

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR**

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



N°...../ 19

Année : 2018 – 2019

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

KOUAKOU HENRI FRANCISK
(INTERNE DES HÔPITAUX)

**PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE DES PVVIH
SOUS ARV AYANT UNE CHARGE VIRALE PLASMATIQUE ARN
VIH-1 SUPERIEURE OU EGALE A 6 Log₁₀ copies/mL**

Soutenue publiquement le

COMPOSITION DU JURY :

Président	: Monsieur MONNET DAGUI , Professeur Titulaire
Directeur de thèse	: Monsieur AHIBOH HUGUES , Maître de Conférences Agrégé
Assesseurs	: Monsieur INWOLEY KOKOU ANDRE , Professeur Titulaire
	: Monsieur NANGA ZINZENDORF YESSE , Maître de Conférences Agrégé

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

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires

Professeur RAMBAUD André

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 Djénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Professeur Ag. IRIE-N'GUESSAN G.

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag. DEMBELE Bamory

Secrétaire Principal

Madame NADO-AKPRO Marie Josette

Documentaliste

Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant

Monsieur GAHE Alphonse

Responsable de la Scolarité

Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ABROGOUA Danho Pascal

Pharmacie Clinique

AMARI Antoine Serge G.

Législation

AMIN N'Cho Christophe

Chimie Analytique

Mmes AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.

Biochimie et Biologie Moléculaire

MM.	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
	GBASSI Komenan Gildas	Chimie Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M.	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM.	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie-Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mmes	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
MM.	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M.	DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie

MANDA Pierre	Toxicologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM. YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M. ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie-Mycologie
Mmes AYE-YAYO Mireille	Hématologie
BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM. CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
Mme DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM. EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme. KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie

	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M.	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie

4- ASSISTANTS

MM.	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
	DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie clinique et thérapeutique
Mmes.	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
M.	KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM.	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique

	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	TANOAH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie hospitalière
Mme	TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Santé publique - Biostatistiques
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
	YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM.	YAO Jean Simon N'Ghorand	Chimie Générale
	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
	YEHE Désirée Mariette	Chimie Générale
	ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

7- IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feue	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant
Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

MM.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie

3- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	OUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Hygiène

**COMPOSITION DES DÉPARTEMENTS
DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
	APETE-TAHOU Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	ZABA Flore Sandrine	Assistante

**II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA
REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	YAYO Sagou Eric	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Assistante
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADIKO Aimé Césaire ADJAMBRI Adia Eusèbe AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S. DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABLAN-KASSI Hermance KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue KAMAGATE Tairatou YAPO Assi Vincent De Paul	Maître-Assistante Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-Assistante Maître-assistante Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistant

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

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle AMIN N'Cho Christophe GBASSI Komenan Gildas BONY Nicaise François	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	KPAIBE Sawa André Philippe	Maître-Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante
	TRE Eric Serge	Assistant
	YAO Adjoa Marcelle	Assistante
	YAO Jean Simon N’Ghorand	Assistant
	YEHE Desiree Mariette	Assistante

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama	Maître-Assistant
	N’GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Maître-Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	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
	BARRO-KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
	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. DALLY Laba Ismaël	Professeur titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille LIA Gnahoré José Arthur N'GUESSAN Kakwokpo Clémence N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia TUO-KOUASSI Awa	Maître-Assistante Maître-Assistant Assistante Attaché de recherche Assistante Assistante Assistante

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE,
CRYPTOGAMIE**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold ADIKO N'dri Marcelline AKOUBET-OUAYOGODE Aminata ODOH Alida Edwige	Maître-Assistant Chargée de recherche Assistante Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET
PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	KOUAKOU-SIRANSY N'Doua G.	Professeur Titulaire
------------	---------------------------	----------------------

		Chef de Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire
	IRIE-N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	EFFO Kouakou Etienne	Maître-Assistant
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	DOFFOU Oriadje Elisée	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

Professeur	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Docteur	KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	DIAKITE Aissata	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
	MANDA Pierre	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	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
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	TIADE-TRA BI Marie Laure	Assistante

DEDICACES

A Mon Cher Père

Cher Papa aucune dédicace ne saurait exprimer mon admiration, et ma reconnaissance pour les sacrifices que tu as consenti pour mon bien être.

Puisse le tout PUISSANT t'accorder longue vie et beaucoup de santé.

A Ma Chère Mère

Chère Maman ce travail t'est dédié avec tout mon amour et je prie que Dieu t'accorder santé et longue vie afin de profiter pleinement des fruits de ce travail.

A Mes Frères et à Ma Sœur

Merci pour votre précieuse affection. J'espère devenir pour vous un modèle d'engagement et de réussite.

A Ma Fiancée

Puisse Dieu nous donner longue vie pour que nous profitons pleinement de notre amour. Je t'adore mon cœur !

A Mes Oncles Et à Mes Tantes,

Je vous dis merci pour la grande affection à mon égard et votre soutien ; recevez ici ma profonde reconnaissance.

A Mes Cousins Et à Mes Cousines,

Merci pour votre soutien ; recevez ce travail comme l'expression de ma gratitude.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce travail ainsi que ceux qui m'ont accompagné durant toute ma formation, en particulier :

Madame le Docteur KONE FATOUMATA, Pharmacien biologiste au CeDReS

Ce travail est avant tout le vôtre car c'est vous qui nous l'avez confié, je voudrais vous exprimer mes sincères et profonds remerciements.

Mes Amis, Docteur KOUACOU MOREL et Docteur KOFFI YAO BASILE

C'est un réel plaisir pour moi de retranscrire dans ces remerciements toute mon amitié enveloppée d'affection confraternelle pour vous. Le temps s'est écoulé sans rien effacer de nos rires et souvenirs.

Merci pour tout !!!

Les Enseignants de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,

Merci à vous de nous avoir transmis vos connaissances.

La XXXIIIème promotion des pharmaciens de Côte de d'Ivoire,

Pour les bons souvenirs, les meilleurs moments partagés, les années d'études, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes remerciements les plus distingués.

Le Personnel administratif et technique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,

Je voudrais vous témoigner ma reconnaissance pour votre grande contribution à notre formation.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

- *Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef du département de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody*
- *Directeur du Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) de biologie clinique*
- *Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes*
- *Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)*
- *Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)*

Cher Maître,

Je vous remercie de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Je voudrais également vous exprimer mon infinie gratitude pour vos enseignements.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur AHIBOH Hugues

- *Professeur 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,

Vous avez accepté diriger ce travail sans aucune réserve, nous souhaitons être digne de cet honneur. Vous nous avez fait profiter de votre immense savoir, de votre rigueur ainsi que de votre simplicité doublée de gentillesse. Nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance pour la disponibilité et l'amabilité dont vous avez fait preuve. Vous nous avez guidé tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils. Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur INWOLEY KOKOU ANDRE

- ✓ *Professeur Titulaire d'Immunologie au Département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- ✓ *Docteur de l'Université Paris VII, option Immunologie*
- ✓ *Pharmacien, Biologiste des Hôpitaux*
- ✓ *Chef de service du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le VIH SIDA et les infections opportunistes (CeDReS) au CHU de Treichville*
- ✓ *Responsable de l'Unité d'Immunologie au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le VIH SIDA et les infections opportunistes (CeDReS) au CHU de Treichville.*
- ✓ *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan*

Cher maître,

Merci pour votre intérêt marqué pour le sujet, et au-delà, pour votre investissement et votre efficacité remarquable et remarqué au sein de la profession pharmaceutique.

Veuillez trouver ici l'expression de notre infinie reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur NANGA ZINZENDORF YESSE

- *Professeur Agrégé à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Microbiologie (Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Colonel des Armées*
- *Docteur en Pharmacie (Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Diplômé de l'Institut Pasteur de Paris*
- *Docteur des Universités de Reims*
- *Pharmacien-Chef de la Gendarmerie Nationale*
- *Chef de service du laboratoire de biologie médicale et microbiologie alimentaire du Laboratoire National de Santé Publique (LNSP)*
- *Chef de service au laboratoire d'analyse de l'HMA*
- *Secrétaire permanent de la commission pour l'interdiction des armes chimiques en Côte d'Ivoire*
- *Coordonnateur national du Warmpool*
- *Membre de l'ORMICI*

Cher Maître,

*Pour l'intérêt que vous avez accordé à ce travail en acceptant de participer à ce jury,
Veuillez trouver ici l'expression de mes profonds remerciements.*

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	XXIII
LISTE DES FIGURES	XXVI
LISTE DES TABLEAUX.....	XXVII
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE :REVUE DE LA LITTERATURE	5
I. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE	6
II. L'INFECTION A VIH	15
III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH	24
IV. TRAITEMENT DE L'INFECTION.....	28
V. RESISTANCE DU VIH AUX ARV	33
VI. SUIVI BIOLOGIQUE DES PVVIH SOUS TARV	35
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	37
Chapitre I : MATERIELS ET METHODES	38
I. MATERIEL	39
II. METHODES D'ANALYSES	45
Chapitre II : RESULTATS	51
I. PROFIL DE LA POPULATION D'ETUDE.....	52
II. FACTEURS ASSOCIES A LA CV SOUS TARV SEMBLABLE A CELLE D'AVANT MISE SOUS TARV 60	60
Chapitre III : DISCUSSION	62
I. METHODOLOGIE	63
II. DESCRIPTION ET COMPARAISON DES PROFILS DES CAS ET TEMOINS	64
III. FACTEURS ASSOCIES A LA CV SUPERIEURE OU EGALE A 6 log_{10} copies/ml.....	67
CONCLUSION	70
RECOMMANDATIONS	72
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	75
ANNEXES	94

LISTE DES ABREVIATIONS

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abacavir
Ac anti-VIH	: Anticorps anti-VIH
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNc	: ADN complémentaire
AES	: Accidents d'exposition au sang
Ag p24	: Antigène p24
AgHBs	: Antigène de surface de l'hépatite B
ALAT	: Alanineaminotransférase
ARN	: Acide ribonucléique
ARV	: Antirétroviraux
ATV	: Atazanavir
AZT	: Zidovudine
CCR5	: Récepteurs chimiokines de surface C-C type 5
CD4	: Cluster of differentiation de type 4
CDC	: Centres de contrôle et de prévention des maladies
CeDReS	: Centre de diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses
CRF	: Circulating recombinant form
CV	: Charge virale plasmatique
CXCR4	: Récepteurs chimiokines de surface C-X-C type 4
D4T	: Stavudine
DDC	: Zalcitabine
DDI	: Didanosine
DLV	: Delavirdine
DRV	: Darunavir
DTG	: Dolutégravir

EDTA	: Ethylène diamine tétra-acétate
EFV	: Efavirenz
EIA	: Enzyme immunoassays, enzyme immunoassays
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
Env	: Enveloppe
EV	: Echec virologique
EVG	: Elvitégravir
FPV	: Fosamprénavir
FTC	: Emtricitabine
gag	: Groupe antigène
gp120	: Glycoprotéines de surface 120
gp41	: Glycoprotéine transmembranaire 41
HIV	: Human immunodeficiency virus
IDV	: Indinavir
II	: Inhibiteurs de l'intégrase
IN	: Intégrase
INNTI	: Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
INTI	: Inhibiteurs Nucléosidiques/Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse
IP	: Inhibiteurs de la protéase
LPV	: Lopinavir
LTR	: Long terminal repeat
NFS	: Numération formule sanguine
NVP	: Nevirapine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OPP-ERA	: Open Polyvalent Platform-ERA (Plateforme polyvalente ouverte)
OR	: Odds-ratio
p17	: Protéine 17

p24	: Protéine 24
pb	: Paires de bases
PCR	: Polymerase chain reaction
PNLS	: Programme national de lutte contre le SIDA
POL	: Polymérase
PTME	: Prévention de la transmission mère-enfant
RAL	: Raltégravir
Rev	: Protéine régulatrice de l'expression du VIH
RT	: Reverse transcriptase (transcriptase inverse)
RTV	: Ritonavir
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SNC	: Système nerveux central
SQV	: Saquinavir
T20	: Enfuvirtide
Tat	: Protéine trans-activatrice
TDF	: Ténofovir
TDR	: Test de diagnostic rapide
TPV	: Tipranavir
UDI	: Usagers de Drogues par Injection
VIH-1	: Virus de l'immunodéficience humaine de type 1
VIH1+2	: Infection à VIH-1 et VIH-2
VIH-2	: Virus de l'immunodéficience humaine de type 2
VIS	: Virus de l'immunodéficience simienne

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure du VIH	9
Figure 2: Organisation du génome du VIH-1 et expression des gènes	11
Figure 3: Cycle de réplication du VIH	14
Figure 4: Evolution de l'infection à VIH	21
Figure 5: Cinétique d'apparition des marqueurs viraux au cours de la primo-infection	24
Figure 6: Principe des TDR	27
Figure 7: Principe test ELISA	27
Figure 8 : Sites d'action des différentes classes d'antirétroviraux	30
Figure 9: Laboratoires relais et régions sanitaires de provenance des prélèvements ..	39
Figure 10: Algorithme de sélection des cas et témoins de notre étude.....	42
Figure 11: Répartition des cas et des témoins selon la tranche d'âge	53
Figure 12: Répartition des cas et des témoins en fonction de la ligne thérapeutique..	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Estimations du risque de transmission du VIH lié aux différents types de relations sexuelles non protégées	17
Tableau II: Volume des réactifs du Mix réactionnel	47
Tableau III: Conditions d'amplification pour la réaction de PCR	48
Tableau IV: Répartition des cas et des témoins selon la moyenne d'âge	52
Tableau V: Répartition des cas et des témoins selon le sexe	54
Tableau VI: Répartition des cas et des témoins selon le centre de provenance	55
Tableau VII: Répartition des cas et des témoins selon le motif de demande de CV ..	56
Tableau VIII: Répartition des cas et des témoins selon le dernier taux de CD4	57
Tableau IX: Répartition des cas et des témoins en fonction de la durée sous TARV	59
Tableau X: analyse multivariée des facteurs associés à la CV supérieure ou égale à 6 \log_{10} copies/ml	60
Tableau XI: Résumé des différents schémas thérapeutiques en Côte d'Ivoire	102

INTRODUCTION

La politique d'extension de l'accès aux traitements antirétroviraux (TARV) a bouleversé favorablement le pronostic de l'infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine), elle est devenue une pathologie chronique [66]. En 2017 dans le monde environ 59 % des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) avaient accès au TARV [83,84]. Cependant moins de 50% de ces PVVIH sous TARV avaient une charge virale plasmatique (CV) indétectable ($CV \leq 1000$ copies/ml) alors que l'objectif ultime du TARV est la suppression de la charge virale [84]. Depuis 2013, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande la mesure de la charge virale plasmatique ARN en routine pour le diagnostic et la confirmation de l'échec thérapeutique [82]. En effet une charge virale élevée, implique une augmentation du risque de transmission du VIH et de sélection de souches virales résistantes au TARV. Par contre une CV indétectable permet de restaurer les fonctions immunitaires du patient et d'éviter la sélection de souches virales résistantes. Ainsi la CV est à ce jour le meilleur paramètre de suivi biologique des PVVIH sous TARV. Selon les lignes directrices de l'OMS, une CV supérieure à 1 000 copies/ml déterminée par deux mesures consécutives à 3 mois d'intervalle avec un soutien à l'adhérence au TARV entre les deux mesures correspond à un échec virologique (EV) [82]. Ce seuil de 1 000 copies/ml, recommandé par l'OMS est justifié par l'éventuelle présence de blips. Les blips sont des pics virémiques intermittents de faibles amplitudes comprises entre 50 et 1 000 copies/ml [42, 77]. Ces fluctuations de la virémie sont le reflet d'une répllication ponctuelle liée à un épisode de moindre observance ou un épisode infectieux intercurrent, et parfois à la variation technique du test de CV [77, 113]. Plusieurs études ont montré que les risques de transmission du VIH et de progression de l'infection sont significativement réduits en dessous de 1 000 copies/ml [68, 94].

En Côte d'Ivoire depuis la découverte du premier cas d'infection à VIH en 1985 [46], l'épidémie reste préoccupante dans le pays avec l'un des taux prévalence le plus élevé de l'Afrique de l'Ouest (2,8% en 2017) et ceux malgré l'engagement de l'Etat dans la lutte contre cette épidémie. Le rapport 2018 de l'ONUSIDA montre un retard considérable dans la progression vers l'objectif des 3 « 90 » à atteindre en 2020. En effet les PVVIH qui avaient accès à un TARV en 2017 dans le pays représentaient 46% des PVVIH en Côte d'Ivoire et seulement 35% de ces PVVIH avaient une CV indétectable [81, 91, 104].

Si l'extension du TARV est associée à des CV élevées et ne permet pas de supprimer les charges virales, la résistance du VIH aux ARV risque d'augmenter. Cela pourrait constituer un obstacle majeur à l'élimination de l'épidémie d'ici 2030. Une meilleure connaissance du profil des PVVIH sous TARV ayant des CV détectables ou élevées s'impose pour prévenir les échecs thérapeutiques et l'accumulation des mutations de résistances aux TARV.

Ainsi diverses études antérieures ont identifié plusieurs facteurs associés à des CV détectables ou élevées. Au nombre de ces facteurs figurent l'âge et la co-infection avec la tuberculose. En effet une récente étude menée en Ouganda a montré que l'âge (les enfants et les adolescents sous TARV) ainsi que la co-infection avec la tuberculose étaient associés à une CV détectable [14]. Aussi les patients sous TARV depuis plus d'un an sont plus susceptibles d'avoir des CV élevées et de développer des résistances aux TARV [8, 112]. L'observance médicamenteuse sous optimale et les effets indésirables liés aux antirétroviraux (ARV) sont associés également à la CV élevée [27, 86]. Toutefois selon une étude réalisée dans plusieurs pays d'Afrique Centrale et de l'Ouest, les CV élevées seraient associées majoritairement à une multi-résistance plutôt qu'à un défaut d'observance [37].

La majorité des études ayant identifiés les facteurs associés aux CV détectables ou élevées ont repartis les CV selon le seuil d'échec virologique (défini par l'OMS) ou le seuil de détectabilité (variable selon la trousse de mesure utilisée). Cependant parmi les PVVIH sous TARV ayant des CV détectables ou élevées certains ont des niveaux de CV d'avant mise sous TARV entre autres des CV supérieure ou égale à 6 log_{10} copies/ml. Le profil de ces PVVIH peut varier différemment de celui des autres.

L'objectif général de cette étude était d'identifier les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques d'un groupe de patients dont la CV sous TARV est semblable à celle d'avant mise sous TARV (CV supérieure ou égale à 6 log_{10} copies/ml) comparées à un autre groupe de patients ayant des CV inférieures à 6 log_{10} copies/ml.

De façon spécifique notre étude visait à :

- ❖ Décrire le profil sociodémographique, clinique et thérapeutique des patients ;
- ❖ Comparer les profils cliniques, biologiques et thérapeutiques des 2 groupes de patients ;
- ❖ Identifier les facteurs associés aux charges virales plasmatiques supérieures à 6 log_{10} copies/ml.

La première partie de notre travail est consacrée à la revue de la littérature sur l'infection à VIH et la mesure de la charge virale. La seconde partie s'emploiera à décrire l'étude réalisée et à en présenter les résultats. Enfin une conclusion suivie de quelques recommandations mettra un terme à notre étude.

**PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA
LITTERATURE**

I. LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE

I.1. Origine

L'origine du VIH a été identifiée grâce à des études phylogénétiques [22, 50]. En effet le virus de l'immunodéficience a des liens de parenté avec le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) porté naturellement par les singes d'Afrique. Ainsi au début du 20ème siècle un chimpanzé de l'espèce *Pan troglodytes troglodytes* de la forêt de Lobéké au Sud-Est du Cameroun, a transmis le VIS à l'homme [39, 62, 108].

On suppose que le virus s'est ensuite propagé parmi les humains le long du fleuve Congo à Kinshasa, au Zaïre, où le premier cas documenté d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) avec une souche du groupe M chez l'homme en 1959 a été retracé [67].

Finalement le virus serait apparu aux Etats-Unis probablement à New-York vers 1970, puis à San Francisco vers 1975, soit quelques années avant la description des premiers cas de SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) à Los Angeles en 1981 [20, 48]. Ces premiers cas ont été décrits par les Centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC).

En Mai 1983, la découverte du VIH-1 est faite par l'équipe de Luc Montagnier de l'Institut Pasteur [7].

I.2. Taxonomie

Le VIH appartient à la famille des *Retroviridae* (rétrovirus) qui sont des virus enveloppés à ARN (acide ribonucléique) principalement caractérisés par leur mode de répllication dépendant de la transcriptase inverse. Le virus de l'immunodéficience humaine fait partie du genre *Lentivirus*, c'est-à-dire virus

responsable de maladies humaines à évolution lente [19]. Les rétrovirus sont cytopathogènes puisqu'ils induisent généralement la mort des cellules qu'ils infectent [61].

La famille des Retroviridae est subdivisée en deux sous-familles et en sept genres [54]. Cette classification est basée essentiellement sur la comparaison des séquences du gène pol et on distingue :

- **Les Orthoretrovirinae** : sous-famille à laquelle appartient le VIH

On y trouve les genres *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus* ainsi que le genre *Lentivirus*.

- **Les Spumaretrovirinae** :

Elle ne comporte que le seul genre, *spumavirus* et qui n'est observé que chez les animaux et n'a pas de pathogénicité reconnue.

I.3. Diversité génétique

Le VIH est un virus qui présente une grande diversité génétique. Depuis 1986, il existe deux types de VIH nommés VIH-1 et VIH-2 (virus de l'immunodéficience humaine de type 2), résultant de l'introduction chez l'homme du VIS, respectivement de la sous-espèce du chimpanzé *Pan troglodytes troglodytes* et de l'espèce *Cercocebus torquatus* du singe mangabé [49].

Le VIH-1 est constitué de 4 groupes phylogénétiques depuis 2009 : M pour « Majeur », O pour « Outlier », N pour « non-M/non-O » et P [7, 29, 89, 102]. Les VIH-1 du groupe M sont impliqués dans la grande majorité des infections et responsables de l'épidémie. Ce groupe est subdivisé en 9 sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J, K). Plus de 70 formes recombinantes entre ces sous-types encore

appelées CRF (Circulating Recombinant Form) ou entre formes recombinantes elles-mêmes ont été identifiées. Le sous-type B a été retrouvé dès l'origine de l'épidémie aux États-Unis et en Europe. Les autres sous-types sont regroupés pour la pratique sous la dénomination de VIH-1 non-B et sont à l'origine de plus de 90% de l'épidémie, notamment en Afrique [87].

Le VIH-2 comporte également plusieurs sous-types allant de A à H et seuls les sous-types A (Guinée-Bissau, Cap-Vert, Guinée, Nigéria, Sénégal, Côte-d'Ivoire etc.) et les sous-types B (Côte-d'Ivoire, Ghana, Mali et Burkina-Faso) ont une diffusion épidémique [99,106].

I.4. Structure et organisation génomique

I.4.1. Structure

Le virus de l'immunodéficience humaine est une particule sphérique de 90 à 120 nm. C'est un virus à ARN monocaténaire, de polarité positive structuré en trois parties (**Figure 1**) :

- ❖ **L'enveloppe** est composée d'une bicouche de phospholipides. Les glycoprotéine de surface 120 (gp120) et glycoprotéine transmembranaire 41(gp41), s'assemblent pour former un trimère à la surface de l'enveloppe virale.
- ❖ **La matrice protéique** formée par la protéine 17 (p17), elle est située entre l'enveloppe et la capside virale. La protéase virale qui participe à la maturation des virions immatures est située entre cette matrice et la capside.
- ❖ **La capside virale** en forme de cône, est également de nature protéique (protéine 24 : p24). C'est elle qui contient l'ARN viral monocaténaire, de

polarité positive, en deux exemplaires associés à des protéines de nucléocapside (p6/p7).

Il existe également plusieurs enzymes au niveau de la capside dont les trois plus importantes du cycle viral sont:

- La protéine p66/p51 qui est la transcriptase inverse ou reverse transcriptase (RT);
- La protéine p32 qui est l'intégrase (IN) nécessaire à l'intégration de l'ADN (Acide désoxyribonucléique) proviral dans l'ADN cellulaire ;

La protéine p10 qui est la protéase virale, chargées de cliver certains précurseurs polypeptidiques lors des modifications post-traductionnelles notamment.

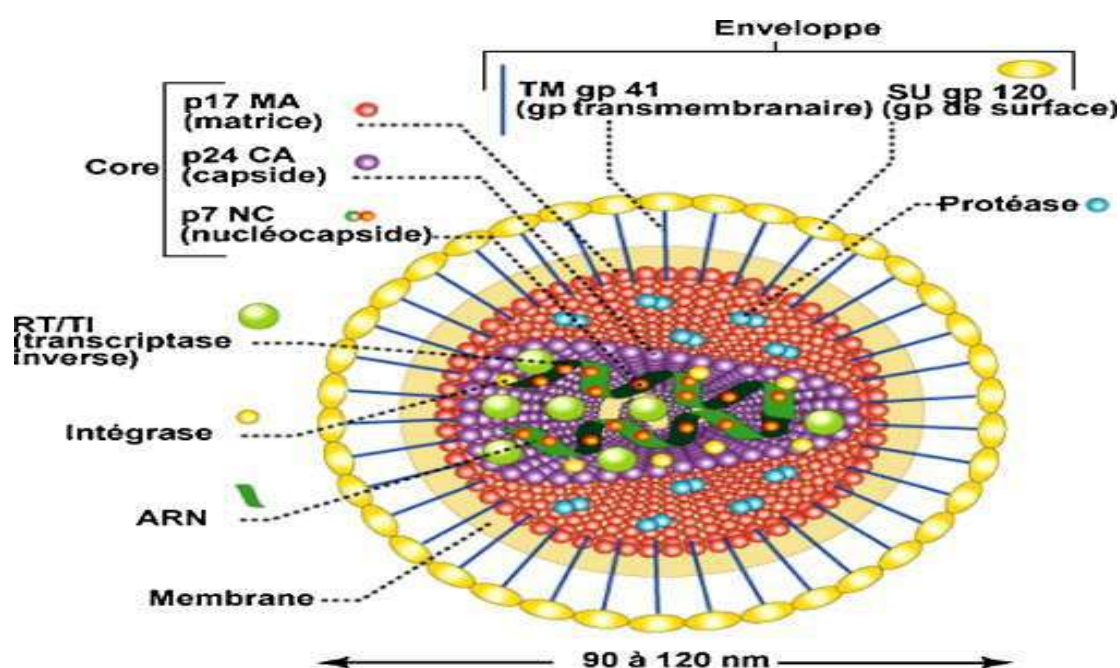


Figure 1:Structure du VIH [52]

I.4.2. Organisation génomique

Le génome du VIH-1 d'une taille d'environ 10 000 pb (**Figure 2**), code pour les protéines virales. La région codante est encadrée par deux régions non codantes appelées longues séquences terminales répétitives « ou Long Terminal Repeat (LTR) en anglais » (**Figure 2**).

I.4.2.1. Gènes de structure du VIH

Ces gènes sont présentés sur la figure 2.

Le gène gag pour « groupe antigène » :

Il contient toutes les informations nécessaires et tous les domaines requis à l'assemblage des particules virales. Il code pour les protéines de la nucléocapside appelée également « core » [52].

Le gène pol pour « polymérase » :

Il code à la suite du gène gag pour les protéines enzymatiques nécessaires à la réplication virale ; à savoir la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. La reverse transcriptase est une enzyme de réplication à relative faible fidélité [96]. En effet, la reverse transcriptase qui est l'enzyme de transcription du génome virale est peu fidèle lors de cette transcription et dépourvue de fonction réparatrice 3'-5' exonucléasique. Ainsi cette enzyme est à l'origine de mutation à chaque cycle viral avec comme conséquence l'émergence de variants antigéniques et de virus mutants résistants aux ARV.

Le gène env pour « enveloppe » :

Il code pour le précurseur glycoprotéique 160 (gp 160) contrairement au Gag et Pol. La gp160 est ensuite clivée par une protéase cellulaire en une glycoprotéine

de surface 120 et en une glycoprotéine transmembranaire 41. Ces glycoprotéines d'enveloppe jouent un rôle important lors de la pénétration du VIH dans la cellule hôte [52].

I.4.2.2. Gènes régulateurs et accessoires du VIH

Les gènes régulateurs Tat et Rev codent respectivement pour la protéine trans-activatrice (Tat) et la protéine régulatrice de l'expression du VIH (Rev) [1, 47]. Le VIH-1 possède 4 gènes accessoires qui sont vif, vpr, vpu (ou vpx pour le VIH-2) et nef qui codent des protéines jouant un rôle dans l'infectiosité générale et les effets pathologiques des virus [4, 102].

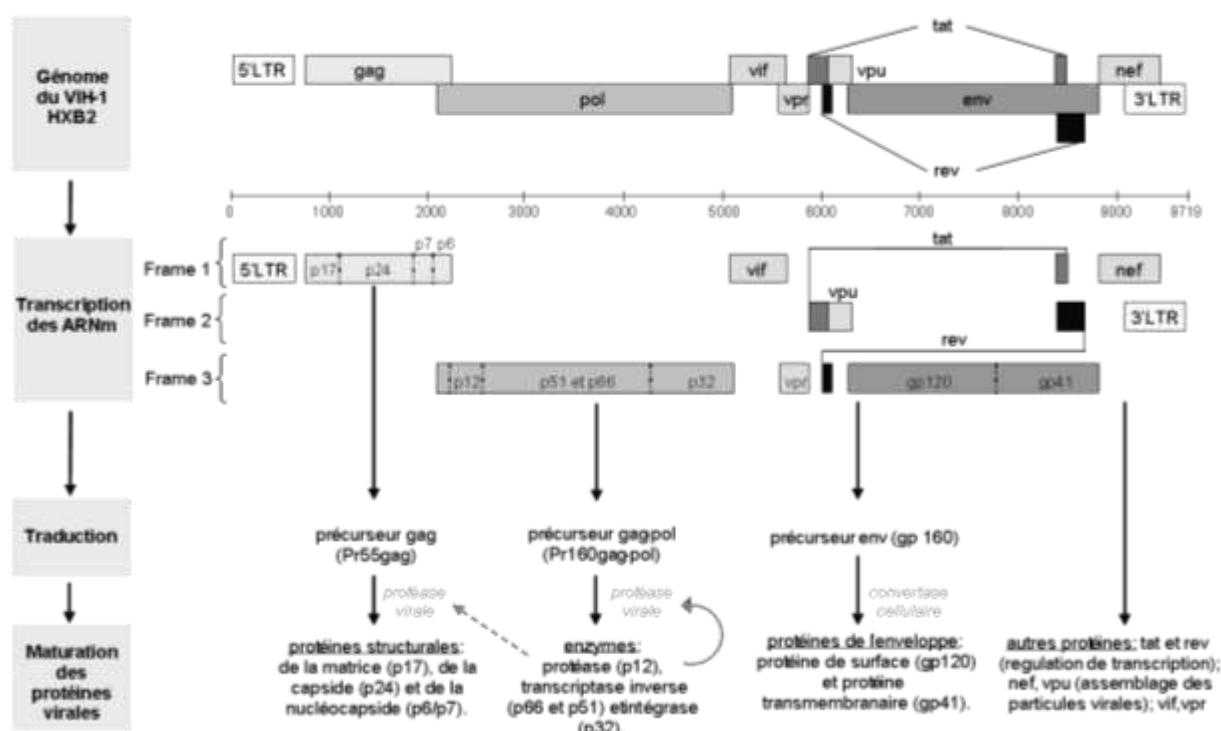


Figure 2: Organisation du génome du VIH-1 et expression des gènes [53]

I.5. Cycle de réplication [45, 76, 78,98]

Le cycle de réplication se déroule de la même façon selon qu'il s'agisse du VIH-1 ou du VIH-2 même s'il est plus rapide et plus précoce pour le VIH-1.

Le virus une fois parvenu dans l'organisme de son hôte se multiplie au sein des cellules cibles. Il s'agit de la réplication virale qui se déroule en plusieurs étapes (**Figure 3**).

I.5.1. 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 (Cluster of differentiation de type 4) du côté du lymphocyte. De plus l'attachement du VIH exige un corécepteur CCR5 (récepteurs chimiokines de surface C-C type 5), ou CXCR4 (récepteurs chimiokines de surface C-X-C type 4) du récepteur CD4.

I.5.2. Fusion-Pénétration

Les deux membranes (du virus et du lymphocyte) fusionnent, ce qui permet la pénétration de la nucléocapside du virus dans le cytoplasme.

I.5.3. Décapsidation

La capsid du VIH pénètre alors dans le cytoplasme de la cellule où elle se désagrège. Elle libère ainsi les deux brins d'ARN et les enzymes qu'elle contenait.

I.5.4. Transcription Inverse-Intégration

Cette transcription inverse est réalisée par une enzyme virale : la transcriptase inverse. Elle permet d'obtenir à partir de l'ARN viral une molécule d'ADN en

double hélice, qui sera intégrée à l'ADN cellulaire grâce à l'intégrase pour assurer la réplication du virus.

I.5.5. Traduction ou synthèse des protéines virales

L'ADN proviral ainsi incorporé au génome de la cellule cible va être transcrit en ARN messager. L'ARN messager sera ensuite traduit en protéines virales.

I.5.6. Assemblage

Les protéines de structure du virus (matrice, capsid et nucléocapsid) sont produites sous forme de polyprotéines. Les enzymes virales sont produites elles aussi sous forme de polyprotéines. Lorsqu'elles sortent de l'appareil de Golgi, les polyprotéines sont transportées vers la membrane cellulaire où elles rejoignent les glycoprotéines virales membranaires. Les ARN viraux fabriqués par la cellule s'entourent de la nucléocapsid. Cet ensemble interagit avec les autres protéines virales de structure (capsid, matrice) produites pour former une structure globulaire qui aboutit à la formation de nouvelles particules virales.

I.5.7. Libération

Les nouveaux virions sont libérés par bourgeonnement en emportant un fragment de la membrane plasmique de la cellule infectée et peuvent infecter de nouvelles cellules.

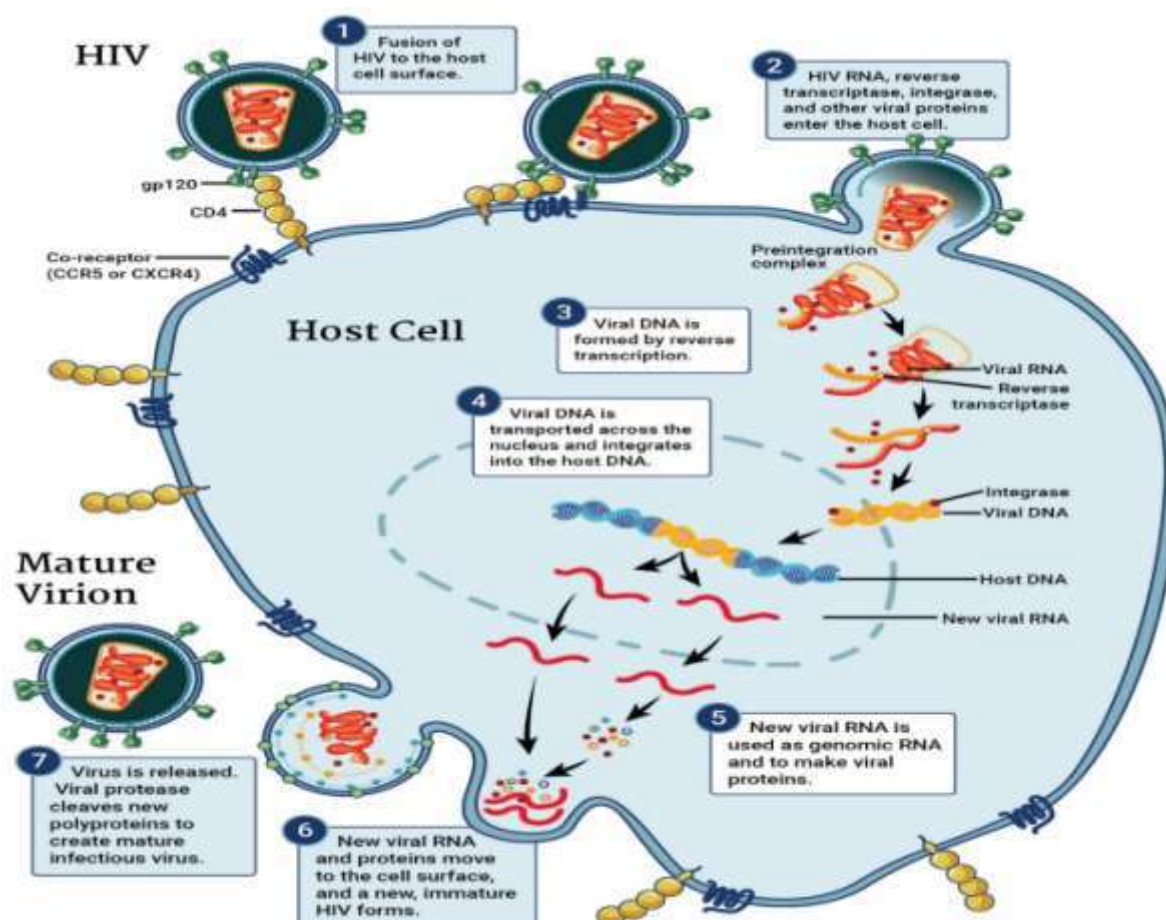


Figure 3: Cycle de réplication du VIH [79]

I.6. Epidémiologie

Le virus de l'immunodéficience humaine continue de représenter un problème mondial majeur de santé publique avec 36,9 millions de personnes infectées à travers le monde en 2017 [83]. Entre 2000 et 2017, le nombre de nouvelles infections a chuté de 36% et celui des décès liés au VIH a baissé de 38% avec 11,4 millions de vies sauvées grâce au TARV sur la même période.

Et selon l'ONUSIDA le nombre de décès liés au VIH est passé en 2017 à 940 000 décès en dessous donc de la barre d'1million de décès [83,85]. L'on note cependant que le nombre de PVVIH continue d'augmenter avec 36,9 millions de personnes infectées par le VIH en 2017 contre 36.7 millions en 2016 [83,106].

L'Afrique subsaharienne où 25,7 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2017 reste la région la plus touchée par cette épidémie [83,85]. Elle concentre également plus des deux-tiers des nouvelles infections par ce virus survenant dans le monde.

La Côte d'Ivoire reste l'un des pays les plus touchés en Afrique de l'Ouest. Selon le rapport 2018 de l'ONUSIDA, le pays comptait en 2017 environ 500 000 PVVIH dont 30 000 nouvelles infections à VIH et 24 000 décès liés au VIH [81,105]. Les PVVIH qui avaient accès à un TARV étaient 225 839 soit 46% des personnes vivants avec le VIH en Côte d'Ivoire [81, 91,105].

II. L'INFECTION A VIH

II.1.Transmission du VIH

La transmission du virus dépend principalement de la réunion de deux conditions [47]:

- Le virus doit être en quantité suffisante dans un fluide biologique,
- et une porte d'entrée permissive qui permet l'accomplissement du cycle de réplication du virus).

Il est donc important de dissocier la présence du virus de son caractère infectieux.

II.1.1. Transmission sexuelle

La transmission sexuelle représente 75 à 85% des cas d'infections par le VIH dans le monde [99]. Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, génitales ou rectales lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions sexuelles (sperme, liquide pré-séminal et sécrétions vaginales).

Ce mode de transmission est influencé par plusieurs facteurs (**Tableau I**) :

- **le type de pratiques sexuelles** : le risque associé aux pratiques sexuelles orales est moins grand que celui associé aux pratiques sexuelles vaginales qui lui-même est moins élevé que le risque associé aux pratiques sexuelles anales ;
- **le « rôle » dans le rapport sexuel** : le risque s'accroît chez le partenaire dit « réceptif », dans la mesure où la surface de contact est plus grande, par rapport au partenaire dit « insertif » ;
- **la charge virale** : le risque est lié à la quantité de virus présente dans les sécrétions génitales et anales car il existe une bonne corrélation entre la charge virale et le risque de contamination ;
- la présence concomitante d'**infections sexuellement transmissibles** et les conditions responsables de **micro ulcérations** dans la muqueuse vaginale (notamment certaines périodes du cycle menstruel, des vaginites bactériennes) augmentent le risque de transmission.

Tableau I: Estimations du risque de transmission du VIH lié aux différents types de relations sexuelles non protégées [2, 18,108]

	Nombre d'études différentes	Estimation de l'échantillon total (N)	Fourchette des estimations	Estimation de méta analyse
Relation anale réceptive	4	Plus de 3000	0,4%-3,38%	1,4%
Relation anale insertive	2	Plus de 3500	0,06-0,62%	-
Relation vaginale réceptive	10	Environ 2000	0,018-0,15%	0,08%
Relation vaginale insertive	3		0,03-0,09%	0,04%

- ❖ Les relations anales réceptives comportent un risque bien plus élevé d'infection par le VIH que les relations vaginales réceptives. le risque de transmission du VIH lié aux relations anales passives serait jusqu'à 18 fois plus élevé que le risque associé aux relations vaginales passives.
- ❖ Les relations anales réceptives comportent plus de risques que les relations anales insertives. Le risque de transmission du VIH lié aux relations anales passives serait de 3 à 23 fois plus élevé que le risque associé aux relations anales actives.
- ❖ Les relations vaginales réceptives comportent plus de risques que les relations vaginales insertives. Lors d'une relation hétérosexuelle vaginale, le risque pour la femme serait à peu près le double de ce qu'il est pour l'homme.

II.1.2. Transmission par voie sanguine

Ce mode de transmission inclut le sang et l'ensemble de ses dérivés contaminés [57]. On distingue principalement :

- ❖ Usagers de Drogues par Injection (UDI) : La transmission se fait par l'usage et l'échange de seringues non stérilisées pour s'injecter de la drogue.
- ❖ Transfusion de sang ou de dérivés du sang : Ce mode de transmission a provoqué l'infection de nombreux patients transfusés avant 1985, en particulier les hémophiles et a donné lieu à l'affaire du « sang contaminé » [34].

Ainsi depuis lors le dépistage systématique des infections transmissibles (dont celle à VIH) par transfusion est réalisé en vue d'exclure les dons de sang présentant un risque de transmettre une infection du donneur aux receveurs.

- ❖ Accidents d'exposition au sang (AES) : Le non-respect des précautions standards en hygiène est impliqué pour la moitié des cas. Il s'agit du principal mode de transmission chez les professionnels de la santé.

II.1.3. Transmission materno-fœtale

Encore appelée transmission verticale, la transmission materno-fœtale peut survenir à différents stades [64] :

- ***In utero*** : Il s'agit d'une transmission transplacentaire qui peut se faire surtout lors du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse.
- ***Intra partum*** : Pendant l'accouchement la transmission peut se faire à travers les contacts sanguins et/ou les sécrétions cervico-vaginales.

- **Post partum** : Après l'accouchement la transmission peut se faire via l'allaitement maternel.

II.2. Physiopathologie de l'infection à VIH

II.2.1. Tropisme cellulaire

Le VIH infecte de préférence les cellules qui expriment le marqueur de surface dit CD4 (Cluster of Differentiation de type 4) et l'un ou l'autre de ses co-récepteurs (**CXCR4** : récepteurs chimiokines de surface C-X-C type 4 ou **CCR5** : récepteurs chimiokines de surface C-C type 5) [26, 101]. Ainsi après le passage des barrières naturelles, les cellules sensibles au VIH sont :

❖ **Les cellules du système immunitaire** qui sont les principales cellules cibles du VIH [52] :

- Les cellules dendritiques ;
- Les lymphocytes T CD4 représentent la principale cible du VIH. Ils assurent 90% de la réplication virale ;
- Les monocytes et macrophages constituent un énorme réservoir du virus. Les monocytes infectés de façon chronique persistent chez les patients sous ARV ayant une charge virale supprimée [25].

❖ **Les cellules du système nerveux central (SNC)** :

Deuxième grande cible du VIH, le SNC est infecté précocement au cours de la séroconversion, il est inaccessible au TARV [6]. Les cellules infectées sont les cellules microgliales (macrophages résidants du SNC), les astrocytes et les oligodendrocytes.

II.2.2. Physiopathologie

Le VIH cible le système immunitaire et l'affaiblit. La déplétion progressive des lymphocytes TCD4 (marqueur pronostique essentiel de la maladie) constitue la principale manifestation immunopathologique induite par l'infection à VIH [40]. Cette déplétion lymphocytaire est corrélée avec la réplication virale et la progression vers le stade SIDA.

Au début de l'infection la réponse immunitaire se met en place mais paradoxalement la réplication virale est importante dans l'organisme. Il y a une production de 10 milliards de virions quotidiennement entraînant la destruction d'environ 5 milliards de lymphocytes TCD₄ [30]. La déplétion des lymphocytes TCD₄ implique aussi bien le processus de destruction directe de cellules infectées mais aussi un processus de destruction indirecte par défaut de régénération cellulaire (altération thymique) et les signaux apoptotiques. 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.

Les lymphocytes non infectés sont également détruits. En effet les lymphocytes TCD4 infectés expriment à leur surface les protéines virales (complexe Env). La reconnaissance de ces protéines virales par des lymphocytes non infectés exprimant un corécepteur CXCR déclenche un processus de « kiss of death (le baiser de la mort en français) » par lequel les lymphocytes non infectés sont détruits par autophagie [38,88]. En effet l'interaction entre le complexe Env des lymphocytes TCD₄ infectés et le récepteur CXCR4 exprimé à la surface dans des lymphocytes TCD₄ non infectés induit leur destruction par autophagie.

L'altération et la suppression du fonctionnement des cellules immunitaires par le virus conduit au stade de SIDA. Ce stade de l'infection est caractérisé par l'apparition d'infections diverses et de certains types de cancers.

II.3. Histoire naturelle de l'infection à VIH

L'infection à VIH évolue spontanément en l'absence de tout TARV en trois différentes phases successives (**Figure 4**) :

- La phase aigüe ou primo-infection
- La phase de latence clinique ou asymptomatique
- La phase symptomatique ou stade SIDA

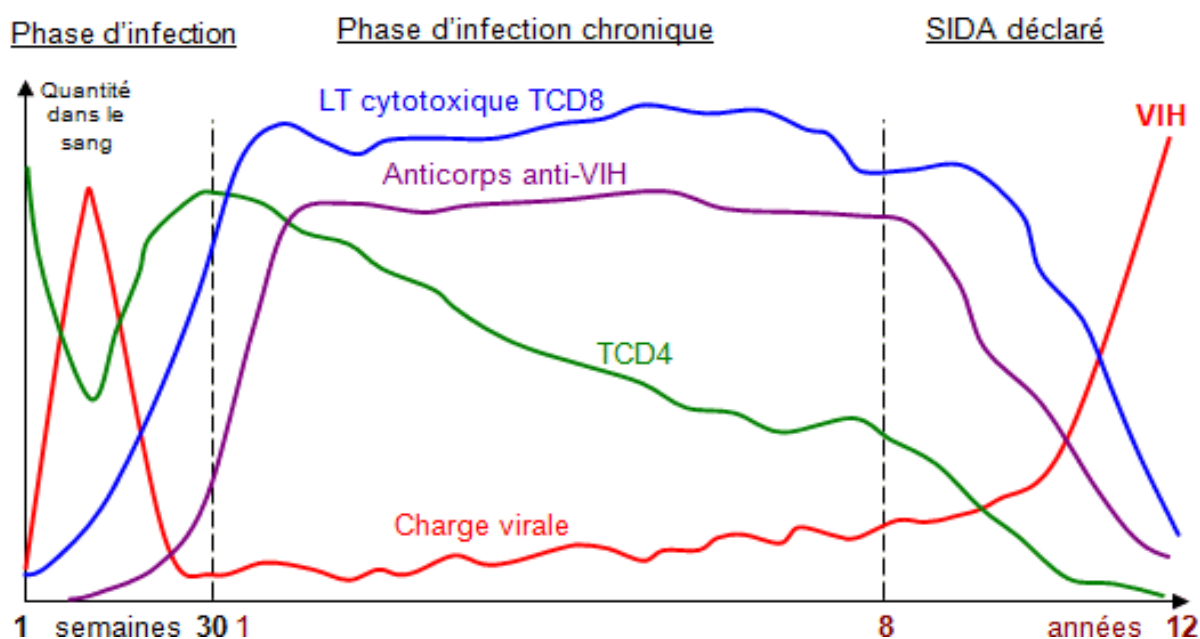


Figure 4: Evolution de l'infection à VIH [12]

II.3.1.Phase de primo infection

La phase de primo-infection correspond aux premières semaines qui suivent l'entrée du virus dans l'organisme. Cette phase peut être accompagnée de manifestations cliniques diverses notamment un syndrome d'allure grippale (fièvre, sueurs, frissons, malaise général). La charge virale plasmatique augmente fortement puis diminue rapidement du fait de la réponse du système immunitaire.

II.3.2.Phase de latence clinique ou 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/ μL . Après cela il s'en suit une phase dite de progression où la chute de lymphocytes TCD₄ s'accélère pour passer en quelques mois en dessous de 200/ μL . Cette chute drastique des lymphocytes TCD₄ est un facteur pronostic d'évolution vers le SIDA où la charge virale est maximale [16].

II.3.3.Phase symptomatique ou SIDA

Le SIDA, stade de l'infection aux manifestations morbides les plus intenses se caractérise par le développement de maladies opportunistes et apparaît au moment de l'effondrement du système immunitaire (chute du taux de lymphocytes TCD₄) et de l'augmentation de la virémie. [55] :

❖ Viroses :

- Hépatite B chronique
- Hépatite C chronique
- Herpès génital
- Zona
- Infection à cytomégalovirus

❖ **Parasitoses :**

- Toxoplasmose cérébrale
- Pneumocystose
- Leishmaniose viscérale
- Parasitoses intestinales

❖ **Mycoses:**

- Cryptococcose neuro-méningée
- Aspergillose
- Histoplasmoses
- Candidoses

❖ **Mycobactérioses :**

- Tuberculose
- Mycobactérioses atypiques
- Pneumopathie-Abcès du poumon
- Salmonelloses

❖ **Cancers :**

- Maladie de kaposi
- Cancer du col utérin
- Lymphomes non-hodgkiniens

II.3.4. Classification clinique [23]

Il existe deux classifications pour décrire la progression de l'infection à VIH basées sur les manifestations cliniques et les anomalies biologiques. Le CDC a proposé en 1993 une classification basée sur des critères cliniques et une donnée biologique qui est devenue la référence internationale [**Annexe I**]. En 2007 l'OMS a développé une classification basée exclusivement sur des critères

cliniques permettant d'évaluer la sévérité de l'infection à VIH et d'en suivre facilement l'évolution sous traitement [Annexe I].

III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH

III.1. Marqueurs biologiques

L'ARN du VIH et l'antigène p24 (Agp24) sont les marqueurs virologiques directs et les anticorps anti-VIH (Ac anti-VIH) sont les marqueurs virologiques indirects recherchés lors du diagnostic. L'ARN du VIH est le marqueur le plus précoce de l'infection. Il apparaît à partir du dixième jour après la contamination (figure 5). Les premiers Ac anti-VIH produits par la réponse immune ne sont détectables que vers le 21ème jour (figure 5). La période entre le contage et la détection des marqueurs virologiques directs est appelée fenêtre virologique. Quant à la fenêtre immunologique (ou sérologique) elle caractérise la période entre le contage et l'apparition des premiers anticorps anti-VIH.

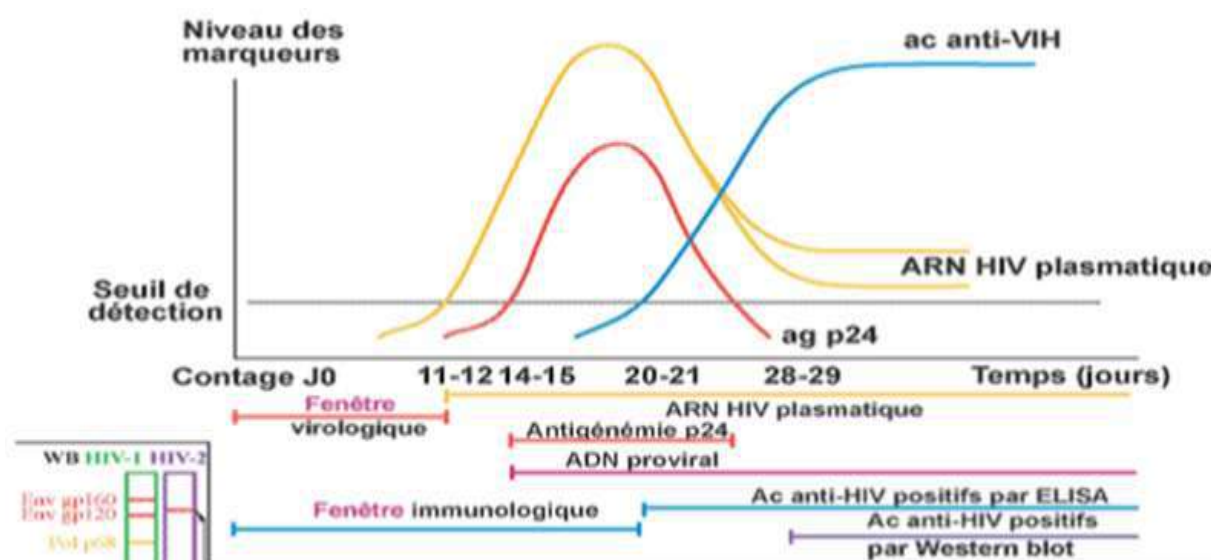


Figure 5: Cinétique d'apparition des marqueurs viraux au cours de la primo-infection [70]

III.2.Diagnostic direct

III.2.1.Culture virale

Le principe de la culture virale est de mettre en contact des lymphocytes d'un sujet infecté avec des lymphocytes d'un sujet non infecté et à détecter les particules virales produites par les lymphocytes sains contaminés par les lymphocytes infectés [15]. Cette technique est utilisée dans des centres spécialisés notamment pour la recherche de souches variantes ou résistantes aux antirétroviraux.

III.2.2.Détection de l'antigène P24

La recherche de l'Ag p24 fait appel à des tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) « sandwich » dits tests combinés dans le sérum ou le plasma. L'antigène p24 est temporairement détectable au 17eme jour après la contamination.

III.2.3.Recherche du matériel génétique

La recherche du matériel génétique du VIH correspond à la quantification de l'ARN viral ou l'ADN proviral dans un compartiment spécifique de l'organisme. Dans le plasma le marqueur utilisé pour la quantification de la charge virale sera l'ARN du fait de la présence des virus libres. Mais dans le sang total la présence à la fois du virus libre ainsi que celle du génome viral dans les cellules infectées de l'organisme (lymphocytes, monocytes) implique que l'ARN et/ou l'ADN proviral peuvent être quantifiés [43].

Cette quantification de l'ARN viral ou l'ADN proviral dans l'organisme permet d'évaluer la charge virale du VIH. La charge virale du VIH s'exprime en copies/ml ou en logarithme décimale du nombre de copies/ml (\log_{10} copies/ml). La quantification des acides nucléiques du virus fait appel à une technique de

biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro* appelée PCR (Polymerase Chain Reaction).

III.3. Diagnostic indirect

Il porte sur la recherche des anticorps anti-VIH par des techniques immunologiques. Ce sont des tests qui servent au diagnostic immunologique de l'infection à VIH. Le diagnostic indirect est réalisé en deux étapes [90] :

- Les tests de dépistage qui disposent d'une bonne sensibilité permettant de détecter l'infection à VIH mais peuvent manquer de relative spécificité ;
- Ainsi seuls des tests de confirmation ayant une très haute spécificité sont réalisés.

III.3.1. Test de dépistage

Le dépistage des anticorps anti-VIH s'effectue au moyen de tests de diagnostic rapide (TDR) ou de tests ELISA.

III.3.1.1. Test de dépistage rapide

Les TDR sont basés sur le principe de l'immunochromatographie.

Leurs principales caractéristiques sont :

- Ils sont réalisables en tout endroit et peuvent être stockés à température ambiante ;
- Les résultats sont qualitatifs, sous forme de réaction négative ou positive ;
- Ils sont fiables mais ne sont pas quantifiables et enregistrables sur support papier, ce qui peut être un obstacle pour leur traçabilité.

Cette simplicité d'emploi leur assure une large diffusion dans les pays à ressources limitées [31].

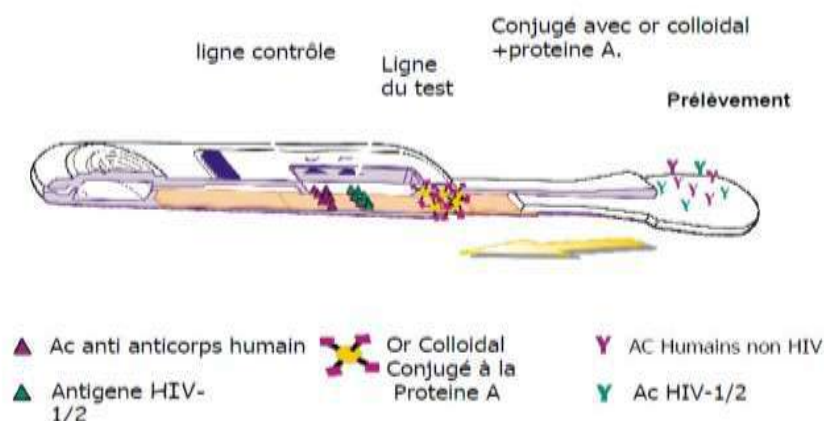


Figure 6: Principe des TDR [36]

III.3.1.2. Test ELISA

Les tests ELISA sont techniquement plus complexes et plus longs à réaliser que les TDR. Le principe de ces tests repose sur une technique immuno-enzymatique appelée EIA (enzyme immunoassays) [15]. Ils consistent à déposer sur une plaque recouverte de l'antigène du VIH un échantillon de sang de la personne testée. La réaction antigène-anticorps est révélée à l'aide d'une réaction enzymatique en cas de présence d'anticorps anti-VIH dans l'échantillon [31]. Il existe 4 générations de tests ELISA actuellement.

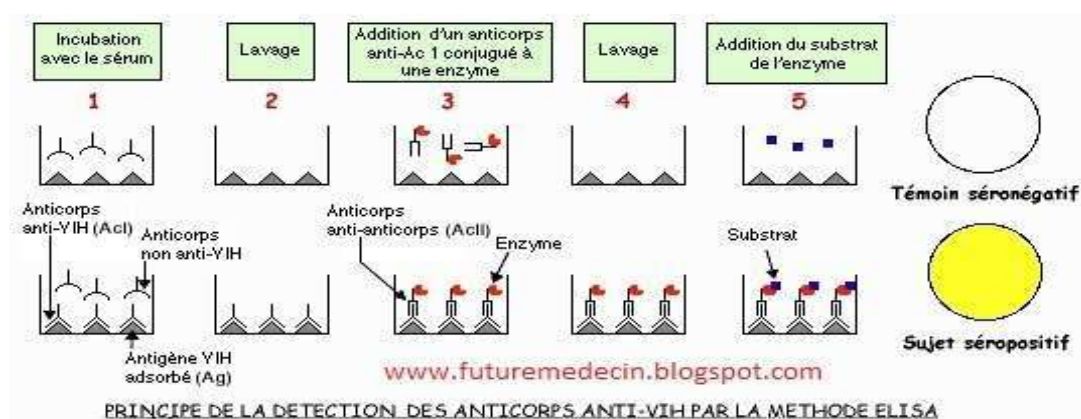


Figure 7: Principe test ELISA [91]

III.3.2. Test de confirmation

Lors du test de dépistage, si le résultat d'un prélèvement est positif ou douteux un test de confirmation par Western Blot (WB) ou Immuno Blot est réalisé sur le même prélèvement. En effet ces tests sont plus spécifiques et permettent de détecter la présence des différentes protéines structurales du VIH.

III.3.3. Stratégie de dépistage en Côte d'Ivoire

La Côte d'Ivoire s'est dotée d'un algorithme national de dépistage du VIH depuis Décembre 2012 [Annexe II]. Cet algorithme est composé de deux niveaux de structure sanitaire de dépistage à savoir « poste de dépistage » et « laboratoire ». Le dépistage du VIH se fait par des tests rapides. Pour chacun de ces niveaux un algorithme spécifique utilisant 2 tests dans le premier cas et 3 pour le second a été élaboré [Annexes III et IV].

IV. TRAITEMENT DE L'INFECTION

IV.1. Objectifs

L'objectif principal du traitement antirétroviral est de supprimer la charge virale. Ainsi le pronostic individuel du patient est amélioré mais aussi le risque de transmission est considérablement réduit. Le traitement antirétroviral est également utilisé comme moyen de prévention :

- ❖ **la prophylaxie pré-exposition (PreP)**: l'administration de médicaments chez le patient séronégatif à risque de contracter le virus permet de réduire le taux de transmission ;

- ❖ **Prophylaxie post-exposition** : en cas d'exposition accidentelle au virus, un traitement est instauré pendant un mois afin de diminuer au maximum le risque de contamination.

IV.2. Critères d'éligibilité au traitement

En 2013, l'OMS recommandait la mise sous TARV principalement des patients ayant une numération de CD4 $< 500/\mu\text{L}$ [109]. Avec le concept « Test and treat » (« Tester et traiter », en français), en 2015 les recommandations de l'OMS encourageaient la mise sous traitement antirétroviral systématique dès le diagnostic sans tenir compte de la valeur des CD4 et du stade clinique. En 2016 encore les recommandations de l'OMS allaient dans le même sens en préconisant désormais une mise sous TARV dès le diagnostic [110]. Cependant lorsque l'accès au TARV n'est pas disponible, l'OMS recommande d'initier le TARV prioritairement chez les patients ayant $\text{CD4} \leq 350/\mu\text{L}$ ou un stade clinique sévère de la maladie (stade 3 ou 4), ainsi que chez les enfants de moins de 2 ans.

IV.3. Antirétroviraux (ARV)

Les antirétroviraux sont repartis en différentes classes thérapeutiques définies par leur mécanisme d'action inhibitrice au niveau d'une étape du cycle de réplication du VIH (**Figure 10**):

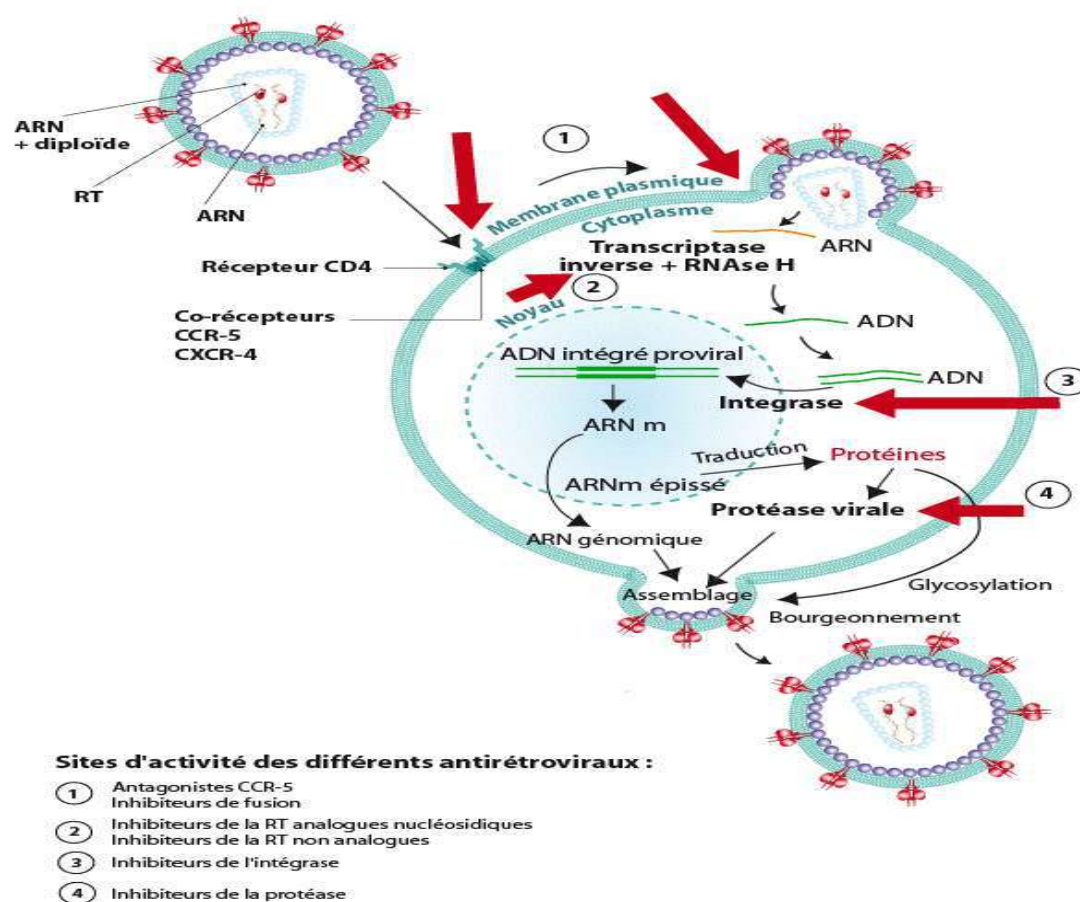


Figure 8 : Sites d'action des différentes classes d'antirétroviraux [103]

IV.3.1. Inhibiteurs d'entrée [69]

❖ Antagonistes du co-récepteur CCR5

Le seul antagoniste compétitif du co-récepteur CCR5 disponible est le Maraviroc. En se liant au CCR5, il inhibe la fixation de la gp120 sur ce dernier. Il n'est actif que sur les souches virales dites R5, celles utilisant le CCR5 comme seul corécepteur. Il empêche ainsi l'attachement à la cellule cible.

❖ Inhibiteurs de fusion

Ils sont inhibiteurs de fusion en empêchant le repliement de la gp41 nécessaire à la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire cible. L'inhibiteur de fusion utilisé est l'Enfuvirtide (T20)

IV.3.2. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse empêchent la synthèse d'ADN proviral à partir de l'ARN viral. Ils se répartissent en deux groupes :

❖ Inhibiteurs Nucléosidiques/Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)

Les INTI ont constitué la première classe d'antirétroviraux approuvés par l'agence américaine du médicament dans la thérapie antirétrovirale. Ils comprennent la Zidovudine (AZT), la Didanosine (DDI), la Zalcitabine (DDC), la Stavudine (D4T), la Lamivudine (3TC), l'Abacavir (ABC) et l'Emtricitabine (FTC) et le Ténofovir (TDF). Ces molécules qui entrent en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme sont incorporées dans la chaîne d'ADN viral en formation et bloquent l'élongation de cette chaîne. Les INTI sont tous des prodrogues. Elles doivent être nécessairement bi-phosphorylées (pour les analogues nucléotidiques, TDF) ou tri-phosphorylées (pour les autres analogues nucléosidiques) par les kinases cellulaires afin d'être pharmacologiquement actives.

❖ Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI)

Les INNTI sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcriptase inverse du VIH. Ils se différencient des analogues nucléos(t)idiques par une inhibition non compétitive de la RT en ciblant une poche hydrophobe à distance

du site catalytique de la RT. Dans cette classe il y a la Nevirapine (NVP), l'Efavirenz (EFV) et la Delavirdine (DLV).

IV.3.3. Inhibiteurs de l'intégrase (II)

Les inhibiteurs de l'intégrase entraînent un blocage de l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN chromosomique de la cellule hôte infectée. Ils empêchent ainsi la réplication virale [63]. Ce sont l'Elvitégravir (EVG), le Raltégravir (RAL) et le Dolutégravir (DTG).

IV.3.4. Inhibiteurs de la protéase (IP)

Les IP interviennent dans la phase tardive du cycle en inhibant le site actif de la protéase. En effet la protéase est l'enzyme virale qui intervient dans l'étape de maturation qui est indispensable pour produire des virus infectieux [41]. Les IP étant métabolisés par les enzymes hépatiques du CYP3A4, ils sont systématiquement associés lors de leur administration au Ritonavir (RTV) à faible dose 100 mg (r) appelée « booster ». En effet le RTV est un puissant inhibiteur du CYP3A4, ce qui permet d'améliorer la biodisponibilité des IP [50]. Les IP sont l'Indinavir (IDV), le Saquinavir (SQV), le Fosamprenavir (FPV), le Lopinavir (LPV), l'Atazanavir (ATV), le Tipranavir (TPV) et le Darunavir (DRV).

IV.4. Prise en charge thérapeutique des PVVIH en Côte d'Ivoire

La Côte d'Ivoire depuis 2017 dans le cadre de la mise en œuvre de l'approche « Test and Treat » [Annexe V], propose un accès immédiat au traitement à toute personne diagnostiquée séropositive au VIH indépendamment du stade clinique et du taux de CD4 [21]. Le résumé des différents schémas thérapeutiques pratiqués en Côte d'Ivoire [Annexe VI].

V. RESISTANCE DU VIH AUX ARV

V.1.Définition

La résistance du VIH aux ARV désigne une diminution de la capacité des ARV à bloquer la réplication du VIH [80]. Il existe plusieurs types de résistance mais l'OMS en distingue deux particulièrement (la résistance primaire et la résistance secondaire). La résistance primaire ou transmise est une résistance qui survient lorsqu'une personne non encore sous TARV est infectée par un virus résistants [13,80]. La résistance secondaire (acquise ou induite) quant à elle, survient lorsque la pression de sélection exercée par les ARV entraîne l'émergence de mutations de résistance chez un patient sous TARV. Les lignes directrices publiées en 2015 par l'OMS sur l'utilisation des antirétroviraux recommandent le traitement de toutes les personnes infectées. Cependant l'efficacité des ARV peut être compromise par l'apparition de résistance à une ou plusieurs molécules du TARV.

V.2.Origine de la résistance

La résistance est liée à la sélection de variants minoritaires ou quasi-espèces virales comportant des mutations dans les gènes cibles des antirétroviraux (Transcriptase inverse, protéase, la gp41, ou l'Intégrase) lorsque la réplication virale persiste en présence du traitement antirétroviral. Les mutations sont générées par la RT, l'enzyme de transcription du génome virale qui est peu fidèle lors de cette transcription et dépourvue de fonction réparatrice 3'-5' exonucléasique [52]. Ainsi cette enzyme est à l'origine de mutation à chaque cycle viral avec comme conséquence l'émergence de virus mutants.

V.3.Facteurs favorisant l'apparition de résistance

Plusieurs facteurs favorisant peuvent être à l'origine des résistances. Il y a notamment les concentrations suboptimales consécutives à l'inobservance ou à des interactions médicamenteuses. La barrière génétique du TARV est également un facteur de la résistance. En effet c'est l'incapacité du TARV à sélectionner des souches résistantes lorsqu'une faible virémie persiste. Par exemple les TARV à base d'INNTI ont une barrière génétique plus faible que ceux à base d'IP/r, sélectionnant ainsi plus rapidement des mutations associées à la résistance.

V.4. Tests de résistance du VIH aux ARV

Pour un TARV de qualité, il faut prévenir les résistances du VIH aux ARV par la recherche d'éventuelles mutations afin d'adapter le traitement et d'optimiser la prise en charge thérapeutique. En effet la résistance aux ARV constitue un facteur de risque indépendant d'échec thérapeutique [10,72].

Les tests utilisés pour la recherche de résistance sont généralement des tests génotypiques basés sur le séquençage. Ils permettent de rechercher les mutations présentes dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de l'intégrase et de la gp41. Malheureusement les tests génotypiques de résistance du VIH sont peu disponibles parce que chers et complexes [111]. Cependant l'OMS recommande de faire la surveillance de la résistance à l'échelle nationale, selon une stratégie constituée de 5 éléments d'évaluation [115] :

- ❖ Le suivi des indicateurs d'alerte précoce de la résistance qui évalue le fonctionnement du système de mise à disposition des ARV aux PVVIH en utilisant les données des dossiers existants des services de consultations et des pharmacies (niveau d'observance mesurée par le retrait des ARV dans les délais, rétention dans les soins à 12 mois, absence de rupture de stocks à la

pharmacie, pratiques de prescription, et suppression virale à 12 mois quand le test de CV est disponible) afin d'éviter l'émergence de résistances [111,112].

- ❖ La surveillance de la résistance transmise dans les populations récemment infectées, qui classe la prévalence des résistances transmises dans la catégorie faible ($< 5\%$), modérée (5-15%) ou élevée ($> 15\%$)
- ❖ La surveillance de la résistance acquise dans les populations sous TARV depuis 12 mois (± 3 mois) et ≥ 48 mois [113].
- ❖ La surveillance de la résistance pré-thérapeutique chez les patients initiant un TARV et qui peuvent avoir des résistances soit transmises ou soit acquises lors d'exposition préalables aux ARV (PTME, prophylaxie post-exposition, PrEP) [114].
- ❖ La surveillance de la résistance initiale chez les populations pédiatriques < 18 mois.

VI. SUIVI BIOLOGIQUE DES PVVIH SOUS TARV

Le suivi biologique des PVVIH sous TARV est important pour s'assurer que le traitement est efficace et que leur état de santé s'améliore. En Côte d'Ivoire le suivi biologique se fait dans le cadre de la mise en œuvre de l'approche « Test and Treat » [Annexe V]. En effet le suivi est orienté selon l'état du patient (stable ou instable). Pour les patients stables le suivi se fait une fois par an (2 fois pour les enfants stables) et il est composé de la CV, du taux de CD4 et des paramètres d'évaluation de la fonction rénale (chimie urinaire, créatininémie). Chez les patients instables le suivi biologique se fait deux fois par an et il intègre la numération de la formule sanguine (NFS) pour rechercher une éventuelle anémie, le contrôle de glycémie, et l'Alanine aminotransférase (ALAT) pour

rechercher une éventuelle cytolysé hépatique en plus de la CV, du taux de CD4 et de l'évaluation de la fonction rénale (Chimie urinaire, créatininémie).

Par ailleurs le patient est stable si :

- Il est sous traitement ARV depuis au moins un an ;
- Il a deux mesures de CV consécutives inférieures à 1000 copies/ml ;
- Il ne présente aucune manifestation d'affection opportuniste ;
- Il ne présente aucun effet indésirable lié au traitement ;
- Il ne présente pas de grossesse ou n'est pas en période d'allaitement (pour les femmes).

Et le patient est dit instable lorsque un ou plusieurs de ces critères de stabilité n'est pas rempli.

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

Chapitre I : MATERIELS ET METHODES

I. MATERIEL

I.1. Lieu de l'étude et de provenance de spécimens biologiques

Les prélèvements sanguins de notre étude provenaient de 9 districts sanitaires localisés dans 5 régions sanitaires. Les prélèvements sanguins étaient centralisés dans des laboratoires relais puis acheminés au Centre de diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) pour la mesure de la charge virale plasmatique.

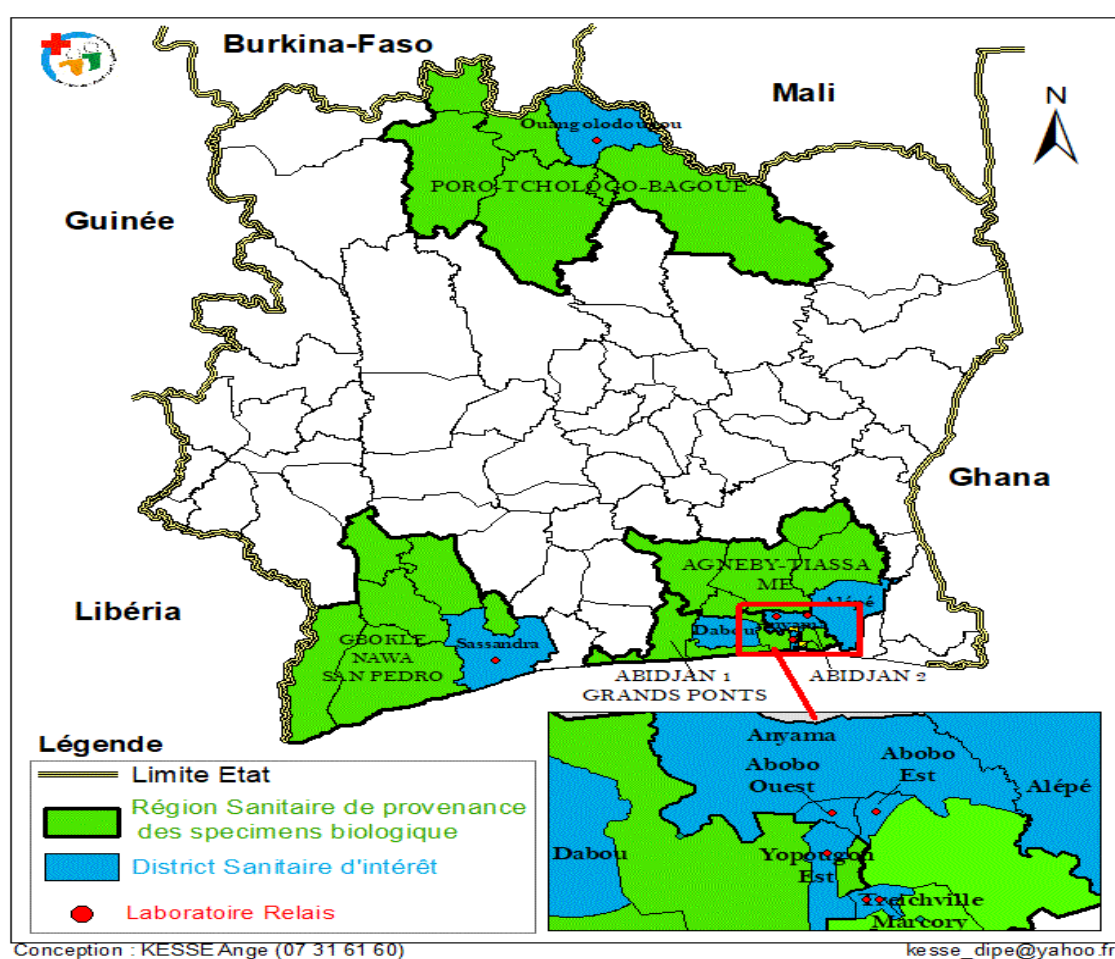


Figure 9: Laboratoires relais et régions sanitaires de provenance des prélèvements

I.2. Type et population d'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins. L'étude a porté sur des dossiers médicaux de PVVIH sous ARV, ayant bénéficié pendant l'année 2017 d'au moins une CV et pris en charge sur l'un des sites cliniques dans le cadre du projet Open Polyvalent Plateform-ERA/Plateforme polyvalente ouverte (OPP-ERA) d'Expertise France, l'agence française de coopération technique internationale.

I.3. Sélection des dossiers médicaux

Nous avons sélectionnés de façon exhaustive tous les dossiers médicaux répondant aux critères d'éligibilités cités ci-dessous, qui existaient dans la base de données du CeDReS et dans les archives de l'UBM au cours de la période de notre étude.

❖ Critères d'éligibilité

Etaient éligibles à l'étude, tous les dossiers médicaux des patients du projet OPP-ERA:

- présentant une infection à VIH-1 ou VIH 1+2 (Infection à VIH-1 et VIH-2)
- sous traitement ARV.

❖ Critères de non éligibilité

Etaient non éligibles à l'étude:

- Tous les dossiers médicaux incomplets

❖ Définition des cas et des témoins

- ❖ Les cas ont été définis comme les PVVIH sous TARV ayant une charge virale semblable à celle d'avant mise sous TARV (CV supérieure ou égale à 6 log_{10} copies/ml). Lorsqu'un cas avait bénéficié de plusieurs CV en 2017, seule la première CV était pris en compte. Tous les PVVIH restants, n'ayant pas une charge virale supérieure ou égale à 6 log_{10} copies/ml étaient

considérés comme des témoins potentiels. Ainsi les témoins ont été définis comme les PVVIH sous TARV ayant une CV inférieure à 6 log_{10} copies/ml. Les témoins ont été sélectionnés par appariement.

L'appariement s'est fait sur :

- l'âge ;
- le sexe ;
- le centre de provenance ou le laboratoire relais ;
- la date d'enregistrement ou d'acheminement de l'échantillon au CeDReS.

Nous avons apparié cas et témoins sur l'âge et le sexe pour éviter des phénomènes de confusion. L'appariement sur le laboratoire relai nous a permis de tenir compte de la localisation géographique. La date d'enregistrement a été retenue comme critère d'appariement pour tenir compte de la variabilité analytique.

❖ Algorithme de sélection

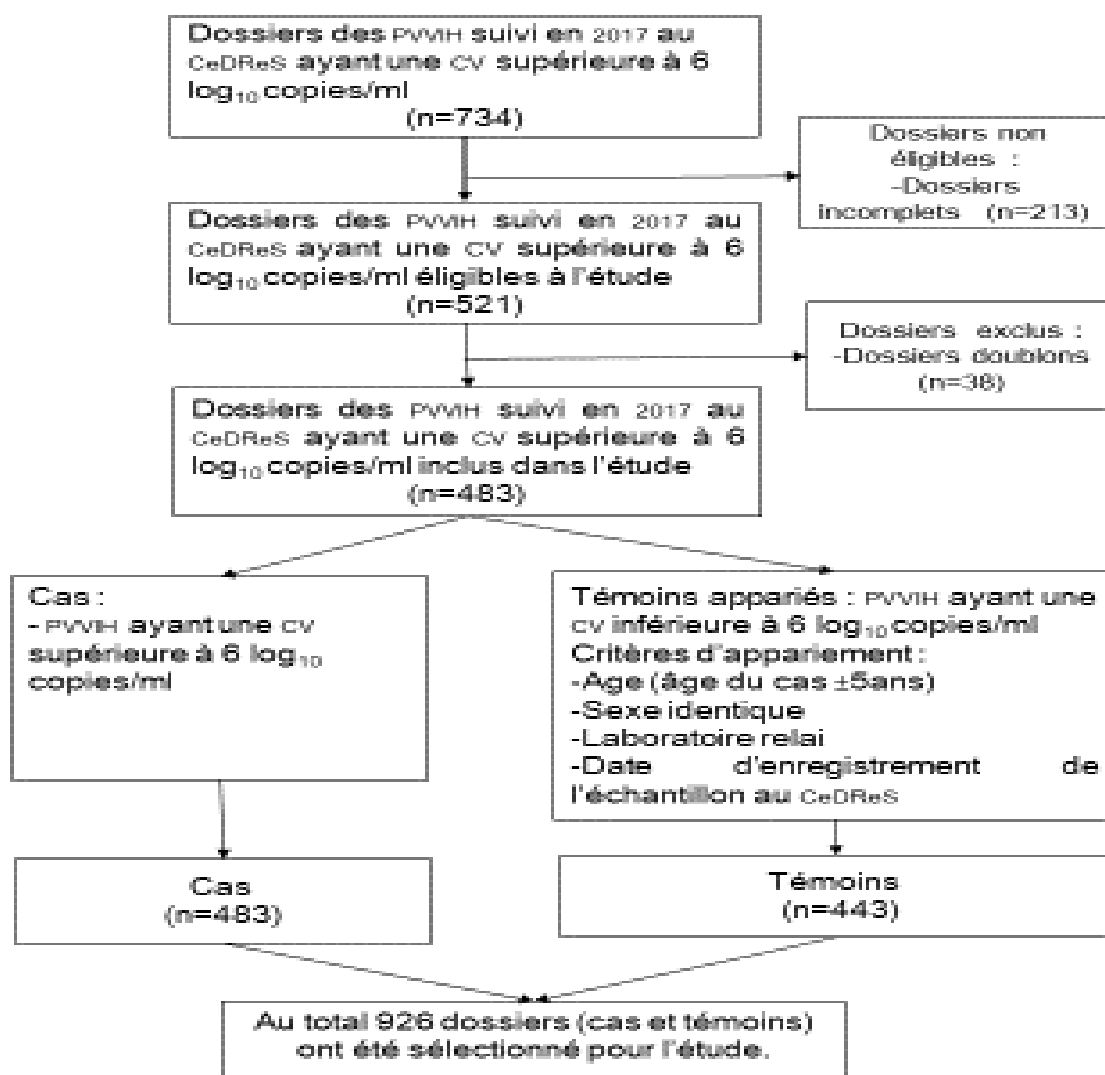


Figure 10: Algorithme de sélection des cas et témoins de notre étude

❖ Variables étudiées

▪ **Variable à expliquer**

La variable à expliquer était : la CV sous TARV semblable à une CV d'avant mise sous TARV

Modalités de la variable

- CV supérieure ou égale à 6 log_{10} copies/ml
- CV inférieure à 6 log_{10} copies/ml

▪ **Variables explicatives**

Les principales variables explicatives étudiées étaient:

- Données cliniques : **Motif de demande de CV**

✓ **Motif de demande de CV** : correspond aux différents motifs pour lesquels la CV était demandés chez les patients

Modalités de la variable

- **CV contrôle sous ARV** : CV déterminée dans le cadre du suivi biologique des PVVIH selon les directives nationales (une CV par an chez les patients dits « stables » et 2 CV par an chez les patients dits « instables »)
- **CV après boost adhérence** : CV déterminée 3 à 6 mois après renforcement de l'observance au traitement chez les patients ayant une CV détectable
- **CV échec thérapeutique** : CV de confirmation d'un échec thérapeutique déterminée 3 mois après le renforcement de l'observance au traitement.
 - Données thérapeutiques : **Ligne thérapeutique - Durée sous TARV**

- ✓ **Ligne thérapeutique** : correspond aux différentes lignes de traitement ARV des patients selon les directives nationales

Modalités de la variable

- **Ligne 1** : Traitement de première ligne
- **Ligne 2** : Traitement de deuxième ligne

- ✓ **Durée sous TARV (mois)**: correspond à la durée sous TARV des patients depuis l'initiation du traitement jusqu'à la date de début de l'étude:

Modalités de la variable

- **< 12** : durée sous TARV inférieure à 12 mois
- **[12-36]** : durée sous TARV comprise entre 12 et 36 mois
- **] 36-60]** : durée sous TARV comprise entre 36 et 60 mois
- **> 60** : durée sous TARV supérieure à 60 mois

- Données biologiques : **Dernier taux de CD4**

- ✓ **Dernier taux de CD4 (/μL)**: correspond à la valeur de la dernière mesure du taux de CD4 des patients avant le début de l'étude.

Modalités de la variable

- **< 200**: dernier taux de CD4 inférieur à 200 /μL
- **[200-499]**: dernier taux de CD4 compris entre 200 et 499 /μL
- **> 500** : dernier taux de CD4 supérieur à 500 /μL

I.4. Recueil des données

Les données (sociodémographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques) issues des dossiers médicaux de PVVIH sous ARV existaient dans la base de

données du CeDReS et dans les archives de l'UBM. Le recueil de ces données a été fait à l'aide d'une fiche d'enquête [Annexe VII]. Elles ont ensuite été saisies dans le tableur ExcelTM de Microsoft[®] version 2013.

II. METHODES D'ANALYSES

II.1.Méthodes d'analyses biologiques

La mesure de la charge virale ARN VIH plasmatique des échantillons de sang reçus au CeDReS dans le cadre du projet OPP-ERA est réalisée sur une plateforme ouverte avec la technique RT-PCR en temps réel avec le kit Generic HIV[®] (Biocentric) spécifique du VIH-1 Groupe M, sous-types A à H [43]. La plateforme ouverte à l'avantage de permettre l'utilisation de réactifs quelconques de PCR sur tous les thermocycleurs compatibles. Le thermocycleur utilisé au CeDReS est l'ABI PRISM 7500 FAST de Life Technology (Applied Biosystem). Les extractions de l'ARN viral plasmatique ont été réalisées de façon semi-automatique par les extracteurs ARROW Nordiag avec le kit d'extraction Arrow Viral NA[®].

II.1.1.RT-PCR en temps réel avec le kit Generic HIV[®] (Biocentric)

L'ARN est tout d'abord « retrotranscrit » grâce à la transcriptase inverse et cela permet la synthèse de l'ADNc. Ce dernier est ensuite utilisé pour réaliser une PCR en temps réel. Le principe de la PCR en temps réel est basé sur la possibilité de suivre en continu le processus d'amplification PCR en détectant et quantifiant le signal émis par les produits de la PCR à chaque cycle.

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 Generic HIV[®] (Biocentric) utilise 5 standards compris entre 10^3 UI/mL (soit 500 copies/mL ou $2,7 \text{ log}_{10}/\text{mL}$) et 10^7 UI/mL (soit 5000000 copies/ml ou $6,7 \text{ log}_{10}/\text{mL}$), un contrôle positif et un contrôle négatif.

❖ Extraction de l'ARN VIH

L'ARN VIH a été extrait à partir du protocole du kit d'extraction Arrow Viral NA[®]. Le principe de l'extraction de l'ARN est basé sur la capture par des billes magnétiques. Après la lyse et la précipitation, l'ARN immobilisé est lavé plusieurs fois en désactivant la capture magnétique à chaque étape de lavage. L'extraction d'ARN VIH nécessite un volume de 250 μL de plasma obtenu à partir de sang prélevé sur tube contenant de l'EDTA (Ethylène diamine tétra-acétate). Le protocole du traitement des échantillons de plasma, des standards et des contrôles pour l'extraction de l'ARN est le suivant :

- Amener les échantillons, les 5 standards, les 2 contrôles et la protéinase K à température ambiante ($+ 15 / + 25 ^\circ \text{C}$) ;
- Ajouter 10 μL de solution de protéinase K dans un microtube (1,5 ou 2 ml) ;
- Ajouter 250 μL d'échantillon de plasma à extraire ;
- Mixer pendant 5 secondes avec un mélangeur vortex ;
- Incuber à température ambiante pendant 10 minutes.

L'extrait d'ARN (50 μL) obtenu est conservé à 4°C avant d'être quantifié avec le kit Generic HIV[®] (Biocentric) le jour même ou congelé à -80 avec une seule

décongélation possible. Tout ceci conformément aux recommandations du fabricant.

❖ Programme de PCR le kit Generic HIV[®] (Biocentric)

▪ **Préparation du Mix Réactionnel**

Tableau II: Volume des réactifs du Mix réactionnel

Réactif	Volume (µL)
H ₂ O sans nucléase	3,0
Mix enzymatique 4X	5,0
Amorce A	0,5
Amorce B	0,5
Sonde C	0,5
Amorce / sonde CI Cy5	0,5
Volume total de réaction	10,0

Mettre en place une plaque de réaction

- ✓ Homogénéiser la solution de mélange réactionnel avec un vortex. Retirer les gouttes sur la paroi du tube par centrifugation pendant une seconde.
- ✓ Déposer 10 µL de la solution de Mix réactionnel préparée de préférence sur une microplaque optique ou éventuellement dans des microtubes de PCR appropriés.
- ✓ Agitez sur un mélangeur vortex les 5 standards, les contrôles et les échantillons pendant au moins 5 secondes puis ajoutez 10 µL dans chacune des cuves.

- ✓ Scellez soigneusement la microplaque de réaction avec un adhésif ou une feuille de scellement.
- ✓ Retirer les bulles d'air en faisant tourner la plaque pendant 10 secondes.

▪ Transcription Inverse

L'ARN viral simple brin est retro-transcrit en ADNc.

▪ Programme d' amplification

L'amplification consiste en une RT-PCR en temps réel. La détection est faite à l'aide de sondes Taqman. La limite de détection de la méthode est fixée à 100 copies/ml ou $2 \log_{10}/\text{mL}$.

Tableau III: Conditions d'amplification pour la réaction de PCR

Température	Temps	Etape	Amplification
50°C	10 minutes	Transcription reverse	
95°C	5 minutes	Enzyme d'activation	
95°C	15 secondes	Dénaturation	50 cycles

II.1.2. Interprétation

La limite de détection fixée par la trousse de mesure utilisée est de 100 copies/ml ou $2 \log_{10}$ copies/ml. Dans le cadre de notre étude nous avons utilisé comme seuil de travail $6 \log_{10}$ copies/ml. Ainsi toute CV supérieure ou égale à $6 \log_{10}$ copies/ml était considéré comme une CV d'avant mise sous TARV.

II.2. Méthodes d'analyses statistiques

L'analyse statistique des données collectées a été effectuée avec le logiciel SPSS version 18.

❖ Analyse des variables explicatives

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage (%) et en effectif (n). Les variables quantitatives ont été exprimées par la moyenne \pm écart- type si la distribution était gaussienne, la médiane et les valeurs extrêmes si la distribution était non gaussienne.

Les comparaisons entre cas et témoins pour les variables qualitative ont été faites grâce au test de Khi Deux et au test t de Student pour les variables quantitatives au seuil de signification alpha de 5 %.

▪ Analyse univariée

Une analyse univariée a été réalisé pour rechercher d'éventuelles associations entre la CV sous TARV semblable à des CV d'avant mise sous TARV et les variables explicatives en utilisant un test du Chi deux pour chaque variable qualitative. Les variables dont la p-value est inférieure à 0,25 ont été incluses dans l'analyse multivariée par régression logistique. Ce seuil de 0,25 et non pas 0,05 comme habituellement permet de prendre en compte d'éventuels facteurs de confusion ou d'interaction [3,73]. Les odds-ratios calculés lors de l'analyse univariée étaient dits bruts ou non ajustés (OR_{Brut}).

▪ Analyse multivariée

Une régression logistique a été réalisée pour identifier les facteurs associés à une CV sous TARV semblable à des CV d'avant mise sous TARV semblables à celle d'avant mise sous TARV chez des PVVIH sous TARV.

Le seuil de signification statistique était fixé à 0,05. L'interprétation du modèle a été faite en fonction de la valeur des odds-ratio et de leur intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les odds-ratios calculés étaient dits ajustés ($OR_{\text{Ajusté}}$). Les facteurs pour lesquels l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ne comprenait pas la valeur 1 ont été considérés comme significativement liés à des niveaux de CV d'avant mise sous TARV. Le motif de demande CV a été considéré comme la principale variable d'exposition. Nous avons réalisé l'ajustement du modèle sur la durée sous TARV, le dernier taux de CD4.

Chapitre II : RESULTATS

I. PROFIL DE LA POPULATION D'ETUDE

Au total notre population d'étude était composée de 926 dossiers de PVVIH répartis en 483 cas (PVVIH CV $\geq 6\log_{10}$ copies/mL) et 443 témoins (PVVIH CV $< 6\log_{10}$ copies/mL).

I.1. Comparaison du profil sociodémographique des cas et des témoins et vérification de l'appariement

Tableau IV: Répartition des cas et des témoins selon la moyenne d'âge

Age (ans)	Total N=926 n(%)	Cas N= 483 n (%)	Témoins N= 443 n (%)	<i>p-value</i>
Moyenne \pm écart type	-	36,0 \pm 14,4	37,7 \pm 12,3	0,052

$p = 0,052 > 0,05$.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux distributions d'âge. La moyenne d'âge des cas et des témoins était statistiquement identique.

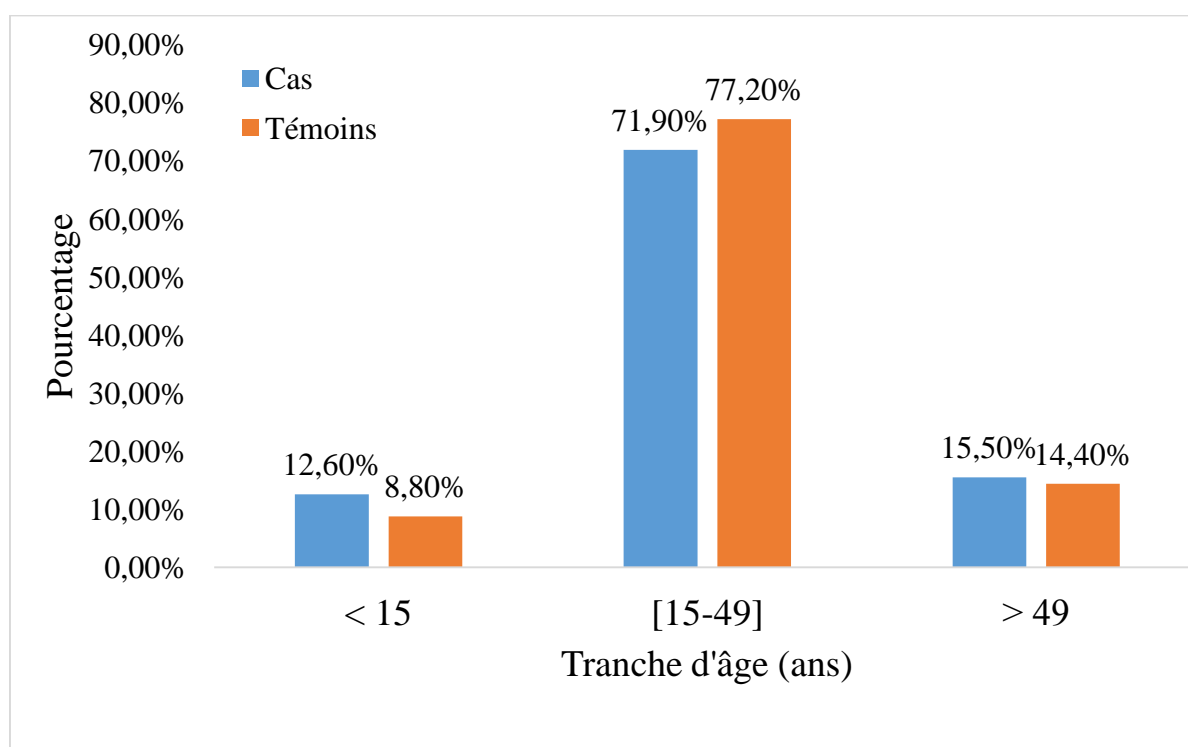


Figure 11: Répartition des cas et des témoins selon la tranche d'âge

$p = 0,079 > 0,05$.

Il n'y avait pas de différence significative entre le cas et les témoins au sein des tranches d'âge. La distribution de l'âge était homogène dans les deux groupes quel que soit la tranche d'âge.

La majorité des cas (71,9%) et des témoins (77,2%) avaient un âge compris dans la tranche [15-49] ans.

Tableau V: Répartition des cas et des témoins selon le sexe

Sexe	Total N=926 n(%)	Cas N= 483 n (%)	Témoins N= 443 n (%)	<i>p-value</i>
Femme	631 (68,1)	318 (70,7)	313 (65,8)	0,116
Homme	295 (31,9)	165 (29,3)	130 (34,2)	

$p=0,116 > 0,05$.

Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition du sexe entre les 2 groupes. Les groupes cas et témoins étaient homogènes du point de vue distribution du sexe.

La majorité des cas (70,7%) et des témoins (65,8%) étaient du sexe féminin avec des sex-ratios respectifs de 0,51 et 0,41.

Tableau VI: Répartition des cas et des témoins selon le centre de provenance

Région sanitaire de provenance	Total N=926 n(%)	Cas N= 483 n (%)	Témoins N= 443 n (%)	<i>p-value</i>
Abidjan 2	656 (70,8)	343 (71,0)	313 (70,7)	
Agneby-Tiassa-Mé	51 (5,5)	27 (5,6)	24 (5,4)	
Gbokle-Nawa-San Pedro	121 (13,1)	63 (13,0)	58 (13,1)	0,998
Poro-Tchologo-Bagoué	54 (5,8)	27 (5,6)	27 (6,1)	
Abidjan 1-Grands Ponts	44 (4,8)	23 (4,8)	21 (4,7)	

$p=0,998 > 0,05$.

Il n'y avait pas de différence significative de distribution des centres de provenances entre les 2 groupes cas et témoins. La distribution des cas et des témoins n'est pas associée aux régions sanitaires.

Toutefois, la majorité des cas et des témoins provenaient de la région sanitaire d'Abidjan 2 (70,8% pour les cas et 70,7% pour les témoins).

I.2. Comparaison du profil clinique des cas et des témoins

Tableau VII: Répartition des cas et des témoins selon le motif de demande de CV

Motif de demande de CV	Total N=926 n(%)	Cas N= 483 n (%)	Témoins N= 443 n (%)	<i>p-value</i>
CV contrôle Sous TARV	888 (95,9)	450 (93,2)	438 (98,9)	
CV après boost adherence	21 (2,3)	20 (4,1)	1 (0,2)	<0,001
Echec thérapeutique	17 (1,8)	13 (2,7)	4 (0,9)	

$p < 0,05$.

Il y avait une différence significative entre les cas et les témoins sur le motif de demande de CV. Le motif de demande CV était réparti différemment entre les cas et les témoins. La CV après boost adherence était plus prescrite chez les cas (4,1%) que chez les témoins (0,2%) ; de même la CV pour confirmer un échec thérapeutique était plus prescrite chez les cas (2,7%) que chez les témoins (0,9%).

I.3. Comparaison du profil biologique des cas et des témoins

Tableau VIII: Répartition des cas et des témoins selon le dernier taux de CD4

Dernier taux de CD4 (/μL)	Total N=926 n(%)	Cas N= 483 n (%)	Témoins N= 443 n (%)	<i>p-value</i>
< 200	223 (24,1)	176 (34,4)	47 (10,6)	<0,001
[200-499]	380 (41,0)	210 (43,5)	170 (38,4)	
> 500	323 (34,9)	97 (20,1)	226 (51,0)	

$p < 0,05$.

La médiane du dernier taux de CD4 était de 255 (3-3260) /μL chez les cas et de 511 (9-2597) /μL chez les témoins.

Il y avait une différence significative entre les cas et les témoins sur le dernier taux de CD4. Les derniers taux de CD4 différaient entre les cas et les témoins. La majorité des témoins (51,0%) avait un dernier taux de CD4 supérieure à 500/μL tandis que la plupart des cas (43,5%) avait un dernier taux de CD4 inférieur à 500/μL.

I.4. Comparaison du profil thérapeutique des cas et des témoins

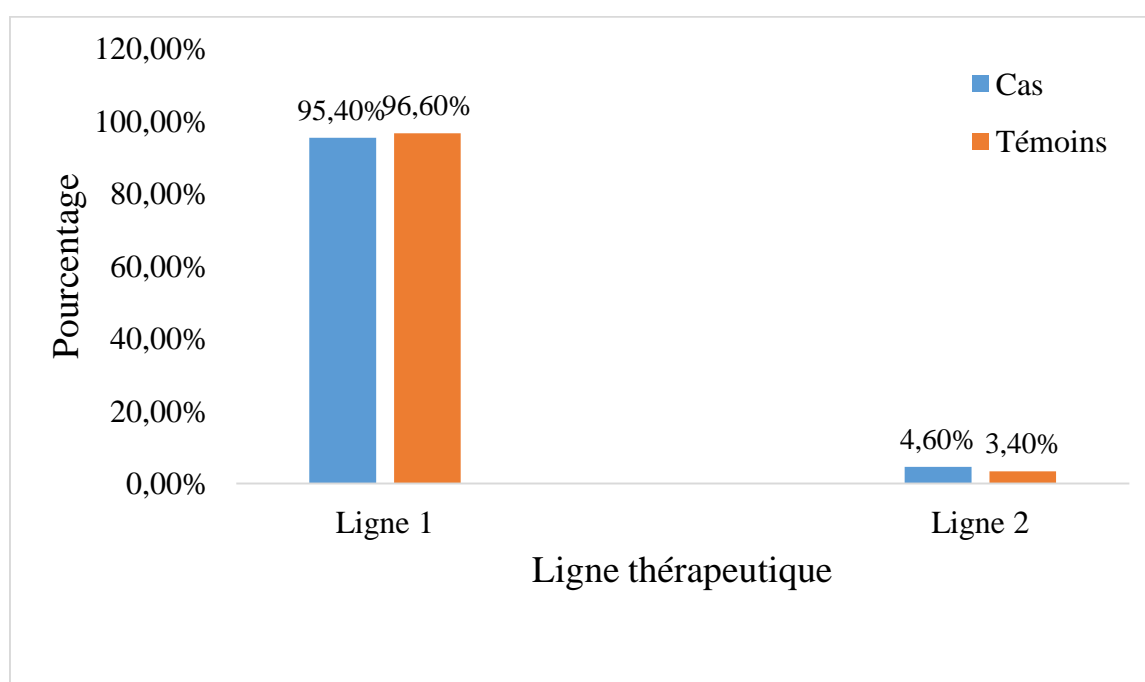


Figure 12: Répartition des cas et des témoins en fonction de la ligne thérapeutique

$$p = 0,364 > 0,05.$$

Il n'y avait pas de différence significative entre les cas et les témoins sur la ligne thérapeutique. La distribution des lignes thérapeutiques était identique chez les cas et chez les témoins. La majorité des patients dans les deux groupes étaient sous la ligne 1 avec respectivement 95,4% chez les cas et 96,6% chez les témoins.

Tableau IX: Répartition des cas et des témoins en fonction de la durée sous TARV

Durée sous TARV (mois)	Total N=926 n(%)	Cas N= 483 n (%)	Témoins N= 443 n (%)	<i>p-value</i>
< 12	266 (28,7)	126 (26,1)	140 (31,6)	
[12-36]	57 (6,2)	26 (5,4)	31 (7,0)	0,113
] 36-60]	161 (17,4)	93 (19,2)	68 (15,4)	
> 60	442 (47,7)	238 (49,3)	204 (46,0)	

$p=0,113 > 0,05$.

La durée médiane sous TARV était de 59 (0 -199) mois chez les cas et de 55 (5 - 173) mois chez les témoins. Il n'y avait pas de différence significative entre les cas et les témoins sur la durée sous TARV. La durée sous TARV était identique chez les cas et les témoins. Globalement près de la moitié des patients dans les deux groupes 49,3% chez les cas et 46,0% chez les témoins étaient sous TARV depuis plus de 60 mois.

II. FACTEURS ASSOCIES A LA CV SOUS TARV SEMBLABLE A CELLE D'AVANT MISE SOUS TARV

Tableau X: analyse multivariée des facteurs associés à la CV supérieure ou égale à 6 \log_{10} copies/ml

Variables	Cas N= 483 n (%)	Témoins N= 443 n (%)	Analyse multivariée	
			OR _{Ajusté} (IC95%)	p-value
Motif de demande de CV				
CV contrôle sous TARV	450 (93,2)	438 (98,9)	1	-
CV après boost adhérence	20 (4,1)	1 (0,2)	16,6 (2,1 - 127,1)	0,006
Echec thérapeutique	13 (2,7)	4 (0,9)	2,7 (0,8 – 9,3)	0,104
Dernier taux de CD4 (/µL)				
< 200	176 (34,4)	47 (10,6)	8,9 (5,9 – 13,5)	< 0,001
[200-499]	210 (43,5)	170 (38,4)	2,8 (2,1 – 3,9)	< 0,001
> 500	97 (20,1)	226 (51,0)	1	-
Durée sous TARV (mois)				
< 12	126 (26,1)	140 (31,6)	0,9 (0,5 – 1,8)	0,953
[12-36]	26 (5,4)	31 (7,0)	1	-
] 36-60]	93 (19,2)	68 (15,4)	1,6 (1,06 – 2,5)	0,019
> 60	238 (49,3)	204 (46,0)	1,5 (1,06 – 2,08)	0,019

Les PVVIH ayant bénéficiés d'un renforcement à l'observance, le dernier taux de CD4 inférieur à $200/\mu\text{L}$ et compris entre $[200-499] /\mu\text{L}$, et la durée sous TARV notamment une durée sous TARV comprise entre $[36-60]$ mois et une durée sous TARV supérieure à 60 mois ont été identifiés comme les facteurs statistiquement ($p < 0,05$) associés à la charge virale sous TARV semblable à une CV d'avant mise sous TARV selon l'analyse multivariée.

La CV après boost adhérence était le facteur plus fortement associé à la CV sous TARV semblable à une CV d'avant mise sous TARV ($\text{OR}_{\text{Ajusté}} = 16,6$; $\text{IC}_{95\%} = 2,1 - 127,1$). Ce résultat suggère que la probabilité d'avoir une CV sous TARV semblable à une CV d'avant mise sous TARV (CV supérieure à 6 log_{10} copies/ml) était plus élevée chez les PVVIH ayant bénéficiés d'un renforcement à l'observance.

Le dernier taux de CD4 a également été mis évidence comme un facteur étant associé à une CV sous TARV semblable à une CV d'avant mise TARV notamment lorsque les valeurs étaient basses. En effet la probabilité d'avoir une CV élevée augmentait avec un taux de CD4 inférieur à $200/\mu\text{L}$ ($\text{OR}_{\text{Ajusté}} = 8,9$; $\text{IC}_{95\%} = 5,9 - 13,5$) et compris entre $[200-499] /\mu\text{L}$ ($\text{OR}_{\text{Ajusté}} = 2,8$; $\text{IC}_{95\%} = 2,1 - 3,9$).

L'analyse multivariée a également montré que la durée sous TARV comprise entre $[36-60]$ mois ($\text{OR}_{\text{Ajusté}} = 1,6$; $\text{IC}_{95\%} = 1,06 - 2,5$) ainsi qu'une durée sous TARV supérieure à 60 mois ($\text{OR}_{\text{Ajusté}} = 1,5$; $\text{IC}_{95\%} = 1,06 - 2,08$) étaient significativement associées à une CV élevée sous TARV. Ces résultats suggèrent qu'une longue durée sous TARV augmente la probabilité d'avoir une CV sous TARV semblable à celle avant mise sous TARV.

Chapitre III : DISCUSSION

L'objectif général de cette étude était d'identifier les paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques associés à une charge virale élevée chez les PVVIH sous ARV. Il s'agissait d'une étude cas-témoins réalisée au CeDReS.

I. METHODOLOGIE

I.1. Sélection des cas et témoins

La sélection des dossiers des cas et des témoins a été effectuée sur le lieu d'étude (CeDReS), ce qui a facilité le recueil des données et l'appariement. Les cas ont été recrutés de façon exhaustive et un témoin devait être apparié à chacun des cas. Le choix des témoins par appariement sur l'âge, le sexe, le centre de provenance ou le laboratoire relais, la date d'enregistrement ou d'acheminement de l'échantillon a permis d'éviter des biais de confusion. Cependant nous n'avons pas pu recruter autant de témoins (443) que de cas (483). Cet écart entre le nombre de cas et de témoins s'explique par le fait qu'un seul témoin devait être apparié à un cas sur plus de 2 critères d'ajustements.

I.2. Vérification de l'appariement

Les deux groupes de notre étude (cas et témoins) étaient homogènes sur l'ensemble des critères d'appariement (âge – sexe – centre de provenance et date d'acheminement de l'échantillon au laboratoire).

I.3. Limites et difficultés

Au cours de cette étude nous avons été confrontés à certaines difficultés. En effet étant donné le caractère rétrospectif de notre étude nous avons retrouvés un nombre important de données manquantes (213 dossiers incomplets). De plus l'absence de données sur le niveau d'observance du TARV bien qu'identifiées

par plusieurs études précédentes comme un facteur associé à une CV élevée sous TARV pourraient constituer une limite.

II. DESCRIPTION ET COMPARAISON DES PROFILS DES CAS ET TEMOINS

II.1. Profil sociodémographique

❖ L'âge

Les cas et témoins étaient constitués majoritairement de sujets adultes jeunes. En effet l'âge moyen comparable dans les deux groupes était compris entre 36,0 ans (pour les cas) et 37,7 ans (pour les témoins). Confronté aux données de la littérature, cet âge moyen est superposable à celui rapporté par certains auteurs notamment Catherine et *al.* [17] en Côte d'Ivoire (37 ans) ; et OKOME et *al.* [75] au Gabon (35,6 ans). La tranche d'âge la plus représentée dans les deux groupes était celle des [15-49] ans (71,9% chez les cas et 77,2% chez les témoins). Cette tendance a été également observée au Gabon avec 89 % des PVVIH qui ont un âge compris entre 20 et 49 ans [75] et au Togo avec plus de 70 % des PVVIH qui avaient un âge compris entre 30 et 49 ans [33]. Cette tranche d'âge correspond à la période d'activité sexuelle la plus intense exposant au risque de transmission des infections sexuellement transmissibles et le VIH/SIDA [70].

❖ Le sexe

Il existait une prédominance du sexe féminin dans les deux groupes de notre population d'étude avec des sex-ratios en faveur du sexe féminin comparables (0,51 pour les cas et 0,41 pour les témoins). EBEGUI [35] en Côte d'Ivoire, et

KAMA [60], au Sénégal, avaient retrouvé également une prédominance du sexe féminin parmi les PVVIH avec des sex-ratios respectifs de 0,46 et 0,50.

Cette prédominance du nombre de sujets de sexe féminin peut s'expliquer par le fait que les femmes soient plus exposées que les hommes, d'un point de vue anatomo-physiologique [74]. Lors d'une relation hétérosexuelle vaginale, le risque de contamination pour la femme serait à peu près le double de ce qu'il est pour l'homme [65,74].

A ces raisons s'ajoute certaines pratiques socio-culturelles en Afrique (mariages précoces, mutilation génitale) qui contribuent également à la féminisation de l'épidémie du VIH en Afrique [9].

Par contre dans une étude mauritanienne, une fréquence plus élevée d'hommes a été mise en évidence [118].

❖ Le centre de provenance

Les cas et les témoins provenaient des mêmes régions sanitaires. La majorité des cas et des témoins provenaient d'Abidjan. Cette prédominance des PVVIH issu d'Abidjan pourrait s'expliquer par la différence de prévalence du VIH entre Abidjan et les villes de l'intérieur mais aussi par une accessibilité aux sites de prise en charge plus aisée en zone urbaine qu'en zone rurale [24]. Cette situation suggère la nécessité de la décentralisation du suivi biologique (plateformes de réalisation de la charge virale) des PVVIH.

II.2. Comparaison du profil clinique des cas et témoins

La CV après boost adherence était plus prescrite chez les cas que chez les témoins. Cette prédominance de demande CV après boost adherence chez les cas suggère que les PVVIH ayant bénéficié d'un renforcement à l'observance

étaient plus nombreux chez les cas que chez les témoins. Cette observation est l'expression des directives nationales de prise en charge des PVVIH sous TARV en matière de renforcement à l'observance au TARV. En effet ces directives préconisent un renforcement de l'observance au traitement antirétroviral chez les patients sous traitement de première ligne ayant une CV détectable après 6 mois de TARV continu [93]. Par ailleurs cette situation semble indiquer que les PVVIH ayant bénéficié d'un renforcement à l'observance sont plus susceptibles d'avoir une CV supérieure ou égale à 6 log_{10} copies/ml.

II.3. Comparaison du profil biologique des cas et témoins

Les patients du groupe cas étaient globalement immunodéprimés tandis que les témoins étaient immunocompétents. Nos résultats concordent avec ceux de RANGARAJAN et *al.* [95] au Vietnam et de JOBANPUTRA et *al.* [58] au Swaziland qui ont retrouvés un déficit immunitaire chez les PVVIH ayant des CV détectable.

II.4. Comparaison du profil thérapeutique des cas et témoins

Les cas et les témoins de notre étude avaient un profil thérapeutique identique. En effet la majorité des patients des deux groupes (cas : 95,4% et témoins : 96,6%) étaient sous la première ligne thérapeutique. Confronté à la littérature nos résultats sont comparables à ceux de BANGOURA et *al.* [5] en Guinée qui ont retrouvés une prédominance de la première ligne thérapeutique chez les patients sous TARV. Cette absence de différence entre les cas et les témoins sur la ligne thérapeutique pourrait s'expliquer par le changement tardif vers la deuxième ligne thérapeutique alors que l'effet protecteur des TARV de seconde ligne a été mis en évidence par diverses études [14,58]. Par ailleurs nos résultats

suggèrent que les CV supérieure ou égale à 6 log_{10} copies/ml ne semblent pas être associés aux lignes thérapeutiques en vigueur en Côte d'Ivoire.

La majorité des patients des deux groupes (cas : 49,3% et témoins : 46,0%) étaient sous TARV depuis plus de 60 mois avec une durée médiane sous TARV qui était de 59 (0-199) mois chez les cas et de 55 (5-173) mois chez les témoins. La durée sous TARV de nos patients était élevée par rapport à celle retrouvée chez les PVVIH sous TARV en Afrique du Sud (durée médiane sous TARV de 43 mois) par DAVEY et *al.* et au Vietnam (durée médiane sous TARV de 46 mois) par RANGARAJAN et *al.* [59,95].

III. FACTEURS ASSOCIES A LA CV SEMBLABLE A UNE CV D'AVANT MISE SOUS TARV

Cette étude cas-témoins nous a permis d'identifier des différents facteurs associés à une charge virale supérieure ou égale à 6 log_{10} copies/ml au niveau clinique, biologique et thérapeutique.

❖ Sur le plan clinique

Au cours de notre étude la probabilité d'avoir une CV supérieure ou égale à 6 log_{10} copies/ml sous TARV était plus élevée chez les patients ayant bénéficié d'un renforcement à l'observance au TARV.

Nos résultats sont contraires aux résultats attendus dans le cadre de la pratique du renforcement de l'observance du TARV. En effet les directives nationales (basées sur les recommandations de l'OMS) sur le renforcement à l'observance au TARV ont pour objectif de rendre la CV indétectable [82,93]. Ces résultats contraires pourraient s'expliquer par divers éléments. En effet la conduite du

conseil à l'observance par des travailleurs sociaux et non par des professionnels de santé pourrait constituer un obstacle à l'atteinte d'une CV indétectable. Aussi l'ignorance par le patient de son rôle à jouer dans l'obtention d'une CV indétectable et des intérêts d'une telle CV pourrait expliquer la persistance de la CV élevée après le renforcement de l'observance. D'autre par ces CV élevées après le renforcement à l'observance pourraient être liées à l'existence de résistance comme l'a rapporté une récente étude menée dans certains pays d'Afrique de l'Ouest et du Centre [37].

Toutefois nos résultats sont similaires à ceux de JOBANPUTRA et *al* au Swaziland [58] qui ont rapporté une détectabilité de la CV après un renforcement à l'observance au TARV. JOBANPUTRA et *al*. ont justifiés leurs résultats par les insuffisances dans la formation et la supervision du renforcement à l'observance au TARV.

❖ Sur le plan biologique

Nous avons montré au cours de notre étude que les patients qui avaient un déficit immunitaire (dernier taux de CD4 compris entre [200 - 499] / μ L et inférieur à 200/ μ L) étaient significativement plus susceptibles d'avoir une CV supérieure ou égale à 6 \log_{10} copies/ml.

Nos résultats sont superposables à ceux Bayu, Belete et *al*. [8] en Ethiopie ainsi qu'à ceux de RANGARAJAN et *al*. [95] au Vietnam qui ont rapportés des résultats similaires aux nôtres. En effet le taux de CD4 et la CV évoluent en sens inverse au cours du traitement. Par ailleurs les PVVIH ayant un taux de CD4 inférieur à 200/ μ L ont un risque d'infections opportunistes élevé.

❖ Sur le plan thérapeutique

La durée sous TARV comprise entre] 36-60] mois ainsi qu'une durée sous TARV supérieure à 60 mois ont été identifiées comme facteurs associées à une CV élevée sous TARV.

Confrontés à la littérature nos résultats concordent avec ceux d'autres études africaines dans lesquelles, il a été rapporté qu'une longue durée sous TARV était associée à une CV élevée [8, 58,59]. Par exemple, en Ethiopie Bayu, Belete, et *al.* ont rapporté dans leur étude cas-témoins sur les déterminants de l'échec virologique chez des PVVIH sous TARV que les PVVIH dont la durée sous TARV étaient comprise entre 24 à 47 mois et ceux ayant une durée sous TARV supérieure à 48 mois étaient plus susceptibles d'avoir une CV élevée par rapport à ceux étant sous TARV depuis moins de 24 mois. Cette même tendance a été observée au Sénégal DE BEAUDRAP et *al.* [28] dans leur étude menée sur l'efficacité clinique et biologique des traitements antirétroviraux, avec un taux d'échec virologique de 25% après 60 mois sous TARV.

Cette tendance pourrait s'expliquer par le fait qu'une longue durée sous TARV favoriserait l'apparition de résistance notamment par la pression de sélection exercée par les ARV, les concentrations suboptimales d'ARV consécutifs à l'inobservance [32, 71]. Par ailleurs ces résultats suggèrent que la durée sous TARV devrait être surveillée lors du suivi des PVVIH de sorte à prévenir des CV élevées.

CONCLUSION

La suppression virologique, objectif ultime visé par le TARV reste une problématique dans la prise en charge des PVVIH et l'élimination du VIH. En effet chez des PVVIH sous TARV qui présentent des CV semblables à des CV d'avant mise sous TARV (CV supérieures à $6\log_{10}/\text{ml}$), il existe un double risque de sélection de virus mutants résistants au TARV et d'augmentation de la transmission du VIH.

Au cours de notre étude nous avons identifié comme les facteurs significativement associés à une CV supérieure ou égale à $6 \log_{10}$ copies/ml : les patients ayant bénéficiés d'un renforcement à l'observance, le dernier taux de CD4 inférieur à $200/\mu\text{L}$ et compris entre $[200-499] /\mu\text{L}$, et la durée sous TARV notamment une durée sous TARV comprise entre $[36-60]$ mois et une durée sous TARV supérieure à 60 mois. Par contre les CV supérieure ou égale à $6 \log_{10}$ copies/ml n'étaient pas associés aux lignes thérapeutiques.

Ces résultats suggèrent que les actions menées dans le cadre de la suppression virologique doivent être axée sur une observance optimale du TARV et sur l'étude ciblé de la résistance notamment chez les PVVIH à CV élevée afin d'adapter leur traitement et éviter une accumulation des mutations de résistance.

Il est donc opportun de renforcer les capacités des travailleurs sociaux s'occupants des conseils à l'observance et d'encourager une meilleure implication des professionnels de santé.

En résumé nous avons contribué à une meilleure connaissance de la problématique des CV élevées sous TARV ainsi qu'à une amélioration de la prise en charge des PVVIH. Toutefois d'autres études devraient être menées pour compléter ces résultats notamment des études sur la résistance du VIH aux TARV.

RECOMMANDATIONS

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

❖ **Aux autorités sanitaires:**

- Poursuivre l'amélioration de l'accès à la charge virale en multipliant les laboratoires relais et les plateformes ouvertes de réalisation des tests de charge virale qui ont un coût faible, donc accessible pour les pays à ressources limitées
- Renforcer les capacités des travailleurs sociaux chargés du conseil à l'observance.
- Renforcer les moyens de prise en charge des PVVIH ayant des CV élevées sous TARV en favorisant la réalisation des tests génotypiques de résistances ciblés eux afin d'adapter leur traitement et éviter une accumulation des mutations de résistance.
- Prévenir l'apparition de CV élevées chez les PVVIH sous TARV depuis une longue période en les sensibilisant sur l'importance d'une observance optimale continue.

❖ **Au personnel de santé :**

- Renseigner de façon correcte et complète les outils de suivi des patients.
- S'impliquer davantage dans le conseil à l'observance des PVVIH en situation d'échec thérapeutique

- Développer des interventions spécifiques pour optimiser l'observance chez les PVVIH sous TARV ayant des CV élevées par exemple la présentation de l'intérêt pour le malade d'avoir une CV supprimée.

❖ **Aux PVVIH**

- S'impliquer davantage dans le traitement en étant plus observant
- Respecter les différents rendez-vous pour le soutien à l'observance avec les travailleurs sociaux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 . **ADAMSON, C.S., AND FREED, E.O.** (2010). Novel approaches to inhibiting HIV-1 replication. *Antiviral Res.* 85, 119–141.
- 2 . **AGENCE DE LA SANTE PUBLIQUE DU CANADA** (Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections). Risque de transmission du VIH: sommaire des données scientifiques. [Internet]. [Consulté le 5 Janvier 2018]. Disponible sur <http://www.phac-aspc.gc.ca/aids-sida/publication/hivtr-rtvih-fra.php>
- 3 . **AMINOT I, DAMON MN.** Régression logistique : intérêt dans l'analyse de données relatives aux pratiques médicales
- 4 . **ANDERSON, J.L. AND T.J. HOPE,** Recent Insights into HIV Accessory Proteins. *Curr Infect Dis Rep*, 2003. 5(5): p. 439-450.)
- 5 . **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 J Lab. Med.* 2015; 4(1), Art. #168, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.4102/ajlm.v4i1.168>
- 6 . **BARBER, S. A., L. GAMA, J. M. DUDARONEK, T. VOELKER, P. M. TARWATER ET J. E. CLEMENTS.** 2006. «Mechanism for the establishment of transcriptional HIV latency in the brain in a simian immunodeficiency virus-macaque model». *J Infect Dis*, vol. 193, no 7, p. 963-970.
- 7 . **BARRE-SINOUSSE F, CHERMANN JC, REY F, NUGEYRE MT, CHAMARET S, GRUEST J, et al.** Isolation of a T-lymotropic retrovirus from

a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 20 mai 1983; 220(4599):868-71.

- 8 . BAYU, BELETE et al.** “Determinants of virological failure among patients on highly active antiretroviral therapy in University of Gondar Referral Hospital, Northwest Ethiopia: a case-control study.” *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)* vol. 9 153-159. 8 Aug. 2017, doi:10.2147/HIV.S139516
- 9 . B.C. LOOSLI-AVIMADJESSI.**2006.La dimension féminine du VIH en Afrique subsaharienne https://www.gfmer.ch/GFMER_members/pdf/Dimensions_VIH.pdf
- 1 0 . BIGAILLON, C., MERENS, A., & RAPP, C.** (2010). Intérêt des tests génotypiques de résistance du VIH aux antirétroviraux en pratique clinique quotidienne. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2010(422), 69–82. doi:10.1016/S1773-035X(10)70512-8.
- 1 1 . BIOSISTEMIKA.** Real-Time PCR (qPCR) Technology Basics. [Internet]. [Consulté le 13 Avril 2018]. Disponible sur <https://biosistemika.com/blog/qpcr-technology-basics/>
- 1 2 . BIOTOP. EVOLUTION DE L’INFECTION À VIH.** [Internet]. [Consulté le 12 Juillet 2017] Disponible sur https://www.biotop.net/Physiopathologie/sida_evolution.htm
- 1 3 . BOOTH C.** Transmitted resistance. In: Geretti AM, Ed Antiretroviral Resistance in Clinical Practice NCBI Bookshelf A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health London 2006.

- 1 4 . BULAGE L, SEWANYANA I, NANKABIRWA V, et al.** Factors Associated with Virological Non-suppression among HIV-Positive Patients on Antiretroviral Therapy in Uganda, August 2014–July 2015. *BMC Infectious Diseases*. 2017; 17:326. of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS* (London, England). 2000; 14(5):499–507.
- 1 5 . CAIHOL J, ZOUNGRANA L.** Dépistage et diagnostic de l'infection à VIH, In *Prise en charge globale du VIH dans les pays à ressources limités*. Ed Doin France 2011, 146: 57-76.
- 1 6 . CASSUTO JP, PESCE A, QUARANTA JF.** Sida et infection à VIH, 3^e Edition. Paris: ed. Masson; 1996.
- 1 7 . CATHERINE S; ANGLARE X; DOUKOURI-DOGBO N; SALOMON R :** Etude de la morbidité des adultes infectés par le VIH recevant un traitement ARV dans la cohorte 1203 ANRS Abidjan, RCI in CISMA, Burkina Faso. December 10th-13th, 2001. Abstract WDT3-1
- 1 8 . CATIE** (Canada' source for HIV and hepatitis C information).le risque de transmission du VIH selon l'acte [Internet]. [Consulté le 15 Décembre 2017]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/vih-canada/4/4-1/4-1-2>
- 1 9 . COFFIN J M.** Structure and classification of retroviruses In levy JA, eds *The retroviridae* vol 1 New York Plenum, 1992; 19-50.
- 2 0 . COHEN, J.** (2016). "Patient Zero" no more. *Science* 351, 1013–1013.

- 2 1 . CONSEIL NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA (CNLS).** 7^{ème} édition annuelle du CNLS. [Internet] 2017 [Consulté le 25 Septembre 2018]. Disponible sur http://www.gouv.ci/_actualite-article.php?recordID=7292
- 2 2 . CORBET, S., et *al.***, env sequences of simian immunodeficiency viruses from chimpanzees in Cameroon are strongly related to those of human immunodeficiency virus group N from the same geographic area. J Virol, 2000. 74(1): p. 529-34.
- 2 3 . COREVIH: PRISE EN CHARGE.** [Internet]. [Consulté le 5 Juin 2017] Disponible sur <https://www.chu-clermontferrand.fr>
- 2 4 . COTE D'IVOIRE.** Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples 2011-2012 /Rapport de synthèse.20p. Disponible sur <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/SR201/SR201.pdf>
- 2 5 . CROWE S., ZHU T., MULLER WA.** La contribution de l'infection et du trafic demonocytes à la persistance du virus et au maintien du réservoir viral dans l'infection par le VIH. J Leukoc Biol. 2003 nov.; 74 (5): 635-41. Epub 2003 21 août. Révision. PubMed PMID: 12960232
- 2 6 . DALGLEISH AG, PC BEVERLEY, PR CLAPHAM, DH CRAWFORD, MF GREAVES, RA WEISS.** L'antigène CD4 (T4) est un composant essentiel du récepteur du rétrovirus du SIDA. La nature. 1984 20 décembre 1985-1985, 212; 312 (5996): 763-7. PubMed PMID: 6096719
- 2 7 . D'ARMINIO MONFORTE A, LEPRI AC, REZZA G, PEZZOTTI P, ANTINORI A, PHILLIPS AN, et *al.*** Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of

antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. AIDS (London, England). 2000; 14(5):499–507.

2 8 . DE BEAUDRAP, P., A. DIOUF, AND K. BOUSSO NIANG. "Efficacité clinique et biologique des traitements antirétroviraux: exemple de la cohorte ANRS 1215." *Bulletin de la Société de pathologie exotique* 107.4 (2014): 230-233.

2 9 . DE LEYS, R., VANDERBORGHT, B., VANDEN HAESSEVELDE, M., HEYNDRICKX, L., VAN GEEL, A., WAUTERS, C., et al (1990). Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of west-central African origin. J. Virol. 64, 1207–1216.

3 0 . DELFRAISSY JF. Mécanismes immunologiques et virologiques impliqués dans l'infection à virus de l'immunodéficience humaine : impact des traitements La Revue du Praticien 1999,49 ; 1740-1745

3 1 . DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A VIH. Tests sérologiques de dépistage (tests indirects). [Internet] [Consulté le 7 Janvier 2018] Disponible sur http://www.pathexo.fr/docfiles/guide_module3.pdf

3 2 . DIAWARA, M. (2013). Résistance aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-1 et sous traitement de première ligne après au moins 36 mois.

3 3 . DJIBRIL, M. A., BALAKA, A., DJAGODOU, K., et al. Les dyslipidémies et antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH dans le service de médecine interne au CHU-Tokoin de Lomé. *Journal de la Recherche Scientifique de l'Université de Lomé*, 2012, vol. 14, no 1, p. 45-49.

- 3 4 . DONEGAN E, STUART M, NILAND JC, HS SACKS, AZEN SP, DIETRICH SL, et al.** Infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les receveurs de dons de sang à anticorps positifs. *Ann Intern Med.* 15 novembre 1990; 113 (10): 733-9
- 3 5 . EBEGUI YAPI DIDIER VINCENT.** Analyse de la réponse Immuno-virologique après 06 mois de traitement antirétroviral chez des patients vivants avec le vih en Côte d'Ivoire : d'Aout 2014 à Octobre 2015. Thèse pharmacie, Abidjan, 2016-2017.
- 3 6 . E. BOUVET, E ROUVEIX.** FORMATION TROD GERES.2014. [Internet]. [Consulte 13 Août 2019] <https://www.geres.org/formation-sur-les-trod/formation-trod-2014/>
- 3 7 . EMILANDE GUICHET.** Etude des résistances du VIH-1 au traitement antirétroviral et amélioration du suivi virologique des patients vivant avec le VIH dans les pays du Sud. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2016. Français.
- 3 8 . ESPERT L, DENIZOT M, GRIMALDI M et al.** Autophagy is involved in T cell death after binding of HIV-1 envelope proteins to CXCR4. *J Clin Invest* 2006; 116(8):2161-2172.
- 3 9 . FARIA, N.R., RAMBAUT, A., SUCHARD, M.A., BAELE, G., BEDFORD, T., WARD, M.J., et al.** (2014). HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* 346, 56–61.
- 4 0 . FAUCI AS, PANTALEO G, STANLEY S, WEISSMAN D.** Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 1; 124(7):654-663.

- 4 1 . **FREED, E.O.** (2015). HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat. Rev. Microbiol.* 13, 484– 496.
- 4 2 . **GALLANT JE.** Making sense of blips. *J Infect Dis.* 2007;196:1729–31.
- 4 3 . **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.
- 4 4 . **GAO, F., et al.,** Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, 1999. 397(6718): p. 436-41
- 4 5 . **GIRARD, P. M., KATLAMA, C., & PIALOUX, G.** (2011). VIH. Edition 2011.
- 4 6 . **GOLI, KOUASSI.** La prostitution en Afrique. Un cas: Abidjan. Les nouvelles éditions africaines Abidjan, 1986.
- 4 7 . **GOODSELL, D.S.** (2012). Illustrating the machinery of life: viruses. *Biochem. Mol. Biol. Educ. Bimon. Publ. Int. Union Biochem. Mol. Biol.* 40, 291–296.
- 4 8 . **GOTTLIEB, M.S., SCHROFF, R., SCHANKER, H.M., WEISMAN, J.D., FAN, P.T., WOLF, R.A., et al** (1981). *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 305, 1425–1431.
- 4 9 . **HAHN BH, SHAW GM, DE COCK KM, SHARP PM.** AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287: 607-14

- 5 0 . HSU, A., GRANNEMAN, G.R., and BERTZ, R.J.** (1998). Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. Clin. Pharmacokinet. 35, 275–291.
- 5 1 . HURAUX J-M, AGUT H, FILLET AN et al.** Virologie DCEM 1. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Paris VI. 2006-2007. 307p.
- 5 2 . HURAUX J-M, NICOLAS J-C, AGUT H, PEIGUE-LAFEUILLE H** .Traité de virologie médicale. ESTEM ; 2003. 699p.
- 5 3 . IMGT** (ImMunoGeneTics). Présentation des antigènes par MHC-Ia à la surface d'une cellule infectée par un virus à ARN (ex : VIH). [Internet]. [Consulté le 26 Octobre 2017] Disponible sur http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/MHC/_FR/Presentation/MHC_VIH.html
- 5 4 . INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES** (ICTV). Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses the 9th Report of the ICTV [Internet]. 2011. [Consulté le 12 Janvier 2018] Disponible sur: <https://talk.ictvonline.org>
- 5 5 . IOANNIDIS, J. AND WILKINSON D.,** HIV: opportunistic infections. Clin Evid, 2003(9): p. 795-816.
- 5 6 . JANEWAY, C., JR. AND P. TRAVERS,** Immunobiologie. second ed. 1996, Bruxelles: DeBoek Université. 582

- 5 7 . JEAN-CLAUDE DESENCLOS, FRANÇOIS DABIS, CAROLINE SEMAILLE.** Épidémiologie du VIH dans le monde : particularités de l'épidémie au Nord et au Sud. *Virologie*. 2013;17(3):132-144. doi:10.1684/vir.2013.0504
- 5 8 . JOBANPUTRA, KIRAN, PARKER, LUCY ANNE, AZIH, CHARLES, et al.** Factors associated with virological failure and suppression after enhanced adherence counselling, in children, adolescents and adults on antiretroviral therapy for HIV in Swaziland. *PloS one*, 2015, vol. 10, no 2, p. e0116144.
- 5 9 . JOSEPH DAVEY, D., ABRAHAMS, Z., FEINBERG, M., et al.** Factors associated with recent unsuppressed viral load in HIV-1-infected patients in care on first-line antiretroviral therapy in South Africa. *International journal of STD & AIDS*, 2018, vol. 29, no 6, p. 603-610.
- 6 0 . KAMA, ASSANE SALIOU.** Prise en charge décentralisée de l'infection à vih / sida au District Sanitaire de Vélingara : aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs à propos de 162 cas .Thèse médecine, Dakar, 2016.
- 6 1 . KATLAMA C, GHOSN J.** VIH et SIDA. Prise en charge et suivi du patient. Elsevier Masson; 2004. 178 p.
- 6 2 . KEELE, B.F., VAN HEUVERSWYN, F., LI, Y., BAILES, E., TAKEHISA, J., SANTIAGO, M.L., BIBOLLETRUCHE, F., et al.** (2006). Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* 313, 523–526.
- 6 3 . 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 ressources limitées*. Ed doin France 2011, 146: 113-139.

- 6 4 . 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.
- 6 5 . LE NOMBRE DE FEMMES VIVANT AVEC LE VIH AUGMENTE DANS CHACUNE DES REGIONS DU MONDE."** [Internet]. 2004. [Consulté le 12 Août 2019] Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr_unaids/fr/ Les femmes et l'infection à VIH/SIDA
- 6 6 . LIFSON A, GRUND B.** Increased quality of life with immediate ART initiation: results from the START Trial (#475). Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 22–25 February 2016.
- 6 7 . LOCATELLI, S., AND PEETERS, M.** (2012). Cross-species transmission of simian retroviruses: how and why they could lead to the emergence of new diseases in the human population. *AIDS Lond. Engl.* 26, 659–673.
- 6 8 . LOUTFY, MONA R., et al.** "Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy." *PloS one* 8.2 (2013): e55747.
- 6 9 . 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.
- 7 0 . MAÏGA MY, DIARRAB, GUINDO A, et al.** Étude de la séroprévalence de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine au Mali sur 3 496 sérums. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1993 ; 86 : 16-20.

- 7 1 . MANASA J, LESSELLS RJ, SKINGSLEY A et al.** High-levels of Acquired Drug Resistance in Adult Patients Failing First-Line Antiretroviral Therapy IN Rural HIV Treatment Programme in KwaZulu-Natal, South Africa. *journal.pone* 0072152. 2013
- 7 2 . MASUHR A, MUELLER M, SIMON V, ZWINGERS T, KUROWSKI M, et al.** (2002) Predictors of treatment failure during highly active antiretroviral therapy (racing trial). *Eur J Med Res* 7: 341-346.
- 7 3 . M. EL SANHARAVI, F. NAUDET.** Comprendre la régression logistique. Elsevier Masson. 17 Mai 2013
- 7 4 . MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA.** Plan stratégique national de la surveillance du VIH/SIDA et des IST 2015-2019 en Côte d'Ivoire. Juillet 2015
- 7 5 . M. OKOME-NKOUMOU, M.E. MBOUNJA-LOCLO, M. KOMBILA.** Panorama des affections opportunistes au cours de l'infection par le VIH à Libreville, Gabon. *Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé*. 2000;10(5):329-37
- 7 6 . MONTAGNIER, L., ROZENBAUM, W., & GLUCKMAN, J. C.** (1989). *SIDA et infection par VIH*. Flammarion Médecine-Sciences
- 7 7 . MORLAT, P.,** 2015. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013. [Internet]. [Consulté le 12 Août 2019] Disponible sur: http://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/expertsvih_actualisation2015.pdf

- 78. MOUSCADET, J. F., TCHERTANOV, L., & DEPREZ, E. (2007).** Structures et rôles de l'intégrase du VIH dans le cycle viral. *Virologie*, 11(3), 143-152.
- 79. NIAID** (National Institute of Allergy and Infectious Diseases). Diseases-conditions. HIV Replication Cycle. [Internet]. [Consulté le 17 Février 2018] Disponible sur: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>
- 80. OMS.** Aide-mémoire: Résistance du VIH aux médicaments. [Internet]. Genève : OMS ; 2016 [Consulté le 14 Décembre 2018] Disponible http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206078/WHO_HIV_2016.02_fre.pdf?sequence=1
- 81. OMS.** Base de données de l'Observatoire mondial de la santé. [Internet] [Consulté le 25 Septembre 2018]. Disponible sur <http://www.who.int/gho/database/fr/>
- 82. OMS.** Lignes directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH : Suivi de la réponse au traitement antirétroviral et diagnostic d'un échec thérapeutique. Genève, Suisse. Juin 2013.p.133-137
- 83. OMS.** VIH/sida : Aide-mémoire actualisée en Novembre 2017. [Internet] Genève : OMS ; 2017 [Consulté le 12 Décembre 2017]. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>
- 84. ONUSIDA.2018 (Synthèse)** Savoir, c'est pouvoir — Connaître son statut sérologique, connaître sa charge virale. [Internet] [Consulté le 12 Décembre 2017]. Disponible sur

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/jc2940_knowledge-is-power-summary_fr.pdf .

- 8 5 . ONUSIDA.** Un long chemin reste à parcourir – combler les écarts, rompre les barrières, réparer les injustices. [Internet]. 2018 [Consulté le 25 Septembre 2018]. Disponible sur http://www.unaids.org/sites/default/files/20180718_PR_miles-to-go_fr.pdf
- 8 6 . PAREDES R, LALAMA CM, RIBAUDO HJ, SCHACKMAN BR, SHIKUMA C, GIGUEL F, et al.** Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis.* 2010;201(5):662–71.
- 8 7 . PEETERS M, CHAIX ML.** Origine et diversité du virus de l'immunodéficience humaine. D'où vient-il, où va-t-il ? *Virologie* 2013 ; 26 : 448-61.
- 8 8 . 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.
- 8 9 . PLANTIER, J.-C., LEOZ, M., DICKERSON, J.E., DE OLIVEIRA, F., CORDONNIER, F., LEMEE, V., et al** (2009). A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat. Med.* 15, 871–872.
- 9 0 . PLANTIER J-C, SIMON F.** Diagnostic sérologique des infections à VIH [Internet]. [Consulté le 3 Février 2018] Disponible sur: <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10797.html>

- 9 1 . Principe du test ELISA. [Internet]. [Consulté le 13 Août 2019]. Disponible sur <http://futuremedecin.blogspot.com/2010/08/test-elisa.html>
- 9 2 . **PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA (PNLS).** [Internet] [Consulté le 25 Septembre 2018]. Disponible sur <http://www.sante.gouv.ci/welcome/programmes/36>
- 9 3 . **PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA (PNLS).** Directives 2015 de Prise En Charge des Personnes Vivant avec le VIH. 19p.
- 9 4 . **QUINN, T.C., WAWER, M.J., SEWANKAMBO, N., SERWADDA, D., LI, C., WABWIRE-MANGEN, F., MEEHAN, M.O., LUTALO, T., AND GRAY, R.H. (2000).** Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. N. Engl. J. Med. 342, 921–929.
- 9 5 . **RANGARAJAN, Suresh, COLBY, Donn J., LE TRUONG GIANG, DUC DUONG BUI, et al.** Factors associated with HIV viral load suppression on antiretroviral therapy in Vietnam. *Journal of virus eradication*, 2016, vol. 2, no 2, p. 94.
- 9 6 . **ROBERTS, J.D.; K. BEBENEK; T.A. KUNKEL,** The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. Science, 1988. 242: p. 1171-1173.
- 9 7 . **ROTHER M, ISRAËL N, BARRE-SANOUSI F.** Mécanismes de la réplication virale des VIH. Médecine Thérapeutique. 1996; 2: 12- 8.

- 9 8 . 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.
- 9 9 . SANTIAGO ML, RANGE F, KEELE BF, et al.** Simian immunodeficiency virus infection in free-ranging sooty mangabés (*Cercocebus atys atys*) from the Tai Forest, Cote d'Ivoire: implications for the origin of epidemic human immunodeficiency virus type 2. *J Virol* 2005 ; 79 : 12515-12527
- 1 0 0 . SATTENTAU, Q.J.,** CD4 activation of HIV fusion. *Int J Cell Cloning*, 1992. 10(6): p. 323-32.
- 1 0 1 . SEELAMGARI, A., et al.,** Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication. *Front Biosci*, 2004. 9: p. 2388-413.
- 1 0 2 . SIMON, F., MAUCLERE, P., ROQUES, P., LOUSSERT-AJAKA, I., MÜLLER-TRUTWIN, M.C., SARAGOSTI, S., et al.** (1998). Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat. Med.* 4, 1032–1037.
- 1 0 3 . SITES D'ACTION DES DIFFERENTES CLASSES DES ANTIRETROVIRAUX.** [Internet] [Consulté le 8 Septembre 2018] Disponible sur <http://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/sida>
- 1 0 4 . UNAIDS.** Country factsheets: CÔTE D'IVOIRE 2017 [Internet]. 2017 [Consulté le 13 Décembre 2017]. Disponible sur <http://aidsinfo.unaids.org/>

- 1 0 5 . UNAIDS.** FACT SHEET–JULY2018 [Internet] 2017 [Consulté le 25 Septembre 2018].Disponible sur http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
- 1 0 6 . VAUBOURDOLLE M.,** 2007. Infectiologie. Le moniteur des pharmaciens. 1036 pages 3ème édition. ISBN : 978-2-915585-40-7.
- 1 0 7 . VITINGHOFF E, DOUGLAS J, JUDON F, MCKIMAN D, MACQUEEN K, BUCHINDER SP.** Per Contact Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission between Male Sexual Partners. Am J Epidemiol. 8 janv 1999; 150(3):306-11.
- 1 0 8 . WERTHEIM, J.O., AND WOROBEY, M.** (2009). Dating the age of the SIV lineages that gave rise to HIV-1 and HIV-2. PLoS Comput. Biol. 5, e1000377.
- 1 0 9 . WHO,** 2013. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and prevention HIV infection. [Internet] [Consulté le 15 Décembre 2018] Disponible sur <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>
- 1 1 0 . WHO,** 2016. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach - Second edition 2016. [Internet] [Consulté le 15 Décembre 2017] Disponible sur <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>

- 1 1 1 . **WHO**, 2016. Global report on early warning indicators of HIV drug resistance. Technical report. [Internet]. [Consulté le 15 Décembre 2017] Disponible sur <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/ewi-hivdr-2016/en/>
- 1 1 2 . **WHO**, 2016. Global report on early warning indicators of HIV drug resistance. Technical report. [Internet]. [Consulté le 15 Juillet 2019] Disponible sur <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/ewi-hivdr-2016/en/>
- 1 1 3 . **WHO**, 2014. Surveillance de la résistance du VIH aux antirétroviraux chez les adultes qui commencent un traitement antirétroviral. Document analytique (résistance du VIH aux antirétroviraux acquise) [Internet]. [Consulté le 15 Juillet 2019] Disponible sur http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/acquired_drugresistance/fr/
- 1 1 4 . **WHO**, 2014. Surveillance de la résistance du VIH aux antirétroviraux chez les adultes qui commencent un traitement antirétroviral. Document analytique (résistance du VIH aux ARV prétraitement) [Internet]. [Consulté le 15 Juillet 2019] Disponible sur http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/pretreatment_drugresistance/fr/
- 1 1 5 . **WHO**, 2012. World health organization global strategy for the surveillance and monitoring of HIV drug resistance. [Internet]. [Consulté le 15 Juillet 2019] Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77349/1/9789241504768_eng.pdf?ua=1

- 1 1 6 . YE MA, DECAI ZHAO, LAN YU, MARC BULTERYS, MATTHEW L. ROBINSON, YAN ZHAO, ZHIHUI DOU, PHILIPPE CHILIADE, XIAOYU WEI, FUJIE ZHANG, Predictors of Virologic Failure in HIV-1-Infected Adults Receiving First-Line Antiretroviral Therapy in 8 Provinces in China, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 50, Issue 2, 15 January 2010, Pages 264–271.
- 1 1 7 . YOUNG, J., RICKENBACH, M., CALMY, A., BERNASCONI, E., STAEHELIN, C., SCHMID, P., CAVASSINI, M., BATTEGAY, M., GÜNTARD, H.F., BUCHER, H.C., et *al.* (2015). Transient detectable viremia and the risk of viral rebound in patients from the Swiss HIV Cohort Study. *BMC Infect. Dis.* 15, 382.
- 1 1 8 . Z. FALL MALICK, S.A. OULD SOUFIANA, H. DIOP-NDIAYE et *al.* Résistance secondaire aux antirétroviraux et diversité génétique chez les patients VIH1 mauritaniens de la cohorte nationale. *Antiviral Therapy and Infectious Diseases*. 2013;4.

ANNEXES

ANNEXE I : CLASSIFICATION CLINIQUE

CLASSIFICATION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET ANOMALIES BIOLOGIQUES

A partir de 1993, les **Centers for disease control(CDC)** ont proposé une classification de l'infection VIH, en 3 stades de sévérité croissante, sans possibilité pour un même patient d'appartenir simultanément à 2 stades, ni de revenir à un stade classant antérieur. Cette classification est fondée à la fois sur des paramètres cliniques et sur la numération des lymphocytes T CD4+. Elle est devenue la référence internationale lorsque la mesure du taux de lymphocytes CD4 est disponible en routine.

En 2000, l'OMS a proposé une autre classification selon 4 groupes, n'intégrant pas le taux de lymphocytes CD4, est devenue la plus utilisée, notamment dans les pays à faible ressource.

1. Classification 1993 du CDC d'Atlanta

➤ Selon le nombre de lymphocytes CD4

Le résultat le plus bas (nadir), qui n'est pas nécessairement le dernier, doit être retenu.

Nombre de CD4	A: Asymptomatique ou primo- infection ou polyadénopathies	B : Symptomatique, sans critères A ou C	C: SIDA
>500/mm ³ : > 29%	A1	B1	C1
200 à 499/ mm ³ : 14-28%	A2	B2	C2
<200 /mm ³ : < 14%	A3	B3	C3

➤ 3. Définition des catégories cliniques

Catégorie A

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères de la catégorie B ou C :

- Infection VIH asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée
- Primo infection VIH symptomatique

Catégorie B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38.5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition de sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire
- Candidose de l'œsophage
- Cancer invasif du col
- Coccidioidomycose disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH

- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne
- Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois)
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébrale primaire
- Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extrapulmonaire)
- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- Pneumonie à *pneumocystis carinii*
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

2. Classification OMS de l'infection à VIH (révision 2007)

Stade clinique 1

- Patient asymptomatique
- Adénopathies persistantes généralisées

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

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, ostéoartrite, méningite...)
- Stomatite ulcérée nécrosante aigue
- Anémie persistante (hb < 8g/dL) / Neutropénie chronique < 500/mm³ / Thrombopénie chronique < 50000/mm³

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
- Leucoencéphalite multifocale progressive
- Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioidomycose)
- Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
- Mycobactériose atypique disséminée
- Septicémie à salmonella non typhi récurrente
- Tuberculose extrapulmonaire
- Lymphome malin
- Sarcome de Kaposi
- Encéphalopathie à VIH
- Leishmaniose américaine réactivée (méningo-encéphalite ou myocardite)
- Néphropathie symptomatique associée au VIH

ANNEXE II : CIRCULAIRE DE MISE EN APPLICATION DE L'ALGORITHME DE DEPISTAGE DU VIH PAR LES TESTS RAPIDE EN CÔTE D'IVOIRE



MINISTRE DE LA SANTE ET
DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA

LE CABINET

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL

7648

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

Abidjan, le 17 DEC 2012

NOTE CIRCULAIRE

/-)

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 :

- 1) 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 piqûre 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.
- 2) 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 prélèvement veineux :
 - DETERMINE = premier test
 - GENIE III = deuxième test et discriminant en cas de positivité du premier test.
 - STAT PAK = troisième test, réalisé 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 délai 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 technique sont chargés de la diffusion de la présente note circulaire et de l'accompagnement des prestataires pour l'application de cet algorithme.

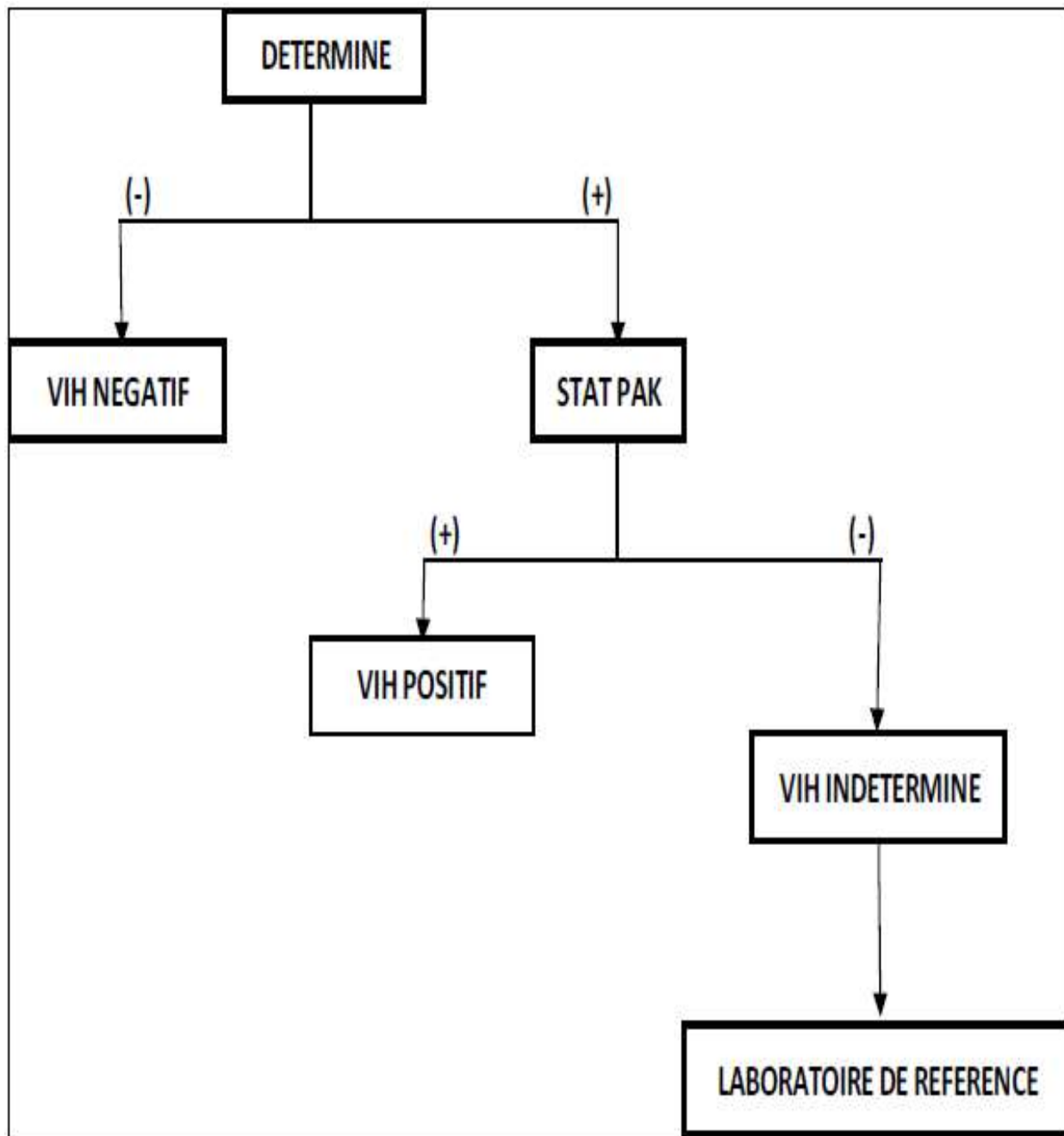
Le Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida accorde du prix au respect strict de cette circulaire.

Le Directeur de Cabinet Adjoint

Docteur Jean K. DENOMAN

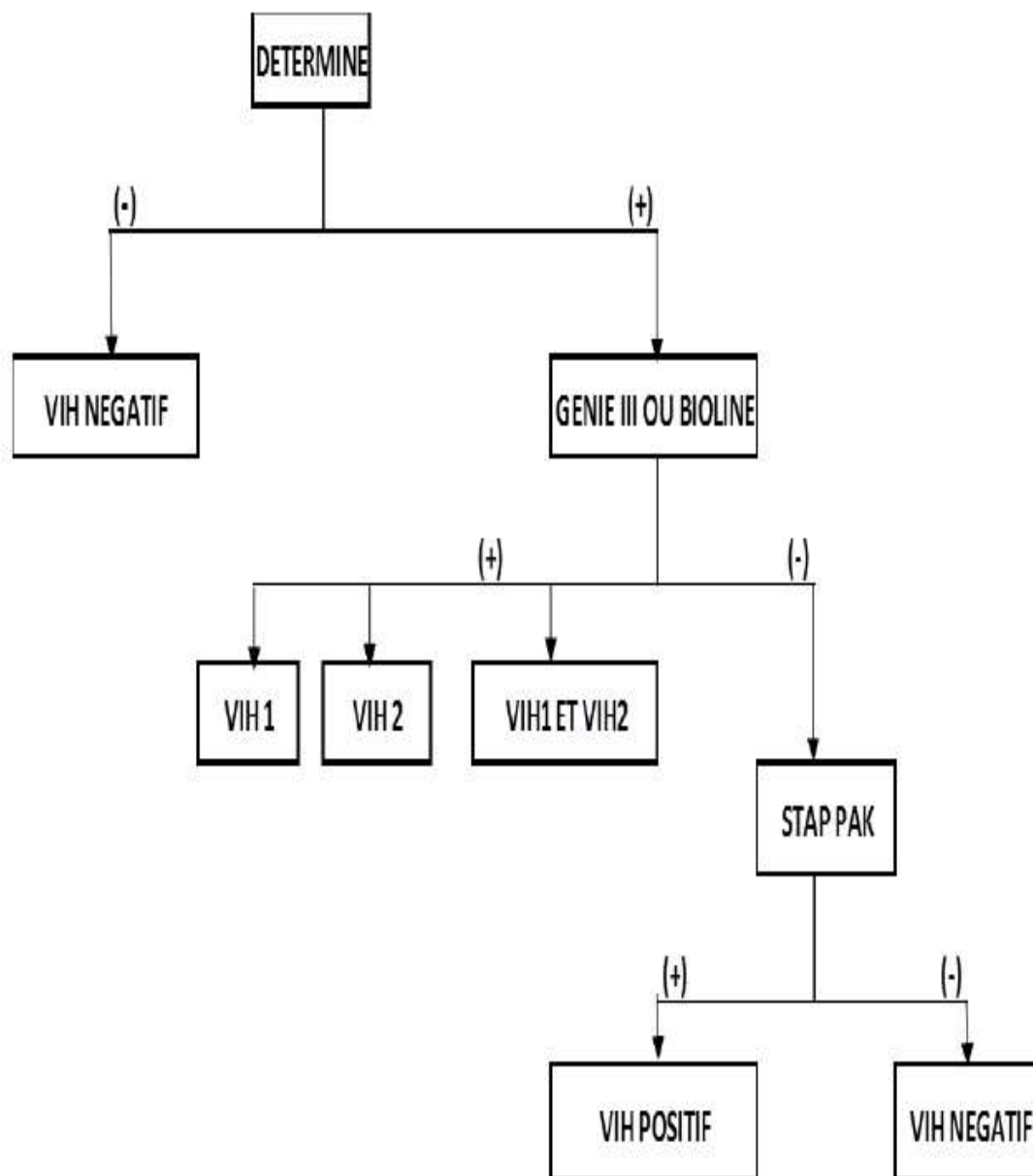
ANNEXE III : Algorithme de dépistage au niveau poste de dépistage

(+) : si test positif. (-) : si test négatif.



ANNEXE IV : Algorithme de dépistage au niveau laboratoire

(+) : si test positif. (-) : si test négatif.



**ANNEXE V : CIRCULAIRE DE MISE EN APPLICATION DE L'APP ROCHE
« Tester et Traiter Tous » EN CÔTE D'IVOIRE**



MINISTRE DE LA SANTE
ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE
CONTRE LE SIDA

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL

Abidjan, le 07 FEV 2017

0001-7/MSHP/DGS/PNLS/DC

NOTE CIRCULAIRE

./-)

L'attention des Prestataires de Santé

Objet: Approche «Tester et Traiter Tous»
dans le cadre de la Prise En Charge
des PVVIH en Côte d'Ivoire

Dans le cadre de l'atteinte des objectifs de l'élimination de l'épidémie du sida d'ici 2030 et de la réalisation des objectifs 90-90-90 d'accélération de la réponse nationale au sida d'ici 2020, le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique porte à la connaissance de l'ensemble du personnel de santé, l'adoption de l'approche «Tester et Traiter Tous» comme nouvelle stratégie de prise en charge des personnes vivant le VIH (PVVIH) en Côte d'Ivoire à compter du 1^{er} Février 2017.

Cette approche consiste à mettre sous traitement antirétroviral (TARV) toute personne dépistée positive au VIH sans aucune condition d'éligibilité et sans délai (sans attendre le résultat du bilan initial).

La mise en œuvre de cette approche «Tester et Traiter Tous» engendrera un accroissement considérable des personnes bénéficiant du TARV et nécessitant un suivi. A cet effet, le suivi des patients sous TARV se fera de manière différenciée selon que le patient est stable ou non.

Le Patient est dit « stable » si :

- il est sous traitement ARV depuis au moins un an ;
- il a deux mesures de charge virale consécutives inférieures à 1000 copies/ml ;
- il ne présente aucune manifestation d'affection opportuniste ;
- il ne présente aucun effet indésirable lié au traitement ;
- il ne présente pas de grossesse ou n'est pas en période d'allaitement (pour les femmes).

Le patient est dit « non stable » lorsque un (ou plusieurs) des critères de stabilité n'est pas rempli.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des éléments à prendre en compte dans l'offre différenciée des services de prise en charge selon le type de patient et selon la classe d'âge (adulte et enfant) :

Page 1 sur 2

PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE DES PVVIH SOUS ARV AYANT UNE CHARGE VIRALE PLASMATIQUE ARN VIH-1 $\geq 6 \text{ Log}_{10}$ COPIES/ml

Type Patient	Condition clinique	Fréquence renouvellement ARV (Pharmacie)	Fréquence visite de suivi clinique (par an)	Type de suivi clinique	Fréquence du conseil à l'observance/ETP	Type de suivi biologique	Fréquence de bilan biologique
Adulte TARV	Stable	Tous les 3 mois	2 (tous les 6 mois)	Consultation clinique selon dossier patient	Tous les 3 mois	CV + CD4+ Fonction Rénale	1 par an
	Non-stable	Mensuelle	4 (tous les 3 mois)	Consultation Clinique selon dossier patient	Mensuelle	CV + CD4 ¹ + Fonction Rénale+ hématologie+ biochimie	2 par an
Enfant TARV	Stable	Tous les 3 mois	4 (tous les 3 mois)	Consultation Clinique selon dossier patient	Tous les 3 mois	CV+ CD4 + Fonction Rénale+ Hématologie+ Biochimie	2 par an
	Non-stable	Mensuelle	12 (tous les mois)	Consultation Clinique selon dossier patient	Mensuelle	CV+CD4 + Fonction Rénale + Hématologie+ Biochimie	2 par an

NB :

- Un examen de CD4 de base sera effectué pour chaque PVVIH lors du bilan initial
- CV = Charge Virale
- CD4 = comptage lymphocytes T4
- ETP = Education Thérapeutique du Patient

Les autres dispositions des directives précédentes (2015) restent inchangées.

Le PNLS est responsable de la diffusion et du suivi de la mise de la présente circulaire. Les Directeurs Régionaux de la Santé et de l'Hygiène Publique, les Directeurs Départementaux de la Santé et de l'Hygiène Publique, les Directeurs et Médecins Chefs des établissements sanitaires sont responsables, chacun à son niveau, du suivi et de l'exécution effective de la présente circulaire avec l'appui des partenaires.

Le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique accorde du prix au respect de cette mesure.


 Le Directeur Général de la Santé
 Prof. DAGNAN N'CHO Simplicie

Ampliations

- Inspection Générale de la Santé et de l'Hygiène Publique
- Toutes les Directions Centrales
- Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique de Côte d'Ivoire
- Laboratoire National de Santé Publique
- Tous les Programmes de Santé
- Tous les Partenaires d'appui

ANNEXE VI: Résumé des schémas thérapeutiques ARV

Tableau XI: Résumé des différents schémas thérapeutiques en Côte d'Ivoire

Situation clinique	Schéma de 1 ^{ère} ligne	Schéma de 2 ^{ème} ligne	Schéma de 3 ^{ème} ligne
ADULTES positifs au VIH1			Darunavir+Raltégavir+2INTI
Sans particularité	TDF +3TC + EFV	TDF+3TC+ATV/r	
Anémie	TDF +3TC + EFV	ABC+3TC+ATV/r	
Co-infection avec hépatite virale B	TDF +3TC + EFV	TDF+3TC+LPV/r	
Co-infection avec tuberculose	AZT+3TC+TDF	TDF+3TC+LPV/r + Ritonavir double dose	
ADULTES positifs au VIH2 ou VIH1+2			
Sans particularité	TDF+3TC+LPV/r	Centre de référence	
Anémie	TDF+3TC+LPV/r	Centre de référence	
Co-infection avec hépatite virale B	TDF+3TC+LPV/r	Centre de référence	
Co-infection avec tuberculose	AZT+3TC+TDF	TDF+3TC+LPV/ + RTV double dose	
PTME			
Femmes enceintes naïves	TDF+3TC+ATV/r		
AES			
	VIH1 : TDF+3TC+ATV/r VIH2 : TDF+3TC+LPV/r		

4. Charge virale ARN VIH plasmatique (CV) pour l'étude (plateforme ouverte) :

_____ copies/mL

|_|_|_| log₁₀/mL

5. Motif de demande :

|__|CV contrôle sous ARV

|___|CV après boost adhérence

|___|Echec clinique + Echec virologique

Non Renseigné

|___| Echec virologique

|___|CV contrôle sous ARV + Echec clinique

|___|Echec clinique

Autres (Grossesse : Début, Avant, Pendant accouchement ; désir de maternité)

5. Dernier taux de CD4 : |__| |__| |__| |__| |__| /μL

RESUME

Contexte justificatif

La suppression virologique qui est l'objectif ultime du TARV reste une problématique dans la prise en charge des PVVIH et l'élimination du VIH. Parmi les PVVIH sous TARV ayant des CV détectables ou élevées certains ont des niveaux de CV d'avant mise sous TARV entre autres des CV supérieure ou égale à $6 \log_{10}$ copies/ml. Le profil de ces PVVIH peut varier différemment de celui des autres. La présente étude avait pour objectif d'identifier les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques d'un groupe de patients dont la CV sous TARV est semblable à celle d'avant mise sous TARV ($CV \geq 6 \log_{10} /ml$) comparées à un autre groupe de patients ayant des CV inférieures à $6 \log_{10}/ml$.

Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude cas-témoins réalisée au CeDReS au cours de laquelle, 926 dossiers de PVVIH sous TARV, ayant bénéficié pendant l'année 2017 d'au moins une CV ont été répartis en 483 cas (PVVIH ayant une CV semblable à une CV d'avant mise sous TARV, $CV \geq 6 \log_{10}$ copies/ml) et 443 témoins (PVVIH $CV < 6 \log_{10}$ copies/ml). Les cas ont été recrutés de façon exhaustive et les témoins ont été recrutés par appariement. Les critères d'appariements étaient le centre de provenance ou le laboratoire relai, le sexe, l'âge et la date d'enregistrement de l'échantillon au CeDReS. Nous avons réalisé une régression logistique multivariée afin d'identifier les facteurs associés à une charge virale élevée et le seuil de signification statistique était de 0,05.

Résultats

Au cours de notre étude nous avons identifié comme facteurs significativement associés à une CV supérieure ou égale à $6 \log_{10}$ copies/ml : les PVVIH ayant bénéficiés d'un renforcement à l'observance ($OR_{Ajusté} = 16,6$; $IC95\% = 2,1 - 127,1$), le dernier taux de CD4 inférieur à $200/\mu L$ ($OR_{Ajusté} = 8,9$; $IC95\% = 5,9 - 13,5$) et compris entre $[200-499] /\mu L$ ($OR_{Ajusté} = 2,8$; $IC95\% = 2,1 - 3,9$), et la durée sous TARV notamment une durée sous TARV comprise entre $[36-60]$ mois ($OR_{Ajusté} = 1,6$; $IC95\% = 1,06 - 2,5$) et une durée sous TARV supérieure à 60 mois ($OR_{Ajusté} = 1,5$; $IC95\% = 1,06 - 2,08$). En revanche les CV supérieure ou égale à $6 \log_{10}$ copies/ml n'étaient pas associés aux lignes thérapeutiques.

Conclusion

Ces résultats suggèrent que les actions menées dans le cadre de la suppression virologique doivent être axées sur une observance optimale du TARV et l'étude ciblée de la résistance chez les PVVIH à CV élevée afin d'adapter leur traitement et éviter une accumulation des mutations de résistance.

Mots clés : VIH/SIDA –PVVIH- TARV - Charge virale supérieure à $6 \log_{10}/ml$ - Etude cas-témoins