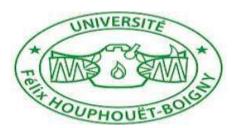
REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

Union - Discipline - Travail

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNEE: 2016-2017 N°1862/17

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Par

M. EBEGUI YAPI DIDIER VINCENT

ANALYSE DE LA REPONSE IMMUNO-VIROLOGIQUE APRES 06 MOIS DE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL CHEZ DES PATIENTS VIVANTS AVEC LE VIH EN COTE D'IVOIRE : D'AOUT 2014 A OCTOBRE 2015

Soutenue publiquement le 22 septembre

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur MENAN HERVE, Professeur titulaire

Directeur de thèse : Monsieur OUASSA TIMOTHEE DIEUDONNE, Maître de Conférences Agrégé

Assesseurs : Monsieur AHIBO HUGUES, Maître de Conférences Agrégé

Monsieur DEMBELE BAMORY, Maître de Conférences Agrégé

ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. HONORARIAT

Professeur RAMBAUD André Directeurs/Doyens Honoraires:

Professeur FOURASTE Isabelle

Professeur BAMBA Moriféré

Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN Kla Anglade

Professeur KONE Moussa †

Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur Professeur KONE-BAMBA Diénéba

Professeur INWOLEY Kokou André Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Sous-Directeur Chargé de la Recherche Professeur Ag OGA Agbaya Serge

Secrétaire Principal Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Monsieur GAHE Alphonse Intendant

Madame DJEDJE Yolande Responsable de la Scolarité

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1.PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. Biochimie et Biologie Moléculaire

M. DANO Djédjé Sébastien Toxicologie.

> INWOLEY Kokou André Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba Pharmacognosie

M. **KOUADIO Kouakou Luc** Hydrologie, Santé Publique

Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle Pharmacologie

M. MALAN Kla Anglade Chimie Analytique, contrôle de qualité

Parasitologie - Mycologie MENAN Eby Ignace

Biochimie et Biologie Moléculaire **MONNET Dagui**

Mme SAWADOGO Duni Hématologie

M. YAVO William Parasitologie - Mycologie

2.MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Biochimie et Biologie moléculaire M. **AHIBOH Hugues**

Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle Biochimie et Biologie moléculaire

M. AMARI Antoine Serge G. Législation

> AMIN N'Cho Christophe Chimie analytique

> **BONY François Nicaise** Chimie Analytique

DALLY Laba Ismael Pharmacie Galénique

DEMBELE Bamory Immunologie

DJOHAN Vincent Parasitologie - Mycologie

GBASSI K. Gildas Chimie Physique Générale

Mme IRIE-N'GUESSAN Amenan Pharmacologie

M. **KOFFI Angely Armand** Pharmacie Galénique

KOUAKOU-SACKOU Julie Santé Publique M. **KOUASSI** Dinard Hématologie

> LOUKOU Yao Guillaume Bactériologie-Virologie

OGA Agbaya Stéphane Santé publique et Economie de la santé

OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie

OUATTARA Mahama Chimie organique, Chimie thérapeutique

Mmes POLNEAU-VALLEE Sandrine Mathématiques-Statistiques

SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie

M. YAPI Ange Désiré Chimie organique, chimie thérapeutique

ZINZENDORF Nanga Yessé Bactériologie-Virologie

3.MAITRES ASSISTANTS

M. ADJAMBRI Adia Eusèbe Hématologie

> ADJOUNGOUA Attoli Léopold Pharmacognosie

Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline **Immunologie**

> AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S. Pharmacie Galénique

ALLA-HOUNSA Annita Emeline Sante Publique

Μ ANGORA Kpongbo Etienne Parasitologie - Mycologie

Mmes AYE-YAYO Mireille Hématologie

> BAMBA-SANGARE Mahawa Biologie Générale

BARRO-KIKI Pulchérie Parasitologie - Mycologie

M. CABLAN Mian N'Ddey Asher Bactériologie-Virologie

CLAON Jean Stéphane Santé Publique

Mmes DIAKITE Aïssata Toxicologie

> FOFIE N'Guessan Bra Yvette Pharmacognosie

M. KASSI Kondo Fulgence Parasitologie-Mycologie

Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine Santé publique

Biochimie et Biologie moléculaire M. KONAN Konan Jean Louis

Parasitologie-Mycologie Mmes KONATE Abibatou

> KOUASSI-AGBESSI Thérèse Bactériologie-Virologie

MANDA Pierre M. Toxicologie N'GUESSAN Alain Pharmacie Galénique

Mme VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie

M. YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie moléculaire

4.ASSISTANTS

ADIKO Aimé Cézaire M. Immunologie

> Pharmacologie AMICHIA Attoumou Magloire

Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Pharmacognosie

> ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille Législation

Bactériologie-Virologie **APETE Sandrine**

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Santé publique

BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J. Hématologie

M. **BROU** Amani Germain Chimie Analytique

> BROU N'Guessan Aimé Pharmacie clinique

COULIBALY Songuigama Chimie organique, chimie thérapeutique

M. DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Pharmacologie

> **DJATCHI Richmond Anderson** Bactériologie-Virologie

Mmes DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Hématologie

> **DOTIA Tiepordan Agathe** Bactériologie-Virologie

M. **EFFO Kouakou Etienne** Pharmacologie

KABLAN-KASSI Hermance Mme Hématologie

KABRAN Tano Kouadio Mathieu M. Immunologie

> Chimie organique, chimie thérapeutique **KACOU Alain**

KAMENAN Boua Alexis Thierry Pharmacologie

KOFFI Kouamé Santé publique

KONAN Jean Fréjus Biophysique

Mme **KONE Fatoumata** Biochimie et Biologie moléculaire

M. KOUAHO Avi Kadio Tanguy Chimie organique, chimie thérapeutique

KOUAKOU Sylvain Landry Pharmacologie

KOUAME Dénis Rodrigue Immunologie KOUAME Jérôme Santé publique

KPAIBE Sawa André Philippe Chimie Analytique

Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Bactériologie-Virologie

M. LATHRO Joseph Serge Bactériologie-Virologie

> MIEZAN Jean Sébastien Parasitologie-Mycologie

N'GBE Jean Verdier Toxicologie

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Chimie organique, chimie thérapeutique

Pharmacie Galénique Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence

> N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia Législation

ODOH Alida Edwige Pharmacognosie

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Biochimie et Biologie moléculaire

SICA-DIAKITE Amelanh Chimie organique, chimie thérapeutique

TANOH-BEDIA Valérie Parasitologie-Mycologie

M. TRE Eric Serge Chimie Analytique

Mme TUO Awa Pharmacie Galénique

Biologie Générale M. YAPO Assi Vincent De Paul

Mme YAPO-YAO Carine Mireille **Biochimie**

5.CHARGEES DE RECHERCHE

ADIKO N'dri Marcelline Mme Pharmacognosie

> OUATTARA N'gnôh Djénéba Santé publique

6.ATTACHE DE RECHERCHE

LIA Gnahoré José Arthur M. Pharmacie Galénique

7.IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa **Professeur Titulaire**

Feu YAPO Abbé Etienne **Professeur Titulaire**

Feu COMOE Léopold Maître de Conférences Agrégé

Maître Assistant Feu GUEU Kaman

Feu ALLADOUM Nambelbaye Assistant

Feu COULIBALY Sabali Assistant

Assistant Feu TRAORE Moussa

Feu YAPO Achou Pascal Assistant

IV. **ENSEIGNANTS VACATAIRES**

1. PROFESSEURS

M. **DIAINE Charles** Biophysique

> **OYETOLA Samuel** Chimie Minérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

KOUAKOU Tanoh Hilaire M. Botanique et Cryptogamie

YAO N'Dri Athanase Pathologie Médicale

3. MAITRE-ASSISTANT

KONKON N'Dri Gilles M. Botanique, Cryptogamie

4. NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSI Daniel Ferdinand Secourisme

> **COULIBALY Gon** Activité sportive

DEMPAH Anoh Joseph Zoologie

GOUEPO Evariste Techniques officinales

Gestion Mme KEI-BOGUINARD Isabelle

MM **KOFFI ALEXIS** Anglais

> **KOUA** Amian Hygiène

KOUASSI Ambroise Management

N'GOZAN Marc Secourisme

KONAN Kouacou Diététique

Santé Publique Mme PAYNE Marie

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume Maître de Conférences Agrégé

Chef de département

Professeurs OUASSA Timothée Maître de Conférences Agrégé

ZINZENDORF Nanga Yessé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher Maître-Assistant

KOUASSI AGBESSI Thérèse Maître-Assistant

APETE Sandrine Assistante

DJATCHI Richmond Anderson Assistant

DOTIA Tiepordan Agathe Assistante

KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde Assistante

LATHRO Joseph Serge Assistant

II. <u>BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA</u> REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur MONNET Dagui Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. Professeur Titulaire

AHIBOH Hugues Maître de Conférences Agrégé

AKE-EDJEME N'Guessan Angèle Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KONAN Konan Jean Louis Maître-Assistant

YAYO Sagou Eric Maître-Assistant

KONE Fatoumata Assistante

SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle Assistante

YAPO-YAO Carine Mireille Assistante

III. <u>BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE</u>

Professeur SAWADOGO Duni Professeur Titulaire

Chef du Département

Professeurs INWOLEY Kokou André Professeur Titulaire

DEMBELE Bamory Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline Maitre-Assistant

ADJAMBRI Adia Eusèbe Maitre-Assistant

AYE-YAYO Mireille Maitre-Assistant

BAMBA-SANGARE Mahawa Maitre-Assistant

ADIKO Aimé Cézaire Assistant

DONOU-N'DRAMAN Aha Emma Assistante

KABLAN-KASSI Hermance Assistante

KABRAN Tano K. Mathieu Assistant

KOUAME Dénis Rodrigue Assistant

N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. Assistante

YAPO Assi Vincent De Paul Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur MALAN Kla Anglade Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs AKE Michèle Professeur Titulaire

AMIN N'Cho Christophe Maître de Conférences Agrégé

BONY Nicaise François Maître de Conférences Agrégé

GBASSI Komenan Gildas Maître de Conférences Agrégé

Docteurs BROU Amani Germain Assistant

KPAIBE Sawa Andre Philippe Assistant

TRE Eric Serge Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur **OUATTARA** Mahama Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Docteur **COULIBALY Songuigama** Assistant

> **KACOU Alain Assistant**

> **KOUAHO** Avi Kadio Tanguy Assistant

> N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul Assistant

SICA-DIAKITE Amelanh Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET **ZOOLOGIE**

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs YAVO William **Professeur Titulaire**

> **DJOHAN Vincent** Maître de Conférences Agrégé

Docteurs ANGORA Kpongbo Etienne Maître-Assistant

> BARRO KIKI Pulchérie Maître-Assistant

> KASSI Kondo Fulgence Maître-Assistant

> **KONATE** Abibatou Maître-Assistant

> **VANGA ABO Henriette** Maître-Assistant

MIEZAN Jean Sébastien Assistant

TANOH-BEDIA Valérie Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION **PHARMACEUTIQUE**

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs AMARI Antoine Serge G. Maître de Conférences Agrégé

> DALLY Laba Ismaël Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S. Maître-Assistant

> N'GUESSAN Alain Maître-Assistant

ALLOUKOU-BOKA P. Mireille Assistante

LIA Gnahoré José Arthur Attaché de recherche

NGUESSAN Kakwokpo Clémence Assistante N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia Assistante

TUO Awa Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE,

Professeur KONE BAMBA Diénéba **Professeur Titulaire**

Chef de Département

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Maître-Assistant

> FOFIE N'Guessan Bra Yvette Maître-Assistant

ADIKO N'dri Marcelline Chargée de recherche

AKOUBET-OUAYOGODE Aminata Assistante **ODOH Alida Edwige** Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIOUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs ABROGOUA Danho Pascal **Professeur Titulaire**

Chef de Département par intérim

Professeur Titulaire KOUAKOU SIRANSY N'doua G

Maître de Conférences Agrégé IRIE N'GUESSAN Amenan G.

Docteurs AMICHIA Attoumou M Assistant

> BROU N'Guessan Aimé Assistant

> DJADJI Ayoman Thierry Lenoir Assistant

> EFFO Kouakou Etienne Assistant

KAMENAN Boua Alexis Assistant **KOUAKOU Sylvain Landry** Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur **POLNEAU-VALLEE Sandrine** Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département par intérim

Docteur KONAN Jean-Fréjus Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur **KOUADIO** Kouakou Luc Professeur Titulaire

Chef de département

DANO Djédjé Sébastien **Professeur Titulaire**

OGA Agbaya Stéphane Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU-SACKOU J. Maître de Conférences Agrégé

SANGARE-TIGORI B. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane Maître-Assistant

> MANDA Pierre Maître-Assistant

DIAKITE Aïssata Maître-Assistante

HOUNSA-ALLA Annita Emeline Maître-Assistante

KONAN-ATTIA Akissi Régine Maître-Assistante

OUATTARA N'gnôh Djénéba Chargée de Recherche

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette Assistante

KOFFI Kouamé Assistant

NGBE Jean Verdier Assistant

DEDICACE

Analyse de la réponse immuno-virologique après 06 mois de traitement ARV chez des patients vivants avec le VIH en Côte d'ivoire : de aout 2014 à octobre 2015

JE DEDIE CETTE THESE.....

A LA TRES SAINTE VIERGE MARIE, MERE DE DIEU,

Mon âme exalte le Seigneur, exulte mon esprit en DIEU, mon Sauveur!

Il s'est penché sur son humble servante ; désormais, tous les âges me

diront bienheureuse.

Le Puissant fit pour moi des merveilles ; Saint est son nom!

Son amour s'étend d'âge en âge sur ceux qui le craignent. Déployant la force de son bras, il disperse les superbes. Il renverse les puissants de leurs trônes, il élève les humbles. Il comble de biens les affamés, renvoie les riches les mains vides.

Il relève Israël son serviteur, il se souvient de son amour, de la promesse faite à nos pères, en faveur d'Abraham et de sa race, à jamais.

Gloire au Père, et au Fils, et au Saint-Esprit, pour les siècles des siècles Amen.

Gloire au Père, au Fils et au Saint-Esprit, comme il était au commencement, maintenant et toujours dans les siècles des siècles.

Amen.

A MON PERE, EBEGUI BLE VINCENT

Merci pour tout l'amour que tu nous as toujours porté et pour l'éducation, qui nous as permis mes frères ma sœur et moi de parvenir là où nous sommes maintenant.

Que DIEU t'accorde la santé et la paix du cœur, pour récolter pendant de nombreuses années les fruits de tes années de labeur.

Cette thèse en est le début pour moi.

A MA MERE, ADOUBI KOUSSO SUZANNE

Toute une vie ne suffirait pas à te remercier pour la vie que tu m'as donnée et l'amour du prochain que tu m'as enseigné. Reçois simplement ce travail comme récompense de tous tes sacrifices.

Que DIEU te protège et te garde dans sa grande miséricorde.

A MA SŒUR AINEE, EBEGUI BLE ANIN REINE

Ce jour est sans nul doute un grand jour pour toi, mon accomplissement est aussi un aboutissement pour toi. Depuis l'école primaire jusqu'à l'université, tu as toujours été là pour moi, même quand je pensais être assez suffisant. Tu as su toujours me donner les conseils qu'il fallait au moment qu'il fallait.

Que la très sainte vierge marie, intercède pour t'accorder une très longue et belle vie. Et qu'elle t'accorde au centuple tous tes bienfaits.

Juste un seul mot pour toi : MERCI.

À MES FRERES,

DR EBEGUI EHUI ERIC (MEDECIN-COMMANDANT DES ARMEES) EBEGUI MARC EBEGUI HUGUES

Mercí pour votre soutient à tout un chacun. Que DIEU nous accorde la grâce de rester toujours unis et qu'il bénisse vos projets et toutes vos ambitions.

Que Dieu vous comble de toutes ses grâces.

A MES ONCLES, MES TANTES, DES FAMILLES EBEGUI ET ALLIES DE BASSADZIN ; ADAM ET ALLIES DE ACHOKOI

Je vous dis merci pour vos encouragements et votre affection.

Recevez ici ma profonde reconnaissance.

A MES COUSINS ET COUSINES, NEVEUX ET NIECES,

Je vous porte dans mon cœur.

A MON FRERE ET AMI, DR BONI BOUADI BERNARD

Tu as été et est le seul ami que j'ai eu en arrivant pour la première fois dans cette ville. Depuis le LYCEE CLASSIQUE D'ABIDJAN jusqu'à la fac de pharmacie, on a eu nos moments.

Merci pour ton amitié qui au fil des années c'est transformé en véritable fraternité. J'y suis enfin à cette étape qui transforme, j'espère compter sur toi une fois encore.

Que Dieu te guide dans tes choix et t'éclaire dans les moments de doutes.

À FEU MON FRERE, AMI, CAMARADE ET CONFIDENT TROP TOT PARTI, SIKA RODRIGUE VICTORIEN LE BEN

Tu es parti en me laissant seul face à tout ce monde. J'ai pas pu te dire au revoir parce que je n'ai pas accepté ni cru possible de t'avoir perdu. Sache que ce jour est aussi ton jour.

Que les anges de notre seigneur prennent soins de toi là où tu te trouves, et sache une chose « je tiendrai ma promesse ».

À MON AMOUR, CISSE KARIDJA

Je t'ai connu et ma vie a changé.

Je t'ai aimé et mon univers a changé.

Ton amour je l'ai ressenti dans ce travail, dans les moments de doutes et d'inquiétudes.

Tu as toujours été là pour me glisser la phrase qu'il fallait pour me rendre encore plus fort. Je suis l'homme le plus heureux depuis que tu m'as permis d'être papa. Et ce travail vient comme une récompense à tout ce que tu m'as apporté.

Je te dédie cette thèse pour te montrer mon amour éternellement. Je t'aime pour la vie ma Princesse.

Aínsí qu'as toute LA FAMILLE CISSE; MAMAN CISSE - CISSE SEKOU CISSE MOUSSA - CISSE OUSMANE - CISSE RAMATA « mon petít cœur » CISSE ASSETOU; pour leur amour, leurs prières et leur soutien.

Mercí infiniment.

SPECIALEMENT A TOI MA FILLE, EBEGUI KOUSSO CHRISTENE JAMINA

Tu es apparue dans ma vie une nuit de 23 décembre, et tu ne cesses de me rendre plus heureux et plus fière. Tu saisiras l'importance de cet jour quand tu seras plus grande, mais sache que ce travail sera notre fierté sera ta fierté.

Merci d'être venue au monde et de m'avoir donné la volonté et la force d'aller au bout de mes efforts.

Un jour ce sera ton tour et je serai encore plus fière princesse Jami.

AUX DOCTEURS,

- AMANI ANTHELME ENOC
- AKA JEAN PATRICK

Il n'y a pas d'occasion plus belle que celle-là pour vous dire merci. Vous m'avez accepté et permis d'apprendre la vie professionnelle auprès de vous.

Sachez que vous êtes pour moi un vrai et réel exemple, et que Dieu me permette de toujours mériter la confiance que vous me portez.

Et à travers vous, dire merci à l'ensemble de l'équipe de PGM (**Pharma Group**Management) et de la pharmacie EBENEZER, que vous dirigez pour l'esprit

d'équipe et l'amour du travail bien fait.

QUE DIEU VOUS BENISSE AVEC TOUTE VOTRE FAMILLE, ET QU'IL SE SOUVIENNE DE VOUS A CHAQUE INSTANT.

REMERCIEMENTS

A mon maître, mon directeur de thèse, Le professeur OUASSA TIMOTHEE

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez faite en nous confiant ce travail qui est aussi le vôtre. Nous avons toujours apprécié votre rigueur scientifique, et vos qualités de pédagogue qui ont modelé notre parcours académique au sein de l'UFR.

Je garde de vous l'image d'un maître généreux dont le souci a toujours été de veiller à notre formation et à notre devenir professionnel. Attentif et rigoureux au moindre détail, vous n'avez fait que confirmer l'estime que l'on vous porte au sein de l'UFR.

Merci d'avoir dirigé ces travaux. J'espère avoir répondu à vos attentes.

Au Dr KONE FATOUMATA, pharmacien biologiste au CeDReS

Je voudrais vous remercier sincèrement et profondément.

N'eut été votre apport tant dans la forme que dans le contenu, ce travail qui est aussi le vôtre, n'aurait pas vu le jour. Merci pour votre compréhension et votre disponibilité.

Que le tout puissant vous bénisse vous et votre famille, et qu'il vous le rende au centuple.

A tous les enseignants de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Merci à vous de nous avoir transmis vos connaissances.

Aux pharmaciens,

- Dr GBOCHO SOSTHENE (pharmacie SEBROKO)
- Dr YEPKE MARIE NICOLE EPSE MEL (pharmacie DE L'ANTENNE)

 Merci à vous de m'avoir permis d'apprendre le métier dans vos différentes

 officines de pharmacie.

Recevez ma profonde et immense gratitude! Que Dieu vous bénisse et vous combles de toutes ses grâces.

A L'ENSEMBLE DU PERSONNEL DE L'UNITE DE BIOLOGIE MOLECULAIRE DU CEDRES

Merci pour votre collaboration et votre esprit d'équipe.

A mes amís et camarades des longues luttes, Compagnons de toujours,

- Dr Abou Edi Charles
- Díbo Ismaël Deasso
- Doh Arnaud Jean Jacques
- Dr Bamba Moussa
- Dr Fofana Mamery
- Dr Kei Kian Toualy Eric
- Dr Koua Ebi Jean
- Dr Kouakou Ismaël
- Dr Ngrouma Christian Patrick
- Gogbe Títo Yves
- Keke Franck Olivier
- Kone Lamíne
- A tous les militants et militantes,

sympathisants et sympathisantes du **SYNESS** (Syndicat National Des Etudiants En Sciences De Santé) section-pharmacie ainsi que les membres du bureau national avec à leur tête, **KOUADIO BRIN**.

Je suis fier de vous avoir connu comme ami et comme camarade.

A mes ainés qui par eux me suis forgé une carapace solide et un mental résistant,

- Dr DROGON EMMANUEL
- Dr OHUE THIERRY
- Dr NANDO SERGES
- Dr MOUSSA NONH PIERRE

Je suís très fière et heureux de vous avoir connu comme votre cadet et de toujours vous avoir à mes côtés. Vous m'avez appris à traverser des tempêtes et des orages incroyables, avec pour seul satisfaction l'amour de notre prochain.

QUE DIEU VOUS ACCOMPAGNE DANS LA SUITE DE VOS CARRIERES.

Mercí

A la 31ème promotion des étudiants en Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Côte d'Ivoire,

Grand merci à tous les amis de la promotion. Que Dieu trace pour nous les sillons d'un lendemain meilleur.

A tous les étudiants de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,

Merci pour nos relations qui ont eu leur haut et leur bas, mais toujours dans le respect et l'esprit d'entraide.

Au personnel administratif et technique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,

Je vous témoigne de ma reconnaissance et de celle de tous les étudiants de cette UFR pour votre grande contribution à notre formation.

A tous ceux quí, de près ou de loin, nous ont soutenus, Recevez nos remerciements.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY Monsieur le Professeur MENAN EBY HERVE

- ➤ Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;
- ➤ Chef du département de Parasitologie- Mycologie- Zoologie- Biologie Animale de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;
- ➤ Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier I (Thèse unique, PhD) ;
- ➤ Directeur du Centre de Diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS);
- Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire ;
- ➤ Officier supérieur (Colonel) du Service de Santé des Armées de la RCI ;
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993);
- Lauréat du prix PASRES-CSRS des 3 meilleurs chercheurs ivoiriens en 2011 ;
- Membre du Conseil Scientifique de l'Université FHB;
- ➤ Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire ;
- ➤ Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP ;
- Ex- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM);
- Vice-Président de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP);
- Membre de la Société Française de Parasitologie ;
- Membre de la Société Française de Mycologie médicale.

Honorable Maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations, cela témoigne encore de l'intérêt que vous accordez à notre formation. Nous restons convaincus que vous êtes un modèle d'intellectuel et de cadre.

Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profond respect et de notre profonde considération.

NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE Monsieur le Professeur OUASSA Timothée

- ➤ Maitre de conférences agrégé de Bactériologie-Virologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan ;
- ➤ Responsable des unités de Bactériologie et de mycobactériologie du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA (CeDReS);
- ➤ Membre de l'American Society for Microbiologie (ASM);
- ➤ Membre de l'European Respiratory Society (ERS);
- ➤ Membre de l'Observatoire pour la Surveillance de la Résistance des Microorganismes en Côte d'Ivoire (ORMICI) ;
- ➤ Membre du Cote d'Ivoire's Fulbright Alumni Association (CIFA);
- Ancien interne des hôpitaux d'Abidjan.

Cher Maître,

Vous avez bien voulu accepter de diriger ce travail : nous en sommes très honores. La qualité et la clarté de vos enseignements nous ont séduits. Nous sommes fiers de nous compter parmi vos élèves. Votre abord facile, votre esprit d'ouverture, votre rigueur scientifique, associés à votre qualité de maître formateur font de vous un modèle à suivre.

Veuillez accepter, cher maître, nos remerciements pour la qualité des conseils et de l'enseignement tout au long de ce travail.

Que Dieu vous garde encore longtemps.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur AHIBOH Hugues Franck Thierno

- ➤ Maitre de conférences agrégé de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan ;
- ➤ Docteur ès Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, option biochimie, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan ;
- Docteur en Pharmacie, Université de Cocody, Abidjan ;
- Pharmacien-Biologiste, responsable de l'unité de biochimie du Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida et maladies opportunistes (CeDReS, CHU de Treichville);
- ➤ Membre de la société savante Pharmaceutique de CI (SOPHACI) ;
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan.

Cher Maître.

Toujours ouvert, disponible, accueillant et bon conseiller, votre rigueur scientifique nous impose une grande admiration et un profond respect.

Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre infinie gratitude et surtout notre profonde admiration.

Que Dieu vous benisse

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Dembélé Bamory

- ➤ Maître de conférences Agrégé au département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan;
- Docteur de l'Université de Paris XI, Option immunologie ;
- ➤ Titulaire d'un Diplôme d'Université en transfusion Sanguine de Paris VI ;
- ➤ Pharmacien Biologiste au Centre National de Transfusion Sanguine de Côte d'Ivoire ;
- Ancien Interne des Hôpitaux ;
- ➤ Membre de la Société Ivoirienne d'Hématologie, Immunologie ; Oncologie et Transfusion (SIHIO-TS) ;
- ➤ Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire(SOPHACI).

Cher Maître,

Merci d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse. L'intérêt que vous lui avez manifesté et votre disponibilité nous ont beaucoup aidés.

Veuillez agréer, cher maître, l'expression de notre respect et de notre sincère gratitude.

Que Dieu vous bénisse.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	
I- GENERALITES	5
I-1- HISTORIQUE	5
I-1-1- AU PLAN VIROLOGIQUE	5
I-1-2- AU PLAN THERAPEUTIQUE	5
I-2- EPIDEMIOLOGIE	6
I-2-1- REPARTITION GEOGRAPHIQUE	6
I-2-2- TRANSMISSION DU VIRUS	7
I-3- PHYSIOPHATOLOGIE DE L'INFECTION A VIH	8
I-4- POUVOIR PATHOGENE CHEZ L'HOMME	9
I-4-1- HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A VIH	9
I-4-2- CLASSIFICATION CLINIQUE	12
II- CARACTERES VIROLOGIQUES	13
II-1- TAXONOMIE	13
II-2- MORPHOLOGIE – STRUCTURE DU VIRUS	14
II-3- CYCLE DE MULTIPLICATION VIRALE	16
II-3-1- ATTACHEMENT	16
II-3-2- FUSION-PENETRATION	17
II-3-3- DECAPSIDATION	17
II-3-4- TRANSCRIPTION INVERSE-INTEGRATION	17
II-3-5- ASSEMBLAGE	18
II-3-6- BOURGEONNEMENT	18
II-3-7- LIBERATION	18
III-DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH	20
III-1- CINETIQUE D'APPARITION DES MARQUEURS DU VIH	20
III-2- DIAGNOSTIC DIRECT	22
III-2-1-CULTURE VIRALE	22
III-2-2-RECHERCHE DE L'ANTIGENE p24	22
III-2-3- DETECTION DU GENOME VIRAL OU QUANTIFICATION DU VIH-1 (CHARGE VIRALE	
III-3- DIAGNOSTIC INDIRECT	
III-3-1-TESTS DE DEPISTAGE	
III-3-2-TEST DE CONFIRMATION	
	_

III-4-STRATEGIE DE DEPISTAGE	29
III-4-1- PRINCIPES GENERAUX	29
III-4-2- STRATEGIE NATIONALE DE DIAGNOSTIC PAR LES TESTS RAPIDES	29
IV- TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH	31
IV-1- LES ANTIRETROVIRAUX	32
IV-1-1- LES INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVEI (INTI)	
IV-1-2- LES INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTAS INVERSE (INNTI)	
IV-1-3- LES INHIBITEURS DE LA PROTEASE (IP)	33
IV-1-4- LES INHIBITEURS DE FUSION ET DE L'INTEGRASE	33
IV-1-5- LES INHIBITEURS DE L'ENTREE DU VIRUS	33
IV-2- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PVVIH PAR LES ARV	34
IV-2-1- CRITERES D'ELIGIBILITE	34
V- SUIVI BIOLOGIQUE DES PVVIH EN COTE D'IVOIRE	36
VI-1- SUIVI BIOLOGIQUES DES PVVIH NON-TRAITES PAR ARV	
VI-2- SUVI BIOLOGIQUES DES PVVIH SOUS TRAITEMENT ARV	37
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	39
CHAPITRE I :	40
MATERIEL	40
I- PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE : Type, Cadre et Période d'étude	40
II- POPULATION DE L'ÉTUDE	41
III- LES PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	42
III-1 LES MÉTHODES D'ANALYSE DES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES	42
III-1-1-LA CHARGE VIRALE	43
III-1-2-LE TAUX DE LYMPHOCYTES TCD ₄ ⁺	44
III-2 MÉTHODOLOGIE	45
III-2-1-ENREGISTREMENT DES DOSSIERS RETENUS	45
III-2-2-COLLECTE DE DONNEES	45
III-2-3-EVALUATION DE L'EFFICACITE DU SUIVI	46
IV- ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES	47
CHAPITRE II : RESULTATS	
A-RESULTATS GENERAUX	
I-DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	
I-1 RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE	
I-2 RÉPARTITION SELON LES TRANCHES D'ÂGE	51

I-3 RÉPARTITION SELON LE LIEU DE PROVENANCE DES PRÉLÈVEMENTS	52
I-4 NATURE DES PRÉLÈVEMENTS	53
II- DONNEES THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES	54
II-1 DONNÉES THÉRAPEUTIQUES	54
II-1-1 LIGNE THERAPEUTIQUE	54
II-1-2 DUREE SOUS TRAITEMENT ARV	55
II-2 DONNÉES BIOLOGIQUES	56
II-2-1 DÉLAI D'ACHEMINEMENT DES PRÉLÈVEMENTS	56
II-2-2 TAUX DE LYMPHOCYTES TCD ₄ ⁺	57
II-2-3 LA QUANTIFICATION VIRALE OU CHARGE VIRALE	58
III-EVALUATION DE L'EFFICACITE DU SUIVI IMMUNO-VIROLOGIQUE	
III-1 ETUDE ANALYTIQUE DE L'EFFICACITÉ VIROLOGIQUE	62
III-1-1 DONNES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	62
III-1-2 DONNEES THERAPEUTIQUES	63
III-1-3 DONNEES BIOLOGIQUES	64
III-2 ETUDE ANALYTIQUE DE L'EFFICACITE IMMUNOLOGIQUE	65
B- DOSSIERS DE PATIENTS SUIVIS	66
I- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	66
I-1 REPARTITION EN FONCTION DU SITES DE PRELEVEMENTS	66
II- DONNEES BIOLOGIQUES	67
II-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON LES ANALYSES RENSEIGNEES	67
II-3 EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES TCD ₄ ⁺	69
II-4 REPARTITION EN FONCTION DU DELAI ENTRE LES DIFFERENTES CHAR VIRALES REALISEES	
III- EVOLUTION DE L'EFFICACITE IMMUNO-VIROLOGIQUE PARMIS LES PATI	ENTS
EN SUIVI	
CHAPITRE III : DISCUSSION	
I-DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES	
I-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE	
I-2- REPARTITION SELON LES TRANCHES D'AGE	
I-3- REPARTITION SELON LE LIEU DE PROVENANCE DES PRELEVEMENTS	
I-4- REPARTITION SELON LA NATURE ET LA QUALITE DES PRELEVEMENTS	
II-DONNEES THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS NON SUIVI E SUIVI	
II-1- LIGNE THERAPEUTIQUE	77
II-2- DUREE SOUS TRAITEMENT ARV	77
II-3- DELAI D'ACHEMINEMENT DES PRELEVEMENTS	77

II-4- DELAI ENTRE LES CHARGES VIRALES REALISE POUR LES PATIENTS EN SUIVI	78
II-5- TAUX DE LYMPHOCYTES TCD ₄ ⁺	78
II-6- CHARGE VIRALE (CV)	79
III-EFFICACITE DU SUIVI IMMUNO-VIROLOGIQUE DES PVVIH	79
III-1- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUE AU SUIVI IMMUNO-VIROLOGIQUE	79
III-2- DONNEES THERAPEUTIQUES AU SUIVI IMMO-VIROLOGIQUE	80
III-3- DONNEES BIOLOGIQUES AU SUIVI IMMUNO-VIROLOGIQUE	80
CONCLUSION	82
RECOMMANDATIONS	84
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	86
ANNEXES	95

LISTE DES ABREVIATIONS

3TC: lamivudine

ABC: abacavir

ADN: Acide Désoxyribo-Nucléique

Ag: Antigène

ALAT (TGP): Alanine AminoTransferase (transaminase glutamo-pyruvique)

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales

ARN : Acide Ribonucléique

ARV: Antirétroviraux

ASAT (TGO): Aspartate AminoTransferase (transaminase glutamo-oxaloacétique)

ATV/r: atazanavir + ritonavir

AZT: zidovudine

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (centres pour le contrôle et la prévention des maladies)

CeDReS: Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et autres maladies infectieuses

CDV: Centre de Depistage Volontaire

CePReF: Centre de Prise en charge, de Recherche et de Formation

CHU: Centre Hospitalier universitaire

CMV: Cytomégalovirus

CPN: Consultation prénatale

CV: Charge Virale

DBS: Dried Blood Spot (goutte de sang total séché sur papier filtre)

DRV: Darunavir

EDTA: Ethylène Diamine Tétra-Acétique

EFV: Efavirenz

ESTHER: Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau

FIV : Feline Immunodeficiency Virus (virus de l'immunodéficience féline)

FTC: Emtricitabine

Hb: Hémoglobine

HHV8: Herpès Human Virus type 8

HTLV (1 et 2): Human T-Lymphotropic Virus (virus T-lymphotrope humain

type 1 et 2)

IgM: Immunoglobuline de type M

IRM : Imagerie à Résonnance Magnétique

IST: Infection Sexuellement Transmissible

LCR : liquide céphalo-rachidien

LPV/r: Lopinavir + ritonavir

LTCD4: Lymphocyte T CD₄+

NVP: Névirapine

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA: Programme commun des Nations Unis sur le VIH/sida

OPP-ERA: Open Polyvalent Platform (plateforme polyvalente ouverte)

PCR : Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaine)

PTME: Prévention de la Transmission Mère Enfant

PVVIH: Personne vivant avec le VIH

QCMD: Quality Control for Molecular Diagnostic

RAL: Raltégravir

SIV : Simian Immunodeficiency Virus (virus de l'immunodéficience simienne)

SMIT: Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

TARV: Traitement antirétroviral

TB: Tuberculose

TDF: Ténofovir

TDM: Tomodensitométrie

TME: Transmission Mère-Enfant

VHB: Virus de L'hépatite B

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VIH-1: Virus de l'immunodéficience Humaine type 1

VIH-2: Virus de l'immunodéficience Humaine type 2

VISNA-MAËDI: lentivirus responsable de maladies virales chez les ovins

ml: millilitre

log: logarithme décimal

cp: copies

μl: microlitre (10⁻⁶ litre)

dl: décilitre (10⁻¹ litre)

g : gramme

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Evolution des signes cliniques en fonction de la cinétique d'apparition des anticorps et des antigènes au cours de l'infection à VIH 10	
Figure 2: Structure du VIH-1 15	5
Figure 3: Génome du VIH 16	5
Figure 4: Cycle de multiplication virale 19	9
Figure 5: Cinétique d'apparition des marqueurs viraux au cours de la prime infection 21	
Figure 6: Modèle d'une courbe d'amplification d'un échantillon lors d'une PCR en temps réel 25	
Figure 7: Hydrolyse de sondes (Hydrolysis probes: TaqMan assay) 26	5
Figure 8: Algorithme de dépistage du VIH au niveau post de dépistage 30)
Figure 9: Algorithme de dépistage du VIH au niveau laboratoire 31	1
Figure 10: Vue des extracteurs de marque NORDIAG Arrow® 43	3
Figure 11: Applied Biosystems ABI PRISM 7500 Fast Real-Time PCR System.	
Figure 12: Répartition des patients selon le sexe 50	
Figure 13: Répartition selon la tranche d'âge de nos patients 51	1
Figure 14: Répartition des échantillons reçus selon le centre des prélèvements.52	2
Figure 15: Répartition des prélèvements selon la nature de l'échantillon 53	3
Figure 16: Répartition des patients selon la ligne de traitement ARV 54	4
Figure 17: Répartition des patients selon la durée de mise sous traitement ARV.	
Figure 18: Répartition des prélèvements selon le délai d'acheminement 56	5
Figure 19: Répartition des prélèvements selon le taux de lymphocytes TCD_4^+ . 57	7
Figure 20: Répartition des patients selon le motif de demande de charge virale.	8
Figure 21: Répartition des charges virales selon leur niveau 59	9
Figure 22: Répartition des patients en suivi selon le site de prélèvement 66	5

Figure 23: Répartition des patients en suivi selon les analyses renseignées	67
Figure 24: Evolution de la charge virale des patients en suivi	68
Figure 25: Evolution du taux de LTCD ₄ ⁺ des patients en suivi	69
Figure 26: Répartition des délais entre la CV4 et la CV3	70
Figure 27: Répartition des délais entre la CV3 et la CV2	71
Figure 28: Répartition des délais entre la CV2 et la CV1	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Efficacité du suivi immuno-virologique des PVVIH47
Tableau II: Analyse descriptive de la charge virale60
Tableau III: Point de charge virale et charge virale médiane61
Tableau IV: Sites de prélèvement et charge virale médiane61
Tableau V: Caractéristiques socio-démographiques et efficacité virologique62
Tableau VI: Caractéristiques thérapeutiques et efficacité virologique63
Tableau VII: Données biologiques et efficacité virologique64
Tableau VIII: Caractéristiques socio-démographiques et efficacité immunologique65
Tableau IX: Efficacité immuno-virologique au sein des patients en suivi au cours des différentes CV réalisées73
Tableau X: Stade clinique en fonction du taux de LTCD ₄ +96
Tableau XI: Protocoles thérapeutiques de 1ère ligne chez les patients sans particularités et naïfs (Sérotype VIH-1)100
Tableau XII: Protocoles thérapeutiques de 2ème ligne chez les patients (Sérotype VIH-1)101
Tableau XIII: Protocoles thérapeutiques de 1ère ligne chez les patients (Sérotype VIH-2 ou VIH-1/2) 101
Tableau XIV: Protocoles thérapeutiques de 1ère ligne chez les enfants de moins de 5 ans (Sérotype VIH-1) 102
Tableau XV: Protocoles thérapeutiques de 2è ligne chez les enfants de moins de 5 ans (Sérotype VIH-1)103
Tableau XVI: Protocoles thérapeutiques de 1ère et 2è ligne chez les enfants de 5 ans et plus (Sérotype VIH-1)103
Tableau XVII: Protocoles thérapeutiques de 1ère et 2è ligne chez les enfants de moins de 5 ans (Sérotype VIH-2 ou VIH-1/2)104
Tableau XVIII: Protocoles thérapeutiques de 1ère et 2è ligne chez les enfants de 5 ans et plus (Sérotype VIH-2 ou VIH-1/2)104

Tableau XIX: Posologies du Cotrimoxazole chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. ------105

INTRODUCTION

L'infection au Virus de l'Immuno-déficience Humaine (VIH) est une infection virale chronique dont la cible est le système immunitaire humain. Décrit pour la 1ère fois à Atlanta aux ETATS-UNIS en 1981, cette infection est aujourd'hui un défi majeur de santé publique dans le monde entier et particulièrement en Afrique [39, 42, 43]. On estime à 36,7 millions le nombre de personnes vivants avec ce virus dans le monde selon le rapport ONUSIDA 2016 [64]. Près de 1,37 millions de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH en Afrique subsaharienne en 2015 soit une baisse de 22% entre 2010 et 2015, ce qui porte à 25,5 millions le nombre de personnes vivants avec le VIH/SIDA [64]. En Côte d'Ivoire, 25000 nouveaux cas se sont ajoutés en 2015 portant le nombre de patients vivants avec le VIH à 460000, chiffre quasi constant depuis 2011 **[64].**

Le VIH détruit le système immunitaire en infectant les lymphocytes TCD₄⁺. La diminution du taux de lymphocytes TCD₄⁺ infectés par le VIH est un reflet de l'immunodépression progressive et permet de suivre l'évolution de la maladie chez les personnes vivant avec le VIH [3].

La charge virale (CV), quant à elle, est la mesure de la concentration de l'acide ribonucléique (ARN) plasmatique du VIH. Sa mesure est actuellement la meilleure façon d'apprécier la réplication du VIH dans l'organisme. Cette charge augmente donc lorsque l'infection évolue vers le décès du patient.

Dans un contexte d'accès amélioré aux traitements antirétroviraux (TARV) dans les pays à ressources limitées, de nouvelles problématiques émergent, notamment en termes de succès thérapeutique [4]. Celui-ci passe par la disponibilité des traitements de 2^{ème} et 3^{ème} lignes, mais également par l'accessibilité aux examens de suivi biologique en adéquation avec l'objectif 90/90/90. A l'horizon 2020, 90% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique, 90% de toutes les personnes infectées par le VIH dépistées reçoivent un traitement anti rétroviral durable, 90% des personnes

recevant un traitement antirétroviral ont une charge virale durablement supprimée.

Recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour « le suivi de la réponse au traitement ainsi que pour le diagnostic et la confirmation d'un échec thérapeutique », la mesure de la charge virale reste cependant peu disponible en Afrique, principalement en raison de son coût et du manque d'équipement des laboratoires, notamment en zone rurale [4].

Ainsi, moins de 10% des personnes vivant avec le VIH ont accès à ces tests dans les pays du Sud [4] dont la Côte d'Ivoire. Pourtant ce suivi est nécessaire pour identifier le plus précocement possible les patients en échec thérapeutique permettant ainsi un changement de traitement au moment opportun [52].

En Afrique, les études de suivi sont encore rares [38,50].

L'objectif général de cette étude est d'apprécier l'évolution du statut immuno-virologique de patients vivants avec le VIH sous traitement antirétroviral.

Les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Déterminer le succès immunologique des différents schémas de TARV.
- Déterminer le succès virologique des différents schémas de TARV.
- Identifier le profil des éventuels échecs thérapeutiques.

La présentation de ce travail s'articulera autour de deux parties :

- La première est consacrée à la revue de littérature,
- La deuxième, relative à l'étude expérimentale, décrit le matériel, la méthodologie utilisée, les résultats obtenus, leur discussion et la conclusion.

PREMIERE PARTIE:

REVUE DE LA LITTERATURE

I- GENERALITES

I-1- HISTORIQUE

I-1-1- AU PLAN VIROLOGIQUE

En 1983, Françoise BARRE-SINOUSSI, Jean-Claude CHERMANN et leurs collègues cliniciens virologistes et immunologistes autour du Pr Luc MONTAGNIER de l'Institut Pasteur, font la découverte de l'agent pathogène responsable du SIDA et le nomment « LAV, Lympho-Adenopathy associated Virus, en français virus associé aux lympho-adenopathies ».

Le VIH-2 a été isolé en 1985 dans le sérum de prostituées sénégalaises dans le laboratoire du centre hospitalier universitaire ARISTIDE-LE-DANTEC de Dakar (SENEGAL), dirigé le Dr Souleymane MBOUP [12,41,73].

I-1-2- AU PLAN THERAPEUTIQUE [20]

Dès la découverte de l'infection à VIH, la recherche sur la mise au point d'un traitement adéquat a été initié.

De 1987 à 1992, le traitement était basé sur la monothérapie avec l'utilisation des premiers inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) : la zidovudine (AZT, en 1987) et la didanosine (Ddi, en 1989) [12].

Dès 1993, les essais montraient déjà le peu d'efficacité de l'AZT en monothérapie [41]. Débute alors la période de la bithérapie antirétrovirale de cette date à 1996; correspondant à l'utilisation des 1ères combinaisons d'antirétroviraux, avec l'introduction de nouveaux INTI tel la stavudine (3TC, en 1991) et l'apparition du 1^{er} inhibiteur de la protéase (IP) le saquinavir (SQV, en 1995).

Dès février 1996, de nouvelles combinaisons thérapeutiques ont été utilisées avec une efficacité démontrée et certaines ont été mise au point [12], avec le développement de la **névirapine** 1^{er} inhibiteur non-nucléotidique de la transcriptase inverse (INNTI). Ce fut le départ des polythérapies antirétrovirales ou traitement antirétroviral hautement actif (TAHA ou HAART).

I-2- EPIDEMIOLOGIE

I-2-1- REPARTITION GEOGRAPHIQUE

- Situation dans le monde [66] :

Selon l'ONUSIDA/OMS, on estime à 36,7 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH au 1^{er} décembre 2016, avec 18,2 millions sous traitement en juin 2016 contre 15,8 millions en juin 2015. L'on a enregistré 1,1 millions de décès liées au VIH/SIDA et 2,1 millions de nouveaux cas se sont ajoutés au cours de l'année 2015.

- Situation de l'Afrique sub-saharienne [66]:

L'Afrique sub-saharienne, où il existe des variations importantes de prévalence, demeure la plus touchée en 2015. Il y a eu 25,5 millions de personnes qui vivaient avec le VIH avec 1,37 millions de personnes qui y ont été nouvellement infectées par le VIH. Et au total, 800 000 personnes sont décédées de causes liées au SIDA.

- Situation de l'infection par le VIH en Côte d'Ivoire:

La Côte d'Ivoire, depuis la découverte du premier cas d'infection à VIH en 1985, reste un des pays les plus touchés en Afrique de l'Ouest [67].

La prévalence y était de 3,2% en 2015 (adulte de 19-45 ans) correspondant à 460 000 personnes vivant avec le VIH dont 250 000 femmes et 190 000 hommes [67].

I-2-2- TRANSMISSION DU VIRUS

I-2-2-1- RESERVOIRS DES VIRUS ET CELLULES CIBLES

Le virus est présent dans les liquides biologiques de l'organisme des personnes atteintes:

*Chez tous : le sang.

*Chez l'homme : le sperme, le liquide séminal.

*Chez la femme : les secrétions vaginales, le lait maternel.

Les cellules sensibles à l'infection VIH sont principalement celles qui expriment à leur surface le récepteur CD₄⁺ et un des co-recepteurs CXCR4 ou CCR5 :

Les lymphocytes TCD_4^+ , les monocytes et les macrophages.

Les cellules dendritiques.

Les cellules de LANGERHANS.

Les cellules microgliales du cerveau [30].

I-2-2-2 MODES DE TRANSMISSION [31]

Depuis le début de cette pandémie, trois (03) modes principaux de transmission sont observés.

I-2-2-1- TRANSMISSION PAR LA VOIE SEXUELLE

Elle représente 75-80% des cas de contaminations [71].

Le virus est présent dans les secrétions génitales, et peut donc être transmis lors de rapports sexuels. Cette transmission du virus s'effectue essentiellement par contact sexuel (homosexualité, hétérosexualité, violence sexuelle). Le multipartenariat (plusieurs partenaires sexuels) et les IST sont des facteurs favorisant le risque de contamination sexuelle [32].

I-2-2-2- TRANSMISSION PAR LE SANG

Il s'agit du principal mode de transmission chez les professionnels de la santé (médecins, infirmiers, sages-femmes).

Elle est aussi observée :

*Chez les usagers de drogues par voie intraveineuse

*Lors de transfusion sanguine et d'extrait de sang à risque.

Le risque de ce genre de contamination est diminué par le dépistage systématique chez les donneurs de sang.

Les transfusions sont responsables de **5-10%** des cas d'infection à VIH chez les adultes et jusqu'à **25%** des cas en pédiatrie.

Ce taux est tributaire de la fréquence des transfusions [34,35].

En Afrique la transfusion sanguine occupe la 3^{eme} place dans la transmission du VIH derrière la transmission mère-enfant [34].

I-2-2-3- TRANSMISSION MERE-ENFANT

Encore appelée transmission verticale, la transmission materno-fœtale peut survenir à différents stades de la grossesse [71].

- ** Transmission intra-utérine : dans les semaines qui précèdent l'accouchement (1/3 cas).
- ** Transmission intra partum : au moment de l'accouchement (2/3 cas)
- ** Transmission au cours de l'allaitement : représente 5-7% des cas.

I-3- PHYSIOPHATOLOGIE DE L'INFECTION A VIH

L'hypothèse qui prévaut actuellement est la suivante [80]:

Dès la primo-infection, le virus se réplique activement dans l'organisme avec une production de 10 milliards de virions quotidiennement, entrainant la destruction d'environ 5 milliards de lymphocytes TCD₄+.

La mort des cellules infectées est consécutive au détournement de la machinerie des lymphocytes, qui ne peuvent plus fabriquer leurs propres molécules, ainsi qu'à la destruction de l'intégrité membranaire au moment de la sortie des virus néoformés [37]. Les lymphocytes non infectés présent dans l'environnement de lymphocytes infectés sont aussi détruit par un processus appelé le « baiser de la mort » (kiss of death): un simple contact entre un récepteur (CXCR4) exprimé à la surface des Lymphocytes TCD₄⁺ non-infectés et une glycoprotéine d'enveloppe (Env) présent sur les Lymphocytes TCD₄⁺ infectés, entraine leur destruction par un mécanisme d'autophagie [22,57].

La destruction des lymphocytes TCD₄⁺ est bien souvent due à l'hyperactivation de ces cellules par interaction avec certaines structures du virus et non à une destruction directe par le VIH [16,42,77].

10-15 ans d'évolution spontanée sans traitement, le sujet est Après immunodéprimé (stade SIDA), des pathologies infectieuses ou tumorales rares (dites affections opportunistes) surviennent et conduisent au décès. La destruction du système immunitaire et la progression clinique avec apparition de maladies opportunistes sont directement liées au taux sanguin des lymphocytes TCD₄⁺ du patient, avec pour corollaire une classification décrivant la progression du virus dans l'organisme [18].

I-4- POUVOIR PATHOGENE CHEZ L'HOMME

I-4-1- <u>HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A VIH</u>

Les signes cliniques de l'infection par le VIH varient selon le stade de la maladie. Dans son livre Des Virus et des Hommes, le Professeur Luc Montagnier indique que cette maladie n'a aucun symptôme spécifique constant [37].

Les stades décrits sont les suivants (Figure 1) :

*La primo-infection: phase caractérisé par l'activation majeure du système immunitaire et l'induction de puissantes réponses immunes au VIH.

*La phase asymptomatique: correspond à l'installation du déficit fonctionnel des lymphocytes TCD₄⁺ et à une déplétion lente et modérée en cellules CD₄.

*La phase de SIDA: correspond à un déficit majeur quantitatif et qualitatif (fonctionnel) touchant toutes les composantes du système immunitaire et à une activation croissante anormale des lymphocytes T et B.

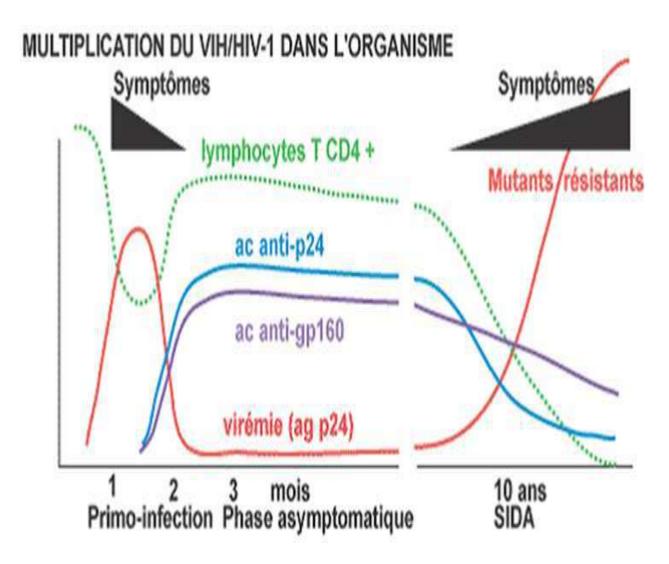


Figure 1: Evolution des signes cliniques en fonction de la cinétique d'apparition des anticorps et des antigènes au cours de l'infection à VIH [30].

I-4-1-1- LA PHASE DE PRIMO INFECTION

Trois (3) à six (6) semaines après la contamination par le VIH, les anticorps deviennent détectables dans le sérum des malades infectés. Cette phase peut être accompagnée de manifestations cliniques. Les premiers symptômes surviennent le plus souvent 10 à 15 jours après la contamination.

Il s'agit d'un syndrome d'allure grippale associant fièvre, sueurs, frissons, malaise général. Quelques fois on retrouve des manifestations neurologiques isolées telles que la méningite lymphocytaire, l'encéphalite et la polyneuropathie [62,63]. A l'examen physique on peut retrouver des adénopathies et parfois une splénomégalie.

Tous ces signes s'amendent en une dizaine de jours et le patient entre dans une phase asymptomatique dont la durée est plus ou moins longue [1].

I-4-1-2- LA PHASE ASYMPTOMATIQUE

Il s'agit d'une phase cliniquement latente mais biologiquement active.

Pendant cette phase, la régression du taux de Lymphocytes TCD₄⁺ se fait progressivement en quelques années de 500 à 350 cellules/µl; puis suit une phase dite de progression où la chute de Lymphocytes TCD_4^+ s'accélère pour passer en quelques mois en dessous de 200 cellules/µl. Ceci est un facteur pronostic d'évolution vers le SIDA où la charge virale est maximale [10].

I-4-1-3- LA PHASE SYMPTOMATIQUE OU SIDA

Au cours de cette phase surviennent des infections dites opportunistes dont les plus fréquentes sont les suivantes [24]:

- Infections bactériennes :

- ► Pneumopathies bactériennes
- ► Infection à *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)

- ► Infections à mycobactéries atypiques
- ► Salmonelloses non-typhoïdiques (dites mineures).

- Infections parasitaires et fongiques :

- ► Infections à Candida
- **►** Cryptococcose
- **►** Histoplasmose
- ► Coccidioses (Isosporidiose, cryptosporidiose)
- ► Toxoplasmose.

- <u>Infections virales</u>:

- **►** Cytomégalovirus
- ► Herpès simplex (zona)
- ► Virus du papillome humain (VPH)
- ► Virus d'Epstein-Barr
- ► Herpesvirus humain 8 (HV8).

- Tumeurs:

- ► Sarcome de kaposi
- ► Maladie de Hodgkin
- Lymphomes non-hodgkinien
- ► Encéphalite à VIH.

I-4-2- CLASSIFICATION CLINIQUE

A partir de 1993, les Centers for Disease Control and prevention (CDC) ont proposé une classification de l'infection à VIH, fondée à la fois sur des paramètres cliniques et sur la numération des lymphocytes TCD₄⁺ [ANNEXE 1].

Elle est devenue la référence internationale lorsque la mesure du taux de lymphocytes TCD₄⁺ est disponible en routine. En 2000, l'OMS a proposé une autre classification selon 4 groupes [ANNEXE 2], n'intégrant pas le taux de lymphocytes TCD₄⁺, Celle-ci est devenue la plus utilisée, notamment dans les pays à faibles ressources où le taux de Lymphocytes TCD_4^+ ne se réalise pas en routine [36,56].

II- CARACTERES VIROLOGIQUES

II-1- TAXONOMIE [8,14]

Le VIH appartient à la famille des Retroviridae. Les rétrovirus sont subdivisés en 02 sous-familles qui regroupent 07 genres selon leur pathogénicité :

- Les Orthoretrovirinae : qui regroupe 06 genres dont le genre lentivirus. Ce genre possède 10 espèces dont le VIH-1 et le VIH-2
- Les Spumaretrovirinae : qui ne possèdent qu'un seul genre spumavirus : ne sont observés que chez les animaux et n'ont pas de pathogénicité reconnue.

Les deux VIH sont très proches (42% d'homologie au niveau de leur génome).

Le VIH-1 est le plus répandu, et classifié en 4 groupes :

- Le groupe M (Major): subdivisé en 09 sous-groupes (A, B, C, D, F, G, H, J, K) [11].
- Le groupe O (Outlier) : rencontré essentiellement en Afrique centrale (Cameroun, Gabon).
- Le groupe N (Non-M Non-O) : isolé récemment au Cameroun [5,44].
- Le groupe P: mis en évidence pour la première fois chez une patiente d'origine camerounaise [59].

Le VIH-2 se subdivise en six (06) groupes : A, B, C, D, E et H [7,13].

II-2- MORPHOLOGIE – STRUCTURE DU VIRUS [30]

Le virus du SIDA, est un virus à ARN monocaténaire, de polarité positive structuré en trois (03) parties :

- *L'enveloppe : est composée d'une bicouche de phospholipides. Les glycoprotéines Gp120 et Gp41, s'assemblent pour former un trimère à la surface de l'enveloppe virale.
- *La matrice protéique : externe, formée par la protéine p17. La protéase virale, qui participe à la maturation des virions immatures, est située entre cette matrice et la capside.
- *La capside : coquille d'aspect conique, résulte de l'assemblage de la protéine p24. Elle protège la nucléocapside qui est formée par l'association de deux brins d'ARN identiques et des nucléoprotéines p7.

Les trois (03) enzymes importantes du cycle viral sont présentes au niveau de la capside:

- La protéine p66/p51 = la transcriptase inverse (TI) ou reverse transcriptase (RT).
- La protéine p32 = l'intégrase (IN).
- La protéine p10 = la protéase.

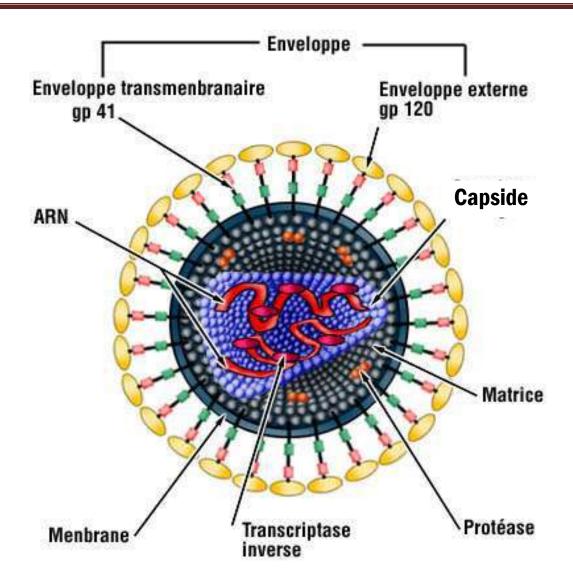
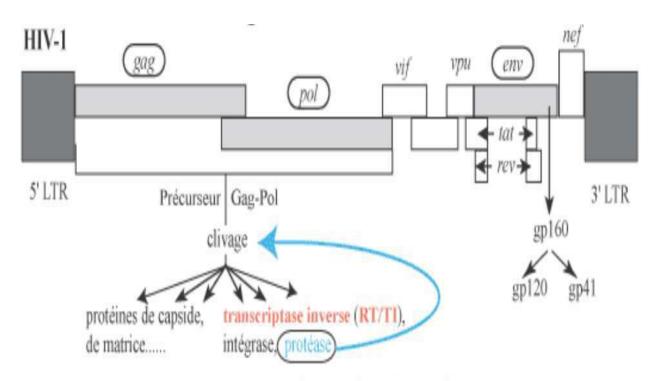


Figure 2: Structure du VIH-1 [76].

Le génome viral se compose d'un ARN simple brin en double exemplaire, de 09 gènes (9181 nucléotides) comportant deux groupes de gènes :

- *Les gènes classiques : les gènes gag, pol et env.
- *Les gènes de régulation : les gènes tat, rev, nef, vif, vpr, vpu (vpx pour le VIH-2), ont un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus.

Tous ces gènes du VIH utilisent les trois (03) phases de lecture du génome comme l'indique leur disposition en trois (03) strates représentée dans la **Figure 3**.



Le clivage du précurseur Gag-Pol est un autoclivage par la protéase virale (celui du précurseur gp160 est assuré par des protéases cellulaires).

Figure 3: Génome du VIH [30].

II-3- CYCLE DE MULTIPLICATION VIRALE

Le virus une fois parvenu dans l'organisme de son hôte, se duplique au sein des cellules cibles, on parle de multiplication virale qui se déroule en plusieurs étapes formant le cycle de multiplication virale [58,68].

La figure 3 résume les différentes étapes du cycle.

II-3-1- ATTACHEMENT

L'attachement est dû à une interaction très forte entre la gp120 du côté viral et le récepteur cellulaire qui est la molécule CD4 du côté du lymphocyte. De plus, l'attachement du VIH exige, à côté du récepteur CD4, un corécepteur la molécule CCR5 ou la molécule CXCR4 [68].

II-3-2- FUSION-PENETRATION

- Fixation de la gp120 au récepteur CD4.
- Fixation d'une boucle variable de la gp120 au corécepteur et fixation de la gp41 sur la membrane cellulaire.
- Pénétration dans la cellule.

II-3-3- DECAPSIDATION

La capside du VIH pénètre alors dans le cytoplasme de la cellule ; une fois à l'intérieur de la cellule, elle se désagrège, libérant les deux brins d'ARN et les enzymes qu'elle contenait.

II-3-4- TRANSCRIPTION INVERSE-INTEGRATION

Cette étape est spécifique aux rétrovirus.

En effet, ces derniers ayant pour génome de l'ARN et non de l'ADN, une opération de transcription inverse (ou rétro-transcription) intervient afin de convertir l'ARN viral en une molécule d'ADN en double hélice, qui sera intégrée à l'ADN cellulaire pour assurer la réplication du virus. Cette transcription inverse est réalisée par une enzyme virale : la transcriptase inverse.

L'ADN viral dans le noyau s'insère dans le génome de la cellule cible sous l'effet de l'**intégrase**.

Traduction ou synthèse des protéines virales

L'ADN proviral ainsi incorporé au génome de la cellule cible va être transcrit en ARN messager et en ARN génomique. L'ARN messager sera ensuite traduit en protéines virales. A partir d'un virus infectant la cellule, de nombreux virus nouveaux vont être synthétisés à partir de ces protéines virales.

II-3-5- ASSEMBLAGE

Les protéines de structure du virus (matrice, capside et nucléocapside) sont produites sous forme de polyprotéines. Lorsqu'elles sortent de l'appareil de Golgi, les différentes protéines sont liées entre elles et transportées à la membrane où elles rejoignent les glycoprotéines virales membranaires.

Des ARN viraux rejoignent les protéines virales. Les protéines de structure s'assemblent pour former la capside et la matrice, englobant cet ensemble.

II-3-6- BOURGEONNEMENT

Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique de la cellule infectée (qui contient uniquement les protéines membranaires virales).

II-3-7- <u>LIBERATION</u>

Les nouveaux virions sont libérés et peuvent infecter de nouveaux lymphocytes TCD4 et autres cellules cibles.

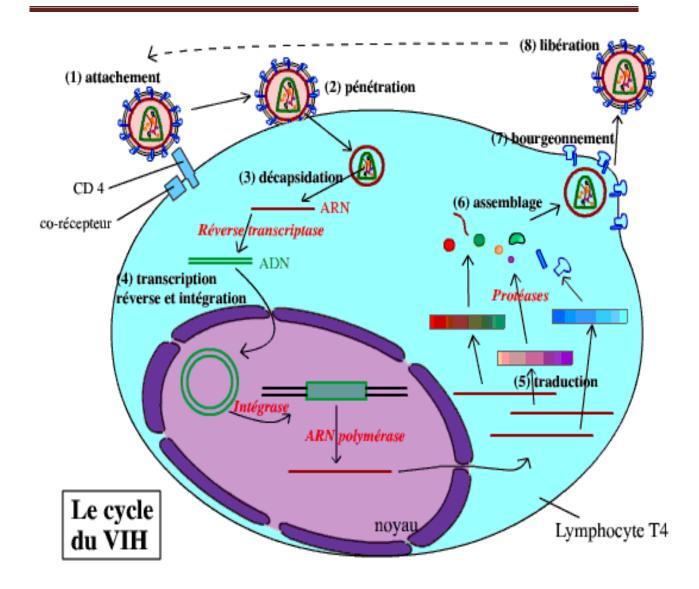


Figure 4: Cycle de multiplication virale [68].

III-DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH

III-1- CINETIQUE D'APPARITION DES MARQUEURS DU VIH

Après contamination, le VIH est détectable dès les 10-12e jours sous sa forme d'acide ribonucléique (ARN), et vers les 12-14e jours, sous sa forme d'antigène p24 (un antigène entrant dans la composition du virus) [figure 5].

Les premiers anticorps produits par la réponse immune ne sont détectables que vers le 21e jour [figure 5]. Une fois présents, ils persisteront toute la vie du patient. Cette cinétique peut varier selon les patients et selon la souche de VIH infectante (en dehors de la persistance à vie des anticorps initialement produits). La positivité des tests sérologiques habituels de dépistage du VIH est retardée par rapport au moment de la contamination, puisqu'elle dépend de l'apparition des anticorps.

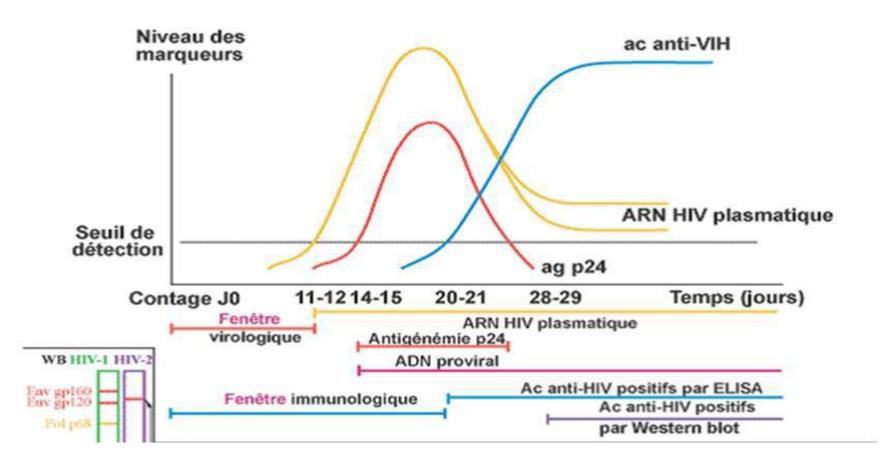


Figure 5: Cinétique d'apparition des marqueurs viraux au cours de la primo infection [30].

III-2- DIAGNOSTIC DIRECT

Les tests de diagnostic direct comportent :

- la culture virale,
- la recherche d'un constituant du virus : l'Ag p24 et,
- la détection du génome viral.

III-2-1-CULTURE VIRALE

La culture virale consiste à mettre en contact des lymphocytes de sujet infecté avec des lymphocytes de sujet non infecté, et à détecter les particules virales produites par les lymphocytes sains contaminés par les lymphocytes infectés [9].

III-2-2-RECHERCHE DE L'ANTIGENE p24

La recherche de l'Ag p24 fait appel à des tests ELISA « sandwich » dits tests combinés, dans le sérum ou le plasma.

III-2-3- DETECTION DU GENOME VIRAL OU QUANTIFICATION DU VIH-1 OU CHARGE VIRALE

III-2-3-1-DEFINITION [26]

La mesure de la charge virale est la quantification d'un virus dans un compartiment de l'organisme. Pour le VIH, les marqueurs utilisés pour la quantification sont l'ARN viral et l'ADN proviral. Les compartiments explorés sont : le plasma, le sang total, le lait maternel, les sécrétions vaginales, les cellules sanguines mononuclées du sang périphérique (PBMC). Dans le plasma le marqueur utilisé pour la quantification de la charge virale sera l'ARN du fait de la présence des virus libres.

Par contre, dans le sang total, l'ARN et/ou l'ADN proviral peuvent être quantifiés du fait de la présence non seulement du virus libre dans la composante plasmatique mais aussi du génome viral intégré dans les cellules sanguines (lymphocytes, monocytes) [26].

La quantité d'ARN du VIH dans le plasma est directement corrélée avec le nombre de particules virales circulantes dans le plasma sanguin. Elle reflète essentiellement la multiplication active du virus dans l'organisme.

La quantification de l'ADN proviral dans les cellules mononuclées sanguines a une signification plus ambiguë du fait de sa présence à la fois dans les cellules infectées quiescentes et dans les cellules produisant de grandes quantités de virus. Bien souvent, la quantification de l'ARN VIH plasmatique est résumée par le terme « charge virale », il s'agit d'un terme impropre mais consacré par usage.

III-2-3-2-LA POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR)

La PCR est une technique d'amplification d'ADN in vitro. Il s'agit de réaliser une succession (cycle) de réaction d'une matrice double brin d'ADN, chaque reaction met en œuvre deux amorces dont les extrémités 3' pointent l'une vers l'autre. Chaque cycle de PCR est constitué de trois étapes (**figure 7**) :

- étape de dénaturation par chauffage (à 94°C) : les brins d'ADN se séparent.
- étape d'hybridation (à 40-50°C) : fixation des amorces aux fragments d'ADN.
- étape d'élongation (à 72°C) : synthèse d'ADN par l'ADN polymérase, qui se fixe aux amorces et assemble les nucléotides.

A chaque cycle, le nombre de copies est doublé. Ainsi en 30 ou 40 cycles, on obtient des millions de copies de la séquence cible.

III-2-3-3- LES VARIANTES DE LA PCR

La PCR décrite plutôt est aussi appelé PCR classique, d'elle découle des variantes que sont :

III-2-3-3-1- LA REVERSE TRANSCRIPTION-PCR (RT-PCR)

Une transcriptase inverse transforme l'ARN messager, viral, ribosomial en ADNc (ADN complémentaire). Celui-ci pourra être amplifié par la PCR classique.

III-2-3-3-2- LA NESTED PCR

Dans la Nested PCR, le produit issu d'une première PCR classique est de nouveau amplifié à l'aide d'un second couple d'amorces. Ce couple s'hybrident à une partie interne (Nested/nichée) de la séquence amplifiée.

III-2-3-3-3- LA PCR MULTIPLEX

La PCR multiplex consiste en l'amplification simultanée de plusieurs séquences cibles (deux au moins) dans un même tube d'amplification. Chaque amplification doit être indépendante (séquences cibles différentes, couples d'amorces différents).

III-2-3-3-4- ALLELE SPECIFIQUE PCR

C'est une technique intéressante pour distinguer deux allèles ne différant que par un, ou quelques nucléotides.

III-2-3-3-5- LA PCR EN TEMPS REEL

La PCR en temps réel permet de combiner en une seule étape la PCR classique et l'analyse du produit amplifié. Elle permet de suivre en continu (en temps réel) le processus d'amplification PCR en détectant la fluorescence émise par les produits de la PCR. Le profil de la PCR en temps réel est décrit dans la figure 6.

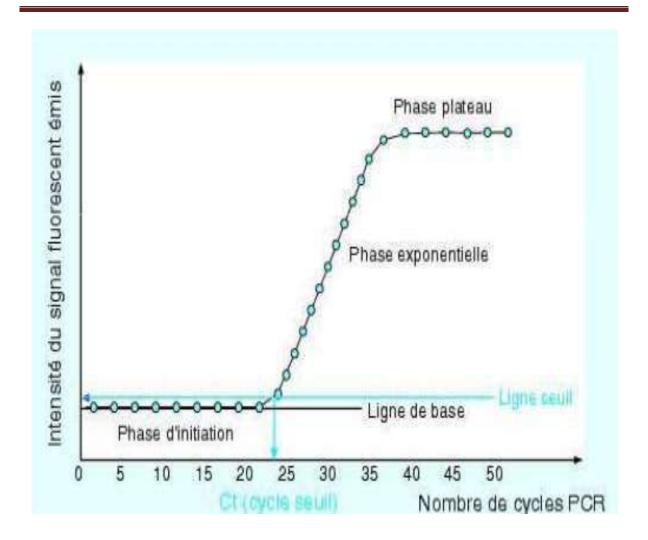
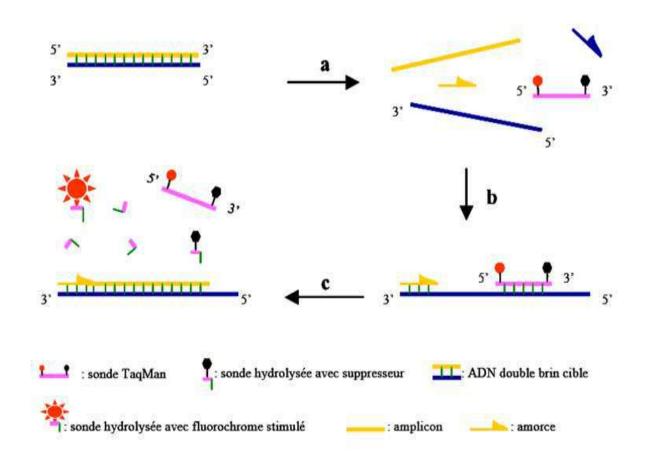


Figure 6: Modèle d'une courbe d'amplification d'un échantillon lors d'une PCR en temps réel [60].

La PCR en temps réel utilise différentes chimies pour la détection du signal d'amplification. Pour ce qui concerne ce paragraphe nous allons nous limiter aux sondes d'hydrolyses ou sondes TaqMan. Elles sont actuellement les plus utilisées dans les techniques de PCR en temps réel.

La technologie **TaqMan** est basée sur l'activité 5'-exonucléasique de la Taqpolymérase pour hydrolyser une sonde hybridée à sa séquence cible sur l'amplicon durant l'étape d'hybridation/extension' de la PCR. Un fluorochrome émetteur (reporter) (ex. FAM : 6-carboxyfluorocein mais aussi VIC, JOE, NED,) est fixé à l'extrémité 5' de la sonde d'hybridation et son émission est inhibée par un second fluorochrome suppresseur (Quencher) présent à l'extrémité 3' (ex. TAMRA : 6-carboxytetramethyl-rhodamine mais aussi DABCYL). Son utilisation est décrite dans la figure 7.



(a) Durant l'étape de dénaturation, la sonde est libre en solution. (b) À la température d'appariement, la sonde et les amorces s'hybrident à leurs séquences cibles respectives et la proximité des fluorochromes permet l'inhibition de la fluorescence. La polymérisation débute. (c) La polymérase déplace et hydrolyse la sonde. Le fluorochrome émetteur est libéré de

l'environnement du suppresseur permettant ainsi l'émission de la fluorescence.

Figure 7: Hydrolyse de sondes (Hydrolysis probes: TaqMan assay) [60].

III-3- DIAGNOSTIC INDIRECT

Les tests de diagnostic indirect portent sur la recherche des anticorps anti-VIH par des techniques immunologiques, ce sont des tests qui servent au dépistage de l'infection à VIH [46,49].

III-3-1-TESTS DE DEPISTAGE

Le dépistage des anticorps anti-VIH (anti-VIH-1 et anti-VIH-2) s'effectue au moyen de tests de dépistage rapide (TDR) ou de tests dits « ELISA » (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) [46,47,49].

III-3-1-1-TESTS DE DEPISTAGE RAPIDE (TDR)

Les TDR sont de réalisation simple et les plus utilisés dans les pays à ressources limités (exemple: Côte d'Ivoire). Ils consistent à mettre en contact un échantillon de sang de la personne testée avec un support contenant des antigènes du virus ; si l'échantillon renferme des anticorps contre le VIH, il se produit une reaction antigène-anticorps détectable à l'œil nu ou à la lecture du test (apparition d'une coloration, de points ou de lignes) [46,47,49].

III-3-1-2-TESTS ELISA

Ces tests sont techniquement plus complexes et plus longs à réaliser que les TDR (de 20 minutes pour les TDR à 2 heures pour les tests ELISA) [46,49]. Ils consistent à déposer sur une plaque recouverte de l'antigène du VIH un échantillon de sang de la personne testée, puis à révéler à l'aide d'une réaction enzymatique la réaction antigène-anticorps se produisant en cas de présence d'anticorps anti-VIH dans l'échantillon (test dit « immuno-enzymatique ») [9]. En fonction de leur spécificité et de leur sensibilité on a [79]:

- Les tests ELISA de 1^{ere} génération : ils étaient basés sur le principe des tests ELISA indirect et recherchaient les anticorps anti-VIH. L'antigène était issu d'un lysat viral. Ces tests étaient peu sensibles.
- Les tests ELISA de 2^e génération : un antigène VIH recombinant ou synthétique est utilisé pour mettre en évidence les anticorps anti-VIH du patient.
- Les tests de ELISA de 3^e génération : plus sensible que les 1^{ere} et 2^e générations, ils permettaient de détecter outre les anticorps de type IgG, ceux de type IgM.
- Les tests ELISA de 4^e génération (ou combo): ce sont des tests combinés car ils permettent la détection simultanée des anticorps anti-VIH et de l'antigène p24. Ce sont des tests très sensibles (avec une précocité de la détection).

III-3-2-TEST DE CONFIRMATION

Ces tests sont très spécifiques et permettent d'identifier les différentes protéines structurales ou non du VIH [40].

III-3-2-1-WESTERN BLOT (WB)

C'est la méthode de référence. Sur la bandelette de WB, différentes protéines constitutives du virus obtenues par électrophorèse seront reconnues par des anticorps spécifiques anti-VIH/1 ou anti-VIH/2. Elles forment des bandes situées en des endroits particuliers de la bandelette, qui sont révélées par une réaction immuno-enzymatique [46,47,49].

III-3-2-2-LINE IMMUNO ASSAY (LIA)

Cette technique est considérée comme la 2^e génération de WESTERN BLOT (WB), basée sur le même principe que le WB mais en utilisant des protéines recombinantes ou des peptides de synthèse déposés sur support plastique en lignes discontinues. De ce fait, cette technique peut être une alternative viable au western blot [79].

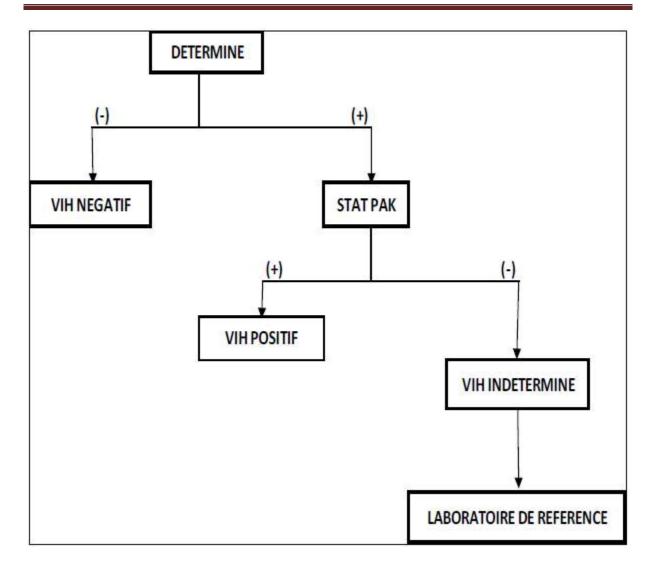
III-4-STRATEGIE DE DEPISTAGE

III-4-1- PRINCIPES GENERAUX [48,49]

- Le choix des tests dépend de l'âge du sujet testé :
 - Chez l'enfant de plus de 12 mois et l'adulte, ce sont les tests sérologiques;
 - Chez l'enfant de moins de 12 mois, ils font obligatoirement appel aux tests de détection directe du virus. On utilise dans ce cas la technique de PCR classique à la recherche de l'ADN proviral [15].

III-4-2- STRATEGIE NATIONALE DE DIAGNOSTIC PAR LES TESTS **RAPIDES**

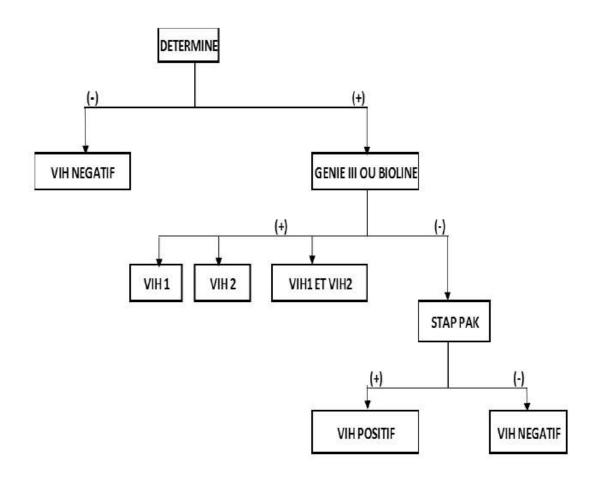
En Côte d'Ivoire, deux niveaux à savoir « poste de dépistage » et « laboratoire » sont définis pour le dépistage du VIH par des tests rapide. Pour chacun de ces niveaux, a été élaboré un algorithme spécifique utilisant 2 tests dans le premier cas et 3 pour le second (Figures 8 et 9). Cet algorithme a été mis en place depuis le 17 décembre 2012 [ANNEXE 3].



(+): si test positif.

(-): si test négatif.

Figure 8: Algorithme de dépistage du VIH au niveau post de dépistage [45].



(+): si test positif.

(-): si test négatif.

Figure 9: Algorithme de dépistage du VIH au niveau laboratoire [45].

IV- TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH [46,47,49]

Les soins aux PVVIH comprennent, l'administration des ARV (traitement antirétroviral), le traitement des infections opportunistes et les soins complémentaires. Le traitement antirétroviral permet de freiner la réplication virale, ce qui améliore la qualité de vie des PVVIH. L'objectif général est de permettre à tous les patients éligibles d'avoir accès aux ARV pour une meilleure qualité de vie.

IV-1- LES ANTIRETROVIRAUX

IV-1-1- LES INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (INTI)

Après pénétration du VIH dans les lymphocytes, la transcriptase inverse convertit l'ARN viral en ADN proviral qui s'incorpore ensuite dans les chromosomes de la cellule cible. Les analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse inhibent cette étape enzymatique. Pour être actifs, ils doivent subir une triple phosphorylation.

Exemples: La zidovudine (AZT), la didanosine (Ddi), la lamivudine (3TC), l'abacavir (ABC) et l'emtricitabine (FTC).

Le **Ténofovir(TDF**) est un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse. À la différence des analogues nucléosidiques, il ne nécessite qu'une double phosphorylation pour être actif. Toutes ces substances sont actives sur le VIH-1 et le VIH-2, et certaines aussi sur d'autres rétrovirus, voire sur le virus de l'hépatite B [62].

IV-1-2- <u>LES INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA</u> TRANSCRIPTASE INVERSE (INNTI)

Ces médicaments induisent des modifications dans la structure tridimensionnelle de l'enzyme qui la rendent inactive [38]. Deux antirétroviraux de cette classe sont dispensés en Côte d'Ivoire : la névirapine(NVP) et l'efavirenz(EFV) [49]. La délavirdine et l'étravirine (alias TMC 125) appartiennent à cette classe également. Ces antirétroviraux n'agissent que sur le VIH-1 [38].

IV-1-3- LES INHIBITEURS DE LA PROTEASE (IP)

La protéase du VIH est une enzyme indispensable pour la maturation du virus [36]. On range parmi les inhibiteurs de la protéase le darunavir, le lopinavir(LPV), le ritonavir(r), le saquinavir(SQV).

Dans la pratique, plusieurs inhibiteurs de la protéase sont souvent associés à une faible dose de *ritonavir* jouant le rôle de « booster » pour accroître leur biodisponibilité [33].

IV-1-4- LES INHIBITEURS DE FUSION ET DE L'INTEGRASE

Les inhibiteurs de la fusion (IF): Le domaine gp41 de l'enveloppe du VIH-1 contrôle la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane cellulaire des lymphocytes [38]. L'inhibiteur de la fusion utilisé est *l'enfuvirtide*.

Les inhibiteurs de l'intégrase (II) : L'intégrase permet l'entrée de l'ADN proviral dans le noyau de la cellule cible du VIH. Les inhibiteurs entrainent donc un blocage de l'ADN proviral dans l'ADN chromosomique de la cellule infectée et ainsi empêcher la réplication virale [33].

Exemples: Le raltégravir, l'elvitegravir.

IV-1-5- LES INHIBITEURS DE L'ENTREE DU VIRUS [38]

Pour que le VIH-1 pénètre dans la cellule cible, il ne suffit pas qu'il se fixe sur les récepteurs CD4 présents sur la face externe de la membrane cellulaire des lymphocytes. Il est aussi nécessaire que le virus se fixe sur des corécepteurs appelés CCR5 et CXCR4. Les virus du VIH ont un tropisme soit pour les corécepteurs CCR5, soit pour les corécepteurs CXCR4, soit pour les deux.

Au début de l'infection, on observe surtout la présence de virus à tropisme CCR5. À un stade évolué, on observe une utilisation préférentielle du corécepteur CXCR4 pour la fixation du virus. On ne sait pas si ce changement de tropisme viral est la cause ou la conséquence de l'évolution de la maladie. Le premier antagoniste des corécepteurs CCR5 autorisé dans l'Union européenne est le *maraviroc*.

IV-2- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PVVIH PAR LES **ARV [46]**

La trithérapie antirétrovirale permet d'améliorer la qualité de vie du patient, en freinant la réplication du virus.

La prise en charge thérapeutique des PVVIH concerne [ANNEXE 4] :

- (i) - les adultes et les adolescents,
- (ii) - les enfants,
- (iii)- les femmes enceintes.

IV-2-1- CRITERES D'ELIGIBILITE

Tout patient VIH positif ne nécessite pas d'être mis sous traitement ARV. L'initiation du traitement ARV dépend du stade clinique et du stade immunologique.

Chez les adultes et les adolescents

Sont éligibles :

- Cas général
- Patients asymptomatiques (OMS 1, CDC A) ou stades cliniques (OMS 2-3, CDC B) avec CD4 \leq 350 cellules/ml;
- Patients aux stades cliniques OMS 4 ou CDC C quel que soit la valeur des CD4
- Tout patient dont le taux de CD4 < 15%.
- Cas particuliers

**Tuberculose

Initier le traitement antirétroviral quel que soit la valeur des lymphocytes CD4, si le patient est infecté par le VIH et développe une tuberculose extra pulmonaire et pour toute rechute de tuberculose.

Le traitement antirétroviral débutera chez tout patient naïf :

- 4 semaines après l'initiation du traitement antituberculeux pour les patients ayant un taux de CD4 < 200 cellules/ml
- 8 semaines après l'initiation du traitement antituberculeux si les CD4 sont compris entre 200 cellules/ml et 350 cellules/ml
- 6 mois après l'initiation au traitement antituberculeux pour les patients avec un taux de CD4 supérieur 350 cellules/ml.

**Hépatite virale B

Le dépistage de l'hépatite virale B doit être pris en compte dans le bilan initial.

Chez les enfants

Sont éligibles :

• Enfant de moins de 2 ans (≤2 ans)

Tout enfant de moins de 2 ans positif au VIH (PCR positive pour les moins de 18 mois ou sérologie positive pour les plus de 18 mois) est systématiquement éligible au traitement ARV quel que soit le taux de Lymphocytes TCD₄⁺ et le stade clinique.

• Enfant de 2 à 5 ans (2 ans < âge< 5 ans)

Tout enfant dont l'âge est compris entre 2 et 5 ans est éligible au traitement, si le pourcentage des Lymphocytes TCD_4^+ est $\leq 25\%$ quel que soit le stade clinique OMS, CDC.

Tout enfant dont l'âge est compris entre 2 et 5 ans est éligible au traitement, si stade clinique OMS 3-4 ou CDC B-C et quel que soit le pourcentage des Lymphocytes TCD₄⁺.

- Enfant de 5 ans et plus (≥ 5 ans)
- o Stades cliniques OMS 1-2, CDC N, A (patient asymptomatique) et CD4 \leq 350 cellules/ μ l
- Stades cliniques **OMS 3-4, CDC B et C quel que soit les CD4.**

Chez la femme enceinte

Elle doit recevoir soit une chimioprophylaxie soit un traitement antirétroviral.

• **Prophylaxie antirétrovirale** : Stade clinique OMS 1, catégorie CDC A et CD4>350 cellules/µl.

• Traitement antirétroviral :

- Patiente asymptomatique: Stade clinique OMS 1, catégorie CDC A et $CD4 \le 350 \text{ cellules/µl}$
- Patiente peu symptomatique: Stade clinique OMS 2-3, CDC B et CD4 ≤ 350 cellules/µl
- Patiente symptomatique: Stade clinique OMS 4 ou CDC C quel que soit la valeur des CD4

V- SUIVI BIOLOGIQUE DES PVVIH EN COTE D'IVOIRE

Le suivi biologique des PVVIH a pour objectifs [47] :

- D'apprécier l'évolution de l'infection à VIH.
- De déterminer le moment propice pour introduire un traitement ARV chez le patient non-traité.
- De détecter et traiter les affections opportunistes.
- De faire le suivi du traitement antirétroviral.

VI-1- SUIVI BIOLOGIQUES DES PVVIH NON-TRAITES PAR ARV

Le suivi biologique des PVVIH non traités consiste en un suivi biochimique, un suivi hématologique, et un suivi immunologique.

Ces différents examens sont effectués chaque 06 mois [48].

♣ SUIVI BIOCHIMIQUE

Le suivi biochimique consiste en la [48] :

- détermination de l'alanine amino-transférase (ALAT)
- détermination de la créatininémie.
- détermination de la glycémie.

♣ SUIVI IMMUNOLOGIQUE ET HEMATOLOGIQUE

Le suivi immunologique consiste en la numération des CD4, et le suivi hématologique consiste en la numération formule sanguine (NFS) ou hémogramme.

VI-2- SUVI BIOLOGIQUES DES PVVIH SOUS TRAITEMENT ARV

Le suivi des PVVIH sous traitement prend en compte l'ensemble des éléments du suivi des PVVIH sans traitement, auxquels on ajoute un nouvel élément au suivi immunologique (recherche de l'antigène Hbs), et un suivi virologique (charge virale) [47,48].

SUIVI IMMUNOLOGIQUE

Le suivi immunologique consiste en [48]:

la recherche de l'antigène Hbs: l'ag Hbs est un constituant de l'enveloppe du virus que l'on peut détecter dans le cas d'une infection par le virus de l'hépatite B.

Elle permet donc le dépistage de l'hépatite B. Sa recherche est effectuée uniquement dans le suivi des enfants sous traitement ARV et chaque année [48].

♣ SUVI VIROLOGIQUE

Le suivi virologique consiste en la mesure de la charge virale, elle est effectuée à M6 (6 mois après début de mise sous TARV), à M12 puis une fois chaque année.

DEUXIEME PARTIE:

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I:

MATERIEL ET **METHODES**

I- <u>PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE</u> : Type, Cadre et Période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, transversale et analytique. Elle s'est déroulée à l'unité de Biologie Moléculaire du CeDReS d'Août 2014 à Octobre 2015 sur des données recueillis dans le cadre du projet OPP-ERA (Open Polyvalent **Platform** = Plateforme Polyvalente Ouverte) initié depuis 2003 par le fond UNITAID et coordonner en Côte d'ivoire par le GIP (Groupement d'Intérêt Publique) **Esther** (Ensemble pour une solidarité thérapeutique).

En accord avec les objectifs d'UNITAID, le projet OPP-ERA a pour objet d'ouvrir le marché de la mesure de la charge virale à la concurrence en introduisant de nouveaux fournisseurs et de nouvelles technologies.

L'objectif est à long terme de faciliter l'accès (réduction du cout de la CV) et la réalisation (équipement d'un grand nombre de laboratoire) de la CV dans les pays à ressources limités.

Le projet **OPP-ERA** se déroule dans quatre pays : le Burundi, le Cameroun, la Côte d'Ivoire et la Guinée.

En Côte d'Ivoire, deux centres ont été retenus pour la réalisation des charges virales, il s'agit du CeDReS et du CePReF.

II- POPULATION DE L'ÉTUDE

L'échantillon était constitué de dossiers de PVVIH en provenance de différents centre de prise en charge à Abidjan, ainsi qu'à l'intérieur du pays. La sélection des dossiers pour le projet s'est effectuée selon les critères suivant :

Critères d'inclusion : Les dossiers des patients

- o Présentant une infection à VIH-1 ou VIH-1 et VIH-2.
- o Sous traitement ARV depuis au moins 06 mois.
- o Pris en charge dans un des centres soutenu par le programme OPP-ERA pour le suivi virologique des PVVIH sous ARV.

Tout patient inclus dans le programme, ayant une charge virale ≥ 1000 copies/ml (3 log/ml), bénéficiait d'une consultation et d'un renforcement d'observance, suivi d'une CV de contrôle 03 mois après.

• Critères de non-inclusion :

N'ont pas été retenus dans l'étude, les dossiers des patients :

- o Aux prélèvements rejetés ou non conformes, patients non prélevés mais appartenant aux centres partenaires.
- Sous traitement ARV mais ne se trouvant dans aucun des centres partenaires.

III- LES PARAMÈTRES ÉTUDIÉS

Pour les différents dossiers traités les paramètres suivants ont été évalués :

- Les données socio-démographiques :
- l'âge,
- le sexe,
- le site de prélèvement des patients,
- Les données thérapeutiques :
- la ligne thérapeutique,
- les raisons de demande de charge virale.
- Les données biologiques :
- le type de VIH,
- la charge virale,
- le taux de Lymphocytes TCD₄⁺,
- la nature des prélèvements effectués,
- le délai d'acheminement.

III-1 <u>LES MÉTHODES D'ANALYSE DES PARAMÈTRES</u> **BIOLOGIQUES**

III-1-1-LA CHARGE VIRALE

Cette étape n'a pas été réalisée par nous mais elle sera décrite en raison de son importance dans l'étude.

La charge virale a été déterminée par RT-PCR en temps réel avec le kit Generic HIV® (Biocentric) après une étape d'extraction semi-automatisée de l'ARN viral plasmatique. Les extractions d'ARN étaient réalisées par le kit Arrow Viral NA[®]. Le protocole utilisé au CeDReS nécessite un volume 250 μl de plasma pour l'extraction. L'éluât (50 µL) obtenu est conservé à 4°C avant d'être testé le jour même ou congelé à -80/-60°C avec une seule décongélation possible, conformément aux recommandations du fournisseur [6,21].



Figure 10: Vue des extracteurs de marque NORDIAG Arrow®.

Le test Generic HIV[®] (Biocentric) développé par l'ANRS pour les pays à ressources limitées est beaucoup moins coûteux que de nombreux tests de mesure de la charge virale. Il s'agit d'une technique permettant donc l'utilisation des réactifs de PCR sur tous les thermocycleurs compatibles. Le thermocycleur utilisé au CeDReS est l'ABI PRISM 7500 de Life Technology (Applied Biosystem).

Les amorces utilisées dans cette technique ciblent la région LTR, région suffisamment conservée pour permettre l'amplification de la grande majorité des sous-types viraux du groupe M.

Le kit charge virale Generic HIV utilise 5 standards compris entre 10³ UI/ml (soit 500 copies/ml ou 2,7 log/ml) et 10⁷ UI/ml (soit 5000000 copies/ml ou 6,7 log/ml), un contrôle positif et un contrôle négatif.

La limite de détection de la méthode, qui représente la plus petite quantité de virus qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée de manière précise, est estimée à 300 copies/ml ou 2,5 log/ml.



Figure 11: Applied Biosystems ABI PRISM 7500 Fast Real-Time PCR System.

III-1-2-LE TAUX DE LYMPHOCYTES TCD₄⁺

Ce taux permet d'apprécier la reaction de l'organisme vis à vis de l'infection à VIH. Il est déterminé par la technique automatisé de cytométrie en flux.

La cytométrie en flux se définit comme l'analyse à l'échelle unicellulaire d'une suspension de cellules entrainées dans un flux liquide. Les cellules sont marquées grâce à un fluorochrome et séparées en fonction de leur taille, de leur granulosité et de la fluorescence émise. Le cytomètre collecte alors les différents signaux optiques émis par chaque cellule analysée et ceux-ci sont focalisés, puis acheminés systèmes séparés vers des de détection appelés « photomultiplicateurs » qui transforment le signal optique en signal électronique. Apres traitement de ces signaux, les informations sont alors représentées en une ou plusieurs dimensions selon le nombre de paramètres analysés [75].

III-2 <u>MÉTHOD</u>OLOGIE

III-2-1-ENREGISTREMENT DES DOSSIERS RETENUS

Les patients sont prélevés dans les centres partenaires au programme OPP-ERA puis les prélèvements parviennent au CeDReS avec des fiches d'identification des patients sur lesquelles sont mentionnées les informations concernant le patient prélevé à l'exception du nom et du prénom (pour une question de confidentialité).

Avant analyse, les échantillons sont enregistrés dans le système de gestion de l'information du laboratoire (Alysé®) pour permettre la saisie et l'impression des résultats et à partir de cet enregistrement, un numéro propre au CeDReS lui est attribué. Parallèlement, une base de données plus détaillée, prenant en compte toutes les données de la fiche d'identification patient est tenue pour le besoins de suivi du programme. Pour notre étude, nous avons utilisé les données de ces 2 bases de données.

III-2-2-COLLECTE DE DONNEES

Les données suivantes ont été collectées :

- Données socio-démographiques (âge, sexe)
- Données thérapeutiques (schéma thérapeutique, antécédent, ligne de traitement)
- Données biologiques (type de VIH, charge virale, taux de CD4). Les données sur les charges virales des patients ont été extraites de la base de données Alysé du CeDReS.

III-2-3-EVALUATION DE L'EFFICACITE DU SUIVI [59,60]

La réponse au suivi peut être classée en échec immuno-virologique, en succès immuno-virologique et en discordance.

III-2-3-1 ECHEC IMMUNO-VIROLOGIQUE (I-/V-)

Il se traduit par une absence de réponse de l'organisme après la mise sous traitement du patient. Il est quantifié par la baisse du taux de Lymphocytes TCD₄⁺ associé à une prolifération importante du virus au sein de l'organisme infecté après la mise sous traitement de celui-ci avec une augmentation de la charge virale.

III-2-3-2 SUCCES IMMUNO-VIROLOGIQUE (I+/V+)

Il se traduit par la bonne réponse de l'organisme du patient après sa mise sous traitement. Il est quantifié par la hausse du taux de Lymphocytes TCD₄⁺, associé à l'arrêt de la réplication virale chez un patient infecté sous traitement ARV avec une baisse de la charge virale.

III-2-3-3 LES DISCORDANCES IMMUNO-VIROLOGIQUES

Les discordances immuno-virologiques regroupent l'échec immunologique associé à un succès virologique (I-/V+) et le succès immunologique associé à un échec virologique (I+/V-).

Tableau I: efficacité du suivi immuno-virologique des PVVIH [59,60].

	succès immunologique (I+)	Echec immunologique (I-)
Succès virologique (V+)	I+/V+	I-/V+
Echec virologique (V-)	I+/V-	I-/V-

I+/V+: succès immuno-virologique;

I-/V-: échec immuno-virologique; I+/V- et I-/V+: discordance immuno-virologique.

Pour notre étude, les différents seuils qui ont été utilisé pour déterminer l'efficacité du suivi sont :

- Succès immuno-virologique : taux de Lymphocytes TCD₄⁺ >500 /µl et charge virale <1000 copies/ml.
- **Echec immuno-virologique** : taux de Lymphocytes $TCD_4^+ < 500 / \mu l$ et charge virale >1000 copies/ml.

IV- ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Excel 2013 puis transférées sur le Logiciel SPSS version 23. L'analyse statistique a été faite sur le logiciel SPSS version 23, et les graphiques sur Excel 2013.

Les variables qualitatives ont été exprimées en moyenne±écart type, effectif. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne±ecart-type, médiane, minimum et maximum. L'analyse descriptive a consisté à décrire les données recueillies sous formes d'effectifs, de pourcentages, de moyennes et au moyen de tableaux et de graphiques. La moyenne, la médiane, l'écart-type, le maximum et le minimum ont été calculés pour les variables quantitatives. Leurs comparaisons ont été faites à l'aide du test t de Student.

Les proportions et les pourcentages ont été déterminés pour les variables qualitatives et comparés à l'aide du test du chi-deux.

Tous les tests étaient significatifs au risque alpha (α) de 5%.

CHAPITRE II:

RESULTATS

A-RESULTATS GENERAUX

I-DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Dans cette étude, ont été inclus 8410 dossiers de patients, présentant une infection à VIH sous traitement ARV, et pris en charge au sein des différents sites cliniques prévus.

I-1 <u>RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE</u>

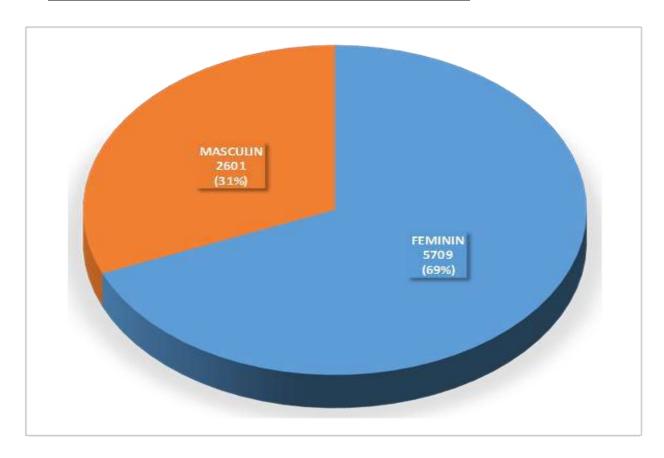


Figure 12: Répartition des patients selon le sexe.

La population d'étude était constituée de 2601 sujets de sexe masculin et 5709 de sexe féminin, soit un sex ratio de 0,46.



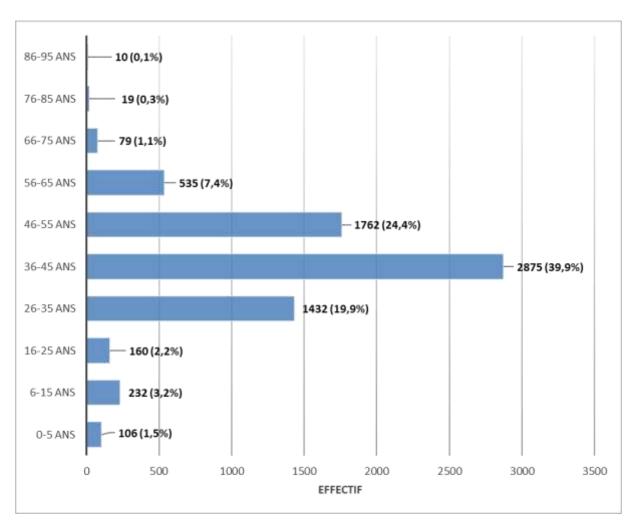


Figure 13: Répartition selon la tranche d'âge de nos patients.

Les patients suivis avaient un âge compris entre 1 et 91 ans, avec une médiane de 41 ans.

Les trois tranches les plus représentées étaient celles situées entre [26-55] ans ; correspondant à 84,2% de l'effectif total.

I-3 <u>RÉPARTITION SELON LE LIEU DE PROVENANCE DES</u> **PRÉLÈVEMENTS**

SITES DE PRELEVEMENT	FREQUENCE (n=8410)	POURCENTAGE (%)
PORT-BOUET ¹	578	6,9
SASSANDRA ¹	367	4,4
DABOU ¹	724	8,6
OUANGOLO ¹	118	1,4
CNTS ²	2684	31,9
HOPE CASM ²	886	10,5
ABOBO SUD ²	555	6,6
CENTRE EL RAPHA ²	1481	17,6
CENTRE DE SANTE URBAIN ANONKOUAKOUTE ²	25	0,3
HOPITAL GENERAL ANYAMA ²	27	0,3
CENTRE PLUS RUBAN ROUGE ¹	317	3,8
MACA ¹	90	1,1
CENTRE NAZAREEN ¹	537	6,4
HG YOPOUGON ATTIE ¹	3	0
AUTRES SITES¹ (CHU DE TREICHVILLE, DISPENSAIRE SŒUR CATHERINE YOPOUGON, SMIT)	18	0,2

¹- anciens sites ESTHER

Figure 14: Répartition des échantillons reçus selon le centre des prélèvements.

La majorité des échantillons analysés provenait du centre national de transfusion sanguine (CNTS).

²- nouveaux sites OPP-ERA

I-4 <u>NATURE DES PRÉLÈVEMENTS</u>

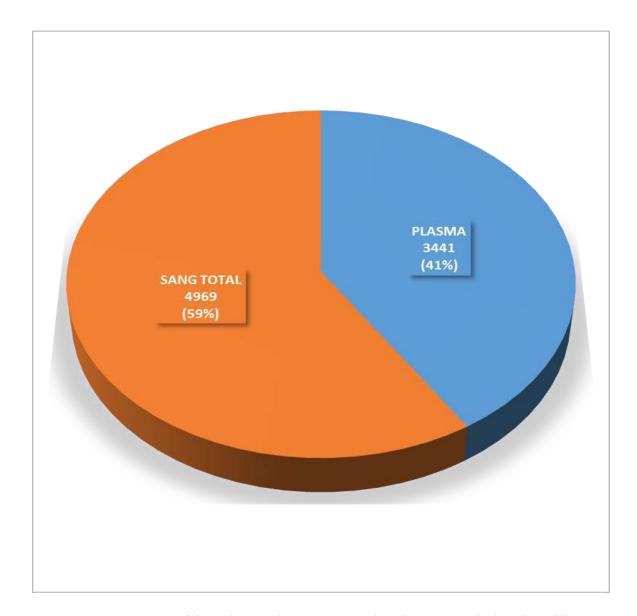


Figure 15: Répartition des prélèvements selon la nature de l'échantillon.

Plus de la moitié des prélèvements 59% était des spécimens de sang total.

II- DONNEES THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

II-1 DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

II-1-1 <u>LIGNE THERAPEUTIQUE</u>

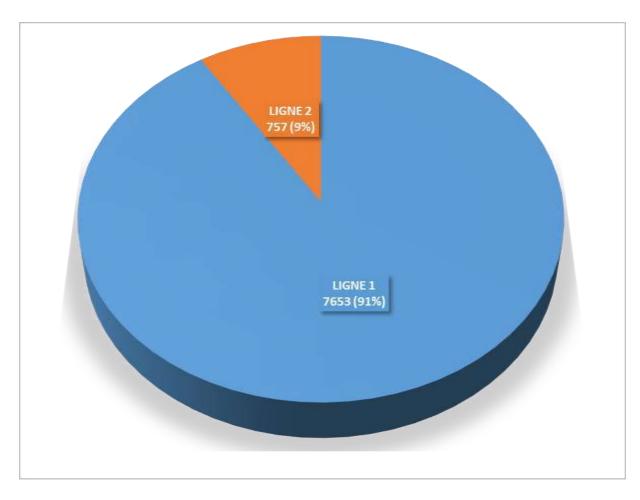


Figure 16: Répartition des patients selon la ligne de traitement ARV.

Dans 91% des cas, les patients prélevés étaient sous 1^{ère} ligne d'ARV.

II-1-2 <u>DUREE SOUS TRAITEMENT ARV</u>

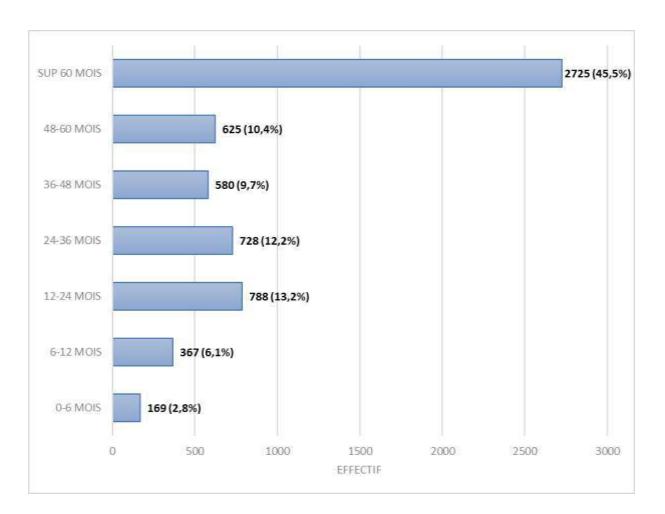


Figure 17: Répartition des patients selon la durée de mise sous traitement ARV.

Parmi les patients inclus, 45,5% étaient sous traitement depuis plus 60 mois (05 ans), contre seulement 2,8% depuis 0 à 06 mois.

II-2 <u>DONNÉES BIOLOGIQUES</u>

II-2-1 <u>DÉLAI D'ACHEMINEMENT DES PRÉLÈVEMENTS</u>

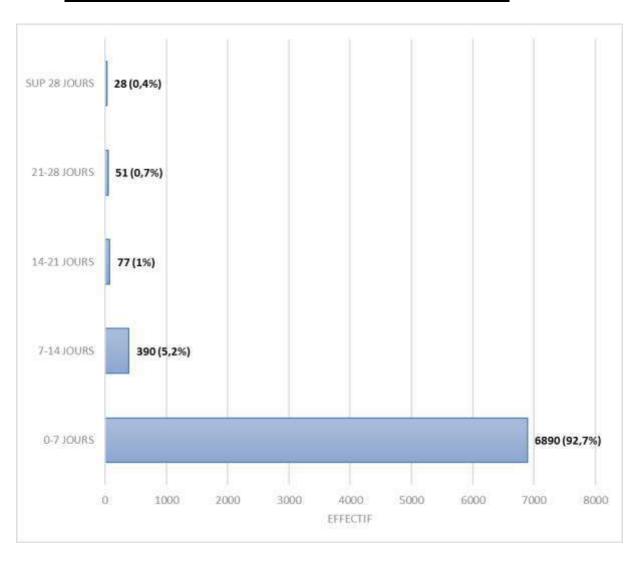


Figure 18: Répartition des prélèvements selon le délai d'acheminement.

Dans la plupart des cas, (92,7%), les prélèvements parvenaient au CeDReS en moins de 07 jours.

II-2-2 TAUX DE LYMPHOCYTES TCD₄⁺

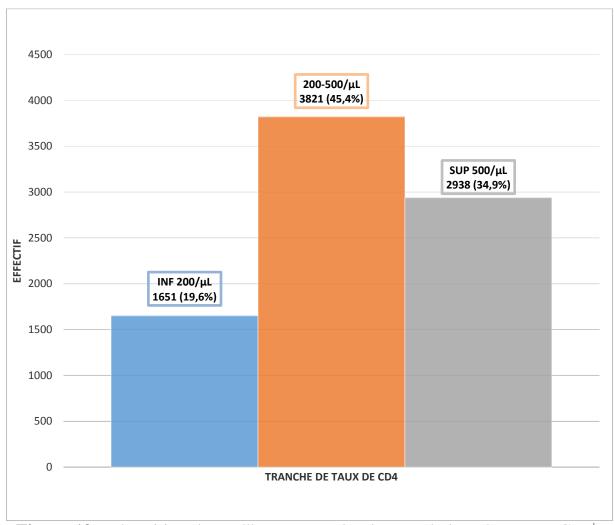


Figure 19: Répartition des prélèvements selon le taux de lymphocytes TCD₄⁺.

La majorité des patients avaient un taux de TCD₄⁺ >200 /μL. Néanmoins environ 20% des patients étaient fortement immunodéprimés (TCD₄⁺≤200 /μl).

La médiane de taux de TCD₄⁺ était de 399/µl (1-17185/µl).

II-2-3 LA QUANTIFICATION VIRALE OU CHARGE VIRALE

II-2-3-1 MOTIF DE DEMANDE DE CHARGE VIRALE



Figure 20: Répartition des patients selon le motif de demande de charge virale.

Le motif principal de demande de charge virale était le contrôle sous ARV (89,1%)

II-2-3-2 NIVEAU DE LA CHARGE VIRALE (CV)

Détectabilité de la charge virale des patients inclus dans l'étude :

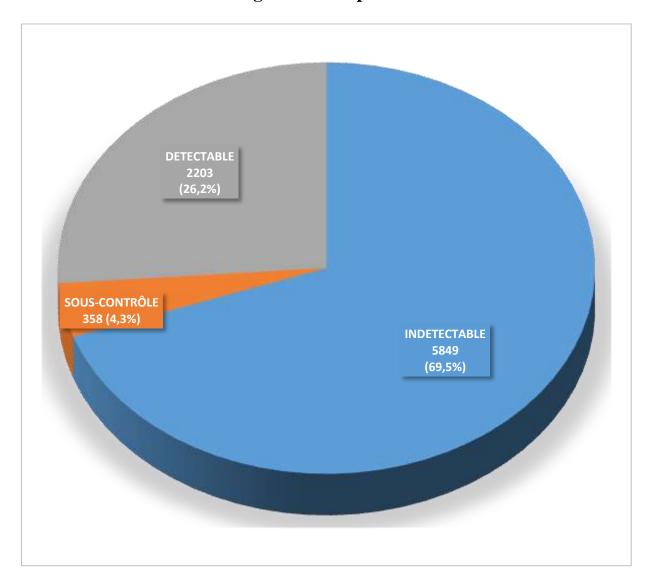


Figure 21: Répartition des charges virales selon leur niveau.

Indétectable : < 300 cp/ml (2,48 log/ml) ; Sous contrôle : 300-1000 cp/ml (2,48-3 log/ml) ; Détectable :>1000 cp/ml (3 log/ml).

Selon le niveau, 73,8% des charges virales étaient inférieures (<) à 1000 cp/ml et 26,2% étaient supérieures (>) à 1000 cp/ml.

- Analyse descriptive des charges virales des patients à charge virale sous-contrôle et détectable :

Tableau II: Analyse descriptive de la charge virale.

CHARGE VIRALE (copies/ml ou log/ml)								
Nombre de charges virales analysées (n)	2564							
Médiane	41515 copies/ml (4,6 log/ml)							
Minimum	300 copies/ml (2,4 log/ml)							
Maximum	39972296 copies/ml (7,6 log/ml)							

Parmi les patients étudiés, 2564 avaient leur charge virale supérieure ou égale à 300 copies/ml (2,4 log/ml).

Tableau III: Point de charge virale et charge virale médiane.

INTERVALLE DE CHARGE VIRALE	CHARGE VIRALE MEDIANE (COPIES/ML)	CHARGE VIRALE MEDIANE (LOG/ML)
<300 COPIES/ML	-	-
300-1000 COPIES/ML	524 (300 – 994)	2,7 (2,5 – 2,99)
>1000 COPIES/ML	72504 (1001 – 39972296)	4,9 (3 – 7,6)

La charge virale médiane au sein des tranches de charge virale, était faible (2,7log) pour les patients ayant une charge virale compris entre 300-1000 copies/ml (intervalle de confiance=IC à 95%).

Tableau IV: Sites de prélèvement et charge virale médiane.

SITE DE PRELEVEMENT	CHARGE VIRALE MEDIANE (COPIES/ML)	CHARGE VIRALE MEDIANE (LOG/ML)		
ANCIENS SITES ESTHER	68533 (300 – 34056668)	4,8 (2,5 – 7,5)		
NOUVEAUX SITES OPP-ERA	31528 (302 – 39972296)	4,5 (2,5 – 7,6)		

La charge virale médiane était pratiquement identique quel que soit le site de prélèvement (IC à 95%).

III-EVALUATION DE L'EFFICACITE DU SUIVI IMMUNO-VIROLOGIQUE

III-1 ETUDE ANALYTIQUE DE L'EFFICACITÉ VIROLOGIQUE

III-1-1 DONNES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Tableau V: caractéristiques socio-démographiques et efficacité virologique.

	SE	XE		DELA	NATURE DU PRELEVEMENT				
	FEMININ	MASCULIN	0-7 JOURS	7-14 JOURS	14-21 JOURS	21-28 JOURS	>28 JOURS	PLASMA	SANG TOTAL
SUCCES VIROLOGIQUE	<u>4230</u> (74%)	1905 (73%)	<u>5139</u> (75%)	281 (72%)	53 (69%)	38 (75%)	21 (75%)	2435 (71%)	<u>3772</u> (76%)
ECHEC VIROLOGIQUE	<u>1479</u> (26%)	696 (27%)	1751 (25%)	109 (28%)	24 13 (31%) (25%)		7 (25%)	1006 (29%)	1197 (24%)
р	0,6	556			0,6	550			

L'échec virologique représentait le quart (25%) des effectifs quelque soit le sexe, le délai d'acheminement et la nature du prélèvement.

III-1-2 DONNEES THERAPEUTIQUES

Tableau VI: Caractéristiques thérapeutiques et efficacité virologique.

	DUREE SOUS TRAITEMENT ARV										
	0-6 MOIS	6-12 MOIS	12-24 MOIS	24-36 MOIS	36-48 MOIS	48-60 MOIS	>60 MOIS				
SUCCES VIROLOGIQUE	136 (80%)	290 (79%)	624 (79%)	540 (74%)	431 (74%)	456 (73%)	<u>2025</u> (74%)				
ECHEC VIROLOGIQUE	34 (20%)	78 (21%)	165 (21%)	189 (26%)	150 (26%)	170 (27%)	<u>701</u> (26%)				
р				0,033							

Les patients sous traitement depuis plus de 60 mois (5 ans) étaient pour 2025 (74%) des cas en succès virologique, 701 (26%) étant en échec virologique.

III-1-3 <u>DONNEES BIOLOGIQUES</u>

Tableau VII: Données biologiques et efficacité virologique.

		TAUX	DE LYMPHOCYTES LTCD	TYPE DE VIH			
		<200 /μl	200-500 /μl	>500 /µl	VIH-1	VIH-2	
	<300 CP/ML	788	<u>2723</u>	2340			
SUCCES	<300 CF/IVIL	(48%)	<u>(71,3%)</u>	(79,6%)	<u>5884</u>	157	
VIROLOGIQUE	300-1000 CP/ML	66	<u>169</u>	123	<u>(74%)</u>	(82%)	
	300-1000 CP/IVIL	(4%)	<u>(4,4%)</u>	(4,2%)			
ECHEC		799	<u>929</u>	475	<u>2096</u>	34	
VIROLOGIQUE		(48%) (24,3%) (16,2%)		(16,2%)	<u>(26%)</u>	(18%)	
р		0,000					

L'échec virologique du traitement ARV a été détecté chez 16,2% des patients présentant des valeurs de CD4> 500 /μL.

III-2 ETUDE ANALYTIQUE DE L'EFFICACITE IMMUNOLOGIQUE

Tableau VIII: Caractéristiques socio-démographiques et efficacité immunologique.

	SEXE		TRANCHE D'AGE DES PATIENTS									
	НОММЕ	FEMME	0-5 ANS	6-15 ANS	16-25 ANS	26-35 ANS	36-45 ANS	46-55 ANS	56-65 ANS	66-75 ANS	76-85 ANS	86-95 ANS
SUCCES IMMUNOLOGIQ	736 (28%)	<u>2163</u> (38%)	66 (62%)	125 (54%)	49 (30,6%)	486 (34%)	973 (34%)	583 (33%)	188 (35%)	29 (36,7%)	<u>6</u> (31,6%)	7 (70%)
ECHEC IMMUNOLOGIQ	1865 (72%)	<u>3546</u> (62%)	40 (38%)	107 (46%)	<u>111</u> (69,4%)	946 (66%)	<u>1902</u> (66%)	1179 (67%)	347 (65%)	50 (63,3%)	13 (68,4%)	3 (30%)
р	0,0	000					0	,000				

Le succès immunologique a été plus souvent observé chez les sujets de sexe féminin.

En ce qui concerne la tranche d'âge, celle de 36-45 ans présentait une proportion plus importante de patients en succès immunologique (34%).

B- DOSSIERS DE PATIENTS SUIVIS

Nous avons réalisé un suivi sur 1305 dossiers de patients ayant réalisé au moins deux charges virales.

La charge virale 1 (CV1) étant la 1ere CV réalisé et CV4 la dernière réalisée. Le taux de Lymphocytes TCD₄⁺ 1 (LTCD₄⁺_1) était quant à elle la 1ere mesure du taux de Lymphocytes TCD₄⁺ réalisé et LTCD₄⁺_4 la dernière mesure prescrite.

I- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

I-1 REPARTITION EN FONCTION DU SITES DE PRELEVEMENTS

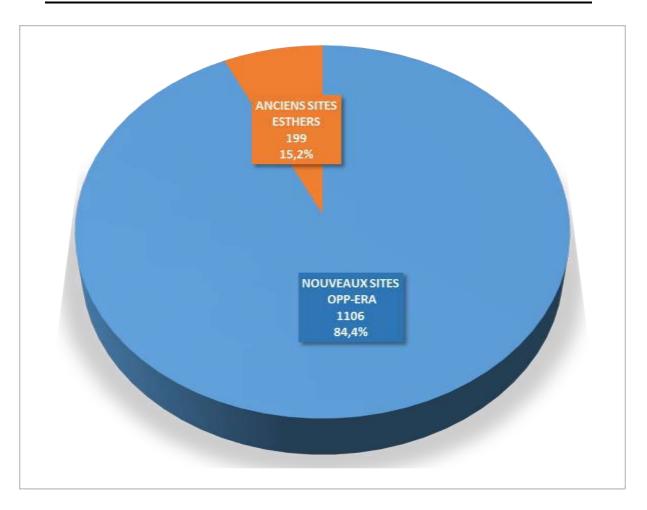


Figure 22: Répartition des patients en suivi selon le site de prélèvement.

Les patients provenant des nouveaux sites représentaient 84,4% des dossiers de patients de l'étude.

II- DONNEES BIOLOGIQUES

II-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON LES ANALYSES RENSEIGNEES

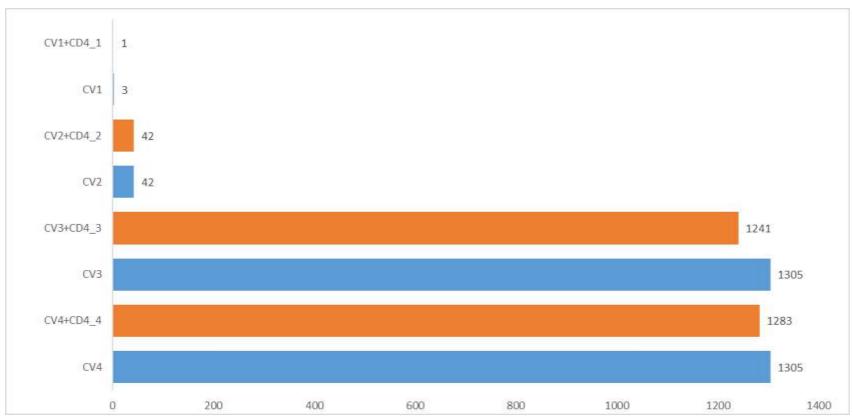


Figure 23: Répartition des patients en suivi selon les analyses renseignées.

La plupart des patients avaient leur taux de Lymphocytes TCD_4^+ renseigné lors de la prescription de leur dernière CV.

II-2 REPARTITION SELON LE NIVEAU DE LA CHARGE VIRALE

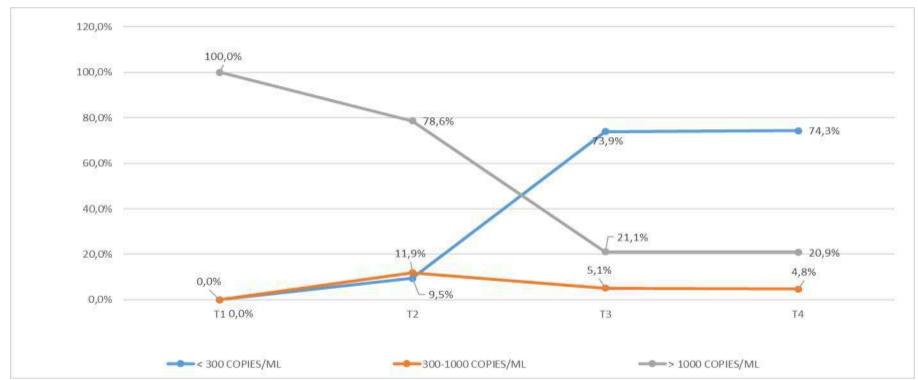


Figure 24: Evolution de la charge virale des patients en suivi.

Alors que 100% des patients avaient une charge virale > 1000 copies/ml à T1, ils n'étaient plus que 20,9% à T4. Inversement, le nombre des patients ayant une CV <300 copies/ml était en évolution nette, passant de 0 % à T1 à 74,3% à T4.

II-3 EVOLUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES TCD₄⁺

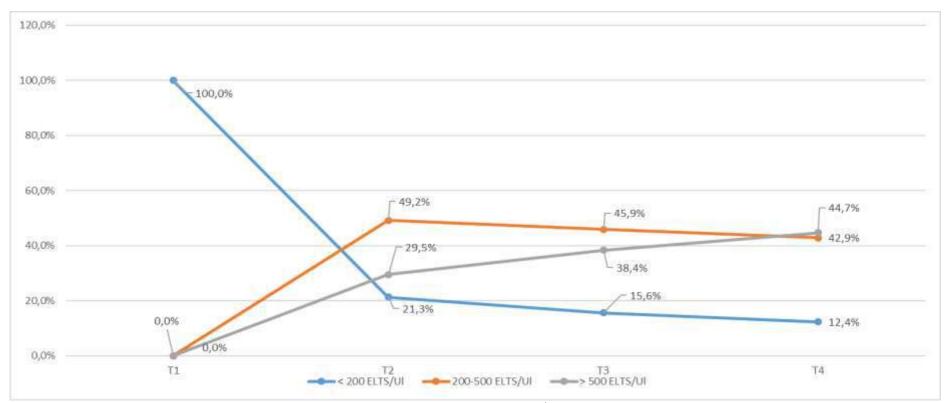


Figure 25: Evolution du taux de LTCD₄⁺ des patients en suivi.

La proportion de patients ayant un taux de LTCD₄⁺ >500/µl avaient progressé de 0% à 44,7% de T1 à T4.

II-4 REPARTITION EN FONCTION DU DELAI ENTRE LES **DIFFERENTES CHARGES VIRALES REALISEES**

II-4-1 DELAI ENTRE LA DERNIERE (charge virale 4) ET L'AVANT-**DERNIERE CHARGE (charge virale 3) VIRALE (n=1305)**

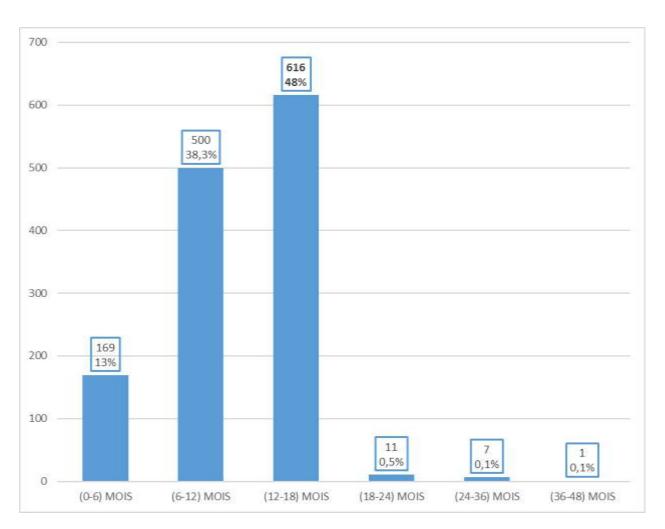


Figure 26: Répartition des délais entre la CV4 et la CV3.

La plupart des 3^{èmes} CV étaient réalisées dans un délai de (12-24) mois (48%)

II-4-2 <u>DELAI ENTRE LA CHARGE VIRALE 3 ET LA CHARGE</u> **VIRALE 2 (n=93)**

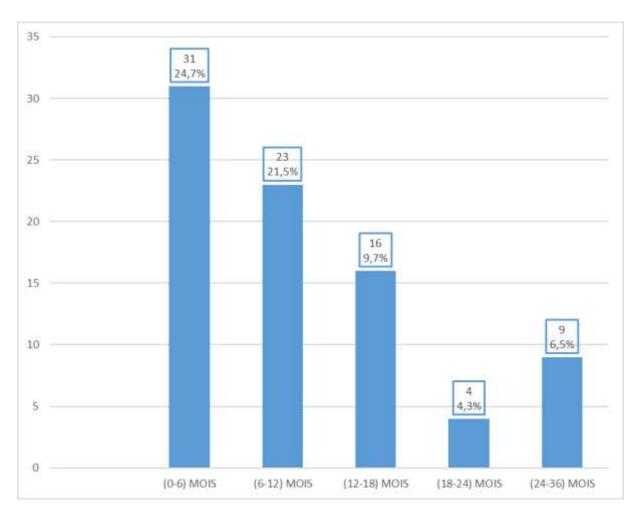


Figure 27: Répartition des délais entre la CV3 et la CV2.

La plupart des 2^{èmes} CV étaient réalisées dans un délai de (0-6) mois (24,7%)

II-4-3 <u>DELAI ENTRE LA CHARGE VIRALE 2 ET LA CHARGE</u> **VIRALE 1 (n=9)**

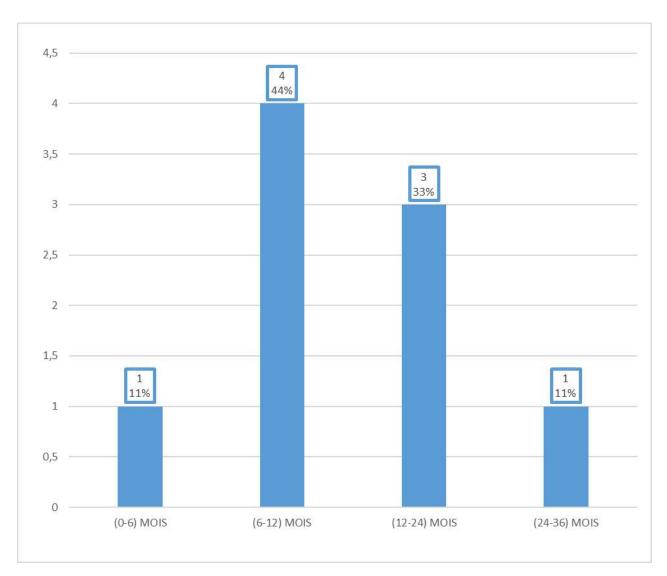


Figure 28: Répartition des délais entre la CV2 et la CV1.

La plupart des 1^{ères} CV étaient réalisées dans un délai entre (6-12) mois (44%).

III-EVOLUTION DE L'EFFICACITE IMMUNO-VIROLOGIQUE PARMIS LES PATIENTS EN SUIVI

Tableau IX: Efficacité immuno-virologique au sein des patients en suivi au cours des différentes CV réalisées.

	INF 300 COPIES/ML	300-1000 COPIES/ML	SUP 1000 COPIES/ML
	CHARGE VIR	ALE 1	
INF 200 CD4/μl	1 (25%)	1 (20%)	7 (30,4%)
200-500 CD4/μl	2 (50%)	2 (40%)	13 (56,5%)
SUP 500 CD4/μl	1 (25%)	2 (40%)	3 (13,1%)
	CHARGE VIR	ALE 2	
INF 200 CD4/μl	104 (11,3%)	11 (17,2%)	79 (31%)
200-500 CD4/μl	421 (45,7%)	29 (45,3%)	120 (47%)
SUP 500 CD4/μl	397 (43%)	24 (37,5%)	56 (22%)
	CHARGE VIR	ALE 3	
INF 200 CD4/μl	69 (72%)	3 (4,9%)	87 (32,3%)
200-500 CD4/μl	405 (42,5%)	27 (44,3%)	118 (43,9%)
SUP 500 CD4/μl	479 (50,3%)	31 (50,8%)	64 (23,8%)

Les patients ayant une charge virale <300 copies/ml et un taux de Lymphocytes $TCD_4^+ > 500 / \mu l$ ont vu leur pourcentage passer de 25% à 50,3%.

Cependant près de la moitié des patients avaient une CV >1000 copies/ml et un taux de Lymphocytes TCD₄⁺ compris entre 200-500 /µl.

CHAPITRE III:

DISCUSSION

La présente étude avait pour objectif d'évaluer le suivi immuno-virologique de PVVIH sous traitement ARV depuis au moins 06 mois en vue de ressortir l'impact sur la santé des patients. Il s'agissait d'une étude rétrospective, au cours de laquelle 8410 dossiers de PVVIH pris en charge dans des centres partenaires ont été recrutés. Tous ont bénéficié d'au moins une charge virale réalisée à l'unité de Biologie Moléculaire du CeDReS, d'Août 2014 à juillet 2015.

I-**DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES**

I-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

Le sex ratio de la population d'étude était de **0,46.** Ce résultat était conforme à ceux de HADRAMI J. [29] en 2008, DICKO K. [17] en 2006 et MAIGA A. [39] en 2011 au Mali qui étaient respectivement de 0,61; 0,70; et 0,78 tous en faveur des femmes. Ce taux élevé de femmes peut s'expliquer par la vulnérabilité physiologique des femmes (surface de contact plus large, sperme plus riche en VIH que les secrétions vaginale, etc.), les contraintes socio culturelles et les pratiques sexuelles en Afrique. Ces différents paramètres socioéconomiques et biologiques étant les facteurs majeurs de la féminisation de l'infection à VIH [51].

I-2- REPARTITION SELON LES TRANCHES D'AGE

La médiane d'âge était de 41 ans avec des extrêmes de 1 et 91 ans, cette moyenne était proche de celle de PRABHAKA [61] en Inde en 2011 avec un âge moyen de 40 ans et d'OUEDRAOGO [55] au Burkina Faso en 2012 avec un âge moyen de 45 ans.

La tranche d'âge de [26-55] ans représentait à elle seule 84,2% des dossiers analysés. Cette tendance a été retrouvée aussi par OKOME [50] au Gabon en 2007 avec une tranche de [20-50] ans représentait 62.9%. Ces différents résultats obtenus étaient conformes aux chiffres de L'ONUSIDA 2015 [64,65], cette tranche d'âge correspondant à celle la plus active sexuellement.

I-3- REPARTITION SELON LE LIEU DE PROVENANCE DES **PRELEVEMENTS**

Parmi les prélèvements de sang reçu, 67% provenaient des nouveaux sites OPP-ERA contre 33% pour les anciens sites ayant bénéficiés de l'offre de charge virale du projet Esther. Cependant au niveau des 1305 dossiers de patients suivis, les nouveaux sites représentaient 84,4% des origines des patients contre 15,6% pour les anciens sites.

Ces pourcentages traduisaient la nécessité et le besoin de ce suivi virologique. En effet, bien qu'étant plus nombreux, la demande était faible pour les anciens sites bénéficiaires car elle se faisait sur rendez-vous tandis que pour les nouveaux sites, la demande était systématique pour tous les patients sous ARV depuis au moins 6 mois.

I-4- REPARTITION SELON LA NATURE ET LA QUALITE DES **PRELEVEMENTS**

Les prélèvements parvenus au CeDReS étaient composés de 59% de plasma et de 41% de sang total sur tube EDTA. Hormis, les cas non chiffrables d'échantillons non conformes rejetés, l'ensemble des prélèvements (100%) parvenu à l'unité était de bonne qualité selon les dossiers analysés.

Ces résultats ont montré que les consignes délivrées par le CeDReS concernant, la bonne qualité et la nature précise des prélèvements, aux centres partenaires avait été respectée.

II-DONNEES THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS NON SUIVI ET EN SUIVI

II-1- <u>LIGNE THERAPEUTIQUE</u>

Dans notre étude, 100% des patients suivis étaient sous traitement ARV, la mise sous traitement étant un critère d'inclusion.

Il est ressorti que 91% des patients était sous 1ère ligne de traitement et seulement 9% sous 2^{ème} ligne. Ces résultats sont comparables à ceux de BANGOURA [2] en 2010 en Guinée, qui avait obtenu 94,5% pour la 1ère ligne et 5,15% pour la 2ème ligne. Ces chiffres sont en nette progression, sachant que selon l'OMS en 2011 seulement 3,7% des adultes sous traitement suivait un traitement de 2^{ème} ligne dans les pays à revenu faible et intermédiaire dans toutes les régions du monde [64].

II-2- DUREE SOUS TRAITEMENT ARV

Selon la durée de TARV, 45,5% des patients étaient sous traitement depuis plus de 5 ans et plus de la moitié des patients 75,66%, était sous traitement depuis plus de 2 ans.

Ces résultats sont conformes aux différentes directives et recommandations de l'OMS [54,65] et traduisent d'une bonne politique de prise en charge des PVVIH en côte d'ivoire ; en termes d'accès et de délivrance des médicaments.

II-3- DELAI D'ACHEMINEMENT DES PRELEVEMENTS

La majorité des échantillons parvenait au CeDReS dans un délai de 0-7 jours, (92,7%).

Deux raisons sont attribuées à ce fort pourcentage :

L'efficacité du circuit d'acheminement des prélèvements et le fait que la majorité des sites de prise en charge des patients était à Abidjan, cet aspect est rapporté par GORE [27] en mettant en relation les infrastructures sanitaires de la ville d'Abidjan et l'afflux de personnes venant pour une prise en charge.

II-4- DELAI ENTRE LES CHARGES VIRALES REALISE POUR LES PATIENTS EN SUIVI

En ce qui concerne le délai entre les charges virales pour les 1305 patients en suivi, l'étude a permis de faire ressortir le fait que ces patients étaient revenu dans leur ensemble selon les recommandation en matière de suivi. Ces résultats étaient conformes à ceux rencontré par SAKA [70] au Togo en 2012 avec des durées de suivi de (6-12) mois, de (12-24) mois et de (24-36) mois

II-5- TAUX DE LYMPHOCYTES TCD₄⁺

Le taux médian était de 399 CD4/µl, avec les extrêmes de 1 CD4/µl et 17185 CD4/µl. Cette moyenne est différente de ceux de SITANA [74] en 2009 au Djibouti et de **GRABAR** [28] en 2000 en France, qui ont obtenu respectivement 141,6 CD4/μl et 150 CD4/μl.

La plupart des patients avait un taux compris entre 200-500 CD4/µl (45,4%). Ce résultat est comparable à celui rapporté par DAGUENOUVO [15] au Sénégal en 2011 avec 40,9%, et un taux > 500 CD4/µl avec 36,5% contre seulement 17,6% avec un taux $< 200 \text{ CD4/}\mu\text{l}$

Nous avons retrouvé 65,1% de patients en échec immunologique contre 34,9% en **succès immunologique**. Ce taux élevé d'échec immunologique ne traduit pas forcement l'inefficacité du traitement car peut être lié à la lenteur de l'organisme à réagir au traitement ARV. Cependant pour les 1305 patients ayant bénéficié de plusieurs CV, le taux de succès immunologique étaient passés 29,5% à 44,7% avec des taux de Lymphocytes TCD₄⁺ médian de 335 (11-865)/µl à 471 (5- $2436)/\mu$ l.

II-6- CHARGE VIRALE (CV)

Parmi les dossiers étudiés, 89,1% présentaient comme motif de demande de charge virale, le contrôle sous ARV.

Au total 8410 CV ont été réalisées, avec une médiane de 5,77 log/ml et des extrêmes de 2,4 log/ml à 7,6 log/ml. Cette médiane était comparable à celle de SITANA [74] au Djibouti qui avait obtenu une moyenne de 5,79 log/ml mais des extrêmes allant de 0 à 5,96 log/ml. Par opposition, DOKEKIAS [19] au Congo avait obtenu 5,33 log/ml comme moyenne et des extrêmes allant de 4,48 log/ml à **5,99** log/ml.

La charge virale était sous contrôle de l'organisme (<1000 cp/ml) pour 73,8% des patients et non contrôlée (>1000 cp/ml) pour 26,2% d'entre eux. Ces taux étaient similaires à ceux rapportés par DOKEKIAS [19] avec respectivement 70,8% et 29,2%. Pour les 1305 patients observés en suivi, ces taux ont évolué respectivement de 21,4% à 79,1%; et de 78.6% à 20,9% pour atteindre ceux observé pour les résultats généraux.

III-EFFICACITE DU SUIVI IMMUNO-VIROLOGIQUE **PVVIH**

III-1- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUE AU SUIVI IMMUNO-**VIROLOGIQUE**

Le succès virologique était plus important pour la population féminine (74%). Ces pourcentages sont conformes à ceux rapportés par FERREYRA [25] au Kenya avec un taux de 67,5%; et par SHET [72] en Inde qui avait obtenu un taux 84% de succès virologique pour le genre féminin.

Parmi les spécimens utilisés, le sang total englobait une forte proportion de succès virologique (76%) et de ces spécimens ceux qui étaient parvenu au CeDReS dans un délai de moins d'une semaine (7 jours), avaient un taux de succès virologique de 72%.

III-2- \mathbf{AU} **DONNEES THERAPEUTIQUES SUIVI** IMMO-VIROLOGIQUE

Les patients en traitement depuis plus de 60 mois étaient les plus nombreux et avait un taux de succès virologique de 74% (2025 patients) et 26% d'échec virologique (701 patients). La durée du traitement était donc un facteur influençant le suivi virologique chez les sujets PVVIH sous traitement (p=0.033), plus cette durée était longue plus les pourcentages de succès virologique était important. Ces résultats étaient conformes à ceux de RUSTEIN [69] au Malawi; qui a obtenu pour les patients sous traitement depuis 6 mois un taux de succès virologique de 10% et pour ceux sous traitement depuis 24 mois un taux de 33,4%.

III-3- DONNEES BIOLOGIQUES AU SUIVI IMMUNO-VIROLOGIQUE

Les succès immuno-virologiques (I+/V+) représentaient 29,3% des patients inclus contre 20,5% pour les patients en échec immuno-virologique (I-/V-), et 50,2% présentaient une discordance immuno-virologique. Ces patients en discordance étaient répartis en 5,7% de succès immunologie associé à un échec virologique (I+/V-) et 44,5% d'échec immunologique associé à un succès virologique (I-/V+). GRABAR [28] en France avait rapporté des résultats différents avec : 47% de patients I+/V+ et 16% de patients I-/V- contre 36% de discordances avec 19% de I+/V- et 17% de I-/V+. PRABHAKAR [61] en Inde avait lui obtenu un taux de 13,59% de discordances immuno-virologiques sans toutefois en détaillé les différentes parties.

Les succès immuno-virologiques (29,3%) marquent la bonne réaction de l'organisme vis-à-vis du TARV, et la baisse significative de la CV. Il découle de ce succès le maintien du patient sous son régime thérapeutique [54].

Les échecs immuno-virologiques (20,5%) étant le signe d'une mauvaise réaction du patient, la meilleure stratégie qui s'offre ainsi au médecin traitant est le changement de ligne thérapeutique. L'interprétation des discordances immuno-virologiques qui représentaient la plus forte proportion de notre effectif, varie selon le profil.

Dans les cas de succès virologique associé à un échec immunologique (44,5%), la réaction du médecin traitant sera de poursuive le traitement, car dans ce cas l'échec immunologique est la conséquence de la lenteur de l'organisme du patient à reprendre la production de Lymphocytes TCD₄⁺.

Les cas d'échecs virologiques associés à un succès immunologique (5,7%) sont le signe d'un dépistage précoce d'échec virologique malgré un succès immunologique. La réaction de l'équipe soignante sera de mettre en place une éducation thérapeutique, associée à un renforcement de l'observance et non un changement systématique de ligne de traitement.

L'efficacité du suivi immuno-virologique s'est traduite pour les 1305 patients qui ont bénéficié de plusieurs CV par une augmentation du nombre de patients I+/V+ de 33,9% pour l'avant dernière CV réalisée à 39,8% pour la dernière CV réalisée.

CONCLUSION

Nous avons réalisé cette étude rétrospective conduite sur une période de 12 mois. Elle a concerné 8410 dossiers de PVVIH sous traitement ARV (HAART) et a eu pour cadre l'unité de biologie moléculaire du CeDReS.

Cette étude a montré que 29,3% des patients avait une bonne réaction vis-à-vis de leur traitement (succès immuno-virologique) contre 20,5% pouvant nécessiter un changement de ligne thérapeutique ou de schéma thérapeutique. Le groupe le plus important était représenté par les discordants immunovirologiques 50,2% (plus de la moitié des dossiers traités), mais avec parmi eux 44,5% de patients à réponse immunitaire lente et 5,7% de patients présentant un risque d'apparition de virus résistants.

Cette étude a donc montré que sur l'ensemble des dossiers traités près des trois quarts des patients avait une réaction adéquate vis-à-vis de leur traitement contre un quart à réaction non adéquate, et donc que la réalisation de la mesure de la charge virale en association avec le taux de Lymphocytes TCD₄⁺ est un marqueur essentiel dans le suivi des PVVIH sous traitement ARV.

Ce marqueur est d'autant plus important pour les patients en discordance immuno-virologique qui nécessitent une attention particulière. En effet des cas de résistance aux antirétroviraux peuvent apparaître au sein de ce type de population.

RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail, nous formulons les recommandations ci-après :

🖶 Aux autorités sanitaires et aux pouvoirs publics :

- Organiser le renforcement régulier des compétences du personnel de santé aux politiques de suivi des PVVIH, par des formations.
- Renforcer les plateaux techniques des différents laboratoires d'analyse médicale avec les systèmes polyvalents ouverts, afin d'améliorer l'accessibilité de la charge virale en Côte d'Ivoire.

4 Au personnel de santé :

- Renforcer la sensibilisation des populations quant à la nécessité de se faire suivre pour les patients connaissant leur statut sérologique.
- Renseigner correctement les outils mis à leur disposition pour le suivi des patients avec notifications stricte et régulière de tout évènement clinique et biologique.

Aux populations, en particuliers aux PVVIH:

- Faire le dépistage systématique dans les CDV pour s'assurer d'une meilleure prise en charge.
- Veiller à la prise du traitement ARV, car une bonne observance est gage du succès thérapeutique.
- Veiller à leur bon suivi durant leur traitement ARV, en se rendant aux différents rendez-vous de leur médecin.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-AMERICAN THORACIC SOCIETY: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149; 1359p.
- 2-BANGOURA N, DIOUARA AAM, CISSE M. Quantification de la Charge Virale et tests de résistance du VIH-1 aux ARV à partir d'échantillons DBS (Dried Blood Spots) chez des patients Guinéens sous traitement antirétroviral. Afr Lab. Med. 2015; 4(1), Art. #168, pages. http://dx.doi.org/10.4102/ajlm.v4i1.168
- 3-BARRE-SINOUSSI F. HIV as the cause of AIDS. Lancet 1996; 348:31-5.
- 4-BASTIN J. SUIVI BIOLOGIQUE, la nouvelle urgence. In Transversal. mars/avril 2015, n°77: 36p. [32-33].
- 5-BEYTOUT J, DELMONT J, MARCHOU B, PICHARD E. Infection par le VIH et SIDA. Malin trop 2002; 455p.
- 6-BIOCENTRIC. Extraction d'ARN du VIH avec l'automate NORDIAG ARROW, GENERIC HIV CHARGE VIRALE; notice d'explication. Consulté le 21 mars 2016.
- 7-BOUCHAUD O, FONTAINET A, NIYONGABO T. Particularités de l'infection VIH en zone tropicale, Doin Edit, 2001 : 61-70.
- 8-BRUN-VEZINET F, DAMOND F, et SIMON F. Variabilité des virus de l'immunodéficience humaine de type 1. In génétique épidémiologie, Journée SPE du 13 octobre 1999 Institut Pasteur Paris (France). PDF, 3p.
- 9-CAIHOL J, ZOUNGRANA L. Depistage et diagnostic de l'infection à VIH, In Prise en charge globale du VIH dans les pays à réssources limités. Ed Doin France 2011, 146: 57-76.
- 10-CASSUTO JP, PESCE A, QUARANTA JF. Sida et infection à VIH, 3^e Edition. Paris: ed. Masson; 1996.
- 11-CATER M. Le taux de CD₄, la charge virale et autres tests. AIDSMAP. 1ere eds française. 2009. 48p
- 12-CATIE. LA SOURCE CANADIENNE DU RENSEIGNEMENT SUR LE VIH ET L'HEPATITE C. Un historique du VIH et du SIDA. Consulté le 17 septembre 2015. Disponible sur www.catie.ce/fr/journee-mondiale-contre-lesida/historique

- 13-CHARPENTIER C, DAMOND F, BRUN-VENIZET F, DESCAMPS D. Virus de l'immunodéficience humaine In EMC- maladies infectieuses 8(4): 1-12. January 2011. Doi: 10.1016/S1166-8598(11)50121-8.
- 14-COFFIN JM, LEVY JA. Structure and Classification of retrovirus in the Retroviridae, volume 1. New York: Plenum, 1992:19-50.
- 15-DEGUENOUVO LF, DIOP SA, VEDOGBETON A et al. Bilan de la prise en charge médicale des patients infectés par le VIH dans un centre de dépistage volontaire et anonyme au Sénégal. Sante publique 2011/4 (vol 23), p297-304.
- 16-DENIS F, M'BOUP S, SANGARE A, LEONARD G, VERDIER M, RANGER S. Les virus de l'immunodéficience humaine: structure, organisation génétique, réplication. In: Pr MARC GENTILINI. SIDA Infection à VIH: Aspects en zone tropicale. Ellipses; Paris 1989.p12-32.
- 17-**DICKO K.** Résultats du suivi de patients sous traitement ARV en 2016 au service des maladies infectieuses du CHU du Point G (thèse de médecine). Mali : faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie de Bamako. 2006. 92p.
- 18-DIRECTION GENERAL DE LA SANTÉ, MINISTERE DE LA SANTE ET DE L'ACTION HUMANITAIRE FRANCE. Révision de la définition du SIDA en France. Bulletin epidemiologique hebdomadaire 1993; 11:47-49.
- 19-DOKEKIAS AE, GALIBA FA, BOKILO ADL et al. Evaluation du traitement antirétroviral chez les adultes infectés par le VIH, suivis dans le service d'hématologie du chu de Brazzaville, Congo. Bull soc Pathol Exot, 2008, 101, 2, 109-112.
- 20-**DONNARS** O. ANTIRETROVIRAUX: la course à l'efficacité. In Transversal. Janvier/février 2015, n°76: 36p. [16-18].
- 21-DORVAL I, GEFFROY F. Microbiologie, PCR en temps réel en routine : application « maison » ou trousse ? Spectra biologie (n⁰154). Sept-Oct 2006: 39-43.
- 22-ESPERT L, DENIZOT M, GRIMALDI M et al. Autophagy in involved in T cell death after binding oh HIV-1 envelope proteins to CXCR4. J Clin Inv 2006; 116(8):2161-2172. Doi: 10.1172/JCI26185.

- 23-FAUCI AS, DESROSIERS RC. Pathogenesis of HIV and SIV. 1997; p587-636 in COFFIN JM, HUGUES SH, VARMUS HE. Retroviruses. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.
- 24-FENER P, CRITON C. Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/SIDA chez la femme. Mai 2007. 125p.
- 25-FERREYRA C, YUN O, EISENBERG N et al. (2012) Evaluation of Clinical and Immunological Markers for Predicting Virological Failure in a HIV/AIDS Treatment Cohort in Busia, Kenya. PLoS ONE 7(11): e49834. doi:10.1371/journal.pone.0049834.
- 26-GAMPINI KOUASSI S. intérêt des papiers filtres (DBS) pour la quantification de la charge virale ARN VIH-1 dans le sang total : comparaison avec les résultats plasmatiques. Mémoire de biologie, Burkina Faso. Université polytechnique de Bobo-Dioulasso, 2010. 67p.
- 27-GORE B. Suivi de la dispensation des ARV au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Treichville d'octobre 1998 à décembre 2000. Thèse Pharma; Abidjan; 2001; N°560.
- 28-GRABAR S, LE MOING V, GOUJARD C et al. Réponse immunovirologique et évolution clinique sous HAART. Annals of interna médecine, 2000, 133; 401-410.
- 29-HADRAMANI J. Résultats du suivi en ambulatoire des patients VIH positif sous traitement ARV en 2005 au service des maladies infectieuses du CHU du Point G (thèse médecine). Mali : faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako. 2008. 121p.
- 30-HURAUX JM, AGUT H, FILLET AN et al. Virologie DCEM 1. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris VI. 2006-2007. 307p.
- 31-INFECTION PAR LE VIH ET SIDA. In: CMIT (Centre des Maladies Infectieuses et Tropicales), Ed. E Pilly Montmaron Cy: 2M2 ed; 2006; n°89; 490p; 2-4.
- 32- KATLAMA C, PIALOUX G. Suivi et prise en charge des patients. Paris: Doin, 2004. 331-337.
- 33-KOUANFACK C, MADOUGOU B. Traitement ARV de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent, In Prise en charge globale du VIH dans les pays à réssources limités. Ed doin France 2011, 146: 113-139.

- 34-KOUMARE HC. Evaluation de la séroprévalence du VIH dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel-Touré de 1999-2002, Thèse Médecine Bamako, 2004 p 75-76 p86.
- 35-LAPORTE A, LOT F. Epidémiologie : situation actuelle et tendance. Doin : 2001, 49-59.
- 36-LEPORT C, LONGUET P, GERVAIS A, VILDE JL. Manifestations cliniques et thérapeutiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Encycl. Med. Chirur. Maladies infectieuses, 8-050-B-10, 2002, 20p.
- 37-LUC MONTAGNIER. Des virus et des hommes. Éd. Odile Jacob, 1994. 315p.
- 38-MAIGA C. Suivi biologique des malades infectés par le VIH/SIDA sous chimiothérapie antirétrovirale à l'hôpital Sominé Dolo de MOPTI, thèse Med, Bamako, 2010-2011.
- 39-MAIGA I. Intérêt de la numération des lymphocytes T CD4+ chez les malades du sida sous chimiothérapie antirétrovirale à Bamako. These Med, Bamako, 2005.
- 40-MALLIS KB, FALOONA FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. Methods in enzymology. 1987. 155: 335-50.
- 41-MANDAL A. Histoire de sida. Consulté le 18 septembre 2015. Disponible sur: http://www.news-medical.net/health/History-of-AIDS-(French).aspx.
- 42-MEDECINS SANS FRONTIERES. Guide clinique et thérapeutique France ,1992; 3:172.
- 43-MINISTERE DE LA SANTE. Note de présentation des résultats de la 4ème enquête démographique et de la santé du Mali (EDSM IV) résultats préliminaires du test de VIH/SIDA. EDSM IV Doc of cet, Bamako; 2006.
- 44-MINISTERE DE LA SANTE. Enquête Démographique de la Sante 2001, Mali. EDSIII; 63p.
- 45-MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA. Note circulaire du MSLS du 17/12/2012 portant sur l'algorithme de dépistage du VIH par les tests rapides en Côte d'Ivoire.

- 46-MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA.
- Politique nationale de prise en charge globale des patients vivants avec le VIH/SIDA dans le secteur de la santé, 1 ere édition, novembre 2005, 39p.
- 47-MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA. Programme National de Prise En Charge des PVVIH (PNPEC) : Plan national de prise en charge globales des patients vivants avec le VIH/SIDA 2001-2015. Abidjan, COTE D'IVOIRE.
- 48-MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA. Programme National de Prise En Charge des PVVIH (PNPEC). Directives pour la prise en charge des PVVIH en Côte d'ivoire. Ed 2012. 31p.
- 49-MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA. Programme National de Développement de l'Activité Pharmaceutique (PNDAP), recueil des protocoles thérapeutiques nationaux des pathologies, Côte D'ivoire; éd. 2013, 196p.
- 50-OKOME N'KOUMOU MML, OKOME ESSIMA R, OBIANG NDONG GP, OKOME NIAME F. Bilan clinico-biologique des patients infectés par le VIH à la fondation JEANNE EBORI de Libreville (2002-2005). Med. Trop 2007; 67: 357-362.
- **51-ORGANISATION MONDIALE** DE LA **SANTE** (OMS), PROGRAMME COMMUN DES NATIONS UNIS SUR LE VIH/SIDA (ONUSIDA), CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Directives pour l'évaluation appropriée des techniques de dépistage du VIH. Harare (Zimbabwe), 2001. 72p.
- **52-ORGANISATION MONDIALE** DE LA **SANTE** (OMS), PROGRAMME COMMUN DES NATIONS UNIS SUR LE VIH/SIDA (ONUSIDA). RAPPORT MONDIAL: rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale du SIDA 2013. OMS. 2013: 274p.
- 53-ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS), WHO ARV Survey. Consulte en juin 2016. Disponible sur www.who.int/entity/hiv/amds/1-PP7.pdf
- 54-ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS). Ligne directives unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH : résumé des principales caractéristiques et recommandations. WHO/HIV/2013.7; Juin 2013. 16p.

- 55-OUEDRAOGO SM, ZOUNGRANA J, SONDO A et al. Dissociation immunologique chez les patients infectés par le VIH-1 sous traitement antirétroviral à l'hôpital du jour de Bobo-Dioulasso de 2008-2012. Burkina Faso. In RAFMI 2016; 3(I): 17-33.
- 56-PASCAL H, BARRE-SINOUSSI F, DEBRE P. Medicine thérapeutique 1996; hors-série 1: 7-11, 32-38.
- 57-PERFETTINI JL, CASTEDO M, ROUMIER T et al. « Mecanisme of apoptosis induction by the HIV-1 envelope » Cell Death and Differentiation (2005) 12, 916–923.
- 58-PERMANYER M, BALLANA E, ESTE JA. Endocytosis of HIV: anything goes. Trends Microbiol, 2010 dec. 18(12): 543-51. Doi: 10.1016/j.tim.2010.09.
- 59-PLANTIER C, LEOZ M, DICKERSON JE et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. Nature Medicine 2009 Aug; 15(8): 871-2. Doi: 10.1038/nm.2016.
- 60-POITRA E, HOUDE A. La PCR en temps réel : principe et applications. Rev biol biotech. Vol.2, No 2, December 2002: 2-11.
- 61-PRABHAKAR B, ASIMA B, PAVITHRA HB, CHANDRASHEKHARA P, SURESH S. Immunologique failure despite virological suppression in HIV séropositive individual on antiretroviral therapy. *Indian J. sex transm dis.* 2001 jul-dec; 32(2): 94-98.
- 62-PRICE RW, WORLEY JM. Management of the neurologic complication of HIV infection and AIDS. In Sande MA. Volberding PA (Eds): The medical management of AIDS. 4th Ed Philadelphia, WB Saunders 1994; 261p.
- 63-PRIMO INFECTION VIH. In HOEN B. Sida et infection par VIH, Flammarion, Médecine-Sciences 1989; 71-76.
- 64-PROGRAMME COMMUN DES NATIONS UNIS SUR LE VIH/SIDA (ONUSIDA), organisation des nations unis en charge de l'épidémie du VIH/SIDA. Fiche d'information 2016, statistiques mondiales 2015, consulté en octobre 2016, http://aidsinfo.unaids.org
- 65-PROGRAMME COMMUN DES NATIONS UNIS SUR LE VIH/SIDA (ONUSIDA). Rapports d'activités 2015 sur la riposte au sida dans le monde. Genève, suisse. Décembre 2014. 236p.

- 66-RAPPORT ONUSIDA 2015. Le sida en chiffres 2015. Consulté en décembre 2015. Disponible 1e sur site www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_fr .pdf
- 67-RAPPORT ONUSIDA 2015. UNAIDS AIDSINFO 2015, factsheets Côte d'Ivoire 2014. Consulté en juin 2016. Disponible sur www.unaids.org/fr/regionscountries/countries/ctedivoire
- 68-ROTHE M, ISRAËL N, BARRE-SANOUSSI F. Mécanismes de la réplication virale des VIH. Médecine Thérapeutique. 1996; 2: 12-8.
- 69-RUTSTEIN SE, HOSSEINIPOUR MC, KAMWENDO D et al. (2015) Dried Blood Spots for Viral Load Monitoring in Malawi: Feasible and Effective. PLoS ONE 10(4):e0124748. doi:10.1371/journal.pone.0124748.
- 70-SAKA B, LANDOH DE, KOMBATE K et al. Evaluation du traitement antirétroviral de 1620 personnes infectées par le VIH au Togo. Med sante trop 2012; 193-197. Doi: 10.1684/mst.2012.0054.
- 71-SANGARE KA, COULIBALY IM, EHOUMAN A. Séroprévalence du VIH chez les femmes enceintes dans dix régions de Côte d'Ivoire. Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé. 1998;8(3):193-198.
- 72-SHET A, NEOGI U, KUMARASAMY N, DECOSTA A, SHASTRI S, **REWARI BB.** Virological efficacy with first-line antiretroviral treatment in India: predictors of viral failure and evidence of viral suppression. Tropical Medicine and International Health volume 20 no11 pp. 1462–1472 November 2015. doi:10.1111/tmi.12563.
- 73-SIMON F, MATHERON S, TAMALET C et al. Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2. AIDS 1993;7:1411-7.
- 74-SITANA AM. Suivi des patients sous traitements antirétroviraux dans le service de SMIT à l'hôpital General Peltier de Djibouti. Thèse Med. Djibouti. 2010-2011. 103p.
- 75-STEPHANIE NDAGA. Le phénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux dans le diagnostic des déficits immunitaires héréditaires quantitatifs, Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2006, Issue 380, 2006, Pages 44-47, ISSN 1773-035X, https://doi.org/10.1016/S1773-035X(06)80119-X.

- 76-STRUCTURE DU VIH. INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE PEDAGOGIQUE (INRP). Consulté le janvier 2016, disponible sur : http://www.inrp.fr/access/biotic/immuno/html/structure vih.htm
- 77-WIKIPEDIA, SYNDROME D'IMMUNODEFICIENCE ACQUISE. Disponible Consulté 2015. en aout sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome d'immunodéficience acquise
- 78-WIKIPEDIA, VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE ACQUISE. Consulté en novembre 2015. Disponible sur le site http://fr.wikipedia.org/wiki/VIH-2
- 79-WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). HIV assays, operational characteristics: HIV rapid diagnostic tests (detection of hiv-1/2 antibodies). 2013; report 17: 84p.
- 80-WOROBEY M, SANTIAGO ML, KEELE BF et al. Origin of AIDS: contaminated polio vaccine theory refuted. Nature 2004; 428: 6985-82.

ANNEXES

ANNEXE 1: CLASSIFICATION 1993 DU CDC D'ATLANTA

- Selon le nombre de lymphocytes CD₄⁺

Tableau X: stade clinique en fonction du taux de Lymphocytes TCD₄⁺.

	<u>Catégorie A</u> :	<u>Catégorie B</u> :	<u>Catégorie C</u> :
	Asymptomatique	Symptomatique,	SIDA
Nombre de CD ₄	ou primo-	sans critère A ou	
	infection ou	C	
	polyadenopathies		
>500/µl: >29%	A1	B1	C1
200 à 499/μl : 14-	A2	B2	C2
28%			
<200/µl: <14%	A3	В3	C3

ANNEXE 2: CLASSIFICATION OMS DE L'INFECTION A VIH

Stade clinique 1

Patient asymptomatique

Adénopathies persistantes généralisées

Degré d'activité 1 : activité normale.

Stade clinique 2

Perte de poids < 10% du poids corporel

Zona (au cours des 5 dernières années)

Manifestations cutanéo-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire, atteinte fongique des ongles)

Infections récidivantes des voies aériennes supérieures

Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale.

Stade clinique 3

Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel

Diarrhée chronique inexpliquée> 1 mois

Fièvre prolongée inexpliquée > 1 mois

Candidose buccale persistante (muguet)

Leucoplasie chevelue buccale

Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente

Infection bactérienne sévère (pneumopathie, pyomyosite, ostéoarthrite, méningite...)

Stomatite ulcérée nécrosante aigue

Anémie persistante (Hb < 8g/dl) / Neutropénie chronique < 500/µl /

Thrombopénie chronique <50000/µl

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

Stade clinique 4

Syndrome cachectisant dû au VIH (>10% du poids corporel, associée à une diarrhée chronique inexpliquée ou une asthénie chronique ou une fièvre prolongée inexpliquée)

Pneumocystose

Pneumonie bactérienne récurrente sévère

Toxoplasmose cérébrale

Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois

Cryptococcose extrapulmonaire

Cytomégalovirose

Herpes virose cutanéomuqueuse > 1 mois ou viscérale

Leuco-encéphalite multifocale progressive

Mycose endémique généralisée (histoplasmose, coccidoidomycose)

Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire

Mycobactéries atypique disséminée

Septicémie à salmonella non typhii récurrente

Tuberculose extrapulmonaire

Lymphome malin

Sarcome de Kaposi

Encéphalopathie à VIH

Leishmaniose américaine réactivée (méningo-encéphalite ou myocardite)

Néphropathie symptomatique associée au VIH

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

\mathbf{DE} ANNEXE 3: CIRCULAIRE **MISE** $\mathbf{E}\mathbf{N}$ APPLICATION DE L'ALGORITHME DE DEPISTAGE DU VIH PAR LES TESTS RAPIDE EN CÔTE D'IVOIRE



REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL

Abidjan, te

2012/MSLS/Cab-2/DGLS/DPECTS/PNPEC/CDV/gvd

NOTE CIRCULAIRE

1-1

Mesdames, Messieurs Les prestataires de Conseil-Dépistage VIH (Sites autonomes et intégrés CD, PTME et PEC)

Objet : Algorithme de dépistage du VIH par les tests rapides en Côte d'Ivoire

Le Ministre de la Santé et de la Lutte contre le Sida porte à la connaissance de tous, que l'algorithme national de dépistage du VIH se compose comme suit :

- Au niveau des sites et des postes de dépistage de premier contact: Il est recommandé l'utilisation de l'algorithme à deux tests en série, suivant, réalisable sur sang total, par piqure au bout du doigt :
 - DETERMINE = premier test
 - STAT PAK = deuxième test, à réaliser en cas de positivité du premier test.

En cas de résultats discordants, il convient d'orienter le client vers le laboratoire le plus proche ou le laboratoire de référence au niveau District/Région pour refaire le test.

- Au niveau des laboratoires de référence, pour le bilan initial des personnes dépistées séropositives au ViH et le re-testing des cas discordants au niveau périphérique (poste de dépistage), il est recommandé l'utilisation du nouvel algorithme à trois tests en série suivant, réalisé sur sérum ou plasma, par prélévement veineux :
 - DETERMINE = premier test
 - GENIE III deuxième test et discriminant en cas de positivité du premier test.
 - STAT PAK = troisième test, rónlisé en cas de résultat discordant entre les deux premiers.

Par ailleurs, pour les femmes enceintes dépistées VIH positif au poste dans le cadre de la PTME, pour lesquelles le détai de réalisation du bilan initial pourrait excéder deux semaines, il est recommandé l'utilisation de ce nouvel algorithme à trois tests pour réaliser le sérotypage au niveau du laboratoire du centre de santé le plus proche même s'il ne réalise pas le bilan initial. Dans ce cas le sérotypage ne sera plus demandé dans le bilan initial.

Cette présente note circulaire vient abroger la précédente note circulaire N° 009/2011/MSLS/DGS/ PNPEC/CDV/kj du 21 juillet 2011.

Les Districts sanitaires et les partenaires d'appui Lechnique sont chargés de la diffusion de la présente note circulaire et de l'accompagnement des prestataires pour l'application de cet algorithme.

Le Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida accorde du prix au respect strict de cette circulaire.

Le Directeur de Cabinet Adjoint

Docteur Jean K, DENOMAN

ANNEXE 4: PROTOCOLES THERAPEUTIQUES EN COTE D'IVOIRE

- **TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH CHEZ L'ADULTE ET** L'ADOLESCENT
- SEROTYPE VIH-1

Régimes thérapeutiques de 1ere ligne

Tableau XI: Protocoles thérapeutiques de 1ère ligne chez les patients sans particularités et naïfs (Sérotype VIH-1).

Stade de traitement	Médicaments et posologie		
Phase initiale (14	Matin: AZT300mg + 3TC150mg + NVP200mg		
premiers jours)	Soir: AZT300mg + 3TC150mg		
Si après phase initiale, il n	'y a aucun signe clinique en faveur d'une intolérance de		
la prise de NVP (syndrome de Lyell ou de Steven Johnson, ictère), il faut passer à la			
phase d'entretien.			
Phase d'entretien à	Matin: AZT300mg + 3TC150mg + NVP200mg		
partir de J15	Soir: AZT300mg + 3TC150mg + NVP200mg		

Régimes thérapeutiques de 2eme ligne

Tableau XII: Protocoles thérapeutiques de 2ème ligne chez les patients (Sérotype VIH 1).

Indications	Protocoles	Médicaments et posologie
a. Patient sans particularité	TDF+3TC (ou FTC) + LPV /r	Matin: LPV/r (200/50 mg) x2 Soir: TDF 300mg+ 3TC 300 mg (ou FTC 200mg) + LPV/r (200/50 mg) x2

Régimes thérapeutiques de 3^{ème} ligne

Ce protocole est réservé aux centres de référence :

$$(DRV/r + RAL + 2INTI)$$

SEROTYPE VIH-2 OU VIH-1/2

Régimes thérapeutiques de 1ère ligne

Tableau XIII: Protocoles thérapeutiques de 1ère ligne chez les patients (Sérotype VIH 2 ou VIH 1 + 2).

INDICATIONS	PROTOCOLES
Patient sans particularité	AZT+3TC + LPV/r

Régimes thérapeutiques de 2ème ligne

Pour les patients sans particularités et autres : les adresser aux centres de référence.

- **★** TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH CHEZ LA FEMME **ENCEINTE**
- o FEMME ENCEINTE ELIGIBLE, NAÏVE

Régimes thérapeutiques de 1ère ligne

- en cas de VIH-1 : **AZT+3TC+NVP**
- en cas de VIH-2 ou VIH-1/2: AZT+3TC+LPV/r
- FEMME ENCEINTE ISSUE DE LA PTME
- AZT+3TC+LPV/r
- **♣** TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH CHEZ L'ENFANT
- <u>SÉROTYPE VIH-1</u>

ENFANT DE MOINS DE 5 ANS (< 5 ANS)

Régimes thérapeutiques de 1ère ligne

Tableau XIV: Protocoles thérapeutiques de 1ère ligne chez les enfants de moins de 5 ans (Sérotype VIH-1).

Indications	Protocoles
Enfant sans particularité et naïf	 si âge < 3 ans : AZT + 3TC + NVP si âge ≥ 3 ans ou poids ≥ 10 Kg : AZT+ 3TC + EFV ou NVP

Régimes thérapeutiques de 2ème ligne

Tableau XV: Protocoles thérapeutiques de 2è ligne chez les enfants de moins de 5 ans (Sérotype VIH-1).

Indications	Protocoles
Enfant sans particularité	ABC + 3TC + LPV/r

ENFANT DE 5 ANS ET PLUS (≥ 5 ANS)

Régimes thérapeutiques de 1ère et de 2è ligne

Tableau XVI: Protocoles thérapeutiques de 1ère et 2è ligne chez les enfants de 5 ans et plus (Sérotype VIH-1).

Age	Indications	protocoles		
	REGIMES THERAPEUTIQUES DE 1ère LIGNE			
Enfant entre 5	Enfant sans particularité et	AZT + 3TC + NVP ou EFV		
ans et 13 ans	naïf			
(5 ans < âge <	REGIMES THERAPEUTIQUE	ES DE 2ème LIGNE		
13 ans)	Enfant sans particularité et naïf	ABC + 3TC +LPV/r		
	REGIMES THERAPEUTIQUES DE 1ère LIGNE			
Enfant de 13	Enfant sans particularité et	AZT + 3TC + NVP		
ans à 15 ans	naïf			
(13 ans < âge	REGIMES THERAPEUTIQUE	ES DE 2ème LIGNE		
≤ 15 ans)	Enfant sans particularité et	TDF + 3TC + LPV/r		
	naïf			

• SÉROTYPE VIH-2 OU VIH-1+2

ENFANT DE MOINS DE 5 ANS (< 5 ANS)

Régimes thérapeutiques de 1ère et 2ème ligne

Tableau XVII: Protocoles thérapeutiques de 1ère et 2è ligne chez les enfants de moins de 5 ans (Sérotype VIH-2 ou VIH-1/2).

Indications	Protocoles	
REGIMES THERAPEUTIQUES DE 1ère LIGNE		
a. Enfant sans particularité	AZT + 3TC + LPV/r	
REGIMES THERAPEUTIQUES DE 2ème LIGNE		
Référer vers un centre de référence		

ENFANT DE 5 ANS ET PLUS (≥ 5 ANS)

Régimes thérapeutiques de 1ère et 2ème ligne

Tableau XVIII: Protocoles thérapeutiques de 1ère et 2è ligne chez les enfants de 5 ans et plus (Sérotype VIH-2 ou VIH-1/2).

Age	Indications	Protocoles	
Enfant entre 5 ans	REGIMES THERAPEUTIQUES DE 1ère LIGNE		
et 13 ans	Enfant sans particularité et naïf	AZT + 3TC + LPV/r	
(5 ans < âge < 13 ans)	REGIMES THERAPEUTIQUES DE 2ème LIGNE		
	Référer vers	un centre de référence	
Enfant de 13 ans à	REGIMES THERAPEUTIQUES DE 1ère LIGNE		
15 ans	Enfant sans	AZT + 3TC + LPV/r	

(13 ans < âge ≤ 15	particularité et naïf
ans)	REGIMES THERAPEUTIQUES DE 2ème LIGNE
	Référer vers un centre de référence

↓ TRAITEMENT PREVENTIF DES INFECTIONS OPPORTUNISTES <u>(IO)</u>

Tableau XIX: Posologies du Cotrimoxazole chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

	Cotrimoxazole CTX (quantité / jour en 1 prise)			
	CTX Comprimé	CTX	CTX	CTX
- · · ·	dispersible 120	Suspension 240	Comprimé	Comprimé
Poids	•	mg	simple 480	fort 960 mg
	mg (100mg	(5ml=200mg	mg (400mg	(800mg SMX
	SMX +20mg	SMX +40mg	SMX +80mg	+160mg
	TMP)	TMP)	TMP)	TMP)
1 à 4 kg	1 comprimé	2,5 ml	¹ ⁄₄ comprimé	-
5 à 8 kg	2 comprimés	5 ml	½ comprimé	1/4 comprimé
9à 16 kg	-	10 ml	1 comprimé	½ comprimé
17 à 50 kg	-	-	2 comprimés	1 comprimé
> 50 kg	-	-	2 comprimés	1 comprimé

RESUME

Justification: Dans un contexte d'accès amélioré aux traitements antirétroviraux (TARV) dans les pays à ressources limitées, de nouvelles problématiques émergent, notamment en termes de succès thérapeutique. En Afrique cependant, les études de suivi biologique (immunologique et virologique) de patients infectés par le VIH et sous traitement ARV sont encore rares.

Objectif: Evaluer l'évolution du statut immuno-virologique de patients vivants avec le VIH sous traitement antirétroviral en Côte d'Ivoire.

Matériels et méthodes: Une étude retrospective transversale et analytique a été réalisée au CeDReS d'août 2014 à octobre 2015. Elle a concerné les patients ayant participé au projet OPP-ERA ayant pour but d'améliorer l'accès des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) à la mesure de la charge virale. Pour ceux-ci, les données socio-démographiques, biologiques et thérapeutiques ont été recueillies à partir des fiches de demande d'analyses et du système informatique de gestion de laboratoire, puis analysées grâce au logiciel statistique SPSS et au logiciel Excel.

Résultats: Un total de 8410 patients ont été inclus dans l'étude. L'analyse des données a permis de mettre en évidence que 73,8% des patients étaient en succès virologique. Le taux de succès à la fois immunologique et virologique était quant à lui de 29,3%, les patients en discordance immuno-virologique représentant 50,2% des cas. L'efficacité du suivi s'est traduite chez les patients, ayant réalisé plus d'une charge virale par le passage de la proportion de ceux en succès immuno-virologique de 33,9% à 39,8%.

Conclusion: L'analyse de la réponse immuno-virologique a donc été un marqueur pertinent de suivi de l'efficacité du traitement ARV. Un suivi biologique de qualité incluant la mesure de la charge virale pourrait donc améliorer la prise en charge thérapeutique, ainsi que son efficacité chez les PVVIH.

Mots-clés: Sida, PVVIH, Charge virale, CD4, réponse immuno-virologique