

**Ministère de l'Enseignement
supérieur et de la Recherche
scientifique**

République du Mali

Un Peuple - Un But - Une Foi

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



U.S.T.T-B

FACULTE DE PHARMACIE (FAPH)



THESE

Année universitaire 2017-2018

N° 54

**Performance du test rapide d'orientation diagnostique de
l'infection à VIH : expérience du laboratoire du centre de
recherche et de formation sur le VIH et la tuberculose
(SEREFO) du centre universitaire de recherche clinique
(UCRC) à Bamako.**

Présentée et soutenue publiquement le 22/05/2018

Devant la faculté de pharmacie

Par *M. Mamadou Wagué*

Pour obtenir le grade de docteur en pharmacie

(DIPLÔME D'ETAT)

JURY

Président : Pr Samba DIOP

Membres : Dr Almoustapha I. MAÏGA

Dr Ibrahima GUINDO

Codirecteur : Dr Yeya dit Sadio SARRO

Directeur : Pr Souleymane DIALLO

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018

➤ ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-Doyen : Ababacar I. MAIGA, Professeur

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur civil

Agent comptable : Famalé DIONSAN, Contrôleur des finances.

➤ LES PROFESSEURS HONORAIRES

M. Boucacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
M. Mahamadou	CISSE	Biologie
M. Daouda	DIALLO	Chimie générale et minérale
M. Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
M. Boulkassoum	HADARA	Législation
M. Moussa	HARAMA	Chimie organique (décédé)
M. Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
M. Alou A.	KEITA	Galénique
M. Mamadou	KONE	Physiologie
M. Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
M. Bréhima	KOUMARE	Bactériologie et Virologie
M. Abdourahamane S.	MAIGA	Parasitologie
M. Elimane	MARIKO	Pharmacologie

➤ DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

M. Mounirou	BABY	Hématologie
M. Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
M. Abdoulaye	DABO	Biologie /Parasitologie
M. Alassane	DICKO	Santé publique
M. Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
M. Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCE/MAITRES DE RECHERCHE

M. Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
M. Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
M. Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
M. Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
M. Akory Ag	IKNANE	Santé publique-Nutrition
M. Ousmane	KOITA	Biologie moléculaire
M. Bouréma	KOURIBA	Immunologie chef de DER
M. Ousmane	TOURE	Santé publique/Santé environ.

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

M. Charles	ARAMA	Immunologie
M. Seydina S.A.	DIAKITE	Immunologie
M. Aldjouma	GUINDO	Hématologie
M. Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
M. Kassoum	KAYENTAO	Santé publique Biostatistiques
M. Issiaka	SAGARA	Santé publique Biostatistiques
Mme. Fanta	SANGHO	Santé publique
M. Mahamadou Soumana	SISSOKO	Santé publique Biostatistiques

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

M. Seydou Sassou	COULIBALY	Biochime Clinique
Mme. Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
M. Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
Mme. Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
M. Souleymane	DAMA	Parasitologie/Entomologie méd.
M. Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
M. Issa	DIARRA	Immunologie
Mme. Fatou	DIAWARA	Epidémiologie

M. Yaya	GOITA	Biochimie clinique
Mme. Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
M. Oumar	GUINDO	Epidémiologie
M. Falaye	KEITA	Santé publique/Santé environ.
M. N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
M. Birama Apho	LY	Santé publique
M. Yacouba	MAIGA	Biostatistiques
M. Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
M. Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
M. Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
M. Oumar	SANGHO	Epidémiologie
M. Djakaridia	TRAORE	Hématologie

➤ **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
M. Saïbou	MAIGA	Législation
Mme. Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

M. Losséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
M. Yaya	COULIBALY	Législation
Mme. Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

M. Bakary Moussa	CISSE	Galénique
------------------	-------	-----------

M. Issa	COULIBALY	Gestion
M. Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
M. Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
M. Antoine	DARA	Sciences pharmaceutiques
M. Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
M. Adama	DENOU	Pharmacognosie
M. Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
M. Mahamane	H Aidara	Pharmacognosie
Mme. Assitan	KALOGA	Législation
M. Hamma Boubacar	MAIGA	Galénique
M. Ahmed	MAIGA	Législation
Mme. Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
M. Aboubacar	SANGHO	Législation
M. Bourama	TRAORE	Législation
M. Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
M. Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
Mme. Aminata Tièba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
M. Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

➤ **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

M. Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie chimique
------------	---------	--------------------

M. Ababacar I.	MAIGA	Toxicologie
----------------	-------	-------------

MAITRES DE CONFERENCE/MAITRES DE RECHERCHE

M. Sékou	BAH	Pharmacologie
----------	-----	---------------

M. Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique
-------------------	---------	-------------------

2. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

M. Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
---------------------	-------	--------------------

M. Tidiane	DIALLO	Toxicologie
------------	--------	-------------

3. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

M. Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
--------------	-------	---------------

M. Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
---------	-------	----------------------

M. Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
----------------------	-----------	-------------------

M. Blaise	DACKOOU	Chimie analytique
-----------	---------	-------------------

Mme. Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
----------------	------	---------------

M. Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
------------	---------	----------------------

M. Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
------------------	-------	-------------

M. Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
---------------------------	--------	---------------

M. Madani	MARIKO	Chimie analytique
-----------	--------	-------------------

M. Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
----------------------	------	-------------------

M. Mahamadou	TANDIA	Chimie analytique
--------------	--------	-------------------

M. Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique
----------------	---------	-------------------

M. Hamadoun Abba TOURE Bromatologie

➤ **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

M. Cheick F. TRAORE Biologie/Entomologie

M. Mahamadou TRAORE Génétique

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

M. Mouctar DIALLO Biologie **Chef de DER**

M. Lassana DOUMBIA Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

M. Seydou Simbo DIAKITE Chimie organique

M. Modibo DIALLO Génétique

M. Abdoulaye KANTE Anatomie

M. Boureïma KELLY Physiologie médicale

M. Moussa KONE Chimie organique

M. Massiriba KONE Biologie entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

M. Cheick Oumar BAGAYOKO Informatique

M. Babou BAH Anatomie

M. Abdourahamane COULIBALY Anthropologie médicale

M. Souleymane COULIBALY Psychologie

M. Bouba DIARRA Bactériologie

M. Mamadou Lamine DIARRA Biologie végétale, Botanique

M. Modibo DIARRA Nutrition

M. Moussa I. DIARRA Biophysique

M. Babacar DIOP Chimie

M. Atimé DJIMDE Bromatologie

M. Yaya	KANE	Galénique
M. Boubacar	KANTE	Galénique
M. Aboubakary	MAIGA	Chimie organique
M. Massambou	SACKO	SCMP/SIM
M. Modibo	SANGARE	Anglais
M. Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
Mme. Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
M. Fana	TANGARA	Mathématiques
M. Abdel Kader	TRAORE	Pathologie médicale
M. Boubacar	ZIBEIROU	Physique

Dédicaces

Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux.

Il n'y a d'autre divinité qu'Allah, Seul sans associé, Il est le plus Grand dans toute sa Grandeur. Gloire et pureté à Allah, Maître de l'Univers. Seigneur, accorde-nous Ta miséricorde et guide nous sur le droit chemin. Que son salut et sa prière soient sur notre prophète Muhammad (paix et salut sur lui). Par sa Grace nous a permis de réaliser ce travail. Louange à ALLAH!

A la mémoire de Maman ; Fatoumata dite Bintou Kire

Meilleure mère au monde, tu restes ma meilleure amie. Je t'ai aimée et je te remets à Dieu. Tu as été au début et à la fin de toutes mes décisions. Tu as œuvré pour ma réussite. Depuis ton dernier souffle, jamais rien ne sera comme avant. Les mots ne pourront jamais exprimer tout ce que j'ai sur le cœur et ceux dont j'ignore. Il y a juste quelques mois, le destin est venu t'arracher à notre affection. Il ne passe une journée sans que je ne pense à toi, tes mots <<t'inquiète, tu vas y arriver, tu as ma bénédiction>> animent chaque instant de ma journée. Mais ta disparition a laissé un grand vide en moi. Maman repose en paix ! Je dédie ce travail en ta mémoire! Qu'Allah t'accueille dans son Paradis éternel, Ameen !

A mon père ; Alassane Wagué

Merci pour ton amour, Pour m'avoir soutenu tout au long de ces études. Tu dois être fier, merci d'avoir cru en moi. Vois en cette thèse ma plus grande gratitude. Qu'Allah t'accorde santé et longue vie !

A mon oncle « Papa » ; Almamy Kire

Tu m'as tout appris, tu es et resteras la personne la plus importante dans ma vie. Malgré mes caprices, mon entêtement; tu m'as supporté et tu t'es toujours inquiété de ma réussite. Certainement ce travail est aboutissement de ton aide, tes sacrifices, les conseils ainsi l'accompagnement moral. Merci de m'avoir inculqué ces valeurs d'intégrité et d'opiniâtreté.

Pour m'avoir soutenue tout au long de ce cursus, merci d'avoir cru en moi. Trouve en ce travail ma plus grande gratitude. Que le bon Dieu te donne longue vie pleine de bonheur ! Je t'aime très fort!

A ma tante ; Nènè dite Aïssata Diallo

Plus qu'une tante, tu as été une maman pour moi, Pour ton soutien pendant toutes mes études, notamment tes conseils d'une maman soucieuse.

Pour nos grandes discussions existentielles. Vois en ce travail ma plus grande gratitude. Qu'Allah vous procure longue vie et santé !

A ma grand-mère et épouse Hawa Kiré, merci pour tes prières et bénédictions.

Remerciements

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu. Et aussi à ceux dont j'aurai oublié de mentionner le nom, le stress qui accompagne ces moments me fait oublier de vous citer, mais sachez que vous avez marqué mon existence. Ce travail est aussi le vôtre.

Je tiens à remercier tout d'abord toute l'équipe de SEREFO-UCRC pour m'avoir aidé à réaliser ce travail.

Au professeur Souleymane Diallo

Nous avons été très touchés par la spontanéité avec laquelle vous nous avez acceptés comme thésard dans votre centre et de diriger ce travail. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée. Votre gentillesse, votre disponibilité, votre rigueur scientifique sont autant de qualités qui font de vous une référence dans le domaine de la formation et de la recherche. Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance. Que Dieu vous procure santé et une longue vie pour que nous puissions continuer à bénéficier de vos enseignements. Merci Professeur !

Au Dr Yeya dit Sadio Sarro

Cher Maître, nous avons été surpris par votre modestie, votre disponibilité et surtout vos qualités d'homme de science. Vous nous avez fait honneur en acceptant de codiriger ce travail. Nous vous remercions pour la formation et l'éducation que nous avons reçues de vous. Trouvez en cette thèse cher Maître, toute notre profonde reconnaissance.

A M. Kone Bourahima

Pour avoir été mon mentor, homme passionné par la recherche et la formation. Des fois vous m'étonnez ! Personne exceptionnelle, toujours prête à partager ses connaissances. Vous avez été tout pour moi. A un moment très difficile dans ma modeste vie, vous avez su comment m'aider à me surpasser. Je vous dis merci. Vous n'imaginez pas combien je vous admire. Ce travail est le vôtre, recevez ici toute ma reconnaissance !

Au Dr Dabitaou Djénéba et toute l'équipe Immuno-core ; Kone Bourahima, Mme Keita Nadiè Coulibaly.

Pour vos précieuses idées et l'analyse fine que vous avez apportées à cette thèse, vos conseils dans son élaboration. Je vous dis merci.

A Dr Kone Amadou et toute l'équipe de biologie moléculaire.

Pour votre disponibilité, vos encouragements et apports. Merci; ce travail vous appartient.

Aux Dr ; Diarra Bassirou, Sanogo Moumine et toute l'équipe de laboratoire BSL-3.

Vos conseils, votre soutien et votre disponibilité ont été très précieux dans l'élaboration de ce travail. Je vous dis merci.

Au Dr Almoustapha I. Maïga et toute l'équipe Résistance

Merci pour vos enseignements, votre accompagne sans faille.

A M. Kodio Ousmane, merci pour votre courtoisie, vos encouragements, vos conseils de sage.

Aux Dr; Dolo Omar, Togo Josué.

Pour vos conseils avisés. Pour avoir partagé votre expérience personnelle et vos compétences dans le domaine des tests rapides.

Aux Dr; Dembélé Mamadou, Fané Bintou, Somboro Amadou, Tolofoudié Mohamed, Marie Laure Keïta, Abdrahamane Diallo, Mahamadou Kone, Bouréïma Dégoga, Gagni Coulibaly, Aminatou Coulibaly, Fatim Diallo, Hawa Diarra, Mahamane Talphi Diakité merci pour votre sympathie et vos apports.

A toute l'équipe clinique, je dis merci pour votre collaboration.

A tantie Oumou Niaré

Merci pour les encouragements, votre sourire de maman nous rassure chaque matin.

A mes frères, sœurs et familles

Kiré Cheick Hamallah, Mme Keïta Badiallo Kire, Mme J.J. Aïssata Kire, votre soutien, votre sympathie ne m'ont pas fait défaut malgré la distance. Merci !

A M. Touré Makan, vous m'avez grandement aidé à avancer, merci !

Sékou, Ahmed, Mohamed, Issa, Mamadou, Badara, Oumou, Kodou, Faty, Anta, Mariam, Fatouma. Votre soutien n'a pas fait défaut tout long de ce cursus. Restons unis pour toujours !

Merci à toute ma famille; de Magnambougou, de Djélibougou, de Lafiabougou, de Dilly, de Nérékoro, de Baraouli.

A Mme Diallo Fatoumata Penda Kiré et famille

Vous avez été un espoir vivant durant ces années. Le plus beau c'est que j'avais la certitude qu'à tout moment si je me retrouvais dans le gouffre, c'est toujours avec un énorme plaisir que tu m'aiderais à rebondir. Recevez ici ma profonde reconnaissance. Merci pour votre soutien sans faille. Qu'Allah te le rende au centuple !

A Dr Kiré Almamy

Je vous dis merci pour tes conseils, ton soutien.

A Dr Yalcouye et famille, merci pour tout !

A mon groupe de travail « groupe Wagué »; Dr Konaté, Dr Guindo, Dr Sanogo, Cissé, Henda, Wonthy, Diaradjan, Mme Diarra Natalie, Fodé, Aïcha, Ami, Dieng, Assétou, Modibo, Sœur Koro, Kadiatou. Merci pour nos interminables discussions, très fructueuses. Ce travail vous appartient.

Au corps professoral de la faculté de Pharmacie ; merci pour vos enseignements.

A tous les enseignants de l'école fondamentale de Dilly, du lycée Ibrahima Ly de Bamako. Je dis merci pour vos enseignements de qualité.

A Dr Dembélé Cécile Maria et toute l'équipe de la pharmacie Zanga, Pour m'avoir formé dans le domaine de l'Officine, merci pour tout. Trouvez ici toute ma reconnaissance.

A Dr Dialh Cheick Omar et toute l'équipe de la pharmacie du 2^{ème} Pont,

Pour m'avoir formé dans le domaine de l'Officine, je dis merci pour votre accompagnement durant l'élaboration de ce travail.

A la promotion N'golo Diarra, la promotion Boulkassoum Haïdara.

A l'A.E.L.I.L.Y, merci pour les moments de joie et de convivialités.

A mes camarades et cadets; Abdourahamane Maïga, Arkiétou Maïga, Dorcas Dao, Ahmadou Youssouf Cissé, Hamidou Cissé, Mohamed A. Nantoumé, Mohamed Niamassoumou, Fanta Sanogo merci pour l'ambiance fraternelle de tous les jours au laboratoire.

Hommages aux membres du jury

A notre maître et président du jury ;

Professeur Samba DIOP

- **Enseignant chercheur en écologie humaine, anthropologie et éthique publique au DER de santé publique à la FMOS et à la FAPH,**
- **Professeur titulaire d'anthropologie médicale et éthique en santé,**
- **Maîtrise en science de la vie, de la terre et de la nature,**
- **PhD en écologie humaine, anthropologie et éthique publique/sociale,**
- **Personne ressource et membre des comités d'éthique de la FMOS/FAPH.**

Cher Maître ;

permettez-nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse.

Vos qualités d'homme de science, de praticien infatigable, font de vous un enseignant aimé et admiré de tous.

Veillez accepter cher Maître, le témoignage de notre sincère et profonde gratitude. Nous vous souhaitons santé et longue vie.

A notre maître et juge ;

Dr Almoustapha Issiaka Maïga

- **Pharmacien et Docteur en sciences virologique à l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Paris 6,**
- **Responsable de l'unité d'épidémiologie moléculaire de résistance du VIH aux ARV à SEREFO,**
- **Chef de service du laboratoire d'analyses biomédicales du CHU Gabriel Touré**
- **Vice-Président du comité scientifique national du VIH.**

Cher Maître ;

nous apprécions à sa juste valeur vos qualités humaines, votre courtoisie, votre sympathie qui témoignent votre grande disponibilité à l'endroit des étudiants.

Votre souci permanent de former les étudiants fait de vous un exemple cher maître.

Merci pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

A notre maître et juge ;

Dr Ibrahima Guindo

- **Pharmacien biologiste,**
- **Responsable de l'unité IST/VIH à l'INRSP,**
- **Maître assistant en Bactériologie-Virologie à la FAPH.**

Cher Maître ;

nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger à ce jury.

Cela dénote de tout l'intérêt que vous accordez à ce travail.

Vos remarques et suggestions ont beaucoup contribué à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Soyez en rassuré de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et codirecteur ;

Dr Yeya dit Sadio SARRO

- **Master en santé publique,**
- **Epidémiologiste au centre de recherche et de lutte contre la drépanocytose (CRLD),**
- **Senior chercheur au SEREFO/UCRC,**
- **Assistant en épidémiologie à la FMOS.**

Cher Maître ;

nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais aussi, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de codiriger cette thèse.

Veillez accepter cher Maître, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre maître et directeur ;

Pr Souleymane Diallo

- **Professeur honoraire de pneumologie à la FMOS,**
- **Président de la société malienne de pneumologie (SOMAP),**
- **Président de l'association pour la formation continue en allergologie (ANAFORCAL),**
- **Ancien chef du service de pneumo-physiologie du CHU du Point-G,**
- **Colonel major de l'armée malienne à la retraite,**
- **Directeur des laboratoires SEREFO/UCRC,**
- **Chevalier de l'Ordre national du Mali.**

Cher Maître ;

nous n'oublierons jamais la spontanéité avec laquelle vous nous avez accueillis dans votre structure de recherche. Votre humilité, votre simplicité et votre humanisme font de vous un homme respectueux, respectable.

Votre rigueur, votre persévérance et votre amour du travail bien fait seront des éléments qui éclaireront certainement notre carrière. Encore merci pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Qu'Allah vous donne une longue vie et une excellente santé afin que nous puissions continuer à bénéficier de votre enseignement !

Tables des matières

.....	i
Dédicaces	i
Remerciements.....	iii
Tables des matières	xiii
1. Introduction.....	1
2. Objectifs.....	3
2.1. Objectif général.....	3
2.2. Objectifs spécifiques	3
3. Généralités	4
3.1. Historique et Etat actuel de l’épidémie	4
3.2. Virus de l’immunodéficience humaine (VIH)	7
3.2.1. Description.....	7
3.2.2. Classification.....	7
3.2.3. Diversité génétique :	9
3.2.4. Structure morphologique.....	10
3.2.5. Génome	11
3.2.6. Cycle de réplication	12
3.2.7. Modes de transmission :.....	17
3.2.8. Les phases de l’infection et apparition des marqueurs immuno-virologiques	17
3.3. Méthodes de diagnostic de l’infection à VIH	20
3.3.1. Diagnostic direct	20
3.3.2. Diagnostic indirect : le dépistage	20
3.4. La prise en charge	23
3.4.1. Traitement	23
4. Méthodologie	28
4.1. Cadre de l’étude	28
4.2. Présentation du lieu d’étude.....	28
4.2.1. Création.....	28
4.2.2. Objectifs et missions	28
4.3. Infrastructures et équipements	28

4.4.	Type et période d’étude.....	30
4.5.	Population d’étude	30
4.6.	Critères d’inclusion.....	30
4.7.	Critères de non inclusion.....	30
4.8.	Analyse des données	30
4.9.	Algorithme de diagnostic au laboratoire.....	31
4.9.1.	La stratégie utilisée	31
4.10.	Dépistage du VIH.....	32
4.11.	Définitions.....	33
4.11.1.	La sensibilité	33
4.11.2.	La spécificité	33
4.11.3.	La valeur prédictive de test positif	33
4.11.4.	La valeur prédictive de test négatif	33
4.11.5.	Efficacité diagnostique.....	33
4.11.6.	Index Kappa	34
4.12.	Tests évalués	35
4.13.	Considérations éthiques	36
5.	Résultats.....	36
5.1.	La fréquence du VIH.....	39
5.2.	Analyse des données sociodémographiques	39
5.2.1.	Répartition des patients selon le sexe.....	39
5.2.2.	Répartition des patients selon la tranche d’âge	40
5.2.3.	Répartition des patients selon le statut professionnel.....	41
5.3.	Répartition des échantillons selon le résultat des différentes versions du test Determine™ HIV-1/2	41
5.3.1.	Performance de toutes les versions du test Determine™ HIV-1/2	44
5.4.	Performance des tests rapides évalués	45
6.	Commentaires et discussion.....	46
6.1.	La fréquence du VIH.....	46
6.2.	Analyse des données sociodémographiques	46
6.3.	Paramètres d’appréciation des tests évalués	47

Performance du Test Rapide d’Orientation Diagnostique de l’infection à VIH : Expérience du laboratoire du Centre de Recherche et Formation sur le VIH et la Tuberculose (SEREFO) du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) à Bamako

6.3.1. Tests Determine™ HIV-1/2	47
6.3.2. ELISA et Western Blot	48
6.4. Les limites de l’étude	48
7. Conclusion et recommandations	49
7.1. Conclusion	49
7.2. Recommandations	49
8. Références bibliographiques	50
9. Annexes.....	58

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence du VIH chez les adultes (15-49 ans), 2017 par région de L'OMS (28).....	5
Figure 2 : L'état actuel des données de la stratégie 90-90-90 dans le monde, 2016 (4).....	6
Figure 3 : Origines des virus humains du sida. Des exemples connus de transmissions entre espèces, ainsi que les virus résultants, sont mis en évidence en rouge (35).	8
Figure 4 : La répartition géographique du VIH (24).....	10
Figure 5 : Structure de la particule virale (VIH-1) (64).....	11
Figure 6 : L'organisation du génome et fonction des gènes du provirus (65).	12
Figure 7 : Les étapes du cycle répliatif du VIH (67).....	16
Figure 8 : Les stades de l'infection et marqueurs immunologiques (21).	19
Figure 9 : Evolution et caractéristiques de générations des tests de dépistage (9).	22
Figure 10 : Structures du Maraviroc et de l'Enfuvirtide (80,83).	25
Figure 11 : Structure de la Zidovudine (AZT ou ZDV) (84).	26
Figure 12 : Stratégie de dépistage utilisée au laboratoire SEREFO-UCRC.	32
Figure 13 : Schéma analytique de la conduite de l'étude.	38
Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe	39
Figure 15 : Répartition des patients de l'étude selon la tranche d'âge	40

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Récapitulatif des tests de diagnostic rapide du HIV.	35
Tableau II : Fréquence du VIH dans la population d'étude	39
Tableau III : Répartition des patients selon la profession	41
Tableau IV : Résultat du test Determine™ HIV-1/2 et du test Genscreen™	41
Tableau V : Résultat du test Determine™ compare au test Genscreen™	42
Tableau VI : Résultat du test Alere Determine™ HIV-1/2 et du test Genscreen™	42
Tableau VII : Résultat du test Alere Determine™ HIV-1/2 comparé au test Genscreen™	43
Tableau VIII : Résultat du test Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo et du test Genscreen™	43
Tableau IX : Résultat du test Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo comparé au test Genscreen™	44
Tableau X : Performance des tests Determine™ HIV-1/2 comparées au test Genscreen™	44
Tableau XI : Performance diagnostique des versions du test Determine™ utilisées dans le laboratoire durant la période d'étude.	45

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : acide désoxyribonucléique
- ADNc** : acide désoxyribonucléique complémentaire
- AIDS** : Acquired Immune Deficiency Syndrome
- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- ARN Pol II** : acide ribonucléique polymérase II
- ARN** : acide ribonucléique
- ARV** : antirétroviral
- CA** : capsid
- CCR5** : récepteur à C-C chémokine de type 5
- CD** : Cluster of Differentiation (anglais)
- CDC** : Centers for Disease Control and Prevention (anglais)
- CHU** : centre hospitalo-universitaire
- CRF** : Circulating Recombinant Forms (anglais)
- CSLS** : comité sectoriel de lutte contre le VIH et le sida
- CXCR** : récepteur C-X-C chemokine de type 4
- EDSM-V** : enquête démographique et de santé au Mali 5eme édition
- ELISA** : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (anglais)
- Env** : Enveloppe (anglais)
- FDA** : Food and Drug Administration (anglais)
- Gag** : Group Specific Antigen (anglais)
- Gp** : glycoprotéine
- GTPase** : enzyme spécifique de guanosine triphosphate
- HLA-DR** : Human Leukocyte Antigen (anglais)
- HMG-I/Y** : High Mobility Group Protein I/Y (anglais)
- HTLV-III** : Human T-cell leukemia Virus (anglais)
- IC** : intervalle de confiance

ICAM : Inter Cellular Adhesion Molecule (anglais)
ICAM-1 : Inter Cellular Adhesion Molecule 1 (anglais)
ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses (anglais)
INI : inhibiteur d'intégrase
INNTI : inhibiteur non-nucléotidique de la transcriptase inverse
INRSP : institut national de la recherche en santé publique
INTI : inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse
IP : inhibiteur de la protéase
ISBS : Integrated STI Behaviors Surveillance (anglais)
IST : infections sexuellement transmissibles
KB : kilobase
LTR : Long Terminal Repeat (anglais)
MA : matrice
MSHP : Ministère de la Santé et de l'Hygiène publique
NC : nucléocapside
Nef : Negative Factor (anglais)
NER-PCR : New England Regional Primate Research Center (anglais)
NFAT : Nuclear Factor of Activated T-cells (anglais)
NF-KB : Nuclear factor kappa B (anglais)
NTF2 : Nuclear Transport Factor 2 (anglais)
OMS : organisation mondiale de la santé
ONUSIDA : programme des nations-unies pour le VIH/sida
P24 : protéine de la capsid virale de poids moléculaire 24
PCR : Polymerase Chain Reaction (anglais)
Pol : Polymerase (anglais)
PR : protéase
RAN : Ras-related Nuclear protein (anglais)

RDC : République démocratique du Congo

Ref-1 : Redox factor 1 (anglais)

Rev : Regulator of Viral Gene Expression (anglais)

RT : Reverse Transcriptase (anglais)

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (anglais)

SDS-PAGE : Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (anglais)

Se : sensibilité

SEREFO/CEREFO : centre de recherche et de formation sur VIH/sida et la tuberculose

Sp : spécificité

SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise

SIVcpz : Simian Immunodeficiency Virus chimpanzé (anglais)

SIVgor : Simian Immunodeficiency Virus gorilla (anglais)

Tat : Transactivator of transcription (anglais)

TI : transcriptase inverse

TM : transmembranaire

TROD : test rapide d'orientation diagnostique

TSG-101 : Tumor Susceptibility Gene 101 (anglais)

UCRC : University Clinical Research Center (anglais)

URF : Unique Recombinant Forms (anglais)

Vif : Viral infectivity factor (anglais)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VIS : virus de l'immunodéficience simienne

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

Vpr : Viral protein R (anglais)

Vpu : Viral protein U (anglais)

WB : Western Blot (anglais)

WHO : World Health Organization (anglais)

1. Introduction

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus qui a été isolé pour la première fois dans les années 1980 (1); c'est l'agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) qui se manifeste par une forte immunodépression favorisant des infections opportunistes chez l'homme. Le VIH/sida constitue de nos jours un problème majeur de santé publique dans le monde.

Le programme commun des nations unies sur le VIH/sida (ONUSIDA) estimait en 2017 à 36,7 millions [30,8 millions-42,9 millions] le nombre de personnes vivant avec le VIH (PvVIH) dans le monde. Parmi les PvVIH, 20,9 millions [18,4 millions-21,7 millions] soit seulement 53% [39-65%] avaient accès au traitement antirétroviral (ARV). On note depuis 2010 une diminution de 11% du nombre de nouvelles infections chez les adultes en 2016.

La région de l'Afrique de l'ouest et du centre est l'une des zones les plus touchées par la pandémie du VIH/sida avec 6,1 millions [4,9 millions-7,6 millions] de PvVIH (2).

Le Mali, situé au cœur de l'Afrique occidentale n'est pas épargné par ce fléau; selon la cinquième enquête démographique et de santé (EDSM-V) réalisée en 2012, la prévalence de l'infection était de 1,1% (3).

Il est à noter que les mesures de prévention sont efficaces. Cependant, connaître son statut sérologique constitue la première étape pour l'atteinte des cibles 90-90-90 à l'horizon 2020 fixés par l'ONUSIDA en 2014. L'objectif 90-90-90 signifie que :

- 90% des personnes infectées devront connaître leur statut,
- 90% des personnes séropositives devront avoir accès au traitement antirétroviral,
- 90% des personnes sous traitement antirétroviral (ARV) devront avoir leur charge virale durablement supprimée (4).

Le diagnostic sérologique de l'infection par le VIH au Mali et dans la plupart des pays à ressources limitées repose sur un algorithme utilisant des tests de dépistage rapide. Ces tests fonctionnent selon le principe de l'immunochromatographie ou de l'immunofiltration (5,6).

Cependant, la stratégie classique de diagnostic dans les pays développés associe généralement un test de dépistage des anticorps spécifiques suivi d'un test de confirmation (Western Blot) du résultat positif au premier test (7).

Cette stratégie est difficile à appliquer dans les pays à ressources limitées car elle nécessite un personnel bien formé, des équipements de laboratoire sophistiqués, du temps et un coût élevé. L'amélioration du dispositif et la facilitation de l'accès au dépistage deviennent ainsi des enjeux majeurs de santé publique. Des stratégies alternatives de dépistage ont été développées basées sur la prévalence locale et faisant intervenir des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). Pour apporter une solution à ce problème, les tests rapides ont connu une amélioration croissante en termes de sensibilité et de spécificité comparativement aux tests ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) de dernière génération (8,9). Au vu de leurs caractéristiques pratiques ; simples, utilisables par les praticiens non médicaux et leur coût relativement abordable, l'organisation mondiale de la santé (OMS) recommande leur utilisation dans les pays en développement; sévèrement touchés par ce fléau (10).

Cependant, la diversité génétique du VIH et l'émergence des formes recombinantes posent un sérieux problème au niveau diagnostic. L'intérêt grandissant porté aux TROD révèle souvent un certain nombre de problèmes quant à la distinction des sous-types viraux, au dépistage chez le nouveau-né de mère séropositive ou le diagnostic au moment de la séroconversion (11–13). Malgré l'amélioration de leur performance intrinsèque et la mise sur le marché mondial de plusieurs TROD, il est donc primordial pour chaque pays de mener des études sur ces tests rapides en vue de mettre en place un algorithme de diagnostic basé sur des tests valides et fiables.

Dans l'optique de contribuer au panel de tests de dépistage valides et fiables du VIH et ainsi promouvoir le dépistage le plus largement possible, nous avons décidé de mener cette étude qui vise à déterminer les performances des versions du test de dépistage rapide Determine™ HIV-1/2 par rapport aux tests ELISA (Genscreen™) et Western Blot (WB) dans le laboratoire du centre de recherche et de formation sur le VIH/sida et la tuberculose (SEREFO) du centre universitaire de recherche clinique (UCRC). La question centrale de l'étude est la suivante : << quelles sont, la sensibilité et la spécificité de chaque version du test Determine™ HIV-1/2 ? >>. Pour ce faire, nous nous proposons d'explorer les performances de cet outil sur un panel d'échantillons local et dans les conditions d'un laboratoire de recherche qui répond aux normes internationales.

2. Objectifs

2.1. Objectif général

Evaluer la performance du test Determine™ HIV-1/2 en termes de sensibilité et de spécificité dans les conditions de laboratoire de recherche.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la sensibilité et la spécificité du test Determine™ HIV-1/2 dans un environnement de laboratoire de recherche,
- Déterminer les valeurs prédictives positives et négatives du test Determine™ HIV-1/2 par rapport au test Genscreen™,
- Etablir un algorithme de diagnostic du VIH dans le cadre d'un laboratoire de recherche.

3. Généralités

3.1. Historique et état actuel de l'épidémie

En 1981, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) découvrit des cas de pneumonies causées par *pneumocystis jirovecii* associées à une forte immunodépression au sein des hommes ayant des rapports avec des hommes (HSH) et causée par un agent jusque-là inconnu du monde scientifique (14).

En 1983, l'équipe du Dr Luc Montagnier de l'institut Pasteur de Paris isola une particule virale à partir du ganglion d'un patient HSH (15).

En 1984, l'américain Dr Robert C. Gallo et son équipe découvrit un virus ayant les mêmes propriétés que le virus découvert en France. Des études génétiques démontrèrent qu'il s'agit des variantes d'un même virus et la particule virale prend le nom de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) par une décision du comité international de taxonomie virale (ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses) en 1986 (16,17).

Au Mali, le premier patient VIH a été diagnostiqué en 1985 à l'hôpital Gabriel Touré par l'équipe du Pr Guindo (18).

Cependant, il existe deux types de VIH : VIH-1 et VIH-2. Le VIH-2 a été découvert en 1986 au Sénégal en Afrique de l'ouest. Le VIH-2 possède un potentiel épidémique moindre et évolue plus lentement vers le stade sida comparativement au VIH-1 (19–25). Au même moment on voit apparaître les premiers outils de dépistage basé sur la détection des anticorps anti-VIH. En cette période, les connaissances sur la physiopathologie de l'infection par le virus étaient limitées. Des nouvelles techniques de détection du virus ont vu le jour et surtout l'amélioration des performances et de praticabilité des tests de dépistage rapide (26,27). Notre étude s'intéresse particulièrement à la performance d'un test rapide au Mali.

De nos jours, l'infection au VIH/sida constitue un problème majeur de santé publique; elle touche le monde entier et toutes les classes de la société de la même manière. En effet, l'ONUSIDA estimait en juin 2017 que l'infection par le VIH et le sida touchait 36,7 millions [30,8 millions -42,9 millions] de personnes dans le monde dont 17,8 millions [15,4 millions-20,3 millions] de femmes et d'enfants. Les décès liés au VIH/sida depuis le début de l'épidémie se chiffrent à 35 millions [28,9 millions-41,5 millions] de personnes. Les nouvelles infections s'élèvent à 1,8 million [1,6 million-2,1 millions] de personnes en 2016 (2).

Les données de l'OMS montrent que l'Afrique est le continent le plus touché par la pandémie du VIH/sida (28).

Prévalence du VIH chez les adultes âgés de 15 à 49 ans (%) par région de l'OMS, 2016

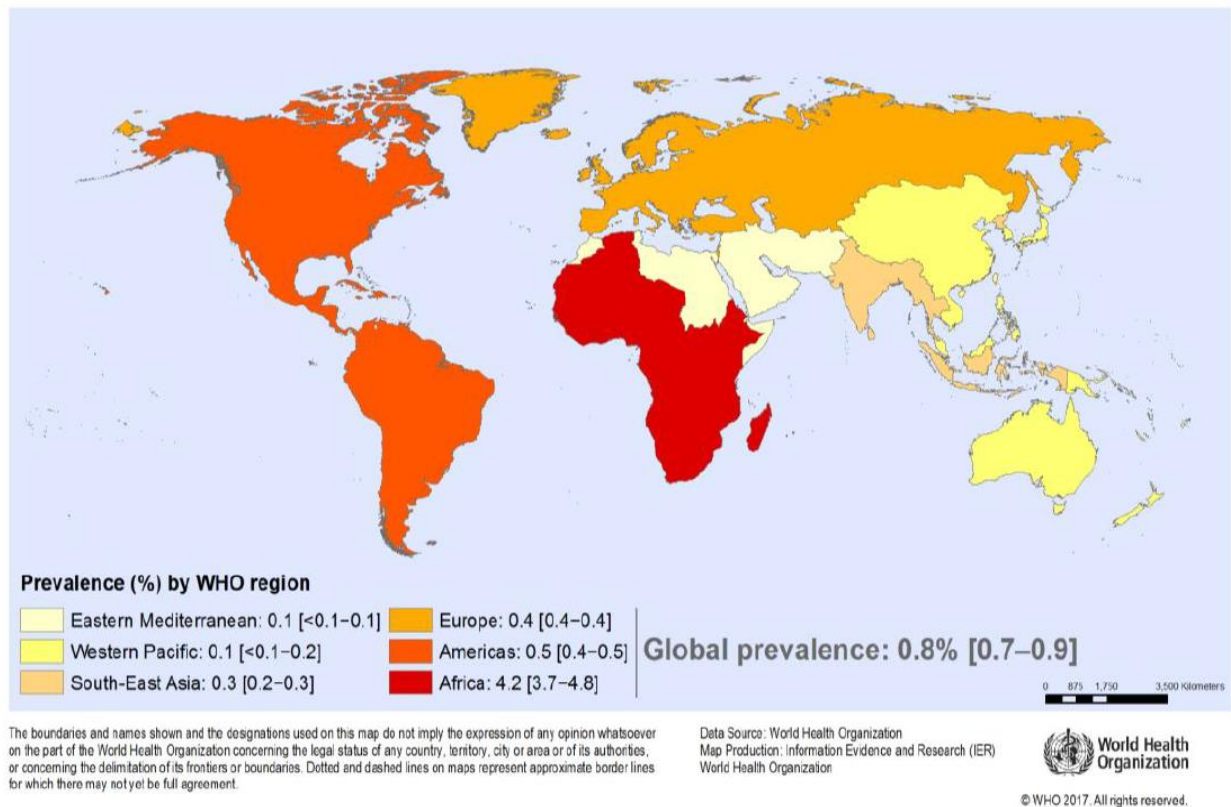


Figure 1 : Prévalence du VIH chez les adultes (15-49 ans), 2017 par région de l'OMS (28).

Cependant, le monde mène une lutte farouche contre ce fléau. La connaissance du mode de transmission et la physiopathologie de l'infection VIH ont permis de mettre en place des moyens de prévention et une prise en charge thérapeutique efficace. Pour ce faire l'ONUSIDA a émis en 2014 les objectifs 90-90-90 pour fin 2020 selon cette stratégie 90% de la population infectée doivent connaître leur statut VIH, 90% des sujets infectés connaissant leur statut doivent être mis sous traitement et enfin 90% des personnes sous thérapie doivent avoir leur charge virale supprimée durablement (4). Les chiffres démontrent un progrès important vers ces cibles :

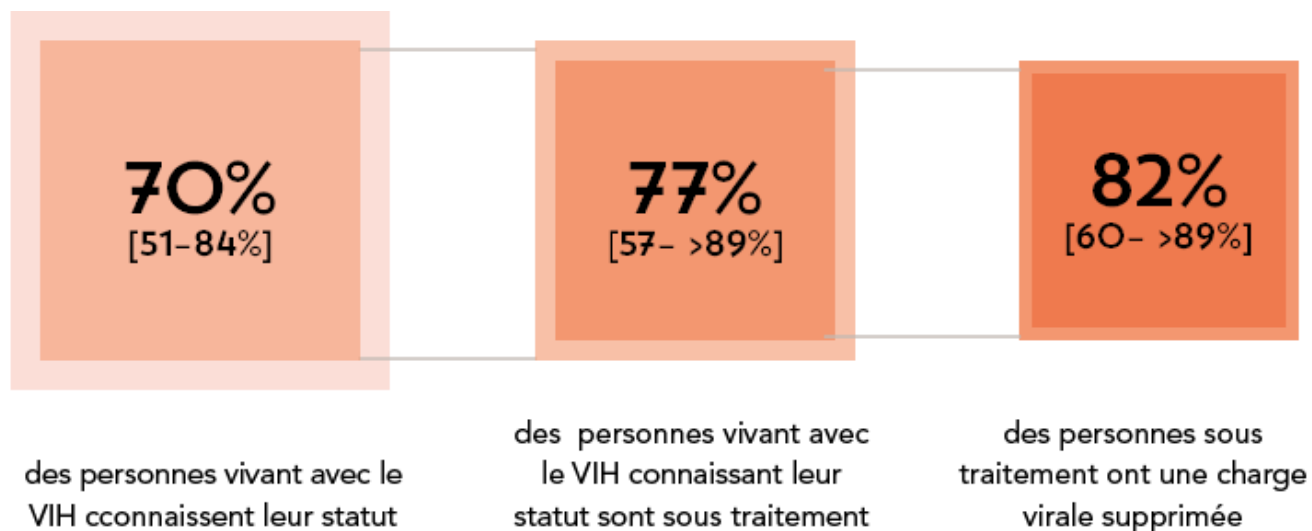


Figure 2 : L'état actuel des données de la stratégie 90-90-90 dans le monde, 2016 (4).

Il est primordial de mettre l'accent sur le dépistage précoce pour l'élimination de ce fléau qui constitue un fardeau sur les situations sociales et économiques de nos populations.

Situé au cœur de l'Afrique de l'ouest, le Mali n'est pas épargné par cette épidémie.

En effet la surveillance de l'infection à VIH est réalisée par un système composé de :

- La surveillance sentinelle auprès des femmes enceintes ;
- La surveillance intégrée sur la prévalence des IST/VIH et les comportements au sein des groupes à risque au Mali (ISBS) ;
- L'enquête démographique et de santé (EDS) auprès de la population générale.

D'après les données de l'EDS M-V réalisé en 2012, le taux de prévalence du VIH au niveau de la population générale s'élève à 1,1%. Selon le rapport de l'ONUSIDA au Mali en 2016, la prévalence chez les adultes de 15-49 ans est de 1,0% [0,8-1,2]. Le Mali est ainsi classé parmi les pays modérément touchés par la maladie (3,29).

3.2. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

3.2.1. Description

Le VIH est un parasite absolu, s'attaque aux cellules du système immunitaire de son hôte provoquant une forte immunodépression d'où son nom (virus de l'immunodéficience) par des mécanismes assez complexes. Les VIH (VIH-1 et VIH-2) appartiennent au genre des *Lentivirus* à la famille des *Retroviridae*, à la sous-famille des *Orthoretrovirinae* (17,30).

Leur génome est constitué de deux copies d'ARN simple brin de polarité positive d'environ 10 kilo bases (kb) est en effet transcrit en un ADN bicaténaire grâce à une enzyme virale et caractéristique de la famille : la transcriptase inverse (TI) ou (RT) pour Reverse Transcriptase (31,32).

3.2.2. Classification

Les VIH-1 et VIH-2, agents étiologiques du sida proviennent de multiples transmissions de *lentivirus* de singes appelés SIV (Simian Immunodeficiency Virus) à l'homme. Il est également important de noter qu'il fut découvert dans le centre de primatologie du New England Regional Primate Research Center (NER-PRC), le premier SIV chez un macaque rhésus (*Macaca mulatta*) aux Etats-Unis. On retrouve plusieurs espèces de ces rétrovirus chez de nombreuses espèces animales notamment les primates (32). Ils sont caractérisés par leur mode de répllication. Les SIVcpz et les SIVgor infectant respectivement les chimpanzés et les gorilles d'Afrique de l'ouest et du centre seraient à l'origine de la transmission du VIH-1. Le VIH-2 proviendrait des SIVmms infectant les mangabeys enfumés (*Cercocebus atys*). L'aire de répartition de ces singes et l'épicentre du VIH-2 viennent confirmer cette hypothèse (33,34).

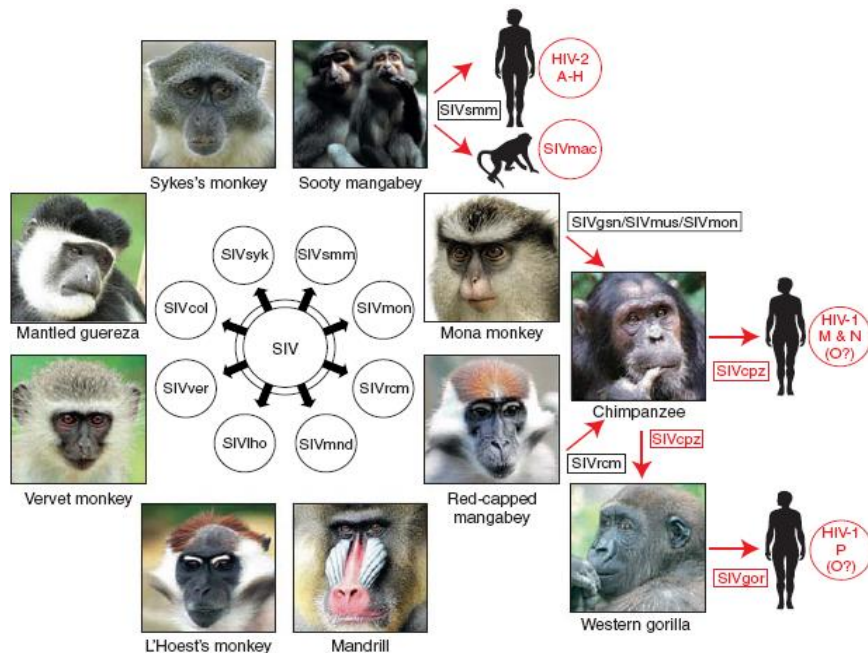


Figure 3 : Origines des virus humains du sida. Des exemples connus de transmissions entre espèces, ainsi que les virus résultants, sont mis en évidence en rouge (35).

✚ A ce jour le VIH-1 est composé de quatre groupes :

- Le groupe M << Major >> se subdivise en sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J et K) et des sous-sous-types pour les sous-types A (A1 à A4) et F en F1 et F2,
- Le groupe O << Outlier >>,
- Le groupe N pour << Non-M et Non-O >>,
- Et un autre groupe découvert récemment en 2009 au Cameroun nommé groupe P (36–39).

La pandémie actuelle de VIH/sida est causée par le VIH-1 groupe M. Ses nombreuses formes recombinantes circulantes (CRF) issues des individus co-infectés par plus de trois sous-types différents et des formes recombinantes uniques (URF) (40,41). Ce groupe occupe une place importante dans la répartition du VIH dans presque tous les continents et la majorité des sous-types présente en République démocratique du Congo (RDC); qui est sa présumée région d'origine. Le sous-type C est le plus prévalent dans le monde, près de 50% des infections en Afrique de l'est (Burundi et Ethiopie), et presque tous les patients infectés dans les pays de

l'Afrique australe (l'Afrique du Sud, le Zimbabwe, le Malawi, le Botswana, le Swaziland, le Mozambique) et en Océanie.

Les sous-types A (11%) et B (12%) sont prévalents en Amérique du nord, Europe, Australie. Les groupes O, N et P sont restreints au Cameroun et pays voisins. L'augmentation des cas de CRF est inquiétante, ils ont une prévalence élevée dans beaucoup de régions du monde (42–51).

✚ Le VIH-2 est particulièrement présent en Afrique de l'ouest.

Le VIH-2 infecte un à deux millions de personnes à travers le monde (52). Il est prédominant au Sénégal (Casamance) et Guinée-Bissau. Des cas sporadiques ont été signalés dans certains pays d'Europe (France, Portugal), en Inde, l'Amérique du nord et l'Amérique du sud ; le virus y serait arrivé par des liens commerciaux et la migration (25,53). On observe également dans ce groupe plusieurs sous-groupes; neuf (9) ont été découverts à ce jour, nommés de A à I. Cette dernière (sous-type I) issue d'une nouvelle transmission de virus simien à l'homme a été décrite dans la forêt du Tai qui se trouve en Côte d'Ivoire (54,55). Seuls les groupes A et B sont associés à l'épidémie de VIH-2 en Afrique de l'ouest (56–58).

Le sous-type A est le plus souvent retrouvé dans les infections dans plusieurs pays d'Afrique de l'ouest (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Gambie, Mali, Nigéria, Sénégal etc.). Actuellement un seul CRF a été décrit dans cette catégorie. Des infections chez l'homme des groupes C à H n'ont pas été documentées à ce jour (19,20,57,59).

3.2.3. Diversité génétique :

La variabilité génétique du VIH résulte d'un taux élevé de réplication virale associé à une faible fidélité de la transcriptase inverse favorisant un taux de mutations et de recombinaisons élevé. La variation au niveau du génome entre différents sous-types est 17% à 35% et elle est inférieure à 17% pour les souches d'un même sous-type. Cette diversité augmente au fur et à mesure de la découverte de nouvelles souches. Les virus recombinants inter sous-types issus de personnes co-infectées par des sous-types différents ou surinfectées. De nos jours, 96 CRF ont été identifiés à travers le monde dont un seul CRF (CRF01_AB) pour le VIH-2 (34,43,60).

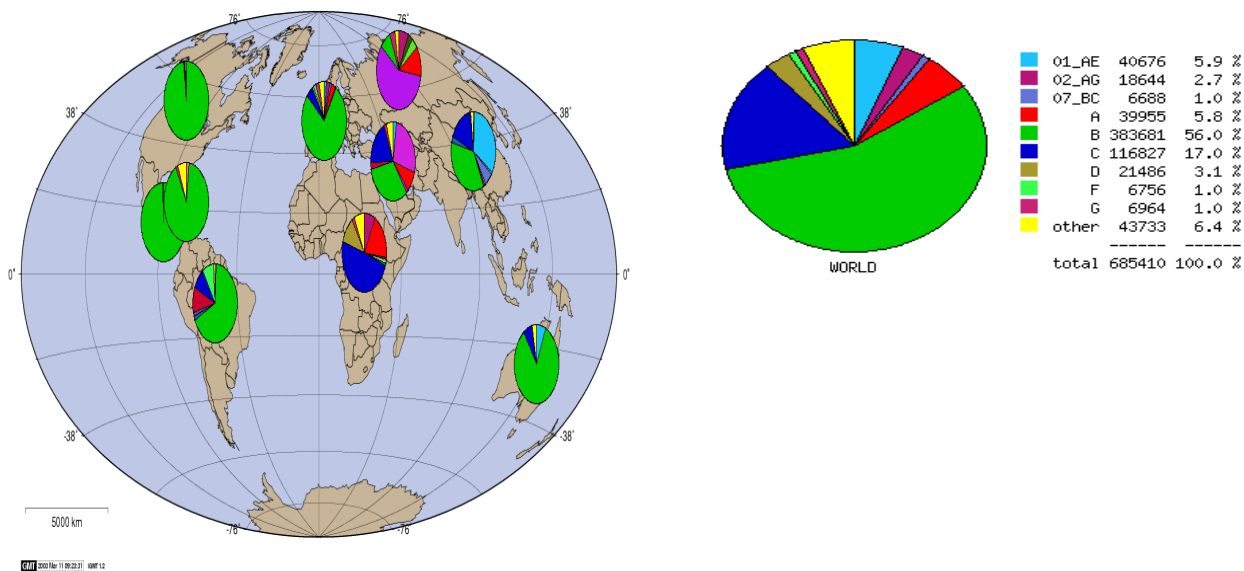


Figure 4 : La répartition géographique du VIH (24).

Cette diversité génétique pose un grand problème pour trouver un vaccin, l'émergence de certaines souches résistantes à certaine classe thérapeutique et surtout des difficultés au niveau diagnostique.

L'Afrique est le continent le plus riche en sous-types et surtout à l'Ouest de la RDC. C'est là qu'est partie la propagation du virus d'abord en Afrique et dans le monde. La distribution au niveau mondial des différents variants viraux dans le temps a beaucoup évolué d'après les recherches d'épidémiologie moléculaire (61).

3.2.4. Structure morphologique

Les deux virus présentent une même morphologie. En effet, la particule virale se présente sous forme sphérique avec un diamètre de 90 à 120 nm, possède une enveloppe membranaire composée d'une bicouche lipidique. Cette couche de lipides est issue de la cellule infectée et contient deux glycoprotéines : gp120 en surface et gp41 transmembranaire (TM) pour le VIH-1, gp105 et gp36 pour le VIH-2. Des molécules intervenant dans la présentation et d'adhésion cellulaire : ICAM-1 et HLA-DR y sont également incorporées. Elle est recouverte en sa partie interne par la matrice protéique (MA) notée p17 qui confère la structure sphérique au virus. La capsid virale également appelée nucléocapside (NC) constituée de protéines virales (p24), se

présente sous forme conique et protège le matériel génétique. Ce dernier comprend deux molécules d'ARN stabilisées par la nucléocapside. La transcriptase inverse (TI) ou la retro transcriptase (RT), l'intégrase (IT) et la protéase (PR) ont des fonctions enzymatiques essentielles et se trouvent dans la capsule ainsi que les protéines régulatrices ou accessoires qui confèrent un pouvoir infectieux au virus (62,63).

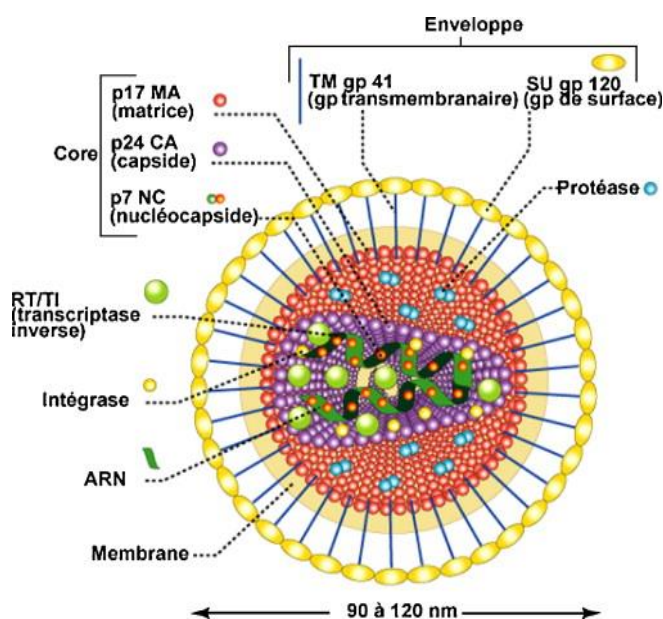


Figure 5 : Structure de la particule virale (VIH-1) (64).

3.2.5. Génome

Le génome de ces virus est constitué de deux copies identiques d'ARN monocaténaire de polarité positive. Ces rétrovirus sont caractérisés par l'enzyme qui permet la transcription de l'ARN en ADN bi caténaire par la transcriptase inverse ou rétro transcriptase.

Cet ARN d'une longueur d'environ 9200 nucléotides code pour deux classes de protéines : structurales et régulatrices.

Les gènes classiques de structure sont : Gag, Pol, et Env. Ceux-ci sont clivés à leur tour pour donner des protéines individuelles.

La matrice, la capside, nucléocapside et p6 proviennent du gène Gag.

Pol code pour l'intégrase, la protéase et la transcriptase inverse qui sont les enzymes nécessaires à la réplication.

L'expression du gène Env fournit la gp160 qui grâce aux protéases cellulaires donne naissance aux protéines d'enveloppe de la particule virale (gp41, gp120).

Les gènes accessoires ou de régulation ont un rôle essentiel dans le pouvoir infectieux de la particule virale; ce sont Ref, Tat, Nef, Vif, Vpr sont communs aux deux virus. Le Vpx est propre au VIH-1 et Vpu au VIH-2 (65).

Le génome est encadré dans ses extrémités par des régions non codantes (LTR pour Long Terminal Repeat) qui servent de sites stratégiques au virus. Elles jouent dans la transcriptase inverse, la régulation de la transcription des gènes viraux et l'intégration du matériel.

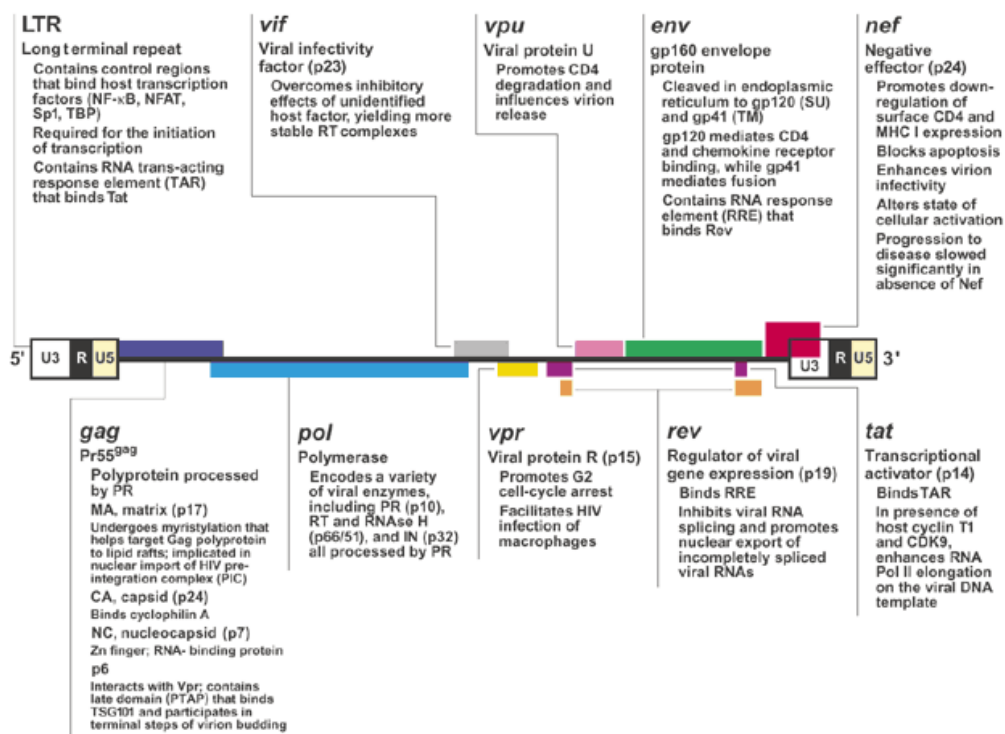


Figure 6 : L'organisation du génome et fonction des gènes du provirus (65).

3.2.6. Cycle de répllication

Les VIH-1 et VIH-2 sont des pathogènes intracellulaires obligatoires, de ce fait ils ont besoin de la machinerie cellulaire pour la synthèse de leurs protéines.

Ces virus appartiennent au genre *Lentivirus* de la famille *Retroviridae*. Cette famille présente une enzyme caractéristique de ce groupe appelée la transcriptase inverse qui convertit l'ARN viral en

ADN proviral. Des protéines sont nécessaires pour l'entrée et la réplication de la particule virale. L'entrée du VIH est médiée par la liaison de la glycoprotéine de l'enveloppe virale à la molécule CD4 d'où leur tropisme pour les cellules portant la molécule CD4 comme récepteur. Le CD4 seul n'est pas suffisant, des corécepteurs sont nécessaires pour la pénétration dans la cellule cible. Les corécepteurs de chémokine, CCR5 et CXCR4 sont indispensables à l'entrée du virus. Il faut noter que certaines personnes possédant un allèle particulier du corécepteur CCR5 résistent à l'infection par le VIH.

Les cellules possédant le récepteur CD4 sont les cibles préférentielles puisque le VIH infecte et se réplique plus efficacement dans ces cellules. Ce sont notamment les lymphocytes TCD4+, les macrophages et les cellules dendritiques.

Les différentes étapes de la réplication du VIH :

- **Attachement :**

Cette première étape met en jeu les protéines de surface du virus et les récepteurs sur cellules hôtes.

Les glycoprotéines de l'enveloppe du virus possèdent une affinité forte pour ses récepteurs correspondants sur les cellules cibles. Les gp120 et gp41 issues du clivage de la gp160 ainsi nommées en fonction de leur poids moléculaire. Ces deux protéines forment un complexe où la gp41 est transmembranaire et la gp120 se trouvant sur le versant extracellulaire. La glycoprotéine de surface possède une structure tridimensionnelle et présente une cavité qui permet d'accueillir le CD4 via un acide aminé nécessaire, le phénylalanine-43. Cette liaison permet le rapprochement du virus à la membrane cellulaire, et à la gp41 de se fixer sur son corécepteur spécifique (CCR5 ou CXCR4) (62,66).

- **Pénétration :**

La gp41 libère le peptide de fusion après s'être liée à son corécepteur. Ce peptide s'associe à la membrane cellulaire entraînant la fusion de celle-ci à l'enveloppe virale et libère la nucléocapside dans le cytoplasme de la cellule hôte.

- **Décapsulation et transcriptase inverse :**

La fusion et l'entrée du virus sont suivies par la décapsulation. Une fois dans le cytoplasme, la capsid virale se désagrège. Cette étape serait provoquée par la cyclophiline A qui assure la stabilité de la capsid virale et protège le génome du système immunitaire lors de l'entrée dans la cellule hôte. La protéine p24 n'est pas associée à la cyclophiline A.

L'ARN viral simple brin et les protéines sont libérés dans le cytoplasme et participent à la formation du complexe de réplication. Ce complexe comprend l'ARN viral, la protéine de matrice (MA), de nucléocapside (CA), la RT, l'intégrase (IN), la protéase (PR), Vpr, ARN de transfert lys 3 et des protéines d'origine cellulaire telles que le HMG-I/Y (High mobility group protein v). C'est à partir de ce complexe qu'a lieu la transcriptase inverse dans le cytoplasme. La décapsidation et la RT se font simultanément et non de façon séquentielle.

La RT vient bouleverser le dogme de la biologie moléculaire en transformant l'ARN viral en ADN proviral double brin et les protéines et l'ARN génomique du virus sont synthétisés à partir d'ARN messagers. Les protéines structurales libérées lors de la décapsidation interviennent dans cette transcription ce qui démontre que cette étape de la réplication n'est pas complètement élucidée. La TI fait des erreurs de réplication (car ne possédant d'activité exonucléase et comme conséquences à chaque réplication virale on découvre une quasi-espèce virale au sein d'un même patient. D'où la diversité génétique des VIH et constitue surtout le déterminant principal de résistance aux médicaments, la difficulté de trouver un vaccin etc.

Après la synthèse d'ADN double brin, le transport de ce dernier dans le noyau nécessite la formation du complexe de pré-intégration (PIC). Ceci comprend l'ADN proviral bicaténaire, l'IN, la MA, Vpr, la RT, les HMG(I)Y, les protéines de l'hôte et la participation du cytosquelette. Ils existent d'autres acteurs qui interviennent pour le transport nucléaire comme les importines a et b, la protéine Ran (Ras-related nuclear protein) ayant une activité guanosine tri phosphatase (GTPase) et le facteur de transport nucléaire 2 (NTF2).

- **Intégration et synthèse des protéines:**

Au niveau du noyau cellulaire, l'IN clive les extrémités de l'ADN viral pour y enlever deux nucléotides au bout 3' des brins, puis catalyse la réaction d'intégration dans le génome de la cellule hôte et le virus sera désigné sous le nom de provirus. L'intégration se fait à l'intérieur des gènes actifs (hot spots) et a tendance à éviter les centromères. Le provirus peut rester sous deux formes latent ou réplicatif.

La transcription débute à partir du promoteur localisé en 5' du LTR grâce à l'ARN polymérase II (ARN Pol II) et les interactions coordonnées de la protéine Tat ainsi que des facteurs de transcription NF kB et NFAT. Tat est essentiel au cycle de la réplication puisqu'elle assure

l'efficacité de la transcription virale. Des transcrits d'ARNm de diverses tailles seront produits ; l'ARN du génome ainsi que ceux correspondants aux protéines du virus.

La traduction du précurseur de Gag et Env (gp160) se fait au niveau des ribosomes associés au réticulum endoplasmique rugueux, son clivage se fait dans l'appareil de Golgi. Celle du précurseur Gag-Pol nécessite le décalage du cadre de lecture lors de la traduction du précurseur Gag.

- **Assemblage et bourgeonnement :**

La dernière étape du cycle est la production de nouvelles particules infectieuses. Les précurseurs Gag et Gag-Pol, en association avec les protéines accessoires (Vif, Vpr, Nef) et le génome nouvellement synthétisé, se regroupent au niveau de la membrane puis s'assemblent avec les protéines de l'enveloppe la gp120 et gp41. La protéase virale clive les polyprotéines gp et pol résultant en les protéines de structure (MA, CA, NC), conférant au virus sa structure finale et son pouvoir infectieux (67).

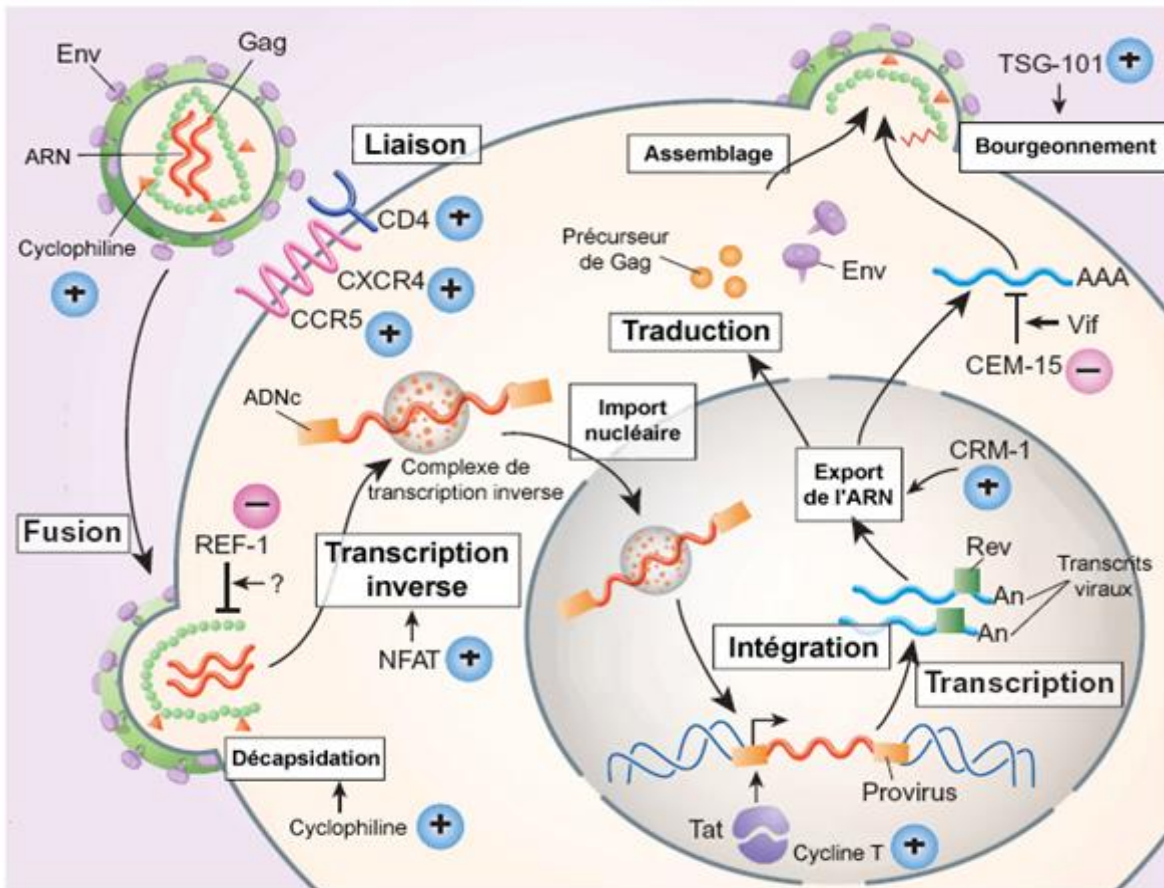


Figure 7 : Les étapes du cycle répliatif du VIH (67).

3.2.7. Modes de transmission :

Le VIH est transmissible d'une personne infectée à une autre par exposition directe à des fluides biologiques ou des objets contaminés. On retrouve le virus dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et dans le lait maternel. D'autres matières sont également considérées comme sources de contaminations à savoir la sueur ou la salive mais en raison de la faible quantité de virus dans ces matières ; le risque de transmission est négligeable voire nul.

Le premier mode de transmission est sexuel, plus fréquent mais il n'est pas le plus efficace (8 infections sur 10000 expositions chez le récepteur lors d'une relation vaginale et 138 infections sur 10000 chez le récepteur lors d'une relation anale).

La transmission par le sang est la plus efficace, spécifiquement lors d'une transfusion sanguine ou de greffe d'organes (9250 infections sur 10000 expositions).

Enfin, la transmission de la mère à l'enfant, aussi appelée transmission verticale, lors de la grossesse, l'accouchement ou encore l'allaitement du nouveau-né. Elle est également efficace soit 2260 infections sur 10000 expositions (68).

3.2.8. Les phases de l'infection et apparition des marqueurs immuno-virologiques

L'évolution de l'infection au VIH en dehors de tout traitement antirétroviral passe par plusieurs stades. La durée de chaque de phase varie, la progression vers le stade ultime de l'infection (sida) semble influencée par le type de virus (VIH-1 ou VIH-2) ou que l'infection s'installe sur un terrain favorable au virus.

La connaissance des marqueurs du virus fut établie longtemps ainsi leur cinétique d'apparition au cours de la maladie. Ceci a permis de caractériser des phases avec certains marqueurs précis.

L'infection peut être séparée en sept phases, dépendamment des marqueurs pouvant être détectés dans le plasma du patient.

Il y a d'abord une phase éclipse suite à l'infection où le virus ne peut être détecté par la méthode la plus sensible, qui est la PCR de l'ARN viral; c'est la fenêtre virologique. Elle est asymptomatique. L'ARN viral est détectable à partir du 10^{ème} jour suivant l'infection et marque le début de la phase 1, au cours de laquelle on observe quelques symptômes. Le nombre de copies d'ARN viral grimpe de manière exponentielle à partir de cette phase. Cette étape est très souvent associée à d'autres infections (32).

La phase 2 est marquée par la présence de l'antigène p24 et la phase 3 par la production d'anticorps dirigés contre le virus.

La phase 3 représente donc la séroconversion du patient. Une fois la phase 4 débutée, la virémie commence à décliner et un certain de protéines est détectable par immunobuvardage (technique de transfert des protéines séparées par électrophorèse), sans que celui-ci réponde aux critères de la Food and Drug Administration (FDA).

L'étape 5 constitue la fin de la phase aiguë de l'infection et la présence d'un patron spécifique pour les protéines virales, sauf pour la polyprotéine Pol (p31). Le début de la phase chronique de l'infection, la phase 6 représente une virémie stable et la présence de Pol (13).

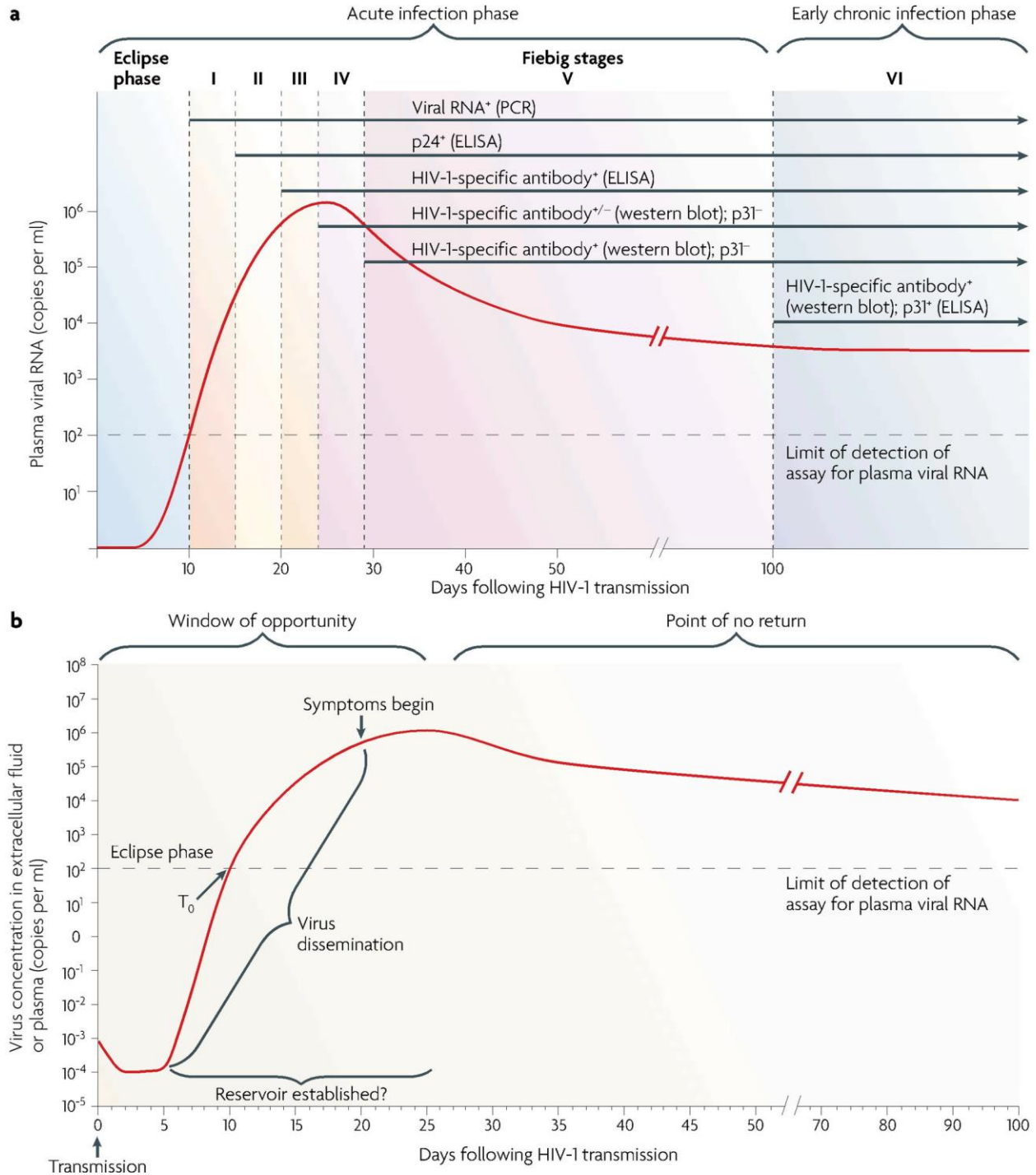


Figure 8 : Les stades de l'infection et marqueurs immunologiques (21).

3.3. Méthodes de diagnostic de l'infection à VIH

Le diagnostic est essentiellement biologique car les signes cliniques n'apparaissent que très tardivement.

Il consiste à mettre en évidence le virus à travers son matériel génétique ou à partir des réponses immunologiques signalant sa présence dans l'organisme.

De ce fait il existe deux méthodes de diagnostic du virus responsable du sida :

- le dépistage, fondé sur une méthode indirecte dite sérologique c'est-à-dire la détection des anticorps anti-VIH,
- la mise en évidence du virus par la méthode dite directe par l'isolement du virus ; l'extraction et l'amplification de l'ARN viral par RT-PCR ; la détection de l'antigène p24 ou encore par culture dans les lymphocytes (8,13).

3.3.1. Diagnostic direct

L'isolement du virus peut se faire à partir du sang, des ganglions dans des cellules hôtes ; cette technique est onéreuse et nécessite un personnel formé et dans un laboratoire équipé et qualifié de niveau 3 ou 4. Cette détection du virus est surtout indiquée chez le nouveau-né de mère séropositive (7,13). Cependant on trouve ce type de laboratoire dans quelques-uns de rares pays en Afrique.

La recherche de l'ADN proviral par PCR. La PCR ou ACP pour amplification en chaîne par polymérase est une technique d'amplification génique *in vitro*. C'est une technique révolutionnaire, découverte par Karry Mullis en 1983.

La RT-PCR utilise une technique qui associe une transcriptase inverse suivie d'une PCR.

3.3.2. Diagnostic indirect : le dépistage

Il s'agit de la détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 dirigés contre les protéines virales.

▪ Les tests ELISA

Ce sont des tests immunologiques permettant de mettre en évidence la présence d'anticorps et/ou de l'antigène dans un échantillon biologique. Cette méthode a connu un progrès considérable depuis sa découverte. Ils ont gagné en termes de sensibilité et de spécificité et surtout de praticabilité. Des tests ELISA automatisables sont disponibles avec des performances intrinsèques. Ils ont connu une évolution dans le temps, notamment après la découverte et isolement du VIH-2.

Leur performance évolue en fonction d'une part des connaissances sur la diversité génétique du VIH-1 et du VIH-2, et d'autre part le diagnostic de la primo-infection par détection de l'antigène p24. Ces outils ont connu très vite des améliorations fantastiques (9).

On distingue cinq générations :

- ELISA de première génération a vu le jour depuis 1985 et repose sur l'utilisation des lysats viraux comme antigènes,
- ELISA de deuxième génération : les protéines synthétiques ou recombinantes ont remplacé les lysats, ce qui a permis d'améliorer leur spécificité et leur sensibilité,
- ELISA de troisième génération : gagnent en spécificité et en sensibilité avec la détection élargie aux immunoglobulines de types IgM et IgG,
- La quatrième génération d'ELISA combine la détection simultanée d'anticorps anti-VIH et l'antigène p24 et ainsi l'amélioration de la performance pendant la période de séroconversion (8,69),
- La dernière génération à ce jour permet la discrimination entre les deux types de virus du VIH (9).

▪ **Les tests de dépistage rapide**

On peut retenir deux objectifs qu'en à la réalisation du test de dépistage :

Permettre au niveau individuel; la mise en œuvre précoce d'interventions thérapeutiques ou prophylactiques.

Au niveau collectif, limiter la propagation de l'épidémie par la responsabilisation de personnes infectées par le VIH pour espérer une modification de leurs comportements à risques.

Leur arrivée sur le marché a vraiment révolutionné les moyens de diagnostic disponibles. Très utilisés dans la plupart des pays en voie de développement, ces tests constituent donc des alternatives pour le dépistage à grande échelle.

La stratégie de dépistage recommandée par l'OMS pour les pays à prévalence faible (<5%) du VIH repose sur une série de trois tests de dépistage rapide (Annexe 5).

Dans le souci de réduire le nombre de tests, réduire les difficultés de conservation et améliorer la gestion des tests de dépistage du VIH utilisés en République du Mali, le Ministère en charge de la Santé et de l'Hygiène publique (MSHP) à travers la cellule de coordination du comité sectoriel de lutte contre le VIH et le sida (CSLS) en 2015 adopte l'algorithme ci-dessous pour tous les niveaux de dépistage de routine du VIH :

- Premier test à utiliser : Determine™ HIV,
- Deuxième test à utiliser en cas de positivité au premier : SD Bioline™ HIV,
- Troisième test à utiliser en cas de discordance entre les deux premiers tests : First Response™ HIV-1/2.

Ces tests reposent sur le principe de l'immunochromatographie ou de l'immunofiltration sur membrane (8).

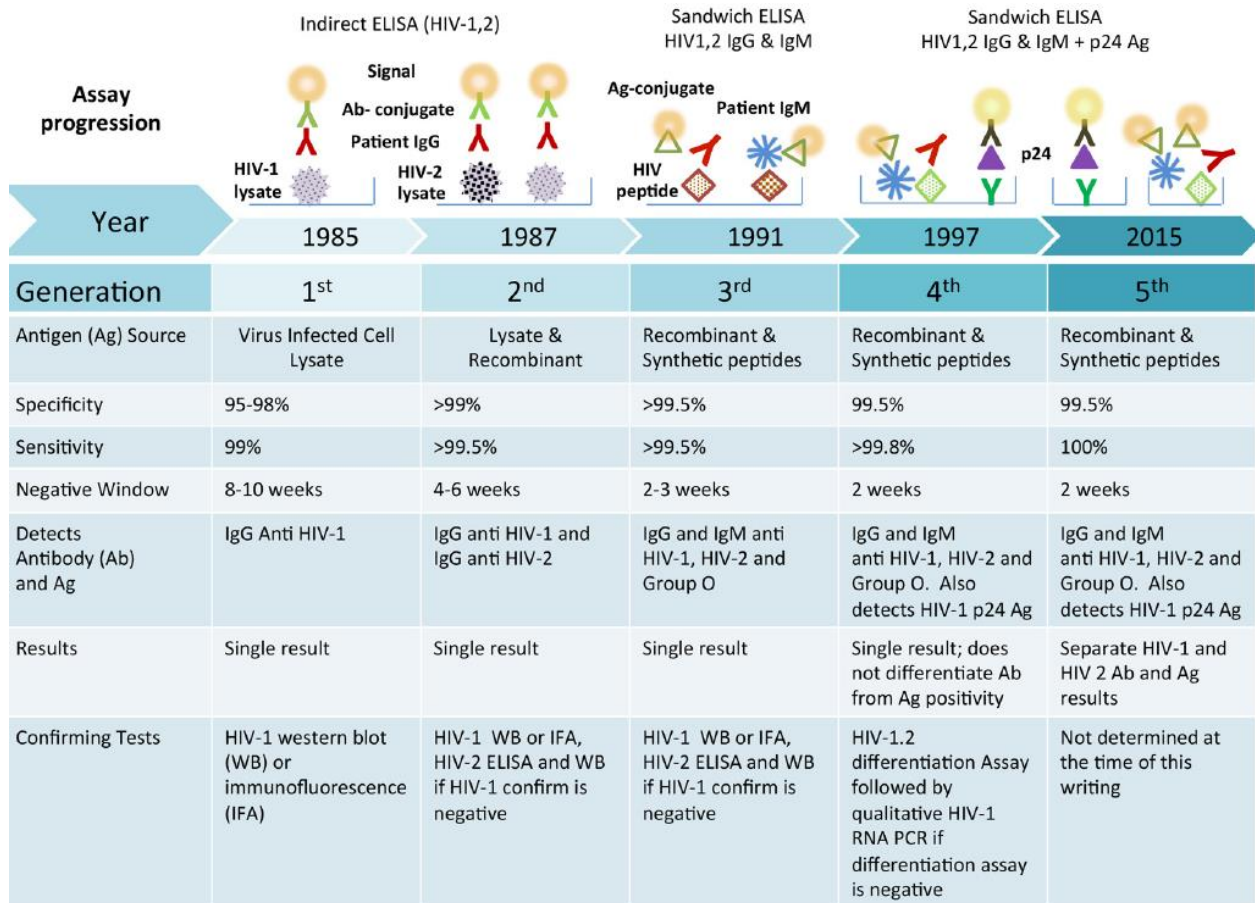


Figure 9 : Evolution et caractéristiques de générations des tests de dépistage (9).

▪ **Test de confirmation : le Western Blot**

Le Western Blot encore appelé l'immunotransfert est une technique employée pour analyser les protéines individuelles dans un mélange protéique.

Principe : ce mélange est soumis à une électrophorèse sur gel dans une matrice porteuse (SDS-PAGE) pour trier les protéines en fonction de leur poids moléculaire, puis transférées sur membrane de nitrocellulose, cette dernière est ensuite découpée en bande longues et étroites.

Dans un second temps, les sérums à traiter sont mis à incuber en présence des bandelettes de nitrocellulose; les anticorps présents se fixent en fonction de leur spécificité sur les protéines virales préalablement séparées : on révèle leur présence par addition d'une anti globuline humaine marquée par une enzyme, puis d'un substrat chromogène (13,70).

3.4. La prise en charge

Les personnes infectées par le VIH/sida sont très souvent confrontées à un double fardeau; en plus du poids de cette affection elles sont victimes d'une certaine stigmatisation dans la société. Ainsi leur prise en charge doit être globale.

De nos jours, d'importants moyens sont consacrés à la lutte contre cette épidémie mondiale ; de la recherche au traitement, à l'amélioration des conditions socio-économiques des patients affectés et infectés.

Toute personne dépistée séropositive doit bénéficier d'un traitement antirétroviral selon les dernières recommandations de l'OMS (71).

3.4.1. Traitement

But : L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le stade SIDA en restaurant le taux de lymphocytes normal et la charge virale indétectable pour :

- Restaurer les fonctions du système immunitaire,
- Minimiser le réservoir du virus,
- Diminuer l'activation et l'inflammation liée à la réplication,
- Supprimer la transmission,
- Augmenter l'espérance de vie des patients (72–74).

• Les médicaments antirétroviraux : ARV

La première molécule utilisée pour le traitement fut l'Azidothymidine ou Zidovudine (AZT) en 1987 (75).

En effet, il y a eu un développement très rapide de la thérapie antirétrovirale. Elle a pour cibles des étapes cruciales à la multiplication du virus d'où la découverte de molécules inhibitrices de la transcriptase inverse, de la protéase, de l'intégrase.

Pour une thérapie optimale et réduire la résistance aux molécules disponibles, le traitement a d'abord commencé avec une seule molécule (monothérapie), qui rapidement a évolué en une combinaison de deux antirétroviraux (bithérapie) et enfin une troisième molécule (trithérapie). Cette stratégie a permis de contrôler l'infection et ainsi aboutir aux objectifs du traitement.

Les médicaments disponibles actuellement inhibent le cycle viral à diverses étapes et sont séparés en 4 catégories : les inhibiteurs d'entrée, soit les inhibiteurs de fusion ou les antagonistes de CCR5 ou CXCR4; les inhibiteurs de la transcriptase inverse, constitués par les NRTIs (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors) et les NNRTIs (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors); les inhibiteurs d'intégrase (INI) et les inhibiteurs de la protéase (IP).

Les patients sous traitement doivent être observant et sont suivis régulièrement (76).

- **Classification**

Les molécules disponibles pour la plupart sont virostatiques et agissent au niveau de trois enzymes indispensables au cycle de réplication du virus. Ce sont la TI, l'IN et la Pr (77).

Ainsi les antirétroviraux sont classés sur la base de leur site d'action au cours du cycle réplcatif. A côté de ceci se trouvent des molécules qui bloquent l'entrée du virus dans la cellule-hôte (32).

On peut distinguer :

- **Inhibiteurs de fusion et d'entrée du virus**

Il existe plusieurs étapes et des mécanismes moléculaires assez complexes pour la particule virale d'entrer dans une cellule hôte.

- **Inhibiteurs de la liaison au récepteur CD4 :**

L'attachement du CD4-gp120 constitue la première étape pour l'entrée de la particule virale dans la cellule. Ce récepteur CD4 se trouvant sur les lymphocytes T, les cellules dendritiques et les macrophages qui sont des cellules-hôtes du VIH. Le développement d'inhibiteurs d'entrée n'a pas donné de résultats escomptés.

- **Inhibiteurs des récepteurs aux chémokines : CXCR4 et CCR5.**

Le récepteur CD4 seul n'est pas suffisant pour la pénétration du virus. Ces corécepteurs sont nécessaires pour provoquer la fusion des membranes pour compléter ce processus assez complexe. Leur action est nulle chez les patients ayant un tropisme CXCR4 d'où la nécessité de déterminer le tropisme du virus à travers son matériel génétique car la charge virale est très basse.

Ils possèdent une forte affinité et se fixent sur la partie transmembranaire du corécepteur CCR5, empêchant ainsi l'entrée du virus dans les cellules CD4+. Cependant il existe des risques car c'est la cellule hôte qui est visée pour empêcher le virus de l'infecter ; CCR5 intervient dans les mécanismes de réponse immune de plusieurs pathogènes. Son inactivation pourrait favoriser

certaines affections ; par exemple les patients déficitaires en récepteur CCR5 ont un risque plus élevée de développer une infection symptomatique par le virus West Nile (78,79).

Seul le Maraviroc a reçu une autorisation de mise sur marché (AMM) dans ce groupe.

Formule chimique : $C_{29}H_{41}F_2N_5O$ (80).

▫ **Inhibiteurs de la fusion VIH/membrane cellulaire :**

L'inhibition se fait par liaison à la gp41 et bloque sa fusion avec la particule virale.

L'Enfuvirtide a donné de bons résultats sur des patients en échec virologique avec réduction considérable de la charge virale (81,82).

Formule chimique : $C_{204}H_{301}N_{51}O_{64}$ (82,83).

Ces molécules suscitent un grand espoir pour prévenir l'infection à VIH.

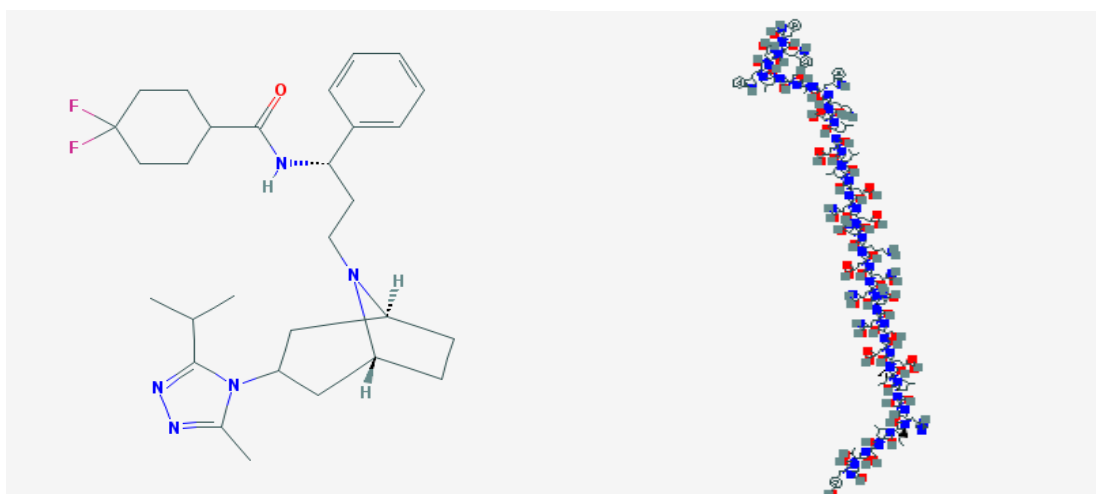


Figure 10 : Structures du Maraviroc et de l'Enfuvirtide (80,83).

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

TI est une enzyme essentielle, elle permet la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral à la réplication du VIH. Cette classe comprend :

▫ **Inhibiteurs nucléosidiques**

Ils ont constitué la première classe thérapeutique mise sur le marché et correspond à un moment clé de l'histoire du virus. Ce sont des analogues des nucléosides naturels. Ils nécessitent une phosphorylation dans le milieu intracellulaire pour être actifs et entrent en compétition avec les substrats naturels de la TI et bloquent l'activité de cette dernière.

La Zidovudine (AZT ou ZDV) est la première molécule utilisée dans ce groupe.

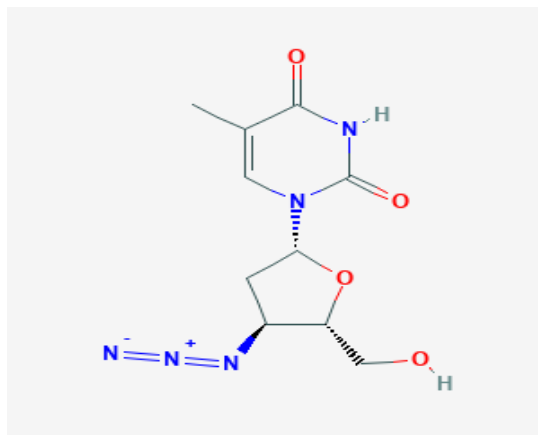


Figure 11 : Structure de la Zidovudine (AZT ou ZDV) (84).

▫ **Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse**

Ils possèdent le même mécanisme d'action que le précédent mais ici les analogues nucléotidiques sont déjà phosphorylés.

Le Ténofovir (TDF) est le premier analogue nucléotidique mis sur le marché pour le traitement de l'infection par le VIH.

Le ténofovir alafénamide fumarate (TAF) est une nouvelle formulation du Ténovofir qui possède des propriétés pharmacocinétiques avantageuses. L'administration à des doses faibles et une concentration intracellulaires élevée ont permis de réduire les effets secondaires et une meilleure efficacité de ce prodrogue du Ténovofir (85).

▫ **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**

Ils inhibent la TI du VIH-1 par liaison directe en perturbant le site catalytique de l'enzyme.

Ils n'ont pas besoin d'être phosphorylés pour jouer leur rôle. D'autre part, ces molécules sont inactives sur le VIH-2 (86,87). Ce sont des puissants et sélectifs inhibiteurs.

A la différence des INTs, les INNTs agissent de manière non compétitive et appartiennent une famille de composés chimiques très vaste différents les uns des autres. Une grande avancée a été constatée dans la prise en charge thérapeutique grâce à ces composés (88–90).

Les principales molécules sont : l'Efavirenz (EFV) et la Névirapine (NVP). Rilpivirine (RPV) et l'Etravirine (ETR) sont des molécules récentes.

✚ Inhibiteurs de protéase

Une fois leur synthèse terminée, les protéines virales doivent être regroupées pour former la particule virale ; les IP sont déjà actifs et agissent sur le mécanisme d'assemblage des protéines du futur virus avec comme conséquences la production des virions immatures incapables d'infecter une cellule. La trithérapie antirétrovirale voit le jour avec une association d'un IP et deux INTIs. Cette combinaison constitue la stratégie référence dans le traitement ARV.

Le Ritonavir (RTV), le Saquinavir (SQV) et le Darunavir (DRV) font partie des principales molécules (32).

✚ Inhibiteurs de l'intégrase

L'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire est une étape capitale pour le reste du processus de réplication. Les inhibiteurs d'intégrase constituent une nouvelle classe d'ARV dont l'action est le blocage du complexe de pré-intégrase composé de l'ADN du virus et l'intégrase. Ce sont des molécules puissantes et sélectives qui prennent en charge les virus résistants aux autres classes thérapeutiques (91,92).

L'Elvitégravir (EVG), le Raltégravir (RAL) et Dolutégravir (DTG) sont les principales molécules (32,93).

4. Méthodologie

4.1. Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée au laboratoire du centre de recherche et de formation sur le VIH/sida et la tuberculose (SEREFO) du centre universitaire de recherche clinique (UCRC).

4.2. Présentation du lieu d'étude

Il est une entité du centre international d'excellence en recherche (ICER), de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB). ICER est composé de plusieurs départements de recherche qui s'articulent autour des entités suivantes :

- Le MRTC (Malaria Research and Training Center) vaccin,
- Le MRTC entomologie,
- SEREFO-UCRC.

4.2.1. Création

Le programme SEREFO-UCRC, est une initiative de recherche biomédicale qui a débuté en 2003. Il s'agit d'une collaboration entre les instituts nationaux de la santé des Etats Unis d'Amérique (USA) (NIH-NIAID) et l'Université de Bamako, Mali. Il a été officiellement inauguré en mars 2006 par son Excellence Amadou Toumani Touré, président de la République du Mali.

Il est logé au sein de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) et de la Faculté de Pharmacie (FAPH).

4.2.2. Objectifs et missions

La mission du projet SEREFO-UCRC est de mener des activités de recherche pointue afin d'améliorer la santé de la communauté malienne et internationale avec comme objectifs de :

- Faciliter le développement d'un programme de recherche clinique coordonnée au Mali;
- Améliorer les programmes existants de recherche clinique et faciliter leur croissance ainsi que leur durabilité;
- Stimuler la recherche clinique en Afrique de l'ouest selon les normes et principes internationaux;
- Développer un excellent environnement de recherche qui facilitera les collaborations et attirera les meilleurs chercheurs du monde entier.

4.3. Infrastructures et équipements

Le centre est doté d'un volet laboratoire s'appuyant sur quatre principaux laboratoires et d'un volet clinique s'appuyant sur le centre d'essai clinique (UCRC), les services de pneumo-phtisiologie et de maladies infectieuses du centre hospitalier universitaire (CHU) du Point G, situé à Bamako.

▪ **Le laboratoire d'immunologie**

Le laboratoire d'immunologie est un laboratoire très bien équipé qui soutient des études complexes visant à mieux comprendre le système immunitaire de l'homme et la pathogénèse de la maladie.

Ce laboratoire dispose des équipements pour évaluer l'état du système immunitaire.

▪ **Laboratoire de tuberculose**

Le laboratoire de tuberculose est composé d'un laboratoire de mycobactériologie de niveau de sécurité 3 (BSL3) permettant de manipuler en toute sécurité les agents pathogènes.

▪ **Laboratoire de biologie moléculaire**

Equipé de plusieurs appareils de PCR (Thermocycleur) permettant de faire le typage des mycobactéries. Ce laboratoire effectue aussi le diagnostic de la MVE (maladie à virus Ebola) par la PCR en temps réel grâce à la SmartCyclerR de la compagnie Cepheid.

▪ **Laboratoire d'épidémiologie moléculaire du VIH**

La charge virale et le test génotypique de résistance du VIH aux antirétroviraux (ARV) sont effectués par l'unité d'épidémiologie moléculaire du VIH.

▪ **Collaboration sur le plan clinique**

Le centre travaille en collaboration avec le CHU du point G, l'association de recherche, de communication et d'accompagnement à domicile des personnes vivant avec le VIH et le sida (ARCAD/sida) et le centre d'écoute, de soins, d'animation et de conseil pour les personnes vivant avec le VIH (CESAC). Le programme SEREFO-UCRC travaille également avec les centres de santé de référence (CSRéf) des six communes du district de Bamako. Le programme ne fournit pas de soins de santé primaire. Cependant, les volontaires participants à nos études de recherche bénéficient gratuitement de tous les tests au cours de nos activités de recherche. Tous nos protocoles de recherche sont approuvés par les comités d'éthiques institutionnelles de la FMOS/FAPH et du NIH.

▪ **Le personnel**

L'équipe SEREFO-UCRC se compose de chercheurs (médecins, pharmaciens, biologistes et anthropologues) du Mali et des USA engagés pour l'amélioration des soins et l'avancement de la recherche biomédicale.

▪ **Formation**

En tant qu'élément de notre mission de conduire une recherche scientifique soutenue, le programme SEREFO-UCRC est engagé dans la formation des maliens dans les techniques de laboratoire et les méthodes cliniques de recherche afin de développer la capacité de recherche à l'USTTB au Mali (94).

4.4. Type et période d'étude

Nous avons réalisé une étude transversale rétrospective allant d'août 2004 à novembre 2017 au laboratoire de SEREFO-UCRC.

4.5. Population d'étude

La population cible était les personnes suspectes de VIH dans le district de Bamako et environnant.

La population source de cette enquête a concerné toutes les personnes de 18 ans et plus qui ont été référées à l'un des six CSRéf de Bamako, au service de pneumo-phtisiologie du CHU du Point G ou le CESAC de Bamako.

4.6. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude, les patients répondant aux critères suivants :

- Être âgé de 18 ans et plus,
- Consentir librement à participer à l'étude après counseling,
- Donner son accord pour conserver les échantillons et de les utiliser pour des futures recherches.

4.7. Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude les patients :

- Présentant une condition qui, selon l'opinion de l'investigateur exposerait le sujet à un risque,
- Dont le prélèvement sanguin n'a pas été possible à cause des veines inaccessibles

4.8. Analyse des données

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire rempli à travers les dossiers des malades.

Celles-ci ont été saisies à l'aide de Microsoft Excel et analysées sur Epi-Info version 7.2.

Les tests suivants ont été utilisés :

- Le test du **CHI 2** de **Fischer** a été utilisé pour la comparaison des fréquences,
- Le coefficient de Kappa a été calculé,
- Les résultats sont représentés sous forme de tableaux et de graphiques,
- La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative ainsi que leurs intervalles de confiance (IC) à **95%**, ont été calculées pour évaluer la performance des tests de dépistage.

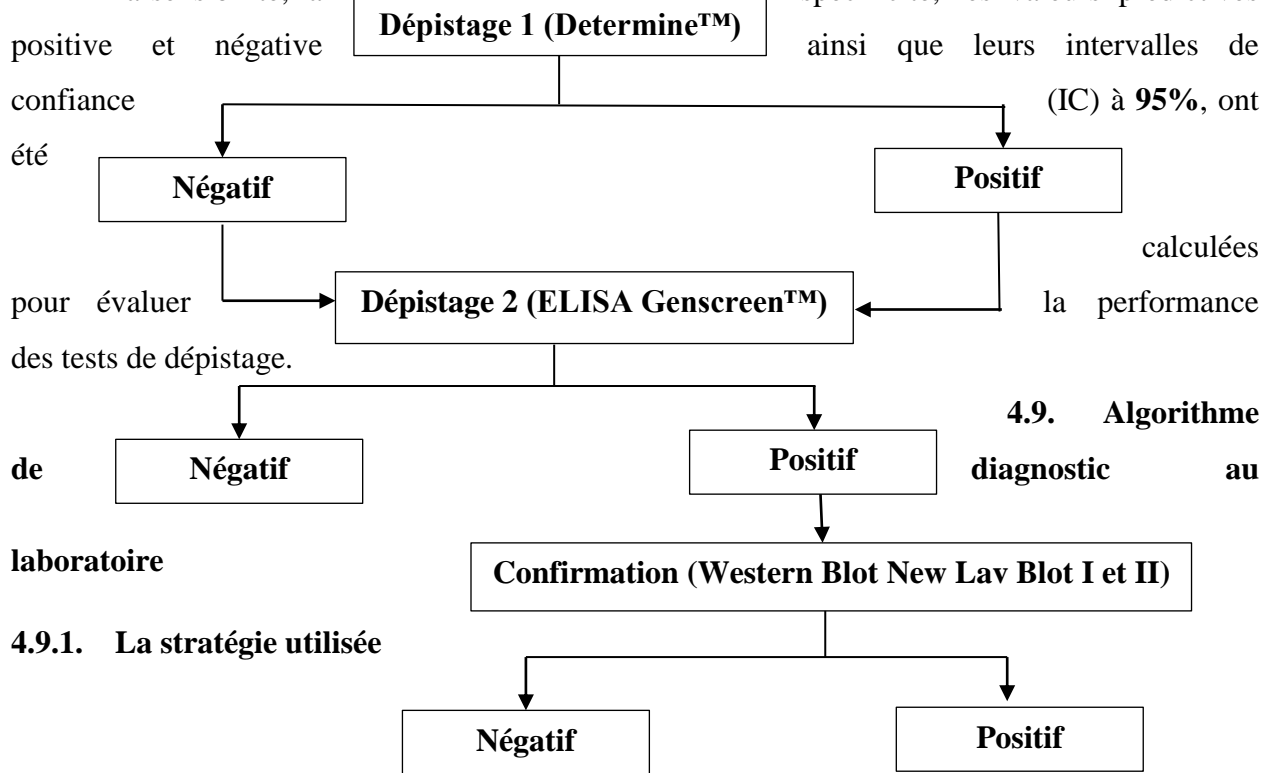


Figure 12 : Stratégie de dépistage utilisée au laboratoire SEREFO-UCRC.

4.10. Dépistage du VIH

✓ **Alere Determine™ HIV-1/2**

Pour le dépistage du VIH, tous les patients ont été examinés selon l'algorithme suivant (**figure 12**) :

D'abord par un test rapide Alere Determine™ (Alere Determine™ HIV-1/2, Abbott Laboratoires, Matsudo-Shi, Chiba, Japan).

Principe : Alere Determine™ HIV-1/2 est un test immunochromatographique pour la détection des anticorps anti-VIH-1 et VIH-2 dans le sérum ou le plasma humain. Selon la compagnie Abbot, sa sensibilité est de 100% et sa spécificité est de 99,89%.

✓ **ELISA (Genscreen™ Ultra Ag-Ab)**

• Ensuite, pour tous les patients et quel que soit le résultat du test par Alere Determine™, un test ELISA (Genscreen™, VIH-1/2, Bio-Rad Laboratories, Marnes – La Coquette, France) a été réalisé.

Principe : Genscreen™ Ultra Ag-Ac est un dosage immunoenzymatique basé sur le principe de la technique en sandwich pour la détection de l'antigène du VIH et les divers anticorps associés au VIH-1 et/ou VIH-2 virus dans le sérum ou le plasma humain. C'est un test affichant les meilleures performances au cours de la phase de séroconversion. Sa sensibilité et sa spécificité sont de 100% selon Biorad (95).

✓ **Western Blot (WB)**

• Enfin, tous les résultats positifs à l'ELISA ont été confirmés par le WB (New Lav Blot I and II, Bio-Rad Laboratories, Marnes – La Coquette, France).

Principe : Il s'agit d'une technique de transfert sur nitrocellulose, après migration électrophorétique en gel de polyacrylamide, de protéines d'un lysat viral VIH-1 ou VIH-2. Sur la bandelette de WB, différentes protéines constitutives du virus seront reconnues par des anticorps

spécifiques anti-VIH-1 ou anti-VIH-2. Elles forment des bandes situées en des endroits particuliers de la bandelette, révélées par une réaction immunoenzymatique. Le WB est réalisé le plus souvent sur sérum. Il est considéré comme la méthode de confirmation de référence (96).

4.11. Définitions

4.11.1. La sensibilité

La sensibilité (Se) est la probabilité qu'un test réalisé sur une personne soit positif sachant que la personne est malade. Elle correspond au nombre de personnes malades et positives au test (V_p = vrais positifs) parmi l'ensemble des personnes malades.

$$Se = [V_p / (V_p + F_n)] \times 100$$

4.11.2. La spécificité

La spécificité (Sp) est la probabilité qu'un test réalisé sur une personne soit négatif sachant que la personne n'est pas malade. Elle correspond donc au nombre de personnes non-malades et négatives au test (V_n = vrais négatifs) parmi l'ensemble des personnes non malades.

$$Sp = [V_n / (V_n + F_p)] \times 100$$

4.11.3. La valeur prédictive de test positif

La valeur prédictive positive (VPP) est la probabilité que le patient, dont le test est positif, soit effectivement malade. Elle correspond donc au nombre de personnes malades et positives au test (V_p) parmi l'ensemble des personnes positives au test.

$$VPP = [V_p / (V_p + F_p)] \times 100$$

4.11.4. La valeur prédictive de test négatif

La valeur prédictive négative (VPN) est la probabilité que le patient, dont le test est négatif, ne soit pas malade. Elle correspond donc au nombre de personnes non-malades et négatives au test (V_n) parmi l'ensemble des personnes négatives au test.

$$VPN = [V_n / (V_n + F_n)] \times 100$$

4.11.5. Efficacité diagnostique

L'efficacité diagnostique (E) est la proportion de résultats corrects dans l'ensemble des résultats du test. Les résultats corrects sont les personnes dont le diagnostic posé suite au test correspond à son statut ; il s'agit donc des vrais positifs et des vrais négatifs.

$$E = [(V_p + V_n) / n] \times 100 \text{ avec } n = V_p + V_n + F_p + F_n \text{ (97) avec } n : \text{ taille de l'échantillon.}$$

4.11.6. Index Kappa

Le Kappa de Cohen (K) est un coefficient qui permet de mesurer l'accord entre deux variables qualitatives ayant les mêmes modalités.

La comparaison des résultats d'une même méthode diagnostique interprétés par deux personnes différentes, ou par une même personne mais à des moments différents, est possible grâce à la détermination de la concordance entre les résultats. L'index Kappa permet de quantifier le niveau de cette concordance. Le barème d'interprétation du kappa est :

Accord	Index kappa
Excellent	$\geq 0,80$
Bon	$0,60 \leq k < 0,80$
Moyen	$0,40 \leq k < 0,60$
Médiocre	$0,20 \leq k < 0,40$
Mauvais	$0 \leq k < 0,20$
Exécrable	< 0

4.12. Tests évalués

Tableau I : Récapitulatif des tests de diagnostic rapide du HIV.

Tests de diagnostic rapide (compagnie)	Conditions de stockage (en °C)	Principe de réaction	Discrimination	Type d'échantillons	Volume (µL)	Types de VIH à détecter (anticorps)	Types d'antigènes	Apparition des résultats
Determine™ HIV-1/2	2-30	Immunochromatographie	Non	Sérum, Plasma, Sang total	50	VIH-1 et VIH-2	Antigènes recombinants et de peptide synthétique	Bande
Alere Determine™ HIV-1/2	2-30	Immunochromatographie	Non	Sérum, Plasma, Sang total	50	VIH-1 et VIH-2	VIH-1 gp41 et VIH -2 gp36, recombinants, Antigènes de surface peptides de synthèse	Bande
Alere Determine™ HIV-1/2 Ag/Ab Combo	2-30	Immunochromatographie	Non	Sérum, Plasma, Sang total	50	VIH-1 et VIH-2	VIH-1 gp41 et VIH -2 gp36, recombinants, Antigènes de surface peptides de synthèse, antigène p24	Bande

^aSang total ^bSérum ou Plasma

4.13. Considérations éthiques

Notre étude a eu l'approbation des comités d'éthique :

I/ le comité d'éthique de la FMOS/FAPH, Bamako au Mali sous le numéro 10/FMPOS,

II/ l'IRB (Internal Review Board) du NIH-NIAID aux Etats Unis d'Amérique sous le numéro 05-I-028.

Les volontaires désirant participer à l'étude ont tous signé un consentement éclairé de façon autonome avant leur inclusion.

Les participants avaient le choix de se retirer de l'étude s'ils le souhaitaient à n'importe quel moment sans que cela n'entraîne un inconvénient sur leur suivi et leur traitement par les médecins investigateurs.

En signant le consentement, ils acceptaient volontiers que leurs résultats et les échantillons soient utilisés pour d'autres recherches.

La confidentialité a été respectée par l'anonymat des échantillons et l'archivage des dossiers dans une armoire fermée à clé limitant l'accès au personnel autorisé.

5. Résultats

Notre enquête a concerné 1303 patients qui répondaient aux critères d'inclusion durant la période d'août 2004 à novembre 2017.

L'algorithme de dépistage du VIH dans notre laboratoire selon la figure 12 (test rapide, ELISA, WB) a été utilisé sur les échantillons. L'illustration de cet algorithme a été décrite dans la figure 13.

Nous avons testé 1303 échantillons par les tests Determine™ HIV-1/2 et Genscreen™ successivement. Nous avons obtenu 646 positifs et 657 échantillons négatifs en utilisant le test Determine™. Le test ELISA nous a donné 8 (1,22%) échantillons positifs qui étaient négatifs au Determine™ (résultats discordants) et 5 (0,77%) échantillons négatifs qui étaient positifs au Determine™ (résultats discordants). Ces résultats ont été confirmés par le WB.

Parmi les 649 échantillons positifs à l'ELISA ; 90,75% (589/649) des échantillons se sont révélés positifs au VIH-1, 2% (13/649) au VIH-2 et 6,47% (42/649) aux VIH-1 et 2. Par ailleurs, nous avons obtenu 5 résultats indéterminés au WB soit 0,77% (5/649). Le profil Determine™ de ces résultats indéterminés au WB était de trois échantillons positifs et de deux négatifs. En testant les

8 résultats discordants au test Determine™, nous trouvés 2 échantillons positifs au VIH-1, 1 VIH-2, 2 résultats indéterminés et 3 négatifs.

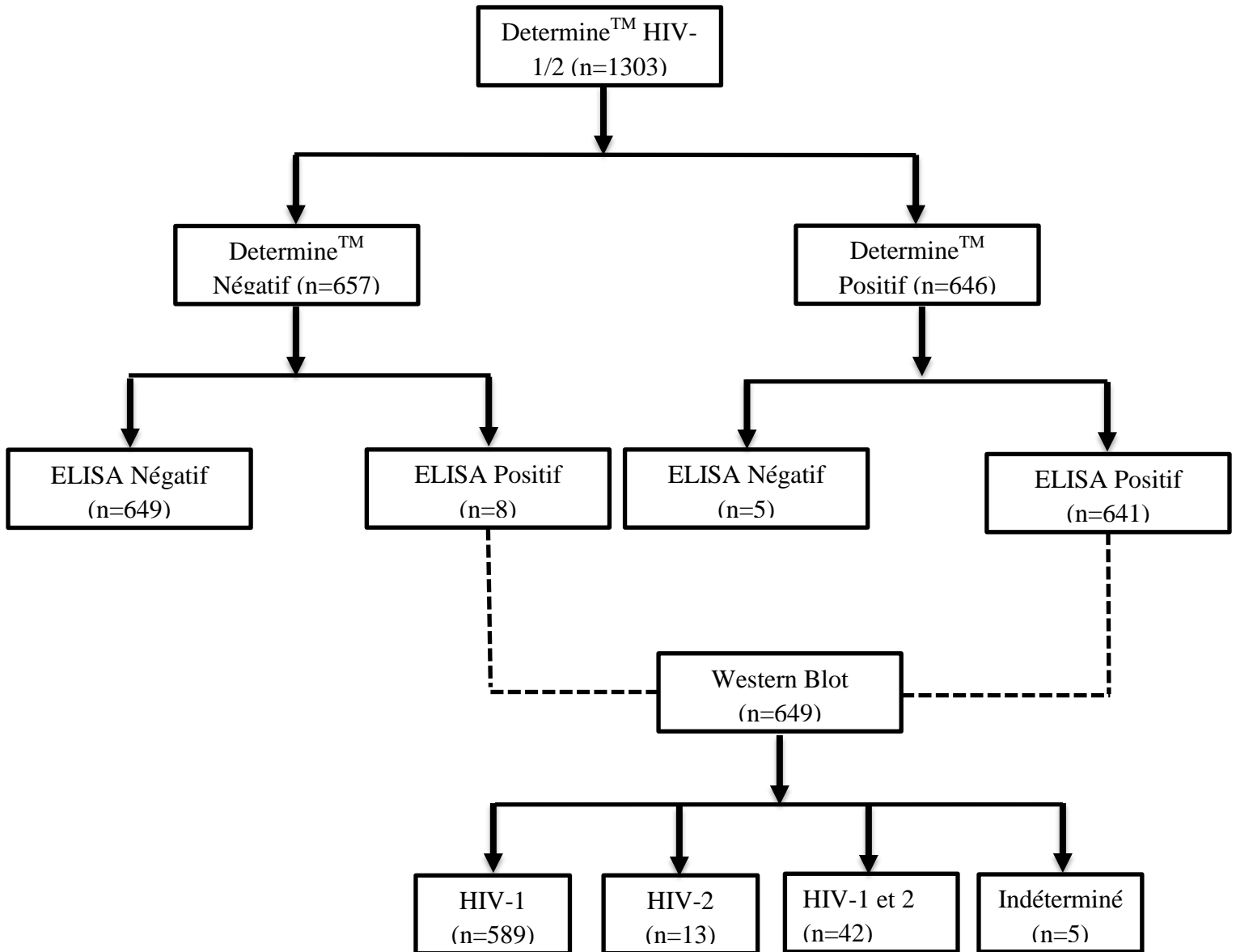


Figure 13 : Schéma analytique de la conduite de l'étude.

5.1. La fréquence du VIH

Tableau II : Fréquence du VIH dans la population d'étude

Statut sérologique	Effectif	Fréquence (%)
Positif	644	49,42
Négatif	654	50,19
Indéterminés	5	0,38
Total	1303	100

Parmi les 1303 échantillons testés au laboratoire, la fréquence du VIH était de 49,42%.

5.2. Analyse des données sociodémographiques

5.2.1. Répartition des patients selon le sexe

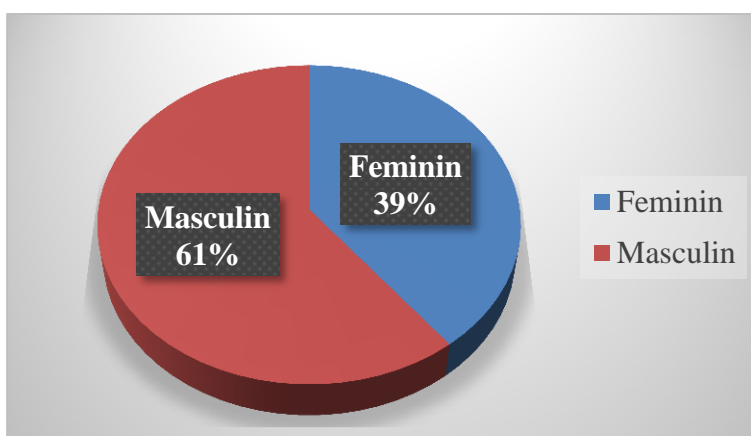


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe

Le sexe masculin était le plus représenté avec 61% (706/1166) dans notre étude. Le sex-ratio était de 1,53 (706/460) en faveur des hommes.

5.2.2. Répartition des patients selon la tranche d'âge

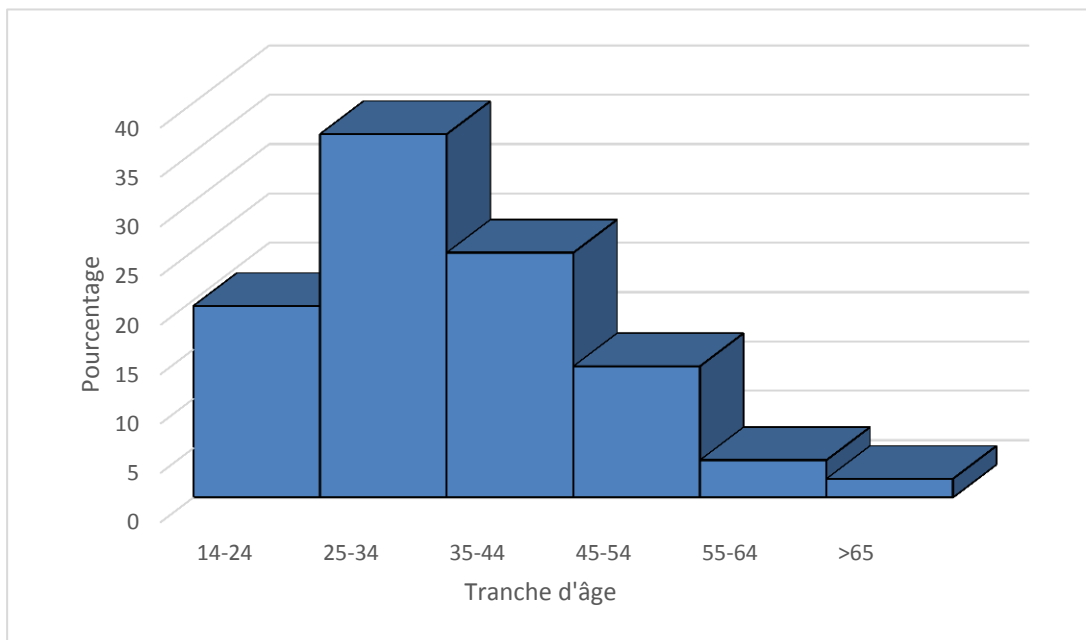


Figure 15 : Répartition des patients de l'étude selon la tranche d'âge

Dans notre population, la tranche d'âge de 25-34 ans était la plus représentée avec 36,82%. L'âge moyen était de 34,5 ans \pm 11,38.

5.2.3. Répartition des patients selon le statut professionnel

Tableau III : Répartition des patients selon la profession

Statut professionnel	Effectif	Fréquence (%)
Sans profession	10	2,28
Secteur informel*	101	23,00
Fonctionnaire	42	9,57
Ménagère	70	15,95
Élève et étudiant	66	15,03
Cultivateur et éleveur	47	10,71
Chauffeur	34	7,74
Commerçant	69	15,72
Total	439	100

***Secteur informel :** manœuvres, tailleurs, bijoutiers, boulangers, artisans, cordonniers, coxeurs, gardiens, orpailleurs, ouvriers, teinturières, coiffeuses.

Le secteur informel était le plus représenté avec 23% (101/439) suivi par des ménagères avec 15,95% (70/439) et des commerçants 15,72% (69/439).

5.3. Répartition des échantillons selon le résultat des différentes versions du test **Determine™ HIV-1/2**

Tableau IV: Résultat du test **Determine™ HIV-1/2** et du test **Genscreen™**

		Genscreen™		
		Positifs	Négatifs	Total
Determine™ HIV-1/2	Positif	520	1	521
	Négatif	8	302	310
	Total	52	303	831

Le test **Determine™ HIV-1/2** a révélé 62,57% (520/831) d'échantillons positifs. Le test a également révélé 9 résultats discordants.

Tableau V: Résultat du test Determine™ compare au test Genscreen™

Tests VIH	Test Determine™ HIV-1/2	ELISA (Genscreen™ HIV-1/2)	P value
N=831	% (n)	% (n)	
Positif	62,45 (519)	63,05 (524)	0,854
Négatif	37,54 (312)	36,94 (307)	0,858
Total	100,00	100,00	

Sur les 831 échantillons positifs, le test Determine™ et le test Genscreen™ ont détecté respectivement 519 et 524 échantillons positifs. Il n'y a pas de différence significative entre les résultats retrouvés par les tests Determine™ HIV-1/2 et Genscreen™ (p=0,854 et 0,858).

Tableau VI : Résultat du test Alere Determine™ HIV-1/2 et du test Genscreen™

		Genscreen™		Total
		Positifs	Négatifs	
Alere Determine™ HIV-1/2	Positif	107	3	110
	Négatif	0	297	297
	Total	107	300	407

Le test Alere Determine™ HIV-1/2 a détecté cent dix (110) échantillons positifs soit 27,02% dont 3 résultats discordants.

Tableau VII : Résultat du test Alere Determine™ HIV-1/2 comparé au test Genscreen™

Tests VIH	Alere Determine™ HIV-1/2	ELISA (Genscreen™ HIV-1/2)	P value
N=407	% (n)	% (n)	
Positif	27,27 (111)	27,02 (110)	0,967
Négatif	72,72 (296)	72,97 (297)	0,906
Total	100,00	100,00	

Le test Alere Determine™ a révélé 111 échantillons soit 27,27% (111/407) positifs tandis que le test Genscreen™ a donné 110 positifs sur les 407 échantillons testés. Il n'y a pas de différence significative entre les résultats retrouvés par le test Alere Determine™ HIV-1/2 et le test Genscreen™ (p=0,967 et 0,906).

Tableau VIII : Résultat du test Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo et du test Genscreen™

	Genscreen™			
	Positifs	Négatifs	Total	
Alere Determine™				
HIV-1/2 Ac/Ag				
Combo				
	Positif	15	0	15
	Négatif	0	50	50
	Total	15	50	65

Quinze (15) échantillons soit 23,07% ont été retrouvés positifs avec le test Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo.

Tableau IX : Résultat du test Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo comparé au test Genscreen™

Tests VIH N=65	Alere Determine™ HIV-1/2 Ac/Ag Combo	ELISA (Genscreen™ HIV-1/2) % (n)	P value
	% (n)		
Positif	23,07 (15)	21,53 (14)	0,716
Négatif	76,92 (50)	78,46 (51)	0,770
Total	100,00	100,00	

Sur les 65 échantillons testés par les deux tests, le test Genscreen™ a donné 14 échantillons positifs comparativement au test Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo qui a révélé 15 positifs et 50 échantillons négatifs. Il n'y a pas de différence significative entre les résultats retrouvés par les tests Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo et Genscreen™ (p=0,716 et 0,770).

5.3.1. Performance de toutes les versions du test Determine™ HIV-1/2

Tableau X : Performance des tests Determine™ HIV-1/2 comparées au test Genscreen™

Paramètres	Test Determine™ HIV-1/2	IC à 95%
Sensibilité (%)	98,77	97,59-99,37
Spécificité (%)	99,24	99,22-99,67
Valeur prédictive positive (%)	99,23	98,20-99,67
Valeur prédictive négative (%)	98,78	97,62-99,38
Efficacité diagnostique	99	98,30-99,42

Kappa	0,98	0,92-1,03
--------------	------	-----------

Dans notre étude, la sensibilité de toutes les versions du test Determine™ HIV-1/2 utilisées entre 2004-2017 était de 98,77% (641/649) et sa spécificité était de 99,23% (649/654). Les valeurs prédictives, positive et négative étaient respectivement de 99,22% et 98,78%.

5.4. Performance des tests rapides évalués

Tableau XI : Performance diagnostique des versions du test **Determine™** utilisées dans le laboratoire durant la période d'étude.

Test de diagnostic rapide	Performance des tests rapides				Coefficient Kappa
	Sensibilité (%) (95% IC)	Spécificité (%) (95% IC)	VPP (%) (95% IC)	VPN (%) (95% IC)	
Determine™ HIV-1/2 (n=831)	98,48 (97,04-99,23)	99,67 (98,15-99,94)	99,81 (98,92-99,97)	97,42 (94,99-98,69)	0,9767
Alere Determine™ HIV-1/2 (n=407)	100 (96,53-100)	99,00 (97,1-99,66)	97,27 (92,29-99,07)	100 (98,72-100)	0,9812
Alere Determine™ HIV-1/2 Combo (n=65)	100 (79,61-100)	100 (92,86-100)	100 (79,61-100)	100 (92,86-100)	1

IC : Intervalle de Confiance, VPP : Valeur Prédictive Positive, VPN : Valeur Prédictive Négative

L'évolution de la performance du test Determine™ HIV-1/2 durant notre étude; de 2004 à 2010, le test Determine™ HIV-1/2 avait une sensibilité de 98,48% et une spécificité de 99,67%. Le test Alere Determine™ HIV-1/2 utilisé de 2011 à 2014 avait une sensibilité et une spécificité respectives de 100% et 99%. Durant la période 2015-2017, le test Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo avait une sensibilité et une spécificité de 100%.

6. Commentaires et discussion

Cette étude s'est déroulée au laboratoire de SEREFO-UCRC. Le but de notre étude était d'évaluer la performance des versions du test Determine™ HIV-1/2 en termes de sensibilité et de spécificité dans les conditions de laboratoire de recherche.

Notre population d'étude était représentée par des patients suspects ou non de VIH référés par l'un des six CSRéf, du CESAC de Bamako et du service de pneumo-physiologie au CHU du Point G.

L'évaluation de la performance des tests de dépistage a été faite selon le schéma suivant :

Tous nos échantillons ont été testés au Determine™ HIV-1/2 et au test ELISA (Genscreen™), les échantillons réactifs au second test ont été confirmés par le WB, selon la stratégie diagnostique dans notre étude. Parmi ces tests confirmés, le VIH-1 a représenté la majorité des cas.

6.1. La fréquence du VIH

Dans notre étude la fréquence du VIH était de 49,42% (644/1303). Cette fréquence était supérieure à celles trouvées dans les études de Togo J. et col. (23,48%) sur 115 patients au CHU Gabriel Touré en 2016 (98) et Coulibaly S. et col. (44%) sur 100 patients à l'INRSP de Bamako en 2005 (99). Elle est également supérieure aux résultats d'autres études (100–102). Cette différence pourrait être expliquée par le fait que notre population d'étude était composée de patients suspects de VIH.

Le VIH-1 était le type le plus prédominant avec 90% des cas confirmés. Ce résultat concorde avec les études de Togo J. et col. qui trouvent 99,13% en 2016 au CHU du Gabriel Touré (98), de Traore D. et col. (93,3%) au CHU du Point G en 2014 (103). Ce résultat vient confirmer la prédominance de ce type de VIH au Mali.

6.2. Analyse des données sociodémographiques

Dans notre population d'étude, le sexe masculin prédominait avec 61% contre 39% pour les femmes. Ce résultat est différent aux résultats des études, de Togo J. et col. qui trouvent 46,96% de sexe masculin (98) et de Coulibaly S. et col. qui rapportent seulement 33% de sexe masculin (99). Le sex-ratio était de 1,56 en faveur des hommes.

La tranche d'âge 25-34 ans était majoritaire, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que les comportements sexuels à risque sont très élevés dans ce groupe d'âge (104).

L'âge moyen était de 34,7 ans \pm 11,38 comparable à la moyenne d'âge dans l'étude de Traore et col. (37,8 ans \pm 9,8) en 2013 au CHU du Point G (105).

Dans notre étude, le secteur informel était le plus représenté avec 23% pour dire combien ce secteur prévaut dans un pays en développement comme le Mali.

6.3. Paramètres d'appréciation des tests évalués

6.3.1. Tests Determine™ HIV-1/2

Toutes les versions du test Determine™ HIV-1/2 ont été utilisées sur tous nos échantillons avec 646 résultats positifs soit 49,57% (646/1303).

Dans notre étude, durant la période de mai 2004 à décembre 2010, le test Determine™ HIV-1/2 utilisé avait une sensibilité de 98,48% IC à 95% (97,04-99,23) et une spécificité de 99,67% IC à 95% (98,15-99,94). Ces valeurs sont légèrement inférieures aux résultats trouvés dans d'autres études (106–109). Par contre elles sont supérieures aux valeurs retrouvées par A. Y. Dagnra et col. au Togo en 2002 (110). Le test Alere Determine™ HIV-1/2 utilisé entre janvier 2011 et décembre 2015 avait une sensibilité de 100% IC à 95% (96,53-100) et une spécificité de 99% IC à 95% (97,1-99,66). Ces résultats sont comparables à ceux de l'OMS qui sont respectivement de 100% et 98,93% (111) et l'étude de Kosack C. S. et col. en 2015 en Guinée Conakry qui trouvent 100% de sensibilité et de spécificité (112). La sensibilité du test Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo utilisé entre janvier 2015 et novembre 2017 était de 100% IC à 95% (79,61-100) avec une spécificité de 100% IC à 95% (92,86-100). Ces valeurs sont supérieures à celles trouvées dans d'autres études (113,114). Cependant, des résultats discordants ont été rapportés par d'autres auteurs concernant la sensibilité du test Determine™ HIV-1/2 Combo (115,116). Les valeurs prédictives, positive et négative du test Determine™ (toutes versions) étaient respectivement de 99,23% IC à 95% (98,20-99,67) et 98,78% IC à 95% (97,62-99,38). Ces valeurs sont comparables à celles de Njouom R. et col en 2016 au Cameroun et Mayhood M. K. et col. en 2008 en Tanzanie (102,117).

Nous avons obtenu 13 échantillons discordants entre toutes les versions du test Determine™ et le test Genscreen™. Ces résultats sont inférieurs dans d'autres études menées en Afrique subsaharienne (112,118).

6.3.2. ELISA et Western Blot

Parmi les 649 échantillons positifs à l'ELISA, 90,75% (589/649) des échantillons se sont révélés positifs au VIH-1, 2% (13/649) au VIH-2 et 6,47% (42/649) aux VIH-1 et 2. Par ailleurs, nous avons obtenu 5 résultats indéterminés au WB soit 0,77% (5/649).

Le test WB a donné 5 résultats indéterminés au VIH-1 et VIH-2.

6.4. Les limites de l'étude

Vu le nombre d'échantillons indéterminés non négligeable au Western Blot, une technique moléculaire aurait été intéressant pour identifier les résultats indéterminés. Il serait encore plus intéressant si nous avions défini les sous-types de virus des patients infectés. Les tests sont fabriqués sur la base des sous-types circulants dans les pays occidentaux.

7. Conclusion et recommandations

7.1. Conclusion

Nous avons effectué une étude transversale rétrospective allant d'août 2004 à novembre 2017 dans le laboratoire de SEREFO-UCRC. Elle a concerné 1303 patients. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la performance des versions du test Determine™ HIV-1/2 en termes de sensibilité et de spécificité utilisé dans les conditions de laboratoire de recherche.

Au terme de cette étude ;

- Toutes les versions du test Determine™ HIV-1/2 ont une sensibilité de 98,77% IC à 95% (97,59-99,37), une spécificité de 99,24% IC à 95% (98,22-99,67). Leurs valeurs prédictives, positive et négative respectives sont de 99,22% IC à 95% (98,20-99,67) et 98,78% IC à 95% (97,62-99,38).

En somme, toutes les versions du test Determine™ HIV-1/2 particulièrement le test Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo s'est révélé être bon comme test de premier choix dans les conditions de laboratoire de recherche.

7.2. Recommandations

Au terme de cette étude, nous émettons quelques recommandations

✚ Aux partenaires de SEREFO-UCRC

- S'impliquer dans l'évaluation des TROD du VIH mis sur le marché au Mali.

✚ Aux fabricants de test

- Investir dans la recherche pour trouver des tests encore plus performants.

- Garantir la qualité des tests avant leur mise sur le marché.

- Accompagner l'évaluation des tests une fois mis sur le marché.

- Développer des tests rapides de discrimination de qualité.

- Inclure plus de sérotypes de VIH circulants en Afrique dans les tests.

✚ Aux laboratoires d'analyse et de recherche

- Suivre scrupuleusement la notice d'emploi du fabricant.

- Former et certifier de manière continue le personnel responsable du dépistage du VIH.

- Evaluer l'effet des co-infections sur la performance des TROD.

✚ A la population

- Se faire dépister pour connaître leur statut sérologique.

8. Références bibliographiques

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 20 mai 1983;220(4599):868-71.
2. ONUSIDA. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur: http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2017/UNAIDS_FactSheet
3. Cellule de Planification et de Statistique. Enquête démographique et de santé au Mali 2012–2013. 2014.
4. ONUSIDA. En finir avec le sida - Progresser vers les cibles 90–90–90 [Internet]. 2017 [cité 28 juill 2017]. Disponible sur: http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017
5. Floch JJ. Diagnostic biologique de l'infection à VIH en Afrique. *Médecine d'Afrique Noire*. 1990;37(10).
6. Chanteau S, Nato F, Migliani R. [Interest in rapid immunochromatography tests for surveillance of characteristic diseases epidemic in developing countries: the example of plague in Madagascar]. *Med Trop (Mars)*. 2003;63(6):574-6.
7. Hocini H, Andreoletti L. Méthodes d'analyse et de suivi de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine. 2009;39-48.
8. Gautheret-Dejean A. Actualités sur les tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à VIH : législation, performances, avantages et inconvénients. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1 févr 2013;28(1):8-17.
9. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clin Vaccine Immunol*. 4 avr 2016;23(4):249-53.
10. Global programme on AIDS. Recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Wkly Epidemiol Rec*. 15 mai 1992;67(20):145-9.
11. Phillips S, Granade TC, Pau C-P, Candal D, Hu DJ, Parekh BS. Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection with Different Subtypes Using Rapid Tests. *Clin Diagn Lab Immunol*. juill 2000;7(4):698-9.
12. Thorstensson R, Andersson S, Lindbäck S, Dias F, Mhalu F, Gaines H, et al. Evaluation of 14 commercial HIV-1/HIV-2 antibody assays using serum panels of different geographical origin and clinical stage including a unique seroconversion panel. *J Virol Methods*. févr 1998;70(2):139-51.

13. Barin F, Simon F. Les outils du dépistage de l'infection par le VIH: concepts, progrès et limites. *Virologie*. 2013;17(3):171–181.
14. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 10 déc 1981;305(24):1431-8.
15. Vahlne A. A historical reflection on the discovery of human retroviruses. *Retrovirology*. 1 mai 2009;6:40.
16. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 4 mai 1984;224(4648):497-500.
17. ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
18. Castro J. Une histoire nationale de la gouvernance globale : la lutte contre le sida au Mali. *Face à face Regards sur la santé*. 2013;(12).
19. VM H, RA O, M M-C, RH P, PR J. An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature*. 1989;339:389.
20. Schim van der Loeff MF, others. HIV-2 in West Africa. *Epidemiological studies* [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://dare.uva.nl/record/1/213793>
21. TI DS, M C, SL R-J. HIV-2: the forgotten AIDS virus. *Trends Microbiol*. 2008;16:588.
22. Reeves JD, Doms RW. Human immunodeficiency virus type 2. *J Gen Virol*. juin 2002;83(Pt 6):1253-65.
23. F G, L Y, AT W. Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in west Africa. *Nature*. 1992;358:495.
24. Kanki PJ, Hopper JR, Essex M. The origins of HIV-1 and HTLV-4/HIV-2. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;511:370-5.
25. P L, OG P, B W. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:6588.
26. Constantine NT. Serologic tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS*. janv 1993;7(1):1-13.
27. Constantine NT, Zink H. HIV testing technologies after two decades of evolution. *Indian J Med Res*. avr 2005;121(4):519-38.

28. WHO. Prevalence of HIV among adults aged 15–49 (%) [Internet]. 2017 [cité 21 mars 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/prevalence_text/en/
29. ONUSIDA. Mali [Internet]. 2016 [cité 15 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/fr/regionscountries/countries/mali/>
30. Lucie Etienne, Martine P. Origine du VIH, une réussite émergentielle. *Virologie*. 2010;(14):171-84.
31. Hardy WD, Medicine AA of H. *Fundamentals of HIV Medicine: (CME edition)*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2017. 616 p.
32. CARCELAIN G, GUIHOT A, AUTRAN B. Mécanismes immunopathologiques de l'infection VIH. Rueil Malmaison: Doin; 2011. pp. 27-48.
33. Marx JL. A virus by any other name . . . *Science*. 1985;227(4693):1449-51.
34. Peeters M, Jung M, Ayouba A. The origin and molecular epidemiology of HIV. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2013;11(9):885-96.
35. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. sept 2011;1(1):a006841.
36. Plantier J-C, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med*. août 2009;15(8):871-2.
37. Vallari A, Holzmayer V, Harris B, Yamaguchi J, Ngansop C, Makamche F, et al. Confirmation of Putative HIV-1 Group P in Cameroon. *J Virol*. févr 2011;85(3):1403-7.
38. A R, DL R, OG P. Human immunodeficiency virus. Phylogeny and the origin of HIV-1. *Nature*. 2001;410:1047.
39. F S, P M, P R. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med*. 1998;4:1032.
40. J-C P, V L, I D. HIV-1 group M superinfection in an HIV-1 group O-infected patient. *AIDS*. 2004;18:2444.
41. De Oliveira F, Mourez T, Vessiere A, Ngoupo P-A, Alessandri-Gradt E, Simon F, et al. Multiple HIV-1/M + HIV-1/O dual infections and new HIV-1/MO inter-group recombinant forms detected in Cameroon. *Retrovirology*. déc 2017;14(1).
42. T Z, BT K, AJ N. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*. 1998;391:594.
43. S B, EC H, MA N. Causes of HIV diversity. *Nature*. 1995;376:125.

44. M P, F L, N T. Characterization of a highly replicative intergroup M/O human immunodeficiency virus type 1 recombinant isolated from a Cameroonian patient. *J Virol.* 1999;73:7368.
45. S L, M P. Cross-species transmission of simian retroviruses: how and why they could lead to the emergence of new diseases in the human population. *AIDS.* 2012;26:659.
46. AB A, AM W, D P. HIV-1 subtype distribution and its demographic determinants in newly diagnosed patients in Europe suggest highly compartmentalized epidemics. *Retrovirology.* 2013;10.
47. D P, E M, G M. Increasing prevalence of HIV-1 subtype A in Greece: estimating epidemic history and origin. *J Infect Dis.* 2007;196:1167.
48. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity. *New England Journal of Medicine.* 10 avr 2008;358(15):1590-602.
49. RP S, MP D, J M. The origin of genetic diversity in HIV-1. *Virus Res.* 2012;169:415.
50. L P, L K, S Y. Travel and the spread of HIV-1 genetic variants. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:22.
51. RW L, D S, AL A, N N. Update on HIV-1 diversity in Africa: a decade in review. *AIDS Rev.* 2012;14:83.
52. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on Human Immunodeficiency Virus (HIV)-2 Infection. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2011;52(6):780-7.
53. Torian LV, Selik RM, Branson B, Owen M, Granade T, Shouse R, et al. HIV-2 infection surveillance --- United States, 1987--2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 29 juill 2011;60:985-8.
54. Ayouba A, Akoua-Koffi C, Calvignac-Spencer S, Esteban A, Locatelli S, Li H, et al. Evidence for continuing cross-species transmission of SIVsmm to humans: characterization of a new HIV-2 lineage in rural Côte d'Ivoire. *AIDS.* 24 sept 2013;27(15):2488-91.
55. Sousa JD, Temudo MP, Hewlett BS, Camacho RJ, Müller V, Vandamme A-M. Male Circumcision and the Epidemic Emergence of HIV-2 in West Africa. 2016;11(12).
56. Ekouevi DK, Balestre E, Coffie PA, Minta D, Messou E, Sawadogo A, et al. Characteristics of HIV-2 and HIV-1/HIV-2 Dually Seropositive Adults in West Africa Presenting for Care and Antiretroviral Therapy: The IeDEA-West Africa HIV-2 Cohort Study. *Sluis-Cremer N, éditeur.* 18 juin 2013;8(6).
57. J Y, A V, N N. HIV type 2 intergroup recombinant identified in Cameroon. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24:86.

58. F C, M G, D G, M S, L M, M A. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature*. 1986;324:691.
59. S I, Y Y, T S. HIV-2 CRF01_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54:241.
60. Foley BT, Leitner TK, Apetrei C, Hahn B, Mizrachi I, Mullins J, et al. HIV Sequence Compendium 2015. Los Alamos National Lab.(LANL), Los Alamos, NM (United States); 2015.
61. Barin F, Laperche S, Couroucé AM. [Genetic diversity of viruses. Consequences for screening and prevention]. *Transfus Clin Biol*. oct 2000;7(5):472-8.
62. Huarte N, Carravilla P, Cruz A, Lorizate M, Nieto-Garai JA, Kräusslich H-G, et al. Functional organization of the HIV lipid envelope. *PLoS Pathog*. déc 2016;6(1).
63. CALVEZ V, GAUTHERET-DEJEAN A, MARCELIN AG. *Virologie médicale et infection VIH* [Internet]. Rueil Malmaison: Doin; 2011. pp. 13-25. Disponible sur: http://mediatheque.lecrips.net/index.php?lvl=notice_display&id=84549
64. Roquebert B, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D. Diversité génétique des VIH et ses conséquences. *Pathologie Biologie*. 1 mars 2009;57(2):142-8.
65. Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. *Nature Medicine*. juillet 2002;8:673.
66. Carnec X, Zaïdi S, Amara A. Mécanismes moléculaires de l'entrée du VIH dans les cellules cibles. *Virologie*. 1 sept 2007;11(2):86-94.
67. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol*. janv 2010;10(1):11-23.
68. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *Aids*. 2014;28(10):1509–1519.
69. HAS. *Argumentaire_Dépistage de l'infection par le VIH en France - Modalités de réalisation des tests de dépistage* [Internet]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08>
70. Test de Western blot (immunotransfert) : Électrophorèse de protéines sur gel [Internet]. [cité 29 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.anticorps-enligne.fr/resources/17/1224/test-de-western-blot-immunotransfert-electrophorese-de-proteines-sur-gel/>
71. OMS. Lignes directrices unifiées relatives à l'utilisation de médicaments antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH. 2016.

72. RK G, MR J, BJ S. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naïve individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet*. 2012;380:1250.
73. OMS. Le dépistage du VIH par des prestataires communautaires [Internet]. 2016 [cité 5 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.plateforme-elsa.org/wp-content/uploads/2016/04/OMS-DepistageEtPrestatairesCommunautaires.pdf>
74. E A, ML N, DK E. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2007;36:1009.
75. SIDA, une histoire de l'AZT - film documentaire [Internet]. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.detourshenry.eu/fr/azt.html>
76. Breton Y. Identification de facteurs de régulation du VIH-1 chez les macrophages humains. 2016.
77. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy: Current Drugs. *Infect Dis Clin North Am*. sept 2014;28(3):371-402.
78. Park RJ, Wang T, Koundakjian D, Hultquist JF, Lamothe-Molina P, Monel B, et al. A genome-wide CRISPR screen identifies a restricted set of HIV host dependency factors. *Nature Genetics*. 19 déc 2016;49(2):193-203.
79. Glass WG, McDermott DH, Lim JK, Lekhong S, Yu SF, Frank WA, et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J Exp Med*. 23 janv 2006;203(1):35-40.
80. Maraviroc [Internet]. [cité 30 janv 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3002977>
81. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arastéh K, Nelson M, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(22):2186-2195.
82. Lalezari JP, Henry K, O'hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(22):2175-2185.
83. Enfuvirtide T-20 [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/126456160>
84. zidovudine [Internet]. [cité 20 janv 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/35370>

85. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, Ramgopal MN, Mills A, Margot N, et al. Superior Efficacy and Improved Renal and Bone Safety After Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate- to a Tenofovir Alafenamide-Based Regimen Through 96 Weeks of Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. avr 2018;34(4):337-42.
86. Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DACS, Hooper BJ, Harris JL, McCreedy B, et al. Dioxolane Guanosine, the Active Form of the Prodrug Diaminopurine Dioxolane, Is a Potent Inhibitor of Drug-resistant Hiv-1 Isolates From Patients for Whom Standard Nucleoside Therapy Fails. *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1 janv 2002;29(1):11-20.
87. Young SD, Britcher SF, Tran LO, Payne LS, Lumma WC, Lyle TA, et al. L-743, 726 (DMP-266): a novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 1995;39(12):2602-5.
88. Sluis-Cremer N, Tachedjian G. Mechanisms of inhibition of HIV replication by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Virus Res*. juin 2008;134(1-2):147-56.
89. Thammaporn R, Yagi-Utsumi M, Yamaguchi T, Boonsri P, Saparpakorn P, Choowongkamon K, et al. NMR characterization of HIV-1 reverse transcriptase binding to various non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with different activities. *Sci Rep*. 29 oct 2015;5.
90. Chéret A, Guillemont J, Béthune M-P de. Historique, structure, mécanismes d'action et nouvelles molécules. *Virologie*. 1 mai 2008;12(32):7-14.
91. Solas-Chesneau C, Quaranta S, Lacarelle B. Pharmacologie des inhibiteurs de l'intégrase du VIH. *Virologie*. 1 mai 2009;13(2):25-34.
92. Mouscadet J-F, Tchertanov L, Deprez E. Structures et rôles de l'intégrase du VIH dans le cycle viral. *Virologie*. 1 déc 2007;11(3):143-52.
93. Abdel-Magid AF. Treatment of HIV Infections with HIV Integrase Inhibitors. *ACS Med Chem Lett*. 12 janv 2017;8(1):7-8.
94. Serefo. mainmenutout [Internet]. [cité 14 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.serefo.ml/>
95. Fasakin KA, Ajayi OD, Ogunbusuyi BO. Diagnostic Utility of adopting Synergy of Rapid Enzyme Immunoassay-ELISA Alternative Confirmatory Algorithm in a Resource-limited Setting. *Research Journal of Life Sciences*. 2015;2(1):7-20.
96. Bio-Rad. Introduction to Western Blotting | Immunoblotting [Internet]. Bio-Rad. [cité 31 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.bio-rad-antibodies.com/western-blotting-immunoblotting-introduction.html>

97. Eric Depiereux, GV. Pratique des biostatistiques [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://webapps.fundp.ac.be/biostats/biostat/page1.html>
98. TOGO J. Comparaison des tests rapides: HIV TRI-DOT et OnSite HIV1/2 Ab Plus Combo Rapid Test Vs ImmunoComb II Bispot [THESE]. [Bamako]: USTTB; 2015.
99. COULIBALY S. Evaluation d'un test de dépistage rapide VIH/VHB/VHC combiné et d'un test VIH unique rapide (MIRAWELL^o). [Bamako]: FMPOS; 2006.
100. Camara F. Comportements sexuels à risque chez les adolescents de niveau collégial en Guinée : exploration des facteurs personnels et interpersonnels associés.
101. Amadou A, Kouka N, Elhadj Mahamane A, Chanteau S. Evaluation de cinq tests rapides et de deux algorithmes pour le diagnostic de l'infection par le VIH au Niger. Bull Soc Pathol Exot. 2005;98(1):5-8.
102. Njouom R, Ngono L, Mekinda-Gometi DD, Ndé CK, Sadeuh-Mba SA, Vernet M-A, et al. Evaluation of the performances of twelve rapid diagnostic tests for diagnosis of HIV infection in Yaounde, Cameroon. Journal of Virological Methods. mai 2017;243:158-63.
103. Traore D. Co - infection VIH et virus des hepatites B et C chez les patients suivis au service des maladies infectieuses du CHU du point G. [Bamako]: USTTB; 2014.
104. Toure B, Koffi K, Kouassi-Gohou V, Kokoun E, Angbo-Effi O, Koffi NM, et al. [Awareness, attitudes, and practices of secondary school students in relation to HIV/AIDS in Abidjan, Ivory Coast]. Med Trop (Mars). sept 2005;65(4):346-8.
105. Traoré AM, Minta DK, Fomba M, Cissé H, Diallo K, Coulibaly I, et al. Profil épidémioclinique et évolutif de patients VIH positif, référés au CHU du Point G, Bamako, Mali. Bull Soc Pathol Exot. 1 févr 2014;107(1):22-6.
106. Lien TX, Tien NT, Chanpong GF, Cuc CT, Yen VT, Soderquist R, et al. Evaluation of rapid diagnostic tests for the detection of human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B surface antigen, and syphilis in Ho Chi Minh City, Vietnam. Am J Trop Med Hyg. févr 2000;62(2):301-9.
107. Berk GEL van den, Frissen PHJ, Regez RM, Rietra PJGM. Evaluation of the Rapid Immunoassay Determine HIV 1/2 for Detection of Antibodies to Human Immunodeficiency Virus Types 1 and 2. J Clin Microbiol. 1 août 2003;41(8):3868-9.
108. Koblavi-Dème S, Maurice C, Yavo D, Sibailly TS, N'guessan K, Kamelan-Tano Y, et al. Sensitivity and Specificity of Human Immunodeficiency Virus Rapid Serologic Assays and Testing Algorithms in an Antenatal Clinic in Abidjan, Ivory Coast. J Clin Microbiol. mai 2001;39(5):1808-12.

109. Ferreira Junior OC, Ferreira C, Riedel M, Widolin MRV, Barbosa-Júnior A, HIV Rapid Test Study Group. Evaluation of rapid tests for anti-HIV detection in Brazil. *AIDS*. oct 2005;19 Suppl 4:S70-75.
110. A. Y. Dagnra M. EVALUATION DE LA PERFORMANCE DE HUIT TESTS DE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A VIH A LOME (TOGO). *Médecine tropicale*. 2002;62(5):507.
111. World Health Organization. WHO Prequalification of Diagnostics Programme PUBLIC REPORT [Internet]. WHO; 2016 juill [cité 28 févr 2018] p. 15. Report No.: PQDx 0033-013-00. Disponible sur: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/en/
112. Kosack CS, Shanks L, Beelaert G, Benson T, Savane A, Ng'ang'a A, et al. Designing HIV Testing Algorithms Based on 2015 WHO Guidelines Using Data from Six Sites in Sub-Saharan Africa. *J Clin Microbiol*. oct 2017;55(10):3006-15.
113. Rosenberg NE, Kamanga G, Phiri S, Nsona D, Pettifor A, Rutstein SE, et al. Detection of Acute HIV Infection: A Field Evaluation of the Determine? HIV-1/2 Ag/Ab Combo Test. *The Journal of Infectious Diseases*. 15 févr 2012;205(4):528-34.
114. Smallwood M, Vijn R, Nauche B, Lebouché B, Joseph L, Pant Pai N. Evaluation of a Rapid Point of Care Test for Detecting Acute and Established HIV Infection, and Examining the Role of Study Quality on Diagnostic Accuracy: A Bayesian Meta-Analysis. *Schmidt RL, éditeur*. 18 févr 2016;11(2):e0149592.
115. Stekler JD, Ure G, O'Neal JD, Lane A, Swanson F, Maenza J, et al. Performance of Determine Combo and other point-of-care HIV tests among Seattle MSM. *J Clin Virol*. mars 2016;76:8-13.
116. Stafylis C, Klausner JD. Evaluation of two 4th generation point-of-care assays for the detection of Human Immunodeficiency Virus infection. 2017;12.
117. Mayhood MK, Afwamba IA, Odhiambo CO, Ndanu E, Thielman NM, Morrissey AB, et al. Validation, Performance under Field Conditions, and Cost-Effectiveness of Capillus HIV-1/HIV-2 and Determine HIV-1/2 Rapid Human Immunodeficiency Virus Antibody Assays Using Sequential and Parallel Testing Algorithms in Tanzania. *J Clin Microbiol*. déc 2008;46(12):3946-51.
118. Kosack CS, Shanks L, Beelaert G, Benson T, Savane A, Ng'ang'a A, et al. HIV misdiagnosis in sub-Saharan Africa: performance of diagnostic algorithms at six testing sites. *J Int AIDS Soc*. 03 2017;20(1):21419.

9. Annexes

Annexe 1

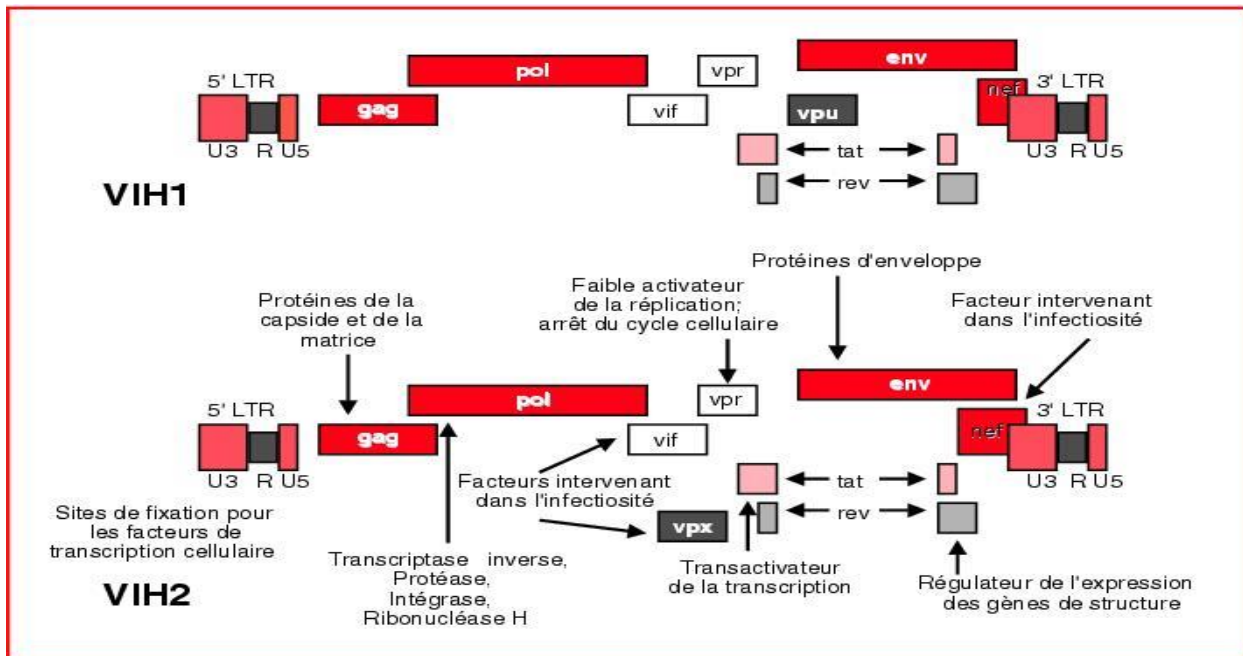


Figure 1 : structure du génome des provirus

Test in just 3 easy steps

1

Prepare Test

Tear one strip from the right and remove cover.

2

Add Sample

Add sample of whole blood, wait 1 minute and add chase buffer.

Also compatible with serum and plasma. Read full instructions prior to running test.

CHASE BUFFER

1 min

3

Read Results

Read the results – for both the HIV-1 p24 antigen (Ag) and HIV-1/2 antibodies (Ab) – in just 20 minutes.

The control line should appear for all results. If it does not appear, the results are invalid.

Line	Positive	Negative	Invalid
Control	[Red line]	[Red line]	[No red line]
Ag	[Red line]	[No red line]	[No red line]
Ab	[Red line]	[Red line]	[No red line]

Result key

20 min

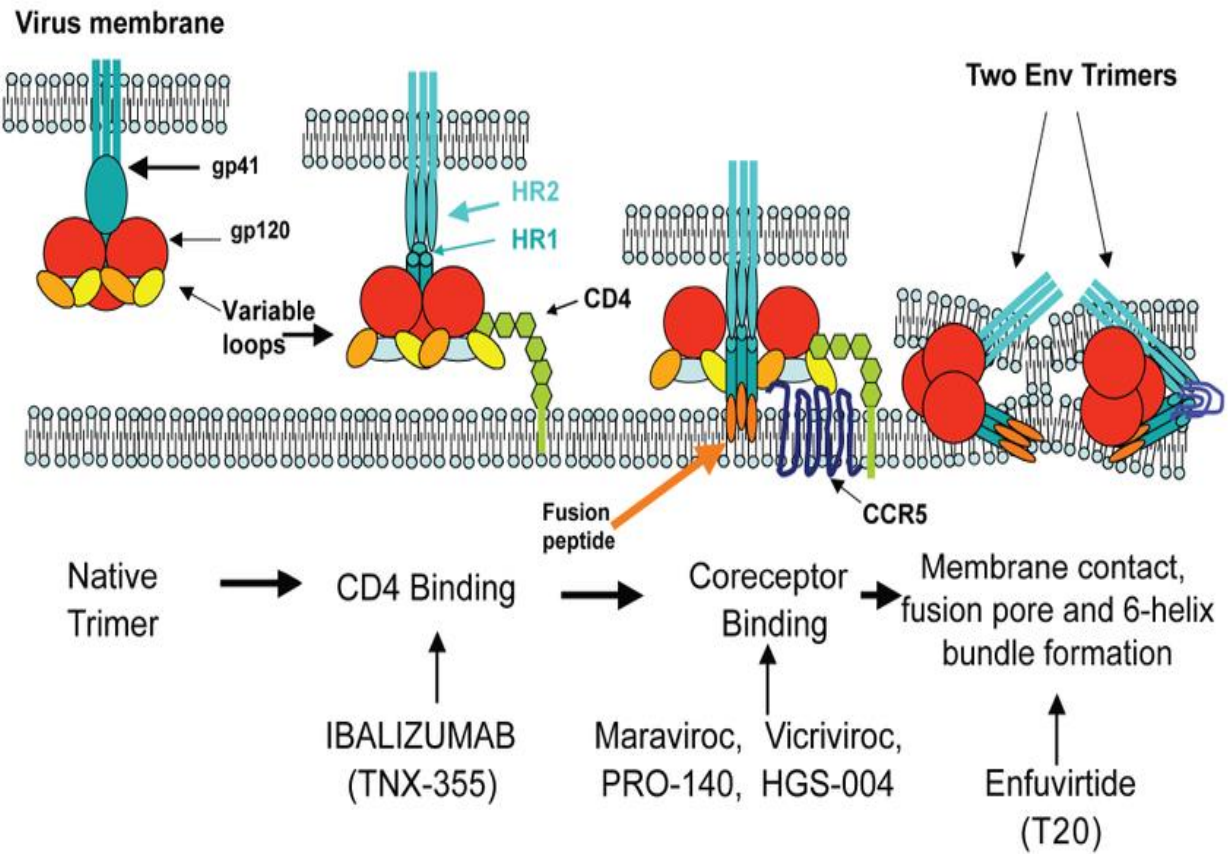


Figure 3 : Processus d'entrée du VIH et opportunités thérapeutiques

Annexe 2

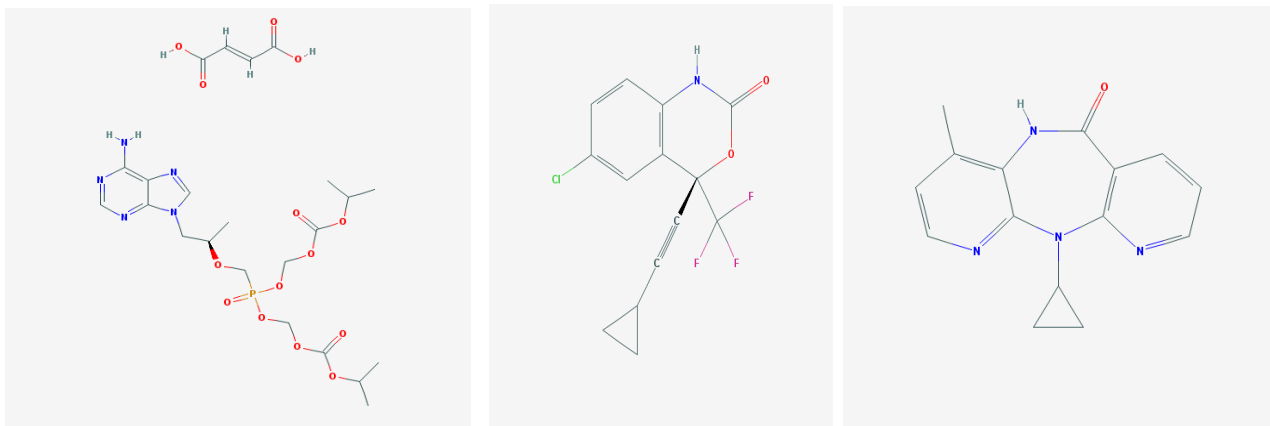


Figure 4 : Structure du Ténofovir, Viread® Efavirenz Nevirapine

Les tests de dépistage rapide regroupent l'ensemble des dispositifs diagnostiques utilisables de façon unitaire ou en petite série permettant de donner un résultat rapide et sans avoir recours à une procédure automatisée. Groupe IVD.

Les différentes classes d'ARV

Classes	Antagoniste CCR5	IF	INTI	INNTI	IT	IP
Molécules	Maraviroc	Enfuvirtide	Zidovudine Didanosine Zalcitabine Stavudine Lamivudine Abacavir Tenofovir Emtricitabine	Nevirapine Delavirdine Efavirenz Etravirine Rilpivirine	Raltegravir Elvitegravir Dolutegravir	Saquinavir Indinavir Ritonavir Nelfinavir Amprenavir Lopinavir Fosamprenavir Azatanavir Tipranavir Darunavir

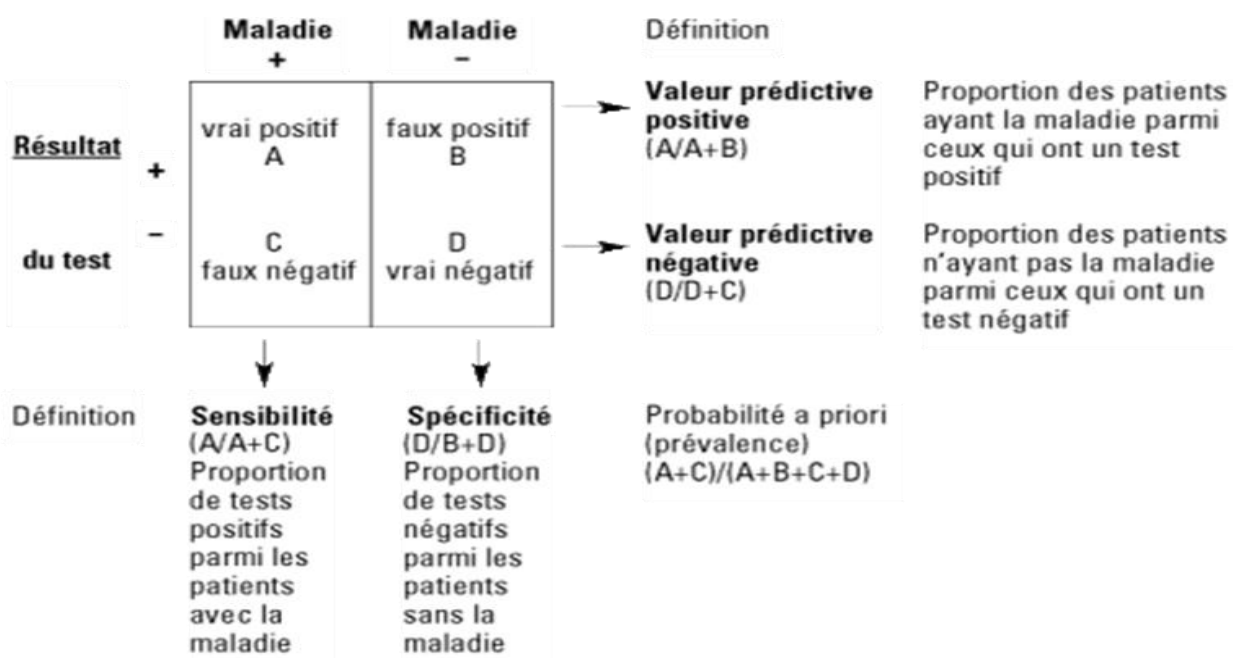


Tableau 2. Sensibilité, spécificité et valeurs prédictives des tests diagnostiques.

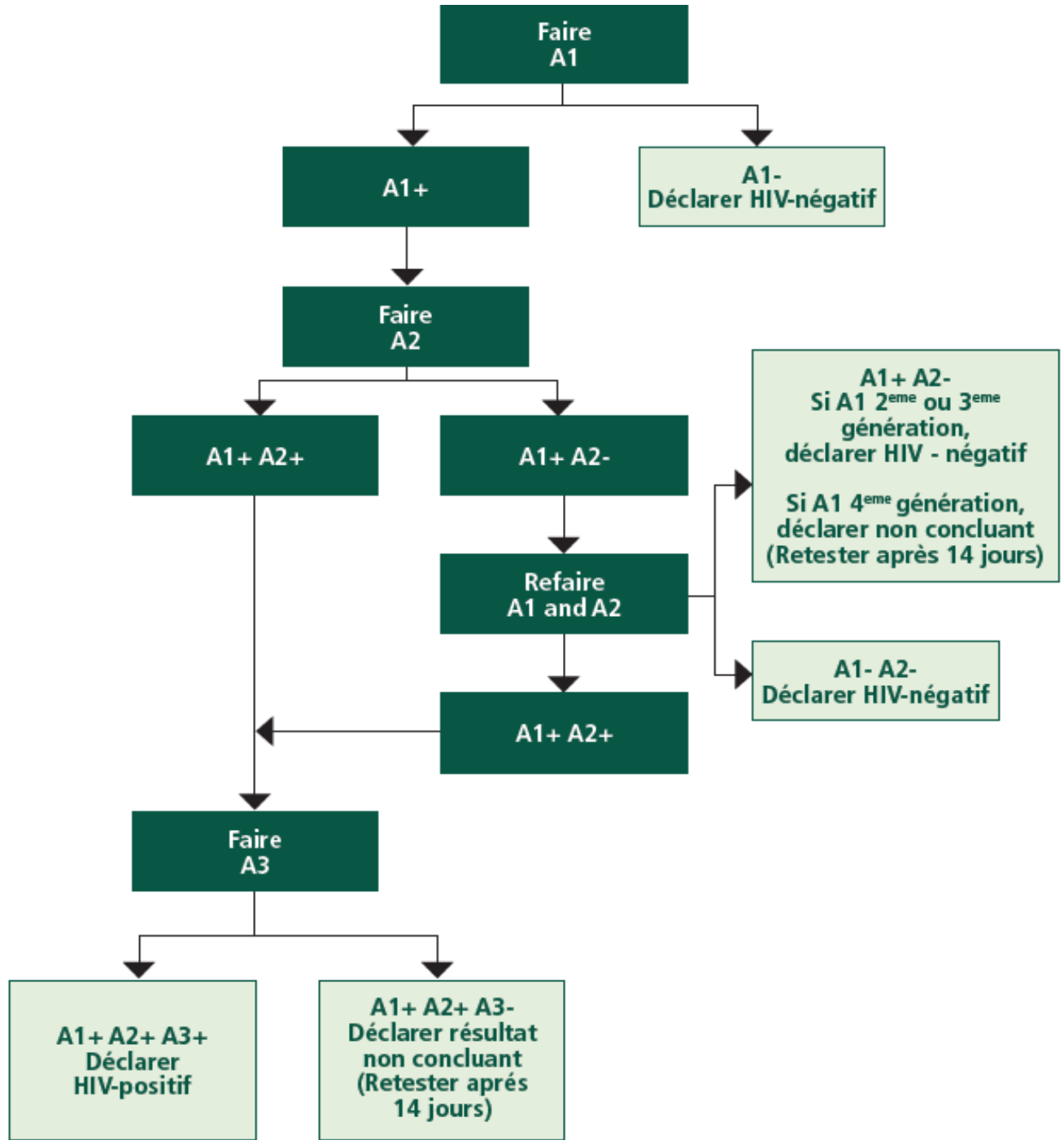


Figure 5 : stratégie de dépistage recommandée par l'OMS dans les pays à prévalence faible du VIH (<5%)

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : WAGUE (FMOS) et de la Faculté de Pharmacie
Prénom : Mamadou (FAPH).
E-mail : bako15w@gmail.com **Section :** Pharmacie
Nationalité : Malienne **Secteurs d'intérêt :** Immunologie,
Ville de soutenance : Bamako **Virologie, Epidémiologie.**
Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté **Année universitaire :** 2017-2018
de Médecine et d'Odontostomatologie

Titre : Performance du test rapide d'orientation diagnostique de l'infection à VIH : expérience du laboratoire du centre de recherche et de formation sur le VIH et la tuberculose (SEREFO) du centre universitaire de recherche clinique (UCRC) à Bamako.

Résumé

Notre étude s'est déroulée d'août 2004 à novembre 2017 dans le laboratoire du centre de recherche et de formation sur le VIH/sida et la tuberculose du centre universitaire de recherche clinique (SEREFO-UCRC) à Bamako.

Ce travail avait pour objectif d'évaluer la performance des versions du test Determine™ HIV-1/2 dans les conditions de laboratoire de recherche.

Pour atteindre ce but, nous avons mené une étude transversale rétrospective sur 1303 patients suspectés ou non de VIH/sida référés par l'un des six CSRef, du CESAC de Bamako et du service de pneumo- phtisiologie du CHU du Point G. L'algorithme de diagnostic du VIH dans notre étude était le dépistage de tous les échantillons par les tests Determine™ HIV-1/2 et Genscreen™ successivement, suivi d'une confirmation des échantillons positifs au Genscreen™ par le test Western Blot.

Après analyse des données, toutes les versions du test Determine HIV-1/2 donnent une sensibilité de 98,77% [97,59-99,37], une spécificité de 99,24% [98,22-99,67], une VPP de 99,23% [98,20-99,67] et une VPN de 98,78% [97,62-99,38].

Il ressort dans notre étude que toutes les versions du test Determine™ HIV-1/2 possèdent une bonne performance et particulièrement le test Alere Determine™ HIV-1/2 Ac-Ag Combo s'est révélé être bon comme test de premier choix dans les conditions de laboratoire de recherche.

Mots clés : Dépistage, HIV, TROD, Performance, Mali.

FACT SHEET

Last Name : WAGUE
First Name : Mamadou
E-mail : bako15w@gmail.com
Nationality : Malian
City of defence : Bamako
Place of deposit : Library of the Faculty of

Medicine and Odontostomatology (FMOS)
and the Faculty of Pharmacy (FAPH).
Section: Pharmacy
Sectors of interest: Immunology, Virology,
Epidemiology.
Academic year : 2017-2018

Title : Performance of the Rapid Diagnostic Orientation Test of HIV infection: Laboratory experience of the Research and Training Center on HIV and Tuberculosis (SEREFO) of the University Center for Clinical Research (UCRC) in Bamako.

Summary

A study was conducted from august 2004 to november 2017 in a research laboratory of the HIV/AIDS and tuberculosis at the University Clinical Research Center (SEREFO-UCRC).

The objective of this study was to evaluate the screening performance of the Determine HIV-1/2 test in research laboratory environment.

To achieve this goal, a cross-sectional study was undertaken with 1,303 suspected HIV/AIDS patients referred to our Center by one of the six reference health centers of Bamako, CESAC, and the pneumology department of CHU Point G. The HIV diagnostic algorithm in our study was a systematic screening of all samples by the Determine HIV-1/2 test and the ELISA followed by a confirmation of the ELISA-positive samples by the Western blot test.

After analysis of the data, the Determine HIV-1/2 test (All version of Determine HIV-1/2 used) showed a sensitivity of 98.77% [97.59-99.37], a specificity of 99.24% [98.22-99.67], a PPV of 99.23% [98.20-99.67] and a NPV of 98.78% [97.62-99.38].

It can draw from our study that the Determine HIV-1/2 test in general has a good performance in research laboratory environment.

Key words: Screening, HIV, TROD, Performance, Mali.