ou les IP. Ils n'entraînent pas d'interactions majeures ni avec les autres ARV ni avec les médicaments associés.

Les INI de première génération (RAL et EVG) ont une faible barrière génétique à la résistance. Les molécules de deuxième génération comme DTG ou BIC ont une barrière génétique élevée à la résistance. La barrière génétique à la résistance de CAB semble intermédiaire entre celles des INI de première et de deuxième génération.

Les INI sont bien tolérés avec peu (moins de 5%) d'effets secondaires nécessitant leur interruption. Des troubles neuropsychiques sont possibles : insomnie, cauchemars, troubles de la concentration, vertiges, maux de tête. Des prises de poids parfois notables (entre 5 et 10 kg) ont été observées sous INI, en particulier avec DTG et BIC, moins avec RAL et peu avec EVG chez des patients en initiation de traitement. Ce phénomène est moins net chez des patients contrôlés virologiquement chez lesquels est introduit l'INI. Initialement impliqué dans des anomalies fœtales neurologiques chez les femmes enceintes, le DTG n'est maintenant plus contre-indiqué chez la femme enceinte compte tenu d'un ratio bénéfice /risque important.

II.1.3.1.e. Inhibiteurs d'entrée

Les inhibiteurs de l'entrée du VIH dans les cellules cibles humaines se répartissent en plusieurs classes de molécules, chacune ayant un mécanisme de blocage spécifique d'une étape des différentes interactions entre constituants de l'enveloppe virale et de la surface cellulaire. Ce processus d'entrée complexe peut être divisé en trois étapes :

- attachement de la protéine d'enveloppe gp120 du VIH-1 au récepteur CD4 de la cellule cible
- liaison de la gp120 à un corécepteur CCR5 ou CXCR4
- ancrage du peptide de fusion de la protéine d'enveloppe gp41 du VIH-1 dans la membrane cellulaire et repliement de la gp41, aboutissant à la fusion des membranes virales et cellulaire

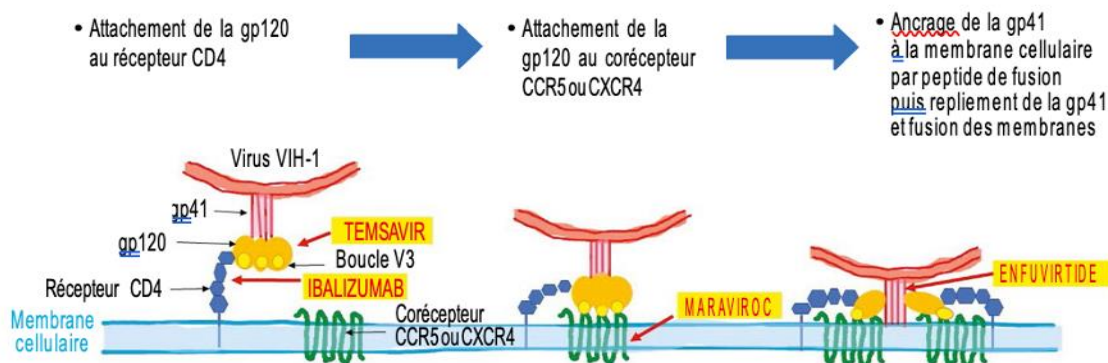


Figure 5: Etapes d'entrée du VIH et cible des inhibiteurs d'entrée[44]

➤ Enfuvirtide(T-20)

L'enfuvirtide est un peptide synthétique qui se fixe à la gp41, bloquant ainsi la fusion du VIH à la membrane du lymphocyte (**inhibiteur de fusion**). ENF est administré par injection sous-cutanée, à raison de deux injections par jour. Sa puissance est de 1,5 à 2 log10 copies/ml. Si la tolérance générale d'ENF est bonne, la nécessité d'injections biquotidiennes a conduit à réserver ce médicament en association chez des patients en multi-échec en situation d'attente de nouvelles molécules ou en cas de besoin d'un traitement par voie injectable.

➤ Maraviroc

C'est un **inhibiteur du corécepteur CCR5**. Il n'est actif que sur les souches de VIH dont le récepteur est le CCR5. Ce test de tropisme se fait sur l'ARN ou sur l'ADN VIH. La puissance antivirale de MVC est d'environ 1.5 log10. Il s'administre par voie orale et est bien toléré.

➤ **Fostemsavir**

Récemment commercialisé, le fostemsavir agit au niveau de la gp120, glycoprotéine d'enveloppe du virus, et bloque la fixation du VIH sur le récepteur CD4, empêchant ainsi son entrée du VIH dans la cellule. Sa puissance antivirale est d'environ 1 log10. Il s'administre par voie orale. Son indication est réservée aux patients ayant une infection VIH-1 multi-résistante sans option de suppression virologique avec les traitements ARV courants.

➤ **Ibalizumab**

Ibalizumab est un anticorps monoclonal, indiqué en association avec d'autres ARV chez des patients en échec du fait d'une multi-résistance. Il empêche la fusion et l'entrée du VIH dans la cellule CD4.

Il s'administre par voie intraveineuse avec une dose de charge initiale (2 g) puis une perfusion toutes les 2 semaines (800 mg). Sa puissance est de 0,5 à 1,7 log10 copies/ml. Sa voie d'administration et son coût limitent son utilisation. La figure 6 ci-dessous illustre l'évolution des thérapies antirétrovirales au fil du temps.

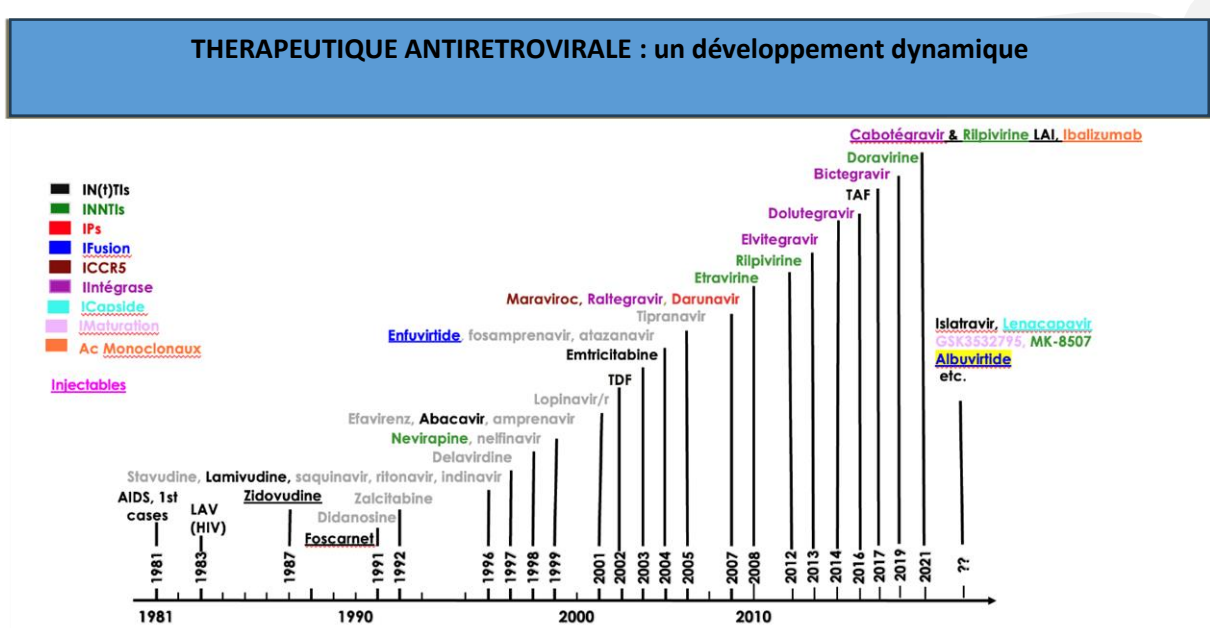


Figure 6: Evolution des thérapies antirétrovirales dans le temps[45]

II.1.3.2. Protocoles ARV au Cameroun

La stratégie « Traitement pour tous » recommande de proposer de façon systématique le TARV à tout patient diagnostiqué VIH+ (adulte, adolescent et enfants) indépendamment du stade

clinique OMS ou du taux de CD4. Cependant, la priorité pour l'initiation du TAR doit être accordée :

- Aux enfants de moins de 2 ans indépendamment de leur stade clinique OMS et du nombre de CD4 en raison du risque plus élevé de décès
- Aux enfants de 2 à 5 ans qui présentent une maladie avancée (stade clinique OMS 3 et 4) ou un nombre de CD4 inférieur ou égal à 750/mm³(ou inférieur à 25%)
- Aux enfants âgés de plus de 5 ans avec un nombre de CD4 inférieur ou égal à 350/mm³

II.1.3.2.a. Traitement de première ligne

L'utilisation de schémas thérapeutiques simplifiés, moins toxiques et plus pratiques sous forme d'associations à dose fixe est recommandée pour les TARV de première intention.

Tableau IV: Protocole ARV de première ligne au Cameroun

Populations	Traitement préférentiel	Traitement alternatif	Situations spéciales
Adultes et adolescents (Sexe masculin) > 30 kg (> 10 ans)	TDF/3TC/DTG	TDF/3TC+EFV400 TDF/3TC/EFV600	AZT/3TC + EFV600
< 30 kg (de 6 à 9 ans)	ABC/3TC + DTG	ABC/3TC + EFV	TDF/3TC + LPV/r
Entre 20 et 30 kg (de 3 à 6 ans)	ABC/3TC + DTG	ABC/3TC + EFV	AZT/3TC + LPV/r
<20 kg (< 3 ans)	ABC/3TC + LPV/r ABC/3TC + DTG*	AZT/3TC + LPV/r	

En raison d'évidences limitées sur l'effet à long terme du DTG chez les enfants et les adultes, la surveillance active de la toxicité est impérative.

Doubler la dose de DTG chez l'enfant en cas de co-infection TB/VIH.

II.1.3.2.b. Traitement de deuxième ligne

Le protocole de seconde ligne, consiste à utiliser une nouvelle classe thérapeutique d'IP potentialisé par le ritonavir ajouté à l'AZT/3TC si le TDF est utilisé en 1ère intention ou le TDF/3TC si l'AZT est utilisée en 1ère ligne (Tableau V).

Tableau V: Protocoles pédiatriques d'ARV au Cameroun

Populations	1ère ligne	2ème ligne
< 20 kg (< 3 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • ABC /3TC + LPV/r • ABC/3TC + DTG* 	<ul style="list-style-type: none"> • AZT/3TC + LPV/r
Entre 20 et 30 kg (3 à 9 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • ABC (AZT)/3TC + DTG • ABC (AZT)/3TC + EFV 	<ul style="list-style-type: none"> • AZT (ABC)/3TC + ATV/r (LPV/r)
>30 kg (10 à 19 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/3TC/DTG ou • TDF/3TC/EFV 	<ul style="list-style-type: none"> • ABC (AZT)/3TC + ATV/r (LPV/r)
Adultes		

II.1.3.2.c. Traitement de troisième ligne

A l'heure actuelle, le nombre de personnes nécessitant la troisième ligne de TARV au Cameroun est de plus en plus croissante. La gestion des cas d'échec du traitement de 2e ou 3e ligne seront guidés par le profil de résistance (génotypage). Cependant, les protocoles de 3e ligne doivent comprendre de nouveaux ARV avec activité VIH prouvée : IP de 2ème génération (DRV/r), INI (RAL ou DTG).

Le choix thérapeutique tiendra compte du niveau de la charge virale et des molécules sensibles. Ces cas devront être pris en charge dans des CTA de référence avec expertise avérée.

II.1.3.3. Surveillance d'un TARV

Le changement de régime thérapeutique est indiqué en cas d'effets indésirables graves ou de toxicité majeure au TARV ou en cas d'échec thérapeutique.

L'échec thérapeutique peut-être clinique, immunologique et/ou virologique. La mesure de la charge virale, si celle-ci est disponible, permet de confirmer l'échec thérapeutique (persistance d'une charge virale > 1000 copies/ml après 6 mois de TARV bien conduit). En l'absence de la charge virale, nous pouvons utiliser les critères immunologiques par la mesure des CD4 pour confirmer l'échec thérapeutique.

Une élévation de la charge virale sous TARV impose (avant d'envisager le changement de molécules pour échec thérapeutique) d'éliminer d'abord les causes d'ascension transitoire de la CV : mauvaise observance (arrêt thérapeutique temporaire), infection intercurrente, vaccination, grossesse.

- **Échec clinique** : Événement clinique nouveau ou récurrent indiquant une immunodéficience sévère après 6 mois de traitement efficace
- **Échec immunologique** : Numération des CD4 égale ou inférieure à 250 cellules/mm³ suivant un échec clinique ou persistance d'une numération de CD4 inférieure à 100

cellules/mm3 chez les adultes et les adolescents et persistance d'une numération de CD4 inférieure à 100 cellules/mm3 chez les enfants âgés de moins de 5 ans

- **Échec virologique** : Charge virale > 1000 copies/ml déterminée par 2 mesures consécutives à 3 mois d'intervalle, avec un soutien à l'observance à l'issue du premier test virologique, 6 mois au moins après le démarrage d'un traitement (bien conduit et bien observé).

Une mesure systématique de la charge virale doit être effectuée à 6 et 12 mois après le démarrage du TARV, puis tous les 12 mois si le patient est stable

Indicateurs d'alerte précoce de résistance au VIH

Au Cameroun, quatre indicateurs ont été retenus comme étant les plus importants et les moins difficiles à collecter en routine dans les UPEC :

- les pratiques de prescription des ARV dans les sites de prise en charge : c'est le pourcentage parmi les patients débutant le TARV sur le site au cours d'une période sélectionnée, de ceux auxquels il a été initialement prescrit un schéma de TARV de première ligne appropriée
- la proportion de perdus de vue au cours de la première année de traitement ARV
- la proportion de patients sous régime thérapeutique de première ligne 12 mois après le début du traitement ARV
- la régularité de l'approvisionnement des sites en ARV pendant une année de traitement

II.1.3.4. Résistance au TARV

L'utilisation à grande échelle des HAART a permis d'améliorer la survie des personnes infectées en diminuant la réplication virale et en freinant l'émergence de souches résistantes contrairement aux mono- ou aux bithérapies dont l'impact sur l'émergence rapide de mutations de résistance compromet l'efficacité ultérieure des HAART. Plusieurs facteurs liés à la réplication du VIH contribuent largement à l'émergence rapide et généralisée de la résistance observée chez cet organisme. Premièrement, l'enzyme transcriptase inverse (RT) du VIH est sujette à des erreurs lors de la copie de l'ARN viral dans l'ADN (l'enzyme est quelque peu non sélective pendant le processus de copie). Selon certaines estimations, la RT du VIH commet une erreur dans chaque génome du VIH par cycle de réplication[46]. Bien que la plupart de ces erreurs soient des substitutions de bases, d'autres mutations telles que des insertions ou des duplications peuvent également se produire. Certaines de ces mutations permettent au virus de se répliquer même si des médicaments antirétroviraux sont utilisés. On appelle **résistance**

médicamenteuse cette capacité de se répliquer en présence de médicaments antirétroviraux. Deuxièmement, le VIH a un taux de réplication exceptionnellement élevé. Plusieurs milliards de nouvelles particules virales peuvent être produites chaque jour chez le patient non traité. Ce taux de réplication élevé, associé au taux d'erreur élevé de la RT, signifie que les patients infectés par le VIH peuvent avoir plusieurs variantes du virus présentes dans leur organisme. D'autres facteurs pouvant contribuer au développement d'une résistance aux médicaments du VIH comprennent une mauvaise observance du patient, des taux sanguins d'agents antirétroviraux sous-thérapeutiques et un choix inapproprié d'agent(s) antirétroviral(s).

La pharmacorésistance est dite soit primaire, soit secondaire. Elle est qualifiée de secondaire lorsqu'elle se développe chez les personnes qui reçoivent déjà un traitement. Elle est considérée comme primaire si elle est observée dans les cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH qui n'ont jamais reçu de traitement ; on présume qu'elle est alors due à la transmission d'un variant pharmacorésistant du VIH-1.

La résistance à un médicament peut entraîner une **résistance croisée** aux autres médicaments de la même classe, même chez des patients ne les ayant jamais pris auparavant. (Par exemple, la résistance croisée est très courante dans la classe des analogues non nucléosidiques ; ainsi, si un virus est résistant à la névirapine, il le sera sans doute aussi à l'éfavirenz, et l'inverse.)

II.1.3.4.a. Résistance aux INTI

Les INTI agissent après avoir été transformés dans la cellule en composés triphosphorylés par des kinases cellulaires. Les analogues nucléosidiques tels que la zidovudine (azidothymidine, AZT) sont constitués d'une base (thymidine dans le cas de l'AZT) attachée à un sucre ribose dans lequel l'hydroxyle 3' normal a été remplacé par un groupe azido. La présence du 3' OH est nécessaire à l'allongement de la chaîne d'ADN en croissance. Le remplacement du OH en position 3' empêche la formation de liaisons avec ce nucléoside. L'incorporation d'AZT dans la chaîne d'ADN en croissance à la place du nucléoside normal conduit à une terminaison de chaîne qui arrête la polymérisation de la molécule d'ADN en croissance.

Deux mécanismes différents sont impliqués dans la résistance aux inhibiteurs nucléosiques et nucléotidiques :

- L'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé est conférée par les mutations appelées TAM (thymidine analog mutations). Elles sont sélectionnées séquentiellement par les analogues de la thymidine, zidovudine et stavudine, et comprennent : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E. Ces mutations favorisent l'accès de l'ATP au site de

polymérisation qui réagit avec l'analogue nucléosidique en le détachant de la chaîne d'ADN viral en formation ainsi que l'augmentation de l'élimination des INTI.

-La diminution d'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels et reprise de l'élongation de la chaîne d'ADN.

Bien que les mutations des analogues de la thymidine affectent principalement l'AZT et la stavudine, un certain nombre d'autres mutations ont également été observées pour d'autres analogues. Plusieurs de ces mutations peuvent conférer une résistance significative à de nombreux ou à tous les analogues nucléosidiques. Des niveaux élevés de résistance à l'analogue de la cytosine, lamivudine, ont été observés avec la mutation M184V, tandis qu'un niveau élevé de résistance à l'analogue de la guanosine, l'abacavir, semble nécessiter au moins 2 ou 3 mutations concomitantes (par exemple, M184V, L74V).

II.1.3.4.b. Résistance aux INNTI

Les effets secondaires des INNTI sont généralement moindres que ceux des analogues nucléosidiques ; cependant, le principal inconvénient de ces agents est le développement rapide d'une résistance. En conséquence, les INNTI ne sont jamais utilisés en monothérapie contre l'infection par le VIH. Étant donné que tous les INNTI se lient essentiellement à la même région de RT, les mutations dans cette zone affecteront dans une certaine mesure la liaison de tous les agents de cette classe. Cela peut expliquer en partie les taux élevés de résistance croisée du VIH au sein de cette classe d'agents. Ce sont typiquement des molécules dont la barrière génétique est basse puisqu'une seule mutation leur confère une résistance élevée. Certains INNTI de deuxième génération (Etravirine) semblent actifs sur certains profils de mutations de résistance aux INNTI de première génération.

II.1.3.4.c. Résistance aux IP

Les particules de VIH nouvellement assemblées ne sont pleinement fonctionnelles ou infectieuses qu'après avoir subi une « maturation » finale. Cette maturation implique le clivage des précurseurs des protéines virales par les enzymes protéases du VIH. Ces enzymes sont codées par le VIH et constituent une cible unique et attrayante pour prévenir la maturation du VIH. Les inhibiteurs de protéase sont conçus pour s'adapter et se lier au site catalytique de l'enzyme avec une affinité élevée et bloquer ainsi son activité. L'inhibition des enzymes protéases du VIH permet toujours aux particules virales d'être formées et libérées des cellules hôtes ; cependant, les particules libérées sont immatures et non infectieuses. Le remplacement des acides aminés clés au sein de l'enzyme protéase peut modifier de manière significative l'affinité de l'enzyme pour la liaison aux inhibiteurs de protéase.

II.1.3.4.d Résistance aux INI

Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 bloquent l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN chromosomique de la cellule et donc la réplication virale. Après une première classe (Raltégravir et Elvitégravir) caractérisée par une barrière génétique relativement faible et un degré élevé de résistance croisée, on assiste au développement et à la mise sur le marché de nouveaux inhibiteurs dits de « deuxième génération » visant à conserver une efficacité vis-à-vis des variants résistants au RAL / EVG. Le profil de résistance au DTG est actuellement de mieux en mieux étudié avec un maintien de son activité in vitro sur la plupart des variants résistantes aux INI de première génération présentant une seule mutation. La mutation sélectionnée de novo par le DTG est la mutation 263K, rarement trouvée chez les patients en échec de première ligne, sous trithérapie.

II.1.4. Etapes du génotypage du VIH

Il existe 2 types de tests pour évaluer les résistances aux ARV :

- les tests phénotypiques : Les tests phénotypiques mesurent in vitro les concentrations de la drogue inhibant 50% ou 90% de la réplication virale (CI50, et CI90). Ces techniques restent complexes, fastidieuses et coûteuses pour de la routine et nécessitent une infrastructure adéquate.
- les tests génotypiques : Ce sont des techniques permettant d'identifier diverses mutations présentes dans les gènes d'intérêt par séquençage. Après amplification du matériel génétique cible par PCR, le séquençage permet de cartographier la région qui nous intéresse afin d'y découvrir les mutations connues. La méthode de référence pour le séquençage du VIH, est la méthode Sanger. Cette technique permet de détecter la population virale majoritaire, ce qui veut dire qu'une mutation doit être présente au minimum à 20% et représente donc l'une des limites de la technique. En comparaison, les nouvelles techniques de séquençages permettraient d'atteindre une profondeur de l'ordre de 0,1-1% (ultradeep sequencing). On peut donc arriver à détecter les populations virales minoritaires. La réalisation et l'interprétation du test nécessite une charge virale supérieure ou égale à 1000 copies/ml dans le plasma. En pratique clinique, il est plus simple de réaliser des tests génotypiques.

II.2. Etat actuel des connaissances sur le sujet

- En République Démocratique du Congo, dans une étude publiée en 2022 par *Buju et al* portant sur les facteurs prédictifs de non suppression virale chez les enfants vivant avec le VIH sous DTG, environ trois patients sur quatre (72,8%) avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml après six à douze mois de traitement. La probabilité de non-suppression est restée significativement plus élevée parmi ceux qui étaient à des stades avancés de la maladie, ceux ayant une créatinine sérique anormale et ceux ayant une virémie du VIH de base élevée (supérieure à 1 000 copies/ml) ; Tous âgés de 18 ans et plus [14].
- Dans une étude publiée en 2021 par *Nabukeera et al* sur les facteurs de non suppression virale chez les enfants (0-14ans) sous TARV en Ouganda, le taux de non suppression virale était de 23% et les facteurs associés à la non suppression virale étaient le stade clinique OMS 4 et la présence d'effets secondaires du TARV[47].
- Une étude de *Devendra et al* sur la suppression virale chez les enfants et les adolescents vivant avec le VIH 2 ans après la transition publiée en 2024 montrait un taux de suppression virale de 90,6% environ 24 mois après la transition d'un protocole à base d'INNTI vers un protocole à base de DTG dans une cohorte d'enfants de 0 à 18 ans en Afrique du Sud [48].
- Dans une étude de *Sy et al* au Mali en 2024, sur l'impact de l'intégration du dolutégravir chez les personnes sous TARV dans le district de Gao, l'utilisation du DTG en première ligne thérapeutique était associée à l'augmentation du taux de CD4[49].
- Dans une revue de *Joep et al* sur la Résistance au DTG dans le programme national de traitement du VIH du Malawi publiée en 2022, 08 mutations de résistance au DTG avait été identifiées sur 27 échantillons séquencés ; tous atteints du sous type C du VIH, âgés de 15 à 46 ans et sous régime de première ou de deuxième intention[50].
- Au Cameroun, dans une étude de *Fokam et al* sur la suppression virale à l'ère de la transition vers un traitement à base de dolutégravir au Cameroun publiée en 2023, la suppression virale sous TLD était de 73,2 % (60/82) chez les enfants, 80,4 % (111/138) chez les adolescents à 92,3 % (6364/6897) chez les adultes. La suppression virale était associée à l'âge adulte, au sexe féminin, aux régimes TLD et une durée de TARV supérieure à 24 mois [12].

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

III.1. Type d'étude

Nous avons mené une étude transversale analytique et rétrospective chez les enfants (0-9ans) vivant avec le VIH sous TARV dans quatre (04) formations sanitaires de la région du Centre sur une période de dix (10ans).

III.2. Sites d'étude

L'étude s'est déroulée au Centre International de Référence Chantal Biya pour la recherche sur le VIH/SIDA dans le cadre d'un programme de prévention d'émergence rapide de résistance au Dolutegravir et d'évaluation de son efficacité à long terme. Cette étude a été menée dans quatre (04) formations sanitaires de la région du Centre à savoir :

- Le Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya (CME-FCB)
- Le Centre Hospitalier d'Essos
- Le Centre médical d'arrondissement (CMA) de Nkomo
- L'Hôpital de District de Mfou

III.3. Durée et période d'étude

Nous avons mené notre étude de Novembre 2023 à Mai 2024 soit une durée de sept mois. Les données ont été recueillies dans les dossiers de patients enregistrés du 01^{er} Mai 2014 au 31 Décembre 2023 soit une période de dix (10) ans.

III.4. Population d'étude

III.4.1. Population cible

Notre population cible était les enfants de 0 à 9 ans vivant avec le VIH sous TARV.

III.4.2. Population source :

Notre population source était les enfants de 0 à 9 ans vivant avec le VIH sous TARV régulièrement suivis dans les formations sanitaires sélectionnées.

III.4.3. Critères d'inclusion

Était inclus dans cette étude, tout dossier d'enfant :

- Dont le dossier médical était complet,
- Ayant au moins deux charges virales documentées.

III.4.4. Critère d'exclusion

Était exclus de notre étude tout enfant ayant eu une interruption de traitement antirétroviral.

III.4.5. Type d'échantillonnage

Notre échantillonnage était consécutif, non exhaustif et non probabiliste.

III.4.6. Taille de l'échantillon

Le calcul de la taille de l'échantillon s'est fait selon la formule suivante ; en utilisant la prévalence du VIH dans la population adulte provenant du rapport annuel de 2022 du CNLS qui est de 2,7 % [10] :

$$N = \frac{t_{a/2}^2 \times (1 - P) P}{m^2}$$

N = taille d'échantillon requise

t = niveau de confiance à 95% soit 1,96 et a= le risque d'erreur avec $t_{a/2} = 1,96$

P = prévalence estimée de VIH chez les enfants

m = degré de précision à 3%

Après application numérique, nous avons obtenu une taille d'échantillon de **112 patients**.

III.5. Procédure

III.5.1. Modalités administratives

Nous avons débuté ce travail par la rédaction d'un protocole de thèse ; celui-ci a été soumis au comité de clairance éthique de la Faculté de Médecine et de Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé I et au Comité Régional d'Ethique de la Recherche en Santé Humaine du Centre pour examen en vue de l'obtention d'une clairance éthique.

Nous avons ensuite déposé des demandes d'autorisation de recherche dans les différentes formations sanitaires sélectionnées.

III.5.2. Enrôlement

Les patients étaient sélectionnés en fonction des critères d'inclusion préétablis dans les FOSA sélectionnées. Leurs données socio-démographiques, cliniques et virologiques étaient ensuite recueillies.

III.6. Variables d'étude

Les données suivantes étaient recueillies sur une fiche technique puis enregistrées sur une base de données Excel :

- **Données sociodémographiques** : âge de l'enfant, sexe, zone de résidence, région d'origine, statut familial, statut matrimonial des parents, lien avec le responsable des soins, niveau d'instruction du responsable des soins.

- **Données cliniques à l'initiation** : circonstances de découverte, âge au moment du diagnostic, stade OMS à l'initiation, pathologies classantes

- **Historique thérapeutique** : les différents protocoles ARV, durée sous chaque protocole ARV, stade clinique OMS sous DTG

- **Données virologiques** : charge virale (pré et post-DTG)

III.7. Analyses statistiques des données

Les données ont été enregistrées dans une base de données Excel et analysées avec le logiciel EpiInfo version 7.2.3.1. Les données qualitatives ont été exprimées sous forme d'effectifs et de fréquences et les données quantitatives sous forme de moyenne ou de médiane associée à l'écart-type ou à l'intervalle interquartile. Les données qualitatives étaient comparées à l'aide du test de Khi carré et le test exact de Fisher. La mesure d'association utilisée était l'*odds ratio* (OR) avec un seuil de significativité fixé à 5%.

D'III.8. Considérations éthiques

Des autorisations de recherche ont été obtenues dans les différents sites retenus ainsi qu'une clairance éthique auprès du comité institutionnel de recherche de la Faculté de Médecine et de Sciences Biomédicales. Cette étude a été effectuée dans le strict respect des principes fondamentaux de la recherche médicale qui sont :

- La bienfaisance
- La non-malveillance : aucun préjudice n'a été causé par notre étude
- La justice
- La confidentialité

CHAPITRE IV : RESULTATS

IV.1. Données socio-démographiques

Nous avons recruté un total de 191 patients dans nos différents sites dont

- 145 au CME de la Fondation Chantal Biya,
- 20 au CMA de Nkomo,
- 17 au Centre Hospitalier d'Essos,
- 9 à l'hôpital de district de Mfou.

IV.1.1. Age

La moyenne d'âge était de 76 ± 29 mois soit 6,3 ans avec un minimum de 9 mois et un maximum de 119 mois. Le tableau VI présente la répartition de notre échantillon selon les tranches d'âge.

Tableau VI: Distribution de l'âge dans notre population d'étude

Tranches d'âge (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
2-6	77	40,3
0-2	5	2,6
≥ 6	109	57,1
TOTAL	191	100,0

La tranche d'âge la plus représentée était la grande enfance (6 à 9 ans) à 57,1% suivie de la petite enfance (2 à 6 ans) à 40,3% et enfin les nourrissons à 2,6% (moins de 2 ans).

IV.1.2. Sexe

La majorité des patients inclus dans notre étude étaient de sexe féminin (59,2%) contre 40,8% de sexe masculin avec un *sex ratio* de 0,69 (environ 3 garçons pour 5 filles).

IV.1.3. Zone de résidence

Au total 158/191 enfants soit 82,7% résidaient en zone urbaine.

IV.1.4. Région d'origine

Les enfants de la population d'étude provenaient de toutes les régions du Cameroun mis à part la région de l'Adamaoua, avec une majorité originaire de la région du Centre (51,3% soit 98/191), suivie par les régions de l'Ouest (21,5% soit 41/191), du Littoral (6,3% soit 12/191) et du Sud (6,3% soit 12/191), du Nord-Ouest (4,7% soit 9/191), de l'Est (4,3%), du Nord (3,1% soit 6/191), de l'extrême-nord (1% soit 2/191) et du Sud-ouest (1% soit 2/191) ainsi qu'un étudiant d'origine étrangère (0,5% soit 1/191).

IV.1.5. Statut familial

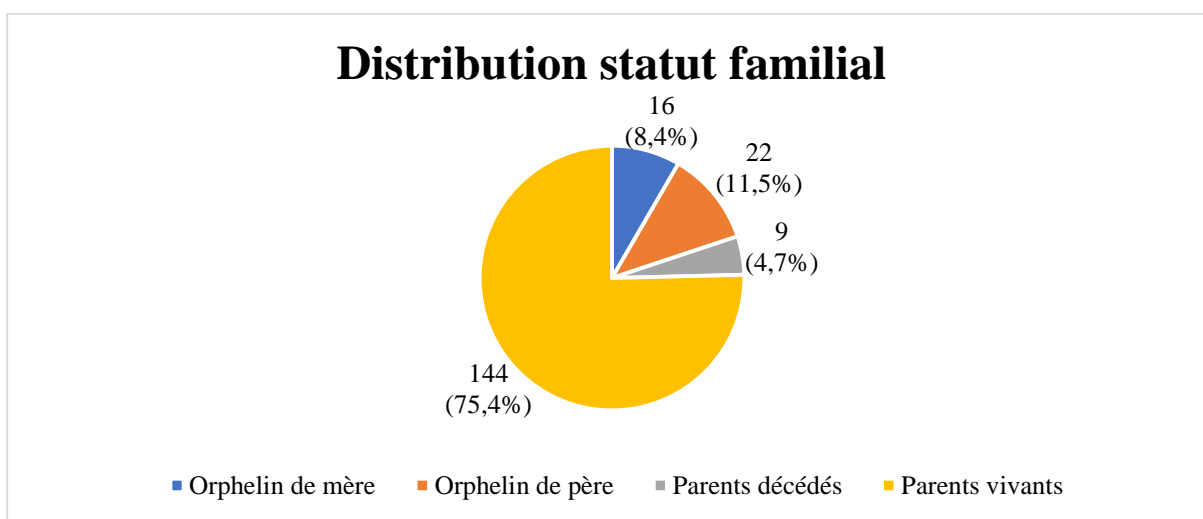


Figure 7: Distribution du statut familial dans notre population d'étude

Au total 75,4% des enfants avaient leurs parents vivants, 11,5% étaient orphelins de père, 8,4% était orphelins de mère et 4,7% avaient leurs deux parents décédés (Figure 7).

IV.1.6. Statut matrimonial des parents

Les parents de notre groupe d'étude étaient majoritairement en union (mariés ou en concubinage) soit 56,5% (83/147) d'entre eux et 42,8% (63/147) étaient célibataires avec un seul couple divorcé (0,7% soit 1/147).

IV.1.7. Lien avec le tuteur et niveau d'instruction

Le tuteur qui était considéré comme le responsable des soins dans notre étude était la mère dans 69,7% (133/191) des cas et un autre membre de la famille dans 30,4% (58/191) des cas.

Le plus haut niveau d'instruction du tuteur était le niveau supérieur, qui était également le moins représenté 21/191(11%). Le niveau majoritairement représenté était le niveau

secondaire 93/191(48,7%), suivi du niveau primaire 55/191 (28,8%). Particulièrement 11,5% (22/191) n'avaient fait aucune étude.

IV.2.Statut clinique des enfants à l'initiation et après le passage à un protocole à base de DTG

IV.2.1. Statut clinique des enfants à l'initiation

Le diagnostic de VIH était posé soit au décours d'une pathologie 101/186 (54,3%), soit au cours d'une consultation de suivi dans le cadre de la PTME 55/186 (29,6%) soit dans le cadre du dépistage des cas contact de personnes vivant avec le VIH 30/186 (16,1%).

L'âge moyen des enfants au moment du diagnostic était de 18,9 (\pm 20,2mois) avec un âge minimum d'un mois et un maximum de 100mois. La majeure partie des mères avaient eu un suivi irrégulier voir absent de la grossesse avec une prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH non faite. Les enfants se faisaient ainsi diagnostiqués tardivement au décours d'une pathologie.

Concernant le stade clinique OMS environ 52,5% (96/183) étaient au stade I, 15,3% (28/183) étaient au stade II, 26,8% (49/183) étaient au stade III et 5,4 % (10/183) au stade IV. La majorité des enfants étaient donc à un stade clinique précoce de l'OMS (stades I et II) soit 67,7% (124/183) et 32,3% (59/183) étaient à un stade tardif (stade III et IV).

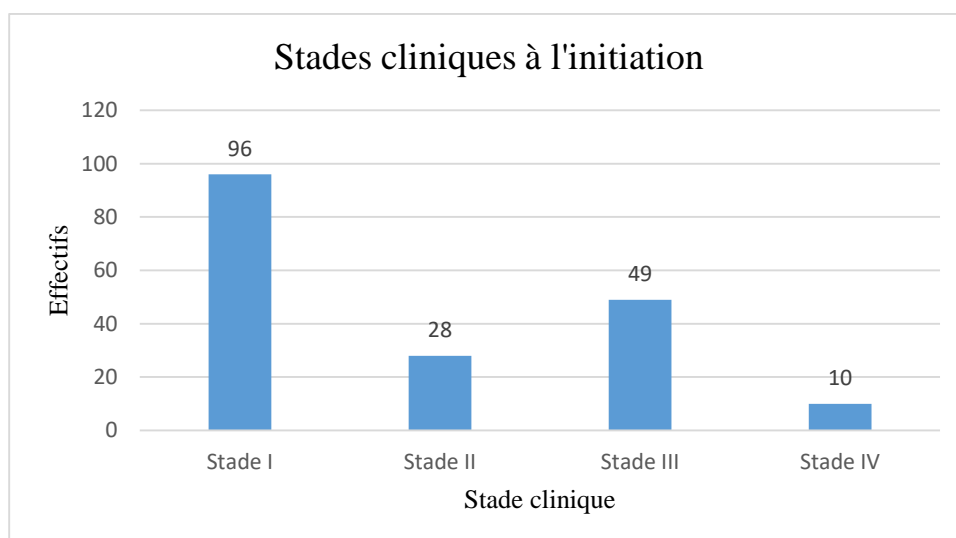


Figure 8: Distribution des stades cliniques à l'initiation dans notre population d'étude

Un peu plus de la moitié des enfants 96/183 (52,5%) étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. Les pathologies classantes (figure 8) les plus fréquentes étaient par ordre décroissant la malnutrition modérée inexpliquée ne répondant pas au traitement 23/183 (13,1%), la tuberculose 12/183 (6,5%), les diarrhées persistantes inexpliquées 9/183 (4,9%), les infections aiguës des voies respiratoires hautes (IRAH) récurrentes 7/183 (4,4%) (Figure 9).

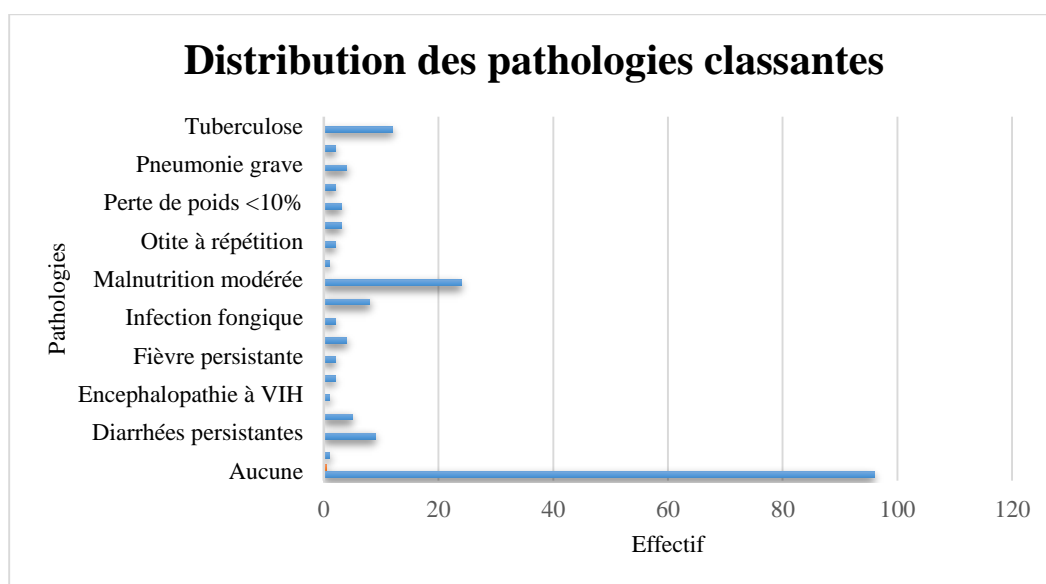


Figure 9: Répartition des pathologies classantes à l'initiation dans notre population d'étude

IV.2.2. Statut clinique des enfants sous DTG

Selon le stade clinique OMS sous DTG, 98,3% (173/176) des enfants étaient en stade clinique OMS précoce (I/II) contre 1,7% (3/176) en stade clinique OMS tardif (III/IV). Plus exactement, 173 enfants étaient au stade I et 3 enfants étaient au stade 3.

La figure 10 ci-dessous présente la distribution des stades cliniques à l'initiation et post-DTG :

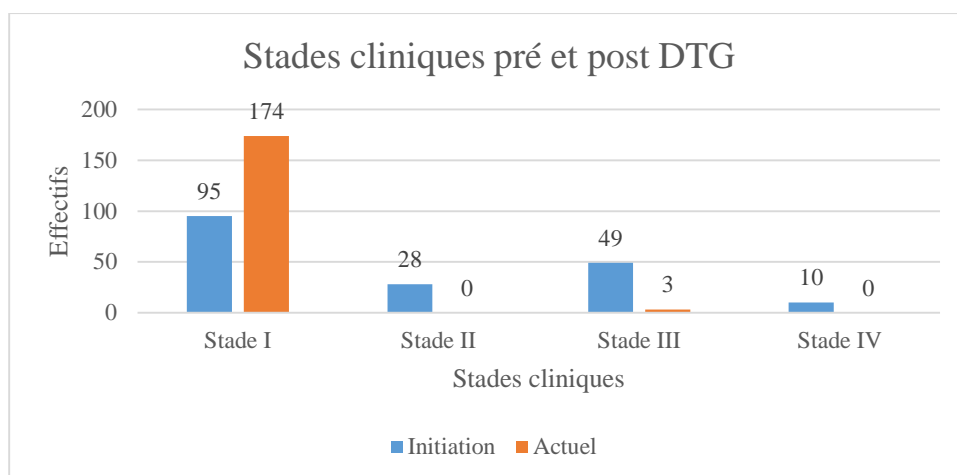


Figure 10: Distribution du stade clinique pré et post-DTG dans notre population d'étude

IV.3. Comparaison de la réponse virologique chez les enfants avant et après la transition vers un protocole à base de DTG

IV.3.1. Historique thérapeutique

Le tableau VII ci-dessous présente les différents protocoles rencontrés chez les enfants pendant notre étude.

Tableau VII: Protocoles ARV rencontrés dans notre étude

	Protocole 1	Protocole 2	Protocole 3	Protocole 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ABC+3TC+DTG	33(17,6)	108(67,9)	30(61,2)	16(94,1)
ABC+3TC+LPV/r	114(61)	19(12)	6(12,3)	
ABC+3TC+EFV	18(9,6)	18(11,3)	8(16,3)	
ABC+3TC+NVP	3(1,6)			
AZT+3TC+LVP/r	5(2,7)	1(0,6)	2(4,1)	
AZT+3TC+NVP	13(6,9)	10(6,3)		
TDF+3TC+EFV	1(0,6)			
TDF+3TC+DTG		2(1,3)	2(4,1)	1(5,9)
AZT+3TC+EFV		1(0,6)	1(2)	

n=effectif

Tous les enfants recrutés étaient sous un protocole à base de DTG avec 186 enfants (97,4%) sous ABC+3TC+DTG contre 5 enfants (2,6%) sous TDF+3TC+DTG. 32 enfants soit 16,9% avaient été initiés au DTG et 157 enfants soit 83,1% avaient transité vers un protocole à base de DTG. Le maximum de changements de protocoles enregistrés était de 3. Le protocole

d'initiation qui correspond au protocole 1 était ABC+3TC+LPV/r chez 61% d'enfants. ABC/3TC+DTG représentait le protocole majoritairement utilisé en protocole 2 (67,9%), protocole 3 (61,2%) et protocole 4 (94,1%).

La durée moyenne du TARV sous protocole 1 était de 29,3±20,7mois ; 21,8±9,3mois sous protocole 2 ; 22±10,3mois sous protocole 3. La raison principale de la transition était la rupture de stock d'un des médicaments de la trithérapie.

Le délai moyen entre l'initiation et la mise sous DTG était de 34,5±27,7mois.

IV.3.2. Comparaison de la réponse virologique

La médiane de la CV pré-DTG était de 40[IQ : 40-179] et celle de la CV post-DTG était de 40[IQ :40-103], $p=0,74$.

Le taux de SV et de virémie indétectable pré-DTG était respectivement de 83,6% (133/159) et 56% (89/159).

Le taux de SV et de virémie indétectable post-DTG était respectivement de 88,3% (158/179) et de 64,8% (116/179).

Le tableau VIII ci-dessous présente la réponse virologique des enfants pré et post-DTG

Tableau VIII: Comparaison de la réponse virologique des enfants pré et post-DTG dans notre population d'étude

	Pré-DTG	Post-DTG	Valeur p
Taux de SV	133 (83,6)	158 (88,3)	0,11
n (%)			
Taux d'indétectabilité	89 (56)	116 (64,8)	0,04
n (%)			

Il existait une différence significative entre les taux de virémie indétectable pré et post-DTG ($p=0,04$) tandis qu'elle n'était pas significative entre les taux de SV pré et post-DTG ($p=0,11$).

La médiane de la charge virale sous protocole 1 dont le protocole majeur était ABC+3TC+LPV/r était 50,5 [IQ :40-355] ; Sous protocole 2, elle était de 40 [IQ :40-100] avec comme protocole majeur ABC/3TC+DTG. Sous protocole 1, 82,2% (83/101) des enfants avaient une charge virale indétectable contre 87,2% (109/125) sous protocole 2.

Le délai moyen entre la mise sous DTG et l'indéfectabilité était de $7,7 \pm 4,2$ mois avec un minimum de 1 mois et un maximum de 25 mois.

La durée moyenne sous DTG était de $19,7 \pm 5,7$ mois avec un minimum de 7 mois et un maximum de 33 mois.

IV.4. Facteurs prédictifs d'indéfectabilité

Les résultats des analyses bivariées sont représentés dans les tableaux ci-dessous.

IV.4.1. Sexe et indéfectabilité virale

Le tableau IX suivant présente les variations de charge virale (indéfectables et détectables) en fonction du sexe.

Tableau IX: Association entre l'indéfectabilité virale et le sexe dans notre population d'étude

Sexe	<50 copies/ml n (%)	≥ 50 copies/ml n (%)		OR [IC à 95%]	Valeur p
Masculin	53 (71,6)	21 (28,4)	74	0,59[0,31-1,12]	0,15
Féminin	63 (60)	42 (40)	105		
Total	116	63	179		

OR : *odds ratio*, IC : intervalle de confiance

L'indéfectabilité virale n'était pas significativement associée au sexe ($p=0,15$)

IV.4.2. Age et indéfectabilité virale

Le tableau X suivant présente les variations de charge virale en fonction du sexe.

Tableau X: Association entre l'indéfectabilité virale et l'âge dans notre population d'étude

Tranches d'âge	<50 copies/ml n (%)	≥ 50 copies/ml n (%)		OR [IC à 95%]	Valeur p
Grands enfants	81 (68)	38 (32)	119	1,52[0,8-2,89]	0,26
Autres	35 (58,3)	25 (41,7)	60		
Total	116	63	179		

Les grands enfants avaient un plus grand taux d'indéfectabilité (68%) que les autres (nourrissons et petits enfants) qui étaient indéfectables dans 58,3% des cas. Ces résultats n'étaient pas statistiquement significants ($p=0,26$).

IV.4.3. Zone de résidence et indéfectabilité virale

Le tableau XI suivant présente les variations de la charge virale en fonction du milieu de résidence.

Tableau XI: Association entre l'indéfectabilité virale et la zone de résidence dans notre population d'étude

Zone de résidence	<50 copies/ml	≥ 50 copies/ml		OR [IC à 95%]	Valeur p
Urbain	102 (68,9)	46 (31,1)	148	2,7[1,22-5,92]	0,02
Rural	14 (45,2)	17 (54,8)	31		
Total	116	63	179		

Il y'avait 2,7 fois plus d'enfants résidant en milieu urbain qui avaient une charge virale indéfectable que d'enfants résidant en milieu rural. Il y'avait une association significative entre la zone de résidence et l'indéfectabilité ($p=0,02$).

IV.4.4. Statut familial et indéfectabilité virale

Le tableau XII ci-dessous présente les variations de la charge virale en fonction du statut familial de l'enfant

Tableau XII: Association entre l'indéfectabilité virale et le statut familial dans notre population d'étude

Statut familial	<50 copies/ml n (%)	≥ 50 copies/ml n (%)		OR [IC à 95%]	Valeur p
Parents vivants	86 (64,7)	47 (35,3)	133	0,97 [0,48-1,97]	1

Orphelins	30 (65,2)	16 (34,8)	46
d'au moins un parent			
Total	116	63	179

Les proportions d'indéfectabilité virale étaient quasiment les mêmes chez les enfants dont les parents étaient vivants (64,7%) et chez ceux qui étaient orphelins d'au moins un parent (65,2%).

IV.4.5. Statut matrimonial des parents et indéfectabilité virale

Le tableau XIII ci-dessous présente les variations de la charge virale en fonction du statut matrimonial des parents.

Tableau XIII: Association entre l'indéfectabilité virale et le statut matrimonial dans notre population d'étude

Statut matrimonial	Virémie indéfectable	Virémie détectable		OR [IC à 95%]	Valeur p
	n (%)	n (%)			
Union	53 (68,8)	24 (31,2)	77	0,66 [0,32-1,34]	0,33
Célibat	35 (59,3)	24 (40,7)	59		
Total	88	48	136		

Au total 68,8% des enfants dont les parents étaient en union avaient une charge virale indéfectable contre 59,3% chez les enfants dont les parents étaient célibataires. Ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

IV.4.6. Lien avec le tuteur et indéfectabilité virale

Le tableau XIV ci-dessous présente les variations de la charge virale en fonction du lien avec le tuteur.

Tableau XIV: Association entre l'indéfectabilité virale et le lien avec le tuteur dans notre population d'étude

Lien avec le tuteur	Virémie indéfectable	Virémie détectable		OR [IC à 95%]	Valeur p
----------------------------	-----------------------------	---------------------------	--	----------------------	-----------------

	n (%)	n (%)			
Mère	78 (63,9)	44 (36,1)	122	0,89[0,45-	0,85
Autre	38 (66,6)	19 (33,4)	57	1,72]	
Total	116	63	179		

Les proportions d'indéfectabilité entre les enfants dont le tuteur était la mère (63,9%) et dont le tuteur était un autre parent (66,6%) étaient quasiment les mêmes.

IV.4.7. Niveau d'instruction du tuteur et indéfectabilité virale

Le tableau XV ci-dessous présente les variations de charge virale en fonction du niveau d'instruction du tuteur.

Tableau XV: Association entre l'indéfectabilité virale et le niveau d'instruction du tuteur dans notre population d'étude

Niveau d'instruction	Virémie indéfectable n (%)	Virémie détectable n (%)		OR [IC à 95%]	Valeur p
Aucun/Primaire	28 (66,7)	14 (33,3)	42	1,93[0,84-4,43]	0,17
Autres	28 (50,9)	27 (49,1)	55		
Total	56	41	97		

Ce tableau révèle que 66,7% des enfants dont le tuteur n'avait aucun ou un niveau d'instruction primaire avaient des virémies indéfectables ; 50,9% des enfants dont le plus haut niveau d'instruction du tuteur était secondaire ou supérieur avaient des virémies indéfectables ; $p>0,05$.

IV.4.8. Circonstances de découverte et indéfectabilité virale

Le tableau XVI ci-dessous présente les variations de charge virale en fonction des circonstances de découverte.

Tableau XVI: Association entre l'indéfectabilité virale et les circonstances de découverte dans notre population d'étude

	Virémie indéfectable	Virémie détectable		OR [IC à 95%]	Valeur p
--	----------------------	--------------------	--	---------------	----------

	n (%)	n (%)			
PTME	25 (55,5)	20 (44,5)	45	0,88 [0,42-	0,88
Au décours	43 (52,4)	39 (47,6)	82	1,83]	
d'une					
pathologie					
Total	68	59	127		

Le taux de virémie indétectable chez les enfants qui avaient été diagnostiqués au décours d'une consultation de PTME et au décours d'une pathologie était respectivement de 55,5% et 52,4% (p-value>0,05).

IV.4.9. Age au moment du diagnostic et indétectabilité virale

Le tableau XVII ci-dessous présente les variations de charge virale en fonction de l'âge au moment du diagnostic.

Tableau XVII: Association entre l'indétectabilité virale et l'âge au moment du diagnostic dans notre population d'étude

	Virémie indétectable n (%)	Virémie détectable n (%)		OR [IC à 95%]	Valeur p
Grande enfance	5 (41,7)	7 (58,3)	12	0,36[0,11-	0,16
Autres	108 (66,2)	55 (33,8)	163	1,2]	
Total	113	62	175		

Le taux d'indétectabilité virale était de 41,7% chez les enfants qui avaient été diagnostiqués pendant la grande enfance et de 66,2% chez ceux qui avaient été diagnostiqués étant des nourrissons ou des petits enfants. Ces résultats n'étaient pas statistiquement associés (p>0,05).

IV.4.10. Stades cliniques de l'OMS à l'initiation et indétectabilité virale

Le tableau XVIII ci-dessous présente les variations de la charge virale en fonction du stade clinique OMS à l'initiation.

Tableau XVIII: Association entre l'indéfectabilité virale et le stade clinique OMS dans notre population d'étude

Stade clinique OMS	Virémie indétectable n (%)	Virémie détectable n (%)		OR [IC à 95%]	Valeur p
Stade précoce	80 (70,2)	34 (29,8)	114	0,56[0,29-	0,12
Stade avancé	33 (56,9)	25 (43,1)	58	1,08]	
Total	113	59	172		

Les enfants qui avaient un stade clinique OMS précoce au moment de la découverte avaient un plus grand taux d'indéfectabilité virale (70,2%) par rapport à ceux qui avaient un stade clinique avancé (56,9%).

IV.4.11. Initiés sous DTG et indéfectabilité virale

Le tableau XIX ci-dessous présente les variations de la charge virale en fonction de l'initiation sous DTG ou autres protocoles.

Tableau XIX: Association entre l'indéfectabilité virale et l'initiation sous DTG dans notre population d'étude

Initiés sous DTG	Virémie indétectable n (%)	Virémie détectable n (%)		OR [IC à 95%]	Valeur p
Oui	16 (50)	16 (50)	32	0,47 [0,22-	0,08
Non	100 (68)	47 (32)	147	1,02]	
Total	116	63	179		

La moitié des patients initiés sous DTG (50%) avaient une charge virale indétectable et 68% des enfants non-initiés sous DTG avaient une charge virale indétectable.

IV.4.12. Exposition au LPV/r et indéfectabilité virale

Le tableau XX suivant présente les variations de la charge virale en fonction de l'exposition au LPV/r.

Tableau XX: Association entre l'indéfectabilité virale et l'exposition au LPV/r dans notre population d'étude

Exposition au LPV/r	<50 copies/ml n (%)	≥50 copies/ml n (%)		OR [IC à 95%]	Valeur p
Oui	84 (68,3)	39 (31,7)	123	1,61[0,84-	0,2
Non	32 (57,1)	24 (42,9)	56	3,1]	
Total	116	63	179		

Le taux d'indéfectabilité était plus important chez les enfants exposés au LPV/r (68,3%) comparé à celui des enfants non exposés (57,1%). Cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,2)

IV.4.13. Exposition aux INNTI et indéfectabilité virale

Le tableau XXI suivant présente les variations de la charge virale en fonction de l'exposition aux INNTI.

Tableau XXI: Association entre l'indéfectabilité virale et l'exposition aux INNTI dans notre population d'étude

Exposition aux INNTI	<50 copies/ml n (%)	≥50 copies/ml n (%)		OR [IC à 95%]	Valeur p
Oui	44 (74,6)	15 (25,4)	59	1,95[0,98-	0,07
Non	72 (60)	48 (40)	120	3,9]	
Total	116	63	179		

L'indéfectabilité virale était présente chez 74,6% d'enfants exposés aux INNTI contre 60% chez les enfants non exposés. il y'avait pas d'association entre ces résultats (p=0,07).

IV.4.14. Nombre de changements de protocole et indéfectabilité virale

Le tableau XXII ci-dessous présente les variations de charge virale en fonction du nombre de changements de protocole.

Tableau XXII: Association entre l'indéfectabilité virale et le nombre de changements de protocole dans notre population d'étude

Nombre de changements de protocole	<50 copies/ml n (%)	≥50 copies/ml n (%)		OR [IC à 95%]	Valeur p
≤2	81 (60,4)	53 (39,6)	134	0,45[0,2-	0,04
>2	34 (77,3)	10 (22,7)	44	0,98]	
Total	115	63	178		

Au total 77,3% des enfants dont le nombre de changements de protocole était >2 avaient une charge virale indétectable contre 60,4% dont le nombre de changements de protocole était ≤ 2. L'association entre ces deux proportions était statistiquement significative (p=0,04).

CHAPITRE V : DISCUSSION

L'objectif de notre travail était de déterminer les facteurs liés à la réponse virologique des enfants sous TARV à base de dolutégravir dans la région du Centre. A cet effet, les données socio-démographiques étaient recueillies ainsi que le profil clinico-virologique de ceux-ci afin d'élucider les déterminants de la réponse virologique.

Les limites de notre étude étaient le manque de certaines informations dans les dossiers des enfants recrutés et des dossiers souvent mal renseignés ce qui entraînait une variation de la taille du groupe d'un résultat à un autre ; avec un suivi virologique instable des enfants en raison des pénuries assez fréquentes de réactifs nécessaires à la réalisation des examens de charge virale. Nous n'avons pas pu évaluer le statut immunitaire des enfants du fait de l'absence du taux de CD4 des dossiers.

Le profil socio-démographique des enfants de cette étude montre que la majorité était de sexe féminin, âgée de plus de six (06) ans, résidant en milieu urbain. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [51,52]. La tranche d'âge la plus représentée dans notre étude était la grande enfance (57,1%). Ceci pourrait être dû à l'amélioration des interventions de prévention de la transmission mère enfant du VIH avec environ 22 300 femmes enceintes vivant avec le VIH sous trithérapie en 2015 contre 16 000 en 2022[53] ; donc de moins en moins d'enfants verticalement infectés. Les enfants étaient majoritairement de sexe féminin (59,2%) avec un sex ratio de 0,69 ce qui correspond aux données nationales dans lesquelles le sex ratio est moins élevé (0,48) et la prédominance est féminine à 63,2% [10].

Au total 24,6% des enfants de notre étude étaient orphelins d'un ou des deux parents ceci compte tenu des millions de décès qui ont été enregistrés depuis le début de la pandémie du VIH/SIDA rendant des milliers d'enfants orphelins et vulnérables de par le monde[54]. Ces enfants sont par conséquent confiés à d'autres membres de la famille avec un risque de stigmatisation et de perturbation du suivi de l'enfant.

S'agissant des paramètres à l'initiation, L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 18,9 (\pm 20,2mois) ce qui est différent des données de l'étude de *Ngwej et al* en RDC en 2020 qui retrouvait un âge moyen de plus de 5 ans et de 8,1 ans retrouvé par *Nabukeera et al* en Ouganda en 2021[47,51]. Ceci traduit un diagnostic de plus en plus précoce de l'infection notamment grâce aux avancées significatives dans la PTME et dans le suivi des Pvvih. La majorité des enfants étaient initiés à un stade clinique précoce (67,6%) de l'infection ce qui est similaire à une étude dans laquelle la proportion d'enfants initiés à un stade précoce était plus élevée (78,4%)[47]. Dans cette même étude, les facteurs qui étaient significativement associés à la non suppression virale étaient l'initiation d'ARV à un stade tardif de l'infection

d'où la nécessité d'un diagnostic précoce. Les pathologies classantes les plus fréquentes étaient la malnutrition (13,1%) et la tuberculose (6,5%). Ces résultats sont en adéquation avec les données mondiales qui estiment que les personnes qui sont infectées par le VIH sont 18 fois plus susceptibles de développer une tuberculose active et d'être malnutries du fait des obstacles socio-économiques qui sont liés au VIH/SIDA[55,56].

Le pourcentage d'enfants en suppression virale sous DTG était de 88,3% et le taux de virémie indétectable était de 64,8% (116/179), résultat similaire à une étude de *Frangé et al* qui retrouvait un taux de suppression virale de 88,1% [57] et une étude de *Casalini et al* au Togo en 2023 qui retrouvait un taux de 82% [58]. Cependant nos résultats étaient différents des 64,8% de suppression virale et 46,8% d'indétectabilité virale retrouvée chez les enfants (0-10ans) par *Fokam et al* au Cameroun [12]. Ceci pourrait s'expliquer par la vulgarisation des formulations pédiatriques à base de DTG sur l'étendue du territoire national. Le délai moyen entre l'initiation et la mise sous DTG était de $34,5 \pm 27,7$ mois. Le taux d'enfants à un stade clinique précoce sous DTG était de 98,3% (173/176) et 1,7% (3/176) à un stade tardif. Ceci s'explique par le fait que le DTG soit associé à une augmentation du taux de CD4 donc une plus faible incidence de maladies opportunistes comme le montre une étude de *Sy et al* au Mali en 2024 [49].

Tous les enfants étaient déjà sous protocole ARV à base de dolutégravir au moment de l'étude ce qui montre une application correcte des directives nationales. Le maximum de changements de protocole était de 3 avec ABC+3TC+LPV/r (61%) en protocole majoritaire à l'initiation, ABC+3TC+DTG en protocole 2,3 et 4 à des taux respectifs de 67,9%, environ 61,2% et 94,1%. La médiane de la charge virale sous protocole 1 était 50,5 [IQ :40-355] et de 40 [IQ :40-100] sous protocole 2. Ces résultats montrent une légère supériorité des protocoles à base de DTG par rapport aux protocoles à base de LPV/r bien que les protocoles 1 et 2 n'étaient pas exclusivement constitués de ABC+3TC+LPV/r et de ABC+3TC+DTG. Une étude menée en Zambie par *Iyer et al* montrait des taux de suppression virale élevée aussi bien chez les enfants qui étaient sous protocole ARV à base de LPV que chez les enfants sous protocole à base de DTG [59]. Malgré la supériorité incontestable du DTG par rapport aux autres molécules, il est toutefois important de souligner l'efficacité de certaines molécules telles que le LPV dans la suppression virale dans une certaine tranche d'âge.

La CV pré-DTG et la CV post-DTG représentait respectivement la CV la plus récente avant la transition vers un protocole ARV à base de DTG et CV la plus récente sous protocole ARV à base de DTG. La médiane de la CV pré-DTG était de 40 [IQ : 40-179] et celle de la CV post-DTG était de 40 [IQ :40-103]. Ces médianes témoignent de l'indétectabilité de la majorité

des enfants avant transition vers le DTG ce qui est en adéquation avec les résultats d'une étude de *Manokaya et al* au Malawi qui montrait que la suppression virale post-DTG était liée à la suppression virale pré-DTG [60].

Le taux de virémie indétectable pré et post-DTG était respectivement de 56% (89/159) et de 64,8% (116/179). Il existait une différence significative entre les taux de virémie indétectable pré et post-DTG (0,04). Le DTG était donc associé à un taux plus élevé d'indétectabilité virale et par conséquent de faibles chances de transmission du virus. Pour parvenir à l'éradication de l'épidémie, il est nécessaire d'axer la prise en charge sur l'indétectabilité virale. Les enfants étaient en échec virologique à 11,7% et les facteurs significativement associés à l'échec étaient le stade clinique avancé et la prime enfance. Une étude de *Nabukeera et al* montrait un taux de non suppression à 23% et une association entre le stade clinique avancé et la non suppression virale [47]. La quasi-totalité des enfants en échec étaient de la prime enfance, tranche d'âge dans laquelle l'observance est souvent mauvaise car les enfants sont totalement dépendants des tuteurs et prennent des formulations pas souvent adaptées (formes solides).

Nous n'avons pas pu dresser le profil immunologique des patients au cours de notre étude face à l'absence de taux de CD4 dans les dossiers des patients recrutés. Notons que le statut immunitaire constitue un des éléments de surveillance de l'efficacité d'un TARV, d'ailleurs l'échec immunologique fait partie des éléments qui définissent l'échec thérapeutique.

Le délai moyen entre la mise sous DTG et l'indétectabilité était de $7,67 \pm 4,23$ mois ce qui concorde avec la majorité des études qui retrouvait un délai moyen entre 6 et 12 mois[57,61].

Les facteurs associés à la suppression virale dans notre étude étaient la zone de résidence et le nombre de changements de protocole supérieur à 2. Les enfants résidant en zone urbaine avaient plus de chance d'avoir une charge virale supprimée que les enfants résidant en zone rurale (OR=2,7 ; $p=0,02$) ; résultats similaires à ceux de *Dirress et al* en Ethiopie ($p=0,03$) [62]. Ceci pourrait s'expliquer par une plus grande difficulté d'accès aux soins rencontrés par les patients en zone rurale donc une difficulté dans l'approvisionnement en ARV et un frein à l'adhérence ; également un personnel ne disposant pas de formations en vue de l'actualisation permanente de leurs informations concernant la prise en charge des patients et la dépendance de ces sites aux services centraux notamment dans le suivi virologique des patients. Les enfants qui avaient changé de protocole ARV plus de deux fois avaient un plus grand pourcentage de charges virales indétectables ; l'une des raisons du changement de protocoles dans notre étude

était l'échec thérapeutique ce qui pourrait expliquer que l'indéfectibilité n'était atteinte qu'après passage par un voir plusieurs protocoles. De même les ruptures de stock fréquentes entraînaient un passage par plusieurs protocoles ARV avec une instabilité virologique qui pouvait y être associée.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION

L'objectif de notre étude était de déterminer les facteurs liés à la réponse virologique chez les enfants sous protocoles ARV à base de DTG. Il en ressort :

-Une prépondérance des stades cliniques précoces c'est-à-dire les stades I et II et une meilleure réponse virologique notamment une forte indétectabilité après passage vers un protocole à base de dolutégravir avec une différence significative dans l'atteinte de la virémie indétectable, signe d'un contrôle absolu de l'infection.

-Les facteurs associés à une meilleure réponse virologique sous DTG étaient la zone de résidence urbaine et le nombre de protocoles ARV ce qui montre l'existence d'inégalités dans l'accès aux soins et le suivi des enfants vivant avec le VIH dans la région du Centre Cameroun.

RECOMMANDATIONS

Rendus au terme de notre travail, nous recommandons humblement :

➤ Aux Cliniciens

- De poursuivre avec la transition pédiatrique vers le DTG selon les recommandations nationales en vigueur.
- De faire un suivi rapproché des enfants vivant en milieu rural.
- D'utiliser la charge virale plasmatique comme outil de référence pour juger de l'efficacité d'un TARV pédiatrique

➤ Aux Chercheurs

- D'exploiter les éventuels effets indésirables pour mieux orienter l'usage du DTG afin d'assurer une meilleure prise en charge globale.
- D'étudier le profil de résistance chez les enfants en échec sous DTG.

➤ Au Ministère de la Santé Publique

- De sensibiliser et renforcer les capacités des cliniciens sur l'usage pédiatrique du DTG afin de favoriser la transition en cours.
- D'accroître l'accès en test de charge virale au regard de son bénéfice pour l'appréciation de la réponse thérapeutique.
- De renforcer le suivi thérapeutique en milieu rural afin de limiter les risques d'échec thérapeutique.

PERSPECTIVES

- Mettre en œuvre la pharmacovigilance sous protocole à base de DTG
- Caractériser les mutations associées à la résistance du VIH-1 au DTG chez les enfants
- Etudier le degré de satisfaction des enfants recevant un traitement à base de DTG (dans l'optique d'optimiser l'observance)

REFERENCES

- 1- CI Penda, AC Bissek, M Téjiokem, C Sofeu, E Moukoko, F Ateba , L Njock, P Koki. Accès à la prise en charge de l'infection VIH pédiatrique – État des lieux de l'offre des soins au Cameroun en 2014, Rev. D'Épidémiologie Santé Publique 68 (2020) 243–251. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2020.05.008>.
- 2- Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida, (2022). <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet> (accessed November 28, 2023).
- 3- C Townsend, J O'Rourke, E Milanzi, I Collins, A Judd, H Castro et al. Effectiveness and safety of dolutegravir and raltegravir for treating children and adolescents living with HIV: a systematic review, J. Int. AIDS Soc. 25 (2022). Available at <https://doi.org/10.1002/jia2.25970>.
- 4- Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. Available at <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-CDS-HIV-18.51> (accessed December 3, 2023).
- 5- Considerations for introducing new antiretroviral drug formulations for children, Available at <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240007888> (accessed December 3, 2023).
- 6- Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, (n.d.). <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593> (accessed December 3, 2023).
- 7- C Kandel, S Walmsley. Dolutegravir – a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV, Drug Des. Devel. Ther. 9 (2015) 3547–3555. Available at <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84850>.
- 8- C Katlama, R Murphy. Dolutegravir for the treatment of HIV, Expert Opin. Investig. Drugs 21 (2012) 523–530. Available at <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.661713>.
- 9- H Taha, A Das, S Das. Clinical effectiveness of dolutegravir in the treatment of HIV/AIDS, Infect. Drug Resist. 8 (2015) 339–352. Available at <https://doi.org/10.2147/IDR.S68396>.
- 10- Newsletter mensuel N° 004 Juillet 2022 : Mieux vaut prévenir que guérir | CNLS. Available at <https://cnls.cm/site/fr/blog/newsletter-mensuel-ndeg-004-juillet-2022-mieux-vaut-prevenir-que-guerir> (accessed May 20, 2024).
- 11- J.M. Bacha, S. Dlamine, F. Anabwani, J. Gwimile, J.B Kaniwa. Realising the Promise of Dolutegravir in Effectively Treating Children and Adolescents Living With HIV in real

- world Settings in 6 countries in Eastern and Southern Africa, The Pediatric Infectious Disease Journal 42 (2023). <https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2023/07000>.
- 12- Viral suppression in the era of transition to dolutegravir-based therapy in Cameroon: Children at high risk of virological failure due to the lowly transition in pediatrics - PMC, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10194733/> (accessed December 17, 2023).
- 13- E.A. Mehari, E.A. Muche, K.A. Gonete. Virological Suppression and Its Associated Factors of Dolutegravir Based Regimen in a Resource-Limited Setting: An Observational Retrospective Study in Ethiopia, HIVAIDS - Res. Palliat. Care 13 (2021) 709–717. <https://doi.org/10.2147/HIV.S316776>.
- 14- R.T. Buju, P.Z. Akilimali, E.N. Kamangu, G.K. Mesia, J.M.N. Kayembe, H.N. Situakibanza. Predictors of Viral Non-Suppression among Patients Living with HIV under Dolutegravir in Bunia, Democratic Republic of Congo: A Prospective Cohort Study, Int. J. Environ. Res. Public. Health 19 (2022) . <https://doi.org/10.3390/ijerph19031085>.
- 15- Développement de la petite enfance | UNICEF, (accessed December 4, 2023). <https://www.unicef.org/fr/developpement-de-la-petite-enfance>
- 16- O. Vong. Il y a 40 ans : les premières heures de l'épidémie du SIDA, et la découverte du VIH., Société Fr. Microbiol. (2023). <https://www.sfm-microbiologie.org/2023/06/20/il-y-a-40-ans-les-premieres-heures-de-lepidemie-du-sida-et-la-decouverte-du-vih/> (accessed December 4, 2023).
- 17- 40 ans de découverte du VIH : le virus responsable du sida est identifié le 20 mai 1983, Inst. Pasteur (2023). <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/40-ans-decouverte-du-vih-virus-responsable-du-sida-est-identifie-20-mai-1983> (accessed December 4, 2023).
- 18- Luc Montagnier, co-découvreur du virus du sida et scientifique controversé, est mort, Echos (2022). <https://www.lesechos.fr/idees-debats/sciences-prospective/luc-montagnier-co-decouvreur-du-virus-du-sida-et-scientifique-controverse-est-mort-1386173> (accessed December 4, 2023).
- 19- M. Peeters, M.-L. Chaix, E. Delaporte. Phylogénie des SIV et des VIH - Mieux comprendre l'origine des VIH, médecine/sciences 24 (2008) 621–628. <https://doi.org/10.1051/medsci/20082467621>.
- 20- Génétique moléculaire des populations du VIH-1 groupe O | Génétique | Universitaire d'Oxford, <https://academic.oup.com/genetics/article/167/3/1059/6050645> (accessed December 6, 2023).

- 21- M.L. Kalish, K.E. Robbins, D. Pieniazek, A. Schaefer, N. Nzilambi, T.C. Quinn, M.E. St. Louis, A.S. Youngpairoj, J. Phillips, H.W. Jaffe, T.M. Folks. Recombinant Viruses and Early Global HIV-1 Epidemic, *Emerg. Infect. Dis.* 10 (2004) 1227–1234. <https://doi.org/10.3201/eid1007.030904>.
- 22- P.M. Sharp, B.H. Hahn. Origins of HIV and the AIDS pandemic, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 1 (2011) a006841. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>.
- 23- V. Courgnaud, M. Muller-Trutwin, P. Sonigo. Évolution et virulence des lentivirus de primates, *médecine/sciences* 20 (2004) 448–452. <https://doi.org/10.1051/medsci/2004204448>.
- 24- N.R. Faria, A. Rambaut, M.A. Suchard, G. Baele, T. Bedford, M.J. Ward, A.J. Tatem, J.D. Sousa, N. Arinaminpathy, J. Pépin, D. Posada, M. Peeters, O.G. Pybus, P. Lemey. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations, *Science* 346 (2014) 56–61. <https://doi.org/10.1126/science.1256739>.
- 25- J. Hemelaar, R. Elangovan, J. Yun, L. Dickson-Tetteh, I. Fleminger, S. Kirtley, B. Williams, E. Gouws-Williams, P.D. Ghys. WHO–UNAIDS Network for HIV Isolation Characterisation, Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: a systematic review, global survey, and trend analysis, *Lancet Infect. Dis.* 19 (2019) 143–155. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30647-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30647-9).
- 26- J.N. Torimiro, R. D'Arrigo, D. Takou, A. Nanfack, D. Pizzi, I. Ngong, J.K. Carr, F.P. Joseph, C.-F. Perno, G. Cappelli. Human immunodeficiency virus type 1 intersubtype recombinants predominate in the AIDS epidemic in Cameroon, *New Microbiol.* 32 (2009) 325–331.
- 27- W.L. roi T. Pabo, J. Fokam, D. Njume, D. Takou, M.-M. Santoro, R.B. Nyasa, C. Chenwi, M.L. Mpouel, G. Beloumou, E.S.N. Jagni, A.D. Nka, A.C. Ka'e, G. Teto, B. Dambaya, S. Djupsa, D.H.G. Anguechia, M. Evariste, C. Kamta, L. Bala, V. Lambo, E.G. Halle-Ekane, V. Colizzi, C.F. Perno, A. Ndjolo. R.N. Ndip, HIV-1 subtype diversity and immuno-virological outcomes among adolescents failing antiretroviral therapy in Cameroon: A cohort study, *PLOS ONE* 18 (2023) e0293326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293326>.
- 28- A.N. Banin, M. Tuen, J.S. Bimela, M. Tongo, P. Zappile, A. Khodadadi-Jamayran, A.J. Nanfack, I.O. Okonko, J. Meli, X. Wang, D. Mbanya, J. Ngogang, M.K. Gorny, A. Heguy, C. Fokunang, R. Duerr. Near full genome characterization of HIV-1 unique recombinant forms in Cameroon reveals dominant CRF02_AG and F2 recombination patterns, *J. Int. AIDS Soc.* 22 (2019) e25362. <https://doi.org/10.1002/jia2.25362>.

- 29- C.R. Courtney, L. Agyingi, A. Fokou, S. Christie, B. Asaah, J. Meli, J. Ngai, I. Hewlett, P.N. Nyambi. Monitoring HIV-1 Group M Subtypes in Yaoundé, Cameroon Reveals Broad Genetic Diversity and a Novel CRF02_AG/F2 Infection, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 32 (2016) 381–385. <https://doi.org/10.1089/aid.2015.0286>.
- 30- A. Vessière, F. Simon, J.-C. Plantier. Les variants des groupes N, O et P du virus de l'immunodéficience humaine de type 1, *Virologie* 14 (2010) 334–348. <https://doi.org/10.1684/vir.2010.0318>.
- 31- J.-C. Plantier, F. Simon. Les variants rares du VIH-1, *J. Anti-Infect.* 13 (2011) 170–183. <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2011.03.009>.
- 32- A. Samri, C. Charpentier, R. Cheynier, S. Matheron, F. Brun-Vézinet, B. Autran. Le réservoir viral dans l'infection par le VIH-2, modèle d'une infection rétrovirale atténuée, *médecine/sciences* 36 (2020) 336–339. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020046>.
- 33- B. Visseaux, F. Damond, S. Matheron, D. Descamps, C. Charpentier. Hiv-2 molecular epidemiology, *Infect. Genet. Evol.* 46 (2016) 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.010>.
- 34- Qu'est-ce que le VIH ? | AFRAPEDIA, (n.d.). <https://www.afrapedia.org/vih/quest-ce-que-le-vih> (accessed May 23, 2024).
- 35- Figure 1.4. HIV-1 and HIV-2 gene maps: HIV genomes' organisation is..., ResearchGate (n.d.). https://www.researchgate.net/figure/HIV-1-and-HIV-2-gene-maps-HIV-genomes-organisation-is-shown-as-ORF-read-from-5-to_fig4_346564107 (accessed May 23, 2024).
- 36- G. Furelaud. Le virus du sida, Planet-Vie (2002). <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/le-virus-du-sida> (accessed May 23, 2024).
- 37- VIH : des réservoirs à virus redoutables · Inserm, La science pour la santé, Inserm (n.d.). <https://www.inserm.fr/actualite/vih-des-reservoirs-a-virus-redoutables/> (accessed December 7, 2023).
- 38- P. Trémeaux, C. Rouzioux, V. Avettand. Réservoirs cellulaires et tissulaires du VIH-1 : dynamique au cours de l'infection, 23 (2019).
- 39- Prévention de la transmission mère-enfant du VIH: état des lieux et nouvelles stratégies, vih.org (n.d.). <https://vih.org/vih-et-sante-sexuelle/20100818/prevention-de-la-transmission-mere-enfant-du-vih-etat-des-lieux-et-nouvelles-strategies/> (accessed May 24, 2024).
- 40- Tindyebwa D, Janet K, Musoke P, Eley B, Nduati R, Tumwesigye N et al. Manuel sur le Sida Pédiatrique en Afrique, (n.d.). https://www.anecca.org/wp-content/uploads/2017/12/FR-HIV-in-Africa_web.pdf (accessed November 30, 2023).

- 41- N. Vernazza-Licht. Les âges de l'enfant : réflexions sur l'usage des catégorisations, in: Lang, Aujard, Gindt-Ducros, B. de V. et al (Eds.), Dispos. Stat. Surveill. Rech. Sur Santé Enfant, 2019. <https://hal.science/hal-03586449> (accessed December 4, 2023).
- 42- Dossier thématique - Classes d'âge des enfants et adolescents, ANSM (n.d.). <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/classes-dage-des-enfants-et-adolescents> (accessed December 4, 2023).
- 43- Développement de la petite enfance (DPE) | INEE, <https://inee.org/fr/eie-glossary/developpement-de-la-petite-enfance-dpe> (accessed December 4, 2023).
- 44- A.L. Fki-Berrajah, LES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX.
- 45- Traiter l'infection VIH : les médicaments antirétroviraux - AFRAPEDIA . <https://hhsale.towncabco.com/content> (accessed May 23, 2024).
- 46- B.D. Preston, B.J. Poiesz, L.A. Loeb Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase, Science 242 (1988) 1168–1171. <https://doi.org/10.1126/science.2460924>.
- 47- S. Nabukeera, J. Kagaayi, F.E. Makumbi, H. Mugerwa, J.K.B. Matovu. Factors associated with virological non-suppression among HIV-positive children receiving antiretroviral therapy at the Joint Clinical Research Centre in Lubowa, Kampala Uganda, PLOS ONE 16 (2021) e0246140. <https://journals.plos.org/plosone/10.1371/journal.pone.0246140>.
- 48- A. Devendra, M. Kohler, M. Letsika, H. Khooa, L. Motaboli, M. Lerotholi, N. Tschumi, N.D. Labhardt. J.A. Brown. HIV viral suppression in children and adolescents 2 years after transition to dolutegravir: a multicentre cohort study, AIDS 38 (2024) 1013. <https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2024/06010>.
- 49- O. Sy, F. Niare, F. Traore, O.D. Toure, M. Samake, M.E.A. Abou, G. Poda, L. Doumbia. Impact of the integration of Dolutegravir among people on antiretroviral treatment in the Gao health district, IPHO-J. Adv. Res. Med. Health Sci. 2 (2024) 06–11. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10899901>.
- 50- J.J. van Oosterhout, C. Chipungu, L. Nkhoma, H. Kanise, M.C. Hosseinipour, J.B. Sagno, K. Simon, C. Cox, R. Hoffman, K. Steegen, B.W. Matola, S. Phiri, A. Jahn, R. Nyirenda, T. Heller. Dolutegravir Resistance in Malawi's National HIV Treatment Program, Open Forum Infect. Dis. 9 (2022). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac148>.
- 51- D.T. Ngwej, O. Mukuku, F.K. Malonga, O.N. Luboya, J.-B. Kakoma, S.O. Wembonyama. Evolution clinique et biologique des enfants infectés par le VIH sous traitement antirétroviral à Lubumbashi, République Démocratique du Congo, PAMJ - Clin. Med. 2 (2020). <https://www.clinical-medicine.panafrican-med-journal.com/10.11604/pamj-cm.2020.2.21.21093>.

- 52- M. d'Almeida, G. Sagbo, F. Lalya, M.J. Alao, C. d'Almeida, J. Agossou, S. Koumakpai, B. Ayivi. PROFIL DES ENFANTS INFECTES PAR LE VIH SUIVIS AU CENTRE NATIONAL HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE (CNHU) DE COTONOU. | Mali Médical | EBSCOhost, 28 (2013) 25. <https://openurl.ebsco.com/contentitem/97251048> (accessed May 21, 2024).
- 53- Cadre mondial de suivi du sida 2022-2026 - Cadre de suivi de la Déclaration politique sur le sida 2021.
- 54- Les orphelins du VIH/sida en Afrique : l'enfance sens dessus dessous, <http://www.journaldusida.org/dossiers/international/prise-en-charge/les-orphelins-du-vihsida-en-afrique-lenfance-sens-dessus-dessous.html> (accessed May 20, 2024).
- 55- N. Adrienne. Point sur les activités du PAM dans le domaine du VIH et du sida.
- 56- Nutrition | UNICEF, <https://www.unicef.org/mali/nutrition> (accessed May 21, 2024).
- 57- P. Frange, V. Avettand-Fenoel, F. Veber, S. Blanche. Similar efficacy and safety of dolutegravir between age groups of HIV-1-infected paediatric and young adult patients aged 5 years and older, *HIV Med.* 20 (2019) 561–566. <https://onlinelibrary.wiley.com/10.1111/hiv.12752>.
- 58- C. Casalini, Y. D'Almeida, M. Nassam, E. Kokoloko, S. Wade, J.P. Tchupo, M. Damarly, J. Mandala, M. Lanham, N. Mack, C. Akolo, V.P. Pitche, H. Guidigbi, C.A. Dagnra. Targeted solutions to increase dolutegravir coverage, viral load testing coverage, and viral suppression among children living with HIV in Togo: An analysis of routine facility data, *PLOS ONE* 18 (2023). <https://journals.plos.org/plosone/10.1371/journal.pone.0296293>.
- 59- Dolutegravir and viral load suppression among pediatric patients in care in zambia - CROI Conference, (2021). <https://www.croiconference.org/abstract/dolutegravir-and-viral-load-suppression-among-pediatric-patients-in-care-in-zambia/> (accessed May 21, 2024).
- 60- L. Makonokaya, A. Maida, L.U. Kalitera, A. Wang, L. Kapanda, D. Kayira, M. Bottoman, H. Nkhoma, S. Dunga, Z. Joaki, R. Chamanga, K. Nkanaunena, S. Hrapcak, R. Nyirenda, B. Chiwandira, M. Maulidi, G. Woelk, R. Machekano, T. Maphosa. Early Effects of Scaling Up Dolutegravir-Based ARV Regimens Among Children Living with HIV in Malawi, *AIDS Behav.* (2024) 1–8. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10461-024-04312-3>.
- 61- R.M. Viani, T. Ruel, C. Alvero, T. Fenton, E.P. Acosta, R. Hazra, E. Townley, P. Palumbo, A.M. Buchanan, C. Vavro, R. Singh, B. Graham, P. Anthony, K. George, A. Wiznia. The P1093 Study Team, Long-Term Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Adolescents With Human Immunodeficiency Virus Infection:

- Results of the IMPAACT P1093 Study, J. Pediatr. Infect. Dis. Soc. 9 (2020). <https://doi.org/10.1093/jpids/piy139>.
- 62- G. Diress, S. Dagne, B. Alemnew, S. Adane, A. Addisu. Viral Load Suppression after Enhanced Adherence Counseling and Its Predictors among High Viral Load HIV Seropositive People in North Wollo Zone Public Hospitals, Northeast Ethiopia, 2019: Retrospective Cohort Study, AIDS Res. Treat. (2020). <https://www.hindawi.com/journals/arts/2020/8909232>.

ANNEXES

Annexe 1 : Notice d'information d'étude

Titre de la recherche : **Déterminants de la réponse thérapeutique chez les enfants sous traitement antirétroviral à base de dolutégravir dans la région du Centre-Cameroun**

Investigateur principal : Bollo Abanda Farida Taylor

Madame, Monsieur,

Nous organisons une recherche sur les facteurs influençant la réponse thérapeutique chez les enfants sous traitement antirétroviral à base de dolutégravir dans la région du Centre. Votre enfant est susceptible d'être inclus dans notre étude avec votre accord.

Nous vous présentons ici les modalités de cette étude afin que vous puissiez vous décider en toute connaissance de cause.

Objectifs de l'étude : Déterminer les facteurs liés à la réponse thérapeutique chez les enfants sous traitement antirétroviral à base de Dolutégravir dans la région du Centre.

Population cible : Enfants de 0 à 9 ans vivant avec le VIH

Population source : Enfants de 0 à 9 ans vivant avec le VIH sous TARV régulièrement suivis dans les FOSA sélectionnées

Durée et période d'étude : Novembre 2023 à Mai 2024 soit une durée de sept mois

Description de l'étude : Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité National d'Ethique pour la Recherche en Santé Humaine le Les parents des enfants vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral dans les sites retenus recevront une notice d'information et fourniront leur consentement éclairé. Les dossiers des enfants, dont les parents auront fourni leur consentement éclairé seront analysés à la recherche des données sociodémographiques, cliniques et paracliniques (charge virale et taux de CD4).

Participation à l'étude : Vous êtes entièrement libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Si vous refusez d'y participer, cela n'aura aucune conséquence sur la prise en charge de votre enfant.

Nécessités, risques et bénéfices liés à l'étude : Les informations recueillies au cours de cette étude se feront dans la confidentialité et seront exploitées exclusivement dans le cadre de celle-ci. Aucune indemnité n'est prévue pour votre participation.

Pour tout détail, veuillez contacter l'investigateur principal BOLLO ABANDA FARIDA TAYLOR, étudiante en 7^e année à la FMSB/UY1 téléphone : 693755430 Email : abandataylor@gmail.cm

Adresse du Comité National d'Ethique pour la Recherche en Santé Humaine téléphone : 222-23-45-79 Email : minsanterecherche@yahoo.fr

Annex 2 : Study information sheet

Title of the research: **Determinants of therapeutic response in children on dolutegravir-based antiretroviral therapy in the Center region of Cameroon.**

Main investigator : Bollo Abanda Farida Taylor

Dear Madam/Sir,

We organize research on the factors influencing therapeutic response in children on dolutegravir-based antiretroviral therapy in Center Region. Your child is likely to be included in our study with your consent.

Here we present the modalities of this study so that you can make an informed decision.

Objectives of the study: determine the factors associated with a good therapeutic response in children on Dolutegravir-based antiretroviral therapy in the Centre-Cameroon region

Target population: Children (0-9years) living with HIV

Source population: Children (0-9years) living with HIV on antiretroviral therapy monitored in the selected hospital.

Duration and research period: 07 months from November 2023 to May 2024

Procedure description : the research project has been approved by the National Ethics Committee for Human Health Research on the..... Parents of the children living with HIV on antiretroviral therapy in the selected hospital will received a study information sheet and will gived their informed consent. Children's medical records, whose parents have provided their informed consent will be analyzed for sociodemographic, clinical, and paraclinical data (viral load and CD4 count)..

Study participation: You are completely free to accept or decline to participate in this study. If you refuse to participate, it will have no consequences about taking care of your child.

Requirements, benefits and risks of the study: During this study, the information will be confidential and will be collected exclusively in the context of this study. There is no compensation for your participation.

For further details, you can contact the principal investigator : BOLLO ABANDA FARIDA TAYLOR Phone number : 693755430 Email : abandataylor@gmail.com

Address of the National Ethics Committee for Research on Human Health téléphone : 222-23-45-79 Email : minsanterecherche@yahoo.fr

Annexe 3 : Fiche technique

Section 1 : Identification			
1.	Nom du site		
2.	Nom du patient		
3.	Age de l'enfant (en mois)		
4.	Sexe de l'enfant	1. Fille 2. Garçon	
5.	Région de résidence	1. Nord 2. Extrême-nord 3. Adamaoua 4. Ouest 5. Nord-ouest 6. Sud-ouest 7. Centre 8. Littoral 9. Est 10. Sud 11. Etranger	
6.	Région d'origine de l'enfant	1. Nord 2. Extrême-nord 3. Adamaoua 4. Ouest	

		5. Nord-ouest 6. Sud-ouest 7. Centre 8. Littoral 9. Est 10. Sud 11. Etranger	
7.	Statut familial	1. Parents vivants 2. Orphelins de mère 3. Orphelins de père	
8.	Statut matrimonial des parents	1. Mariés/en concubinage 2. Célibataires 3. Divorcés	
9.	Lien de parenté avec le tuteur		
10.	Quel est le plus haut niveau d'instruction du tuteur ?	1. Aucun 2. Primaire 3. Secondaire 4. Supérieur	
11.	Quelle est la profession du tuteur ?		
Section 2 : Circonstances de découverte et antécédents			
12.	Circonstances de découverte	1. PTME 2. Au décours d'une pathologie 3. Autres	Si réponse 2, préciser la pathologie
13.	Date du diagnostic/...../..... Jour/ Mois/Année	
14.	Présence de co-infection	1. Hépatite B 2. Tuberculose 3. Autres 4. Aucune	

15.	Stade clinique de l'OMS au moment du diagnostic	1. I 2. II 3. III 4. IV	
SECTION 3 : HISTORIQUE THERAPEUTIQUE			
16.	Date d'initiation du 1 ^{er} TARV/...../..... Jour/ Mois/Année	
17.	Protocole ARV initié		
18.	Nombre de prise quotidienne		
19.	Forme galénique		
20.	Niveau d'observance		
21.	Poids à l'initiation (kg)		
22.	Durée du TARV		
23.	Date d'initiation du 2 ^e TARV		
24.	Protocole ARV initié		
25.	Raisons de la transition	1.Echec thérapeutique 2.Rupture de stock 3.Autres	
26.	Nombre de prises quotidiennes		
27.	Forme galénique		
28.	Niveau d'observance		
29.	Durée du TARV		
30.	Date d'initiation du 3 ^e TARV		
31.	Protocole ARV initié		
32.	Raisons de la transition	1.Echec thérapeutique 2.Rupture de stock 3.Autres	
33.	Nombre de prises quotidiennes		
34.	Forme galénique		
35.	Niveau d'observance		
36.	Durée du TARV		

SECTION 3 : BILAN CLINICO-BIOLOGIQUE

37.	Date du 1 ^{er} prélèvement		
38.	Age de l'enfant		
39.	Taux de CD4		
40.	Charge virale		
41.	Date du 2 ^e prélèvement		
42.	Age de l'enfant		
43.	Taux de CD4		
44.	Charge virale		
45.	Date du 3 ^e prélèvement		
46.	Age de l'enfant		
47.	Taux de CD4		
48.	Charge virale		

REPUBLIQUE DU CAMEROUN
Paix - Travail - Patrie

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

DELEGATION REGIONALE DU CENTRE

SERVICE DE SANTÉ DU DISTRICT D'ODZA

CENTRE MEDICAL D'ARRONDISSEMENT DE NKOMO

146 24/ AR/ MSP/ DRSPC/ DSOD/ CMANK


REPUBLIC OF CAMEROON
Peace - Work - Fatherland

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

CENTRE REGIONAL DELEGATION

ODZA HEALTH DISTRICT

NKOMO SUB-DIVISION MEDICAL CENTRE


NKOMO
CMA

LE MEDECIN - CHEF DE NKOMO
A
Madame BOLLO ABANDA Farida Taylor
Etudiante 7^e Année Médecine Générale
FMSB / UY1
Matricule : 17M084
TEL. 693 75 54 30
YAOUNDE

OBJET : Autorisation pour effectuer des recherches.

Madame,

Suite à votre correspondance du 12 Février 2024 relative à votre demande d'effectuer des recherches dans notre structure hospitalière sur le **THEME : « Déterminants de la réponse thérapeutique chez les enfants sous traitement antirétroviral à base de dolutégravir versus autres protocoles dans la Région du Centre-Cameroun »**, en vue de l'obtention du titre de Docteur en Médecine Générale ; Pour la période allant du mois de Février au mois de Juin 2024.


Nous allons par la présente, vous signifier notre **ACCORD**. Cependant, nous attachons du prix au strict respect de la déontologie et du règlement intérieur en vigueur et vous serons gré de ne pas vous en écarter.


Espérant que votre passage au **CMA de NKOMO** vous soit bénéfique ; Veuillez agréer **Madame**, l'expression de nos salutations distinguées



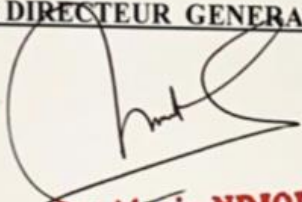
AMPLIATIONS :

- DRSPC
- DSOD
- INTERESSE (E)
- CHRONO

YAOUNDE, le **14 FEV 2024**

LE MEDECIN CHEF

Pédiatre-ONMC:6244
Médecin Chef CMA de NKOMO




REPUBLIQUE DU CAMEROUN Paix – Travail – Patrie -----	REPUBLIC OF CAMEROON Peace – Work – Fatherland -----
 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">CIRCB CENTRE INTERNATIONAL DE RÉFÉRENCE "CHANTAL BIYA" POUR LA RECHERCHE SUR LA PRÉVENTION ET LA PRISE EN CHARGE DU VIH/SIDA</div>	
La Direction Générale	
N° 119/24LCIRCB/DG/SAA/BRH	Yaoundé, le 02 FEB 2024
 LE DIRECTEUR GENERAL A Madame BOLLO ABANDA Farida Taylor Tél : 693755430 -Université de Yaoundé I-	
 Objet: <i>V/autorisation pour travaux de recherche.</i>	
 Madame,	
 Dans le cadre de vos travaux de recherche intitulés “ <i>Devenir des enfants vivants avec le VIH sous Dolutégravir: aspects cliniques, thérapeutiques et biologiques dans la ville de Yaoundé</i> ”.	
 J’ai l’honneur de marquer mon accord pour la réalisation desdits travaux au Laboratoire de Virologie du CIRCB, pendant une période de six (06) mois allant du 05 février au 05 août 2024 .	
 Par conséquent, je vous prie de bien vouloir prendre attache avec le Chef dudit laboratoire en vue des modalités pratiques et du planning de ces travaux.	
 Veuillez agréer, madame , l’assurance de ma parfaite considération.	
	<div style="text-align: right;">LE DIRECTEUR GENERAL  M. Alexis NDJOLO</div>
<small>Siège : BP / P.O BOX : 3077 Yaoundé - Messa Tél. : (237) 222 31 54 50 / Fax : (237) 222 31 54 56 E-mail : contacts@circb.cm Site web : www.circb.cm Décret présidentiel N° 2018/507 du 20 septembre 2018</small>	

14/03/2024
LEMAC

DU CAMEROUN
Travail – Patrie

REPUBLIC OF CAMEROON
Peace - Work - Fatherland

CNPS  **NISIF**
Caisse Nationale de Prévoyance Sociale
National Social Insurance Fund

DIRECTION DU CENTRE HOSPITALIER D'ESSOS
B.P.: 5777 NLONGKAK-YAOUNDE
Tél. : 222-23-60-34

Yaoundé, le **18 MARS 2024**

AUTORISATION ADMINISTRATIVE

N° **06** 724/DCHE/DA /CE-CHE/CNPS

Je soussigné **Mey Alamine**,


autorise sous notre entière responsabilité, **BOLLO ABANDA FARIDE TAYLOR**, étudiante en 7^e année Médecine Générale à la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé I, à effectuer du **18 Mars 2024** au **31 Mai 2024** au CHE le travail de recherche intitulé : « **Déterminants de la réponse thérapeutique chez les enfants sous traitement antirétroviral à base de Dolutégravir versus autres protocoles dans le Région du Centre Cameroun** ».

L'intéressée devra :

- mentionner le nom du CHE dans le rapport final de son étude,
- respecter la clause de confidentialité du CHE
- restituer les résultats de ces travaux au CHE,
- Et remettre une copie du rapport final à la direction de l'hôpital.

En foi de quoi la présente attestation lui est délivrée pour servir et faire valoir ce que de droit

LE DIRECTEUR DU CENTRE HOSPITALIER D'ESSOS

 **Mey Alamine**

Veuillez rappeler dans toutes vos correspondances votre numéro d'immatriculation.
Toutes les correspondances adressées à la Caisse Nationale sont dispensées d'affranchissement.

PLEASE quote your registration number in all your letters.
All letters addressed to the National Social Insurance Fund are exempt from postage.

BP / PO.Box : 441 Yaoundé - Tél./Phone : 222-22-46-01 - Site web : www.cnps.cm - E-mail : cnps.cameroun@cnps.cm - Facebook : CNPS - Twitter : @CnpsCameroun



FONDATION CHANTAL BIYA
Centre Mère et Enfant
YAOUNDE

Yaoundé, le 11 Mars 2024

AUTORISATION DE RECHERCHE

Je soussigné, Directeur du Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal BIYA, autorise **Mademoiselle BOLLO ABANDA Farida Taylor**, étudiante en 7^{ème} année d'études médicales à la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé I, à effectuer une recherche au Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal BIYA, dans le cadre de son travail de thèse intitulé : «**DETERMINANTS DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE CHEZ LES ENFANTS SOUS TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAL A BASE DE DOLUTEGRAVIR VERSUS AUTRES PROTOCOLES DANS LA REGION DU CENTRE CAMEROUN**».

Autorisation dûment établie en respect des exigences éthiques.

Le Directeur du Centre Mère et Enfant
de la Fondation Chantal BIYA

Professeur Paul KOKI NDOMBO