

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

République du Mali  
Un peuple Un But Une Foi

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET  
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)

FACULTÉ DE MÉDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Année universitaire : 2014-2015

N° /...../

TITRE

**ETUDE DES FACTEURS LIES A L'ECHEC THERAPEUTIQUE CHEZ  
LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH A L'USAC DE LA  
COMMUNE I DE BAMAKO (Mali)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté  
de Médecine et d'Odontostomatologie

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR** en Médecine

(Diplôme D'ÉTAT)

**Par Natogoma Bougoudogo épouse KANTE**

Jury

**Président** : Souleymane DIALLO, Professeur

**Membre** : Ibrahim GUINDO, Pharmacien

**Co-Directeur** : Mme KONATE Farima SAMAKE, Médecin

**Directeur** : Sounkalo DAO, Professeur

---

## **DEDICACE**

### **Je dédie ce travail**

**A Allah** : Le Tout Puissant, Le Clément et Le Miséricordieux. Par ta bonté et ta grâce, tu m'as permis de mener à terme ce travail si long et pénible. Fasse que je me soumette toujours à toi en toute circonstance, à chaque instant du restant de ma vie.

**A mon père** : Flabou Bougoudogo

Ce travail est le fruit de l'assiduité, de la bravoure, de l'honnêteté et du sens du travail bien fait que tu nous as toujours enseigné. Tu seras toujours un exemple pour nous tous. Trouve ici tout l'amour que je porte pour toi mon tendre père.

**A ma mère** : Fatoumata Sanogo

Merci de m'avoir permis de voir ce jour si solennel. Je ne saurai te déclarer toute l'affection que je porte pour toi, toi qui nous a tous protégé depuis la naissance jusqu'à ce jour en dépit de tant de sacrifices. Ce travail est le fruit de toute l'amour que tu as pour nous tes enfants.

**A mon mari et bien aimé** : Mamadou Cherif Kanté

Ce travail est le fruit de tout le courage et de l'amour que tu m'as toujours apporté. Merci pour tout le soutien. Qu'Allah veille sur toi.

**A mon oncle** : Feu kassim Bougoudogo

Ce travail est le fruit de l'amour que tu avais pour moi. J'aurai aimé que tu assistes à ce jour si important pour moi, mais nous restons tous derrière la volonté de Dieu le tout puissant. Que ton âme repose en paix.

**A mon oncle** : Bréhima Bengaly

Merci pour toute la contribution apportée à ce document. Tu seras toujours notre tonton et ami chéri.

**A mes frères et sœurs** : Boubacar ; Sadio ; Sirima ; Rokia ; Amadou ; Moustapha ; Mohamed

Merci à vous pour tout le soutien durant les moments où j'étais avec vous en famille. Vous m'avez aidé tous à l'élaboration de ce travail.

**A Mamadou Dembélé** : merci pour toute la contribution apportée durant l'élaboration de cette thèse.

**A toute la famille Bougoudogo et Sanogo**

Merci pour toute l'éducation et l'affection reçue de votre part.

**A mon amour, ma vie : Oumou Kanté**

Ma fille chérie merci pour tout l'amour que tu portes à Maman. Tu as embelli ma vie.

**A ma belle-famille:**

Vous m'avez toujours facilité la tâche pour que je mène à bien ce travail. Vous m'avez toujours traité comme votre fille. Ce travail vous appartient.

**A tout le personnel de l'USAC de la Com I :**

Le moment est venu pour moi de vous signifier ma profonde reconnaissance pour toute l'affection accordée à ma personne.

**Au Médecin chef et à tout le personnel du CSREF de la commune I**

Je n'aurai guère mots pour vous manifester toute ma reconnaissance. Vous êtes une référence en matière de santé et soyez-en félicités. Merci pour tout.

**A notre Maitre et Président du jury**

**Pr Souleymane DIALLO**

**Pharmacien biologiste**

**Maitre de conférences en bactériologie à la Faculté de Pharmacie**

**Colonel Major des services de Santé des armés**

**Directeur Général du centre d'Infectiologie Charles Mérieux**

Cher maitre, nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre Jury.

Nous vous sommes reconnaissant pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos conseils avisés, qu'il nous soit permis de vous témoigner notre profond respect.

**A notre Maitre et Membre du Jury**

**Dr GUINDO Ibrahim**

**Pharmacien, biologiste**

**Chef de Service des IST à l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP)**

Cher maitre, nous sommes très touchés par votre dynamisme, votre courage, votre disponibilité et votre modestie. Vos critiques, vos suggestions et vos encouragements nous ont été d'un apport capital pour l'amélioration de la qualité de ce travail.

Permettez-nous cher maitre, de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre respect.

**A notre Maitre et Directeur de thèse,**

**Pr Soukalo DAO,**

**Professeur des maladies infectieuses et tropicales.**

**Responsables de l'enseignement des maladies infectieuses et tropicales à la FMOS.**

**Chef de département d'étude et de recherche de Médecine et spécialités médicales.**

**Chercheur au Centre de Recherche et de Formation sur la Tuberculose /VIH.**

Cher maitre, vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Nous avons beaucoup apprécié vos qualités pédagogiques dans l'enseignement de la Médecine générale. Nous vous remercions de vos précieux conseils et de votre Soutient dans la réalisation de ce travail.

Que celui-ci soit l'occasion de vous témoigner notre profond respect et notre gratitude.

**A notre Maitre et Codirectrice**

**Dr KONATE Farima SAMAKE**

**Médecin généraliste**

**Coordinatrice de l'USAC de la commune I**

Cher maitre, vous êtes pour moi plus qu'un encadreur ; une sœur ; une conseillère. Votre sens du travail bien accompli m'a fasciné dès le premier jour de ce travail avec vous.

Je vous remercie pour tous les conseils et enseignements reçus de votre part.

## **ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES**

<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>ARV</b>	: Antirétroviraux
<b>CESAC</b>	: Centre d'Ecoute, de Soins, d'Animation et de Conseil
<b>CD4</b>	: Cluster of Différenciation
<b>CHU-GT</b>	: Centre Hospitalier et Universitaire Gabriel Touré
<b>CSRéf</b>	: Centre de Santé de Référence
<b>CV</b>	: Charge Virale
<b>EDSM</b>	: Enquête Démographique et de Santé Mali
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immuno- Sorbent Assay
<b>ETME</b>	: Elimination de la Transmission Mère-Enfant
<b>GP</b>	: Glycoprotéine
<b>HCNLS</b>	: Haut Conseil National de Lutte contre le SIDA
<b>HTLV-III</b>	: Virus T-Lymphotropique Humain Type III
<b>IMAARV</b>	: Initiative Malienne d'Accès aux ARV
<b>INNTI</b>	: Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
<b>INTI</b>	: Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
<b>IP</b>	: Inhibiteur de Protéase
<b>IST</b>	: Infection Sexuellement Transmissible
<b>ISBS</b>	: Enquête complémentaire intégrée menée chez les groupes à risque
<b>LAV</b>	: Lymphoadénopathie virale
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la Santé
<b>PPE</b>	: Prophylaxie Post Exposition

<b>PTME</b>	: Prévention de la Transmission Mère-Enfant
<b>PVVIH</b>	: Personne Vivant avec le VIH
<b>SIDA</b>	: Syndrome d'Immunodéficience Acquis
<b>TME</b>	: Transmission Mère-Enfant
<b>USAC</b>	: Unité de Soins, d'Animation et de Conseil
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>VIH/TB</b>	: Coinfection Virus de l'Immunodéficience Humaine / tuberculose

## SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	1
1.1. Hypothèse.....	3
1.2. Objectifs.....	4
1.2.1. Objectif général.....	4
1.2.2. Objectifs spécifiques :.....	4
2. GENERALITES:.....	5
2.1. Historique :.....	5
2.2. Epidémiologie.....	5
2.2.1. Epidémiologie dans le monde et en Afrique subsaharienne:[2].....	5
2.2.2 .L'épidémiologie au Mali [3]:.....	5
2.3. Structure:[14].....	7
2.4. Cycle réplcatif du VIH [14].....	8
2.5. Histoire naturelle du VIH :.....	9
2.6. Mode de contamination : [15].....	10
2.7. Signes et symptômes :.....	10
2.8. Diagnostic [15].....	13
2.9. Traitement :.....	13
<b>2.9.1 Traitement antirétroviral:</b> .....	14
3 . MATERIELS ET METHODES :.....	22
3.1. Type d'étude.....	22
3.2. Période d'étude :.....	22
3.3. Population d'étude.....	22
<b>3.3.1. Critères de non inclusion</b> .....	22
3.4. Echantillonnage.....	22
3.5. Variables de l'étude :.....	22
<b>3.5.1. Définition des variables :</b> .....	22
3.6. Techniques et outils de collecte de données :.....	23
3.7. Collecte de données :.....	23
3.8. Traitement et analyse des données :.....	23
3.8.1. Aspect descriptif :.....	23
3.8.2. Aspect analytique :.....	23
3.8.3. Traitement de texte:.....	24
3.9. Considérations éthiques :.....	24
IV-RESULTATS.....	25

4.1. Résultats descriptifs.....	26
4.2 Résultats Analytiques .....	28
<b>4.2.1. Analyse uni variée.....</b>	<b>28</b>
4.2.1.2. Résultats par rapport à l'identification des facteurs d'échec liés au système de santé. ....	29
Résultats par rapport à l'identification des facteurs d'échec liés aux patients .....	31
4.3 Analyse multi variée :.....	34
V-DISCUSSION .....	35
CONCLUSION .....	39
RECOMMANDATIONS .....	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	41
ANNEXE I.....	44
FICHE SIGNALETIQUE .....	48
RESUME .....	48

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS).....	17
Tableau II : Proposition des schémas de 1ère ligne et 2ème ligne .....	19
Tableau III : caractéristiques sociodémographiques des patients.....	26
Tableau IV : Répartition des patients en fonction du taux de CD4 initial, le stade clinique à l'initiation et de la nature d'infection opportuniste.....	27
Tableau V : répartition des patients selon l'existence, le type, le délai d'apparition de l'échec et le devenir des patients en échec.....	28
Tableau VI : répartition des patients par rapport à la réalisation de la charge virale et au schéma thérapeutique.....	29
Tableau VII : Survenue de l'échec chez les patients selon le CD4 à l'inclusion. ....	30
Tableau VIII : Répartition des patients par rapport au sexe. ....	31
Tableau IX : Répartition des patients par rapport à l'observance .....	32
Tableau X : Analyse multi-variée.....	34

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Schéma conceptuel de l'échec thérapeutique aux ARV chez les personnes vivant avec le VIH a l'USAC de la commune I de Bamako.....	3
Figure 2 :: Représentation schématique du VIH [14] .....	8
Figure 3 : cycle réplcatif du VIH [14].....	9
Figure 4 : Diagramme des données générales .....	25
Figure 5 : Répartition des patients selon les paramètres d'évaluation.....	33

## 1. INTRODUCTION

L'infection à VIH demeure un problème majeur de santé publique, c'est une infection due à un virus de la famille des *Retroviridae* qui agit par destruction du système immunitaire de l'organisme hôte. Il en résulte un syndrome dit syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA). [1]

Selon le rapport mondial sur l'épidémie de VIH 2013, 35,3 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde; 1, 7 million de personnes sont décédées de causes liées au SIDA [2]. En Afrique subsaharienne 23,5 millions de personnes vivaient avec le VIH. 1,7 million de personnes ont été nouvellement infectées. [2]

En 2012 plus de 9.7millions de personnes vivant avec le VIH étaient sous thérapie antirétrovirale dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. [2].

L'avènement de la trithérapie antirétrovirale a permis de réduire considérablement la morbidité et la mortalité liées au VIH. Elle a permis aux personnes au stade avancé de la maladie d'obtenir une restauration de leur système immunitaire et une meilleure protection contre les infections opportunistes, telles que la pneumonie, l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. [2]

Au Mali, la prévalence du VIH est de 1,1% avec 110000 personnes vivant avec le VIH selon l'EDSV [3]. La ville de Bamako reste la plus touchée avec 1,7%. Cette même enquête nous montre que les femmes sont plus infectées que les hommes avec une prévalence de 1,3% contre 0,8%. [3]

A l'instar de nombreux pays de la sous-région confrontés au fléau du VIH/SIDA et de son impact sur le développement social et économique, la République du Mali a fait de la lutte contre le SIDA, une priorité de l'action de son gouvernement. L'amélioration de la qualité de la prise en charge constitue un des grands axes stratégiques du plan sectoriel de lutte contre le SIDA du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. L'accès au traitement par les antirétroviraux apparaît comme une réponse à un besoin ressenti aussi bien par les PVVIH que par les autorités du pays. [4]

L'objectif d'un traitement ARV est d'empêcher la progression vers le SIDA. Pour atteindre cet objectif, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (<50copies/ml).

Ce qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistant [1, 5,6].

L'introduction du traitement ARV à partir de 1996 a bouleversé l'évolution naturelle de la maladie dans les pays riches en améliorant l'espérance et la qualité de vie de nombreux malades. [5]

Au Mali, les traitements sous ARV ont commencé en novembre 2001 sur trois sites notamment le Point G, l'hôpital Gabriel Touré et le CESAC. La décentralisation a commencé entre 2003-2004. [7]

Lancée en 2004, l'IMAARV (initiative Malienne d'Accès aux ARV) a été marquée par un engagement politique fort en faveur de la lutte contre le VIH qui s'est traduit par la gratuité des ARV. A ce jour, le pays compte 99 sites de traitements, 307 sites PTME, 74 sites de prise en charge pédiatrique.

A la fin de l'année 2011, 27505 adultes étaient suivis régulièrement et 41925 patients ont été initiés à un traitement ARV. [7]

Ce traitement contraignant de longue durée ne peut être efficace qu'au prix d'une bonne observance [8].

Les antirétroviraux (ARV) disponibles au Mali appartiennent aux classes suivantes : inhibiteur nucléosidique ou nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteur de la protéase (IP).

En dépit de la multitude d'ARVs disponibles, nous constatons des cas d'échec thérapeutique [9]. La prévalence de l'échec thérapeutique est très dépendante du type de patient traité [10].

L'échec regroupe des situations très diverses, qu'il s'agisse d'un échec virologique, immunologique, ou échec clinique [8, 9,10]. Les échecs virologiques et immunologiques sont attribuables en partie à une observance médicamenteuse sous-optimale menant au développement de résistance virale. De plus, les traitements ARV doivent souvent être interrompus en raison des effets indésirables et des interactions médicamenteuses qu'ils peuvent occasionner.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cet échec : une observance insuffisante, une rupture de stock de médicaments et une existence préalable d'une résistance selon une étude faite au Sénégal [11] en 2010.

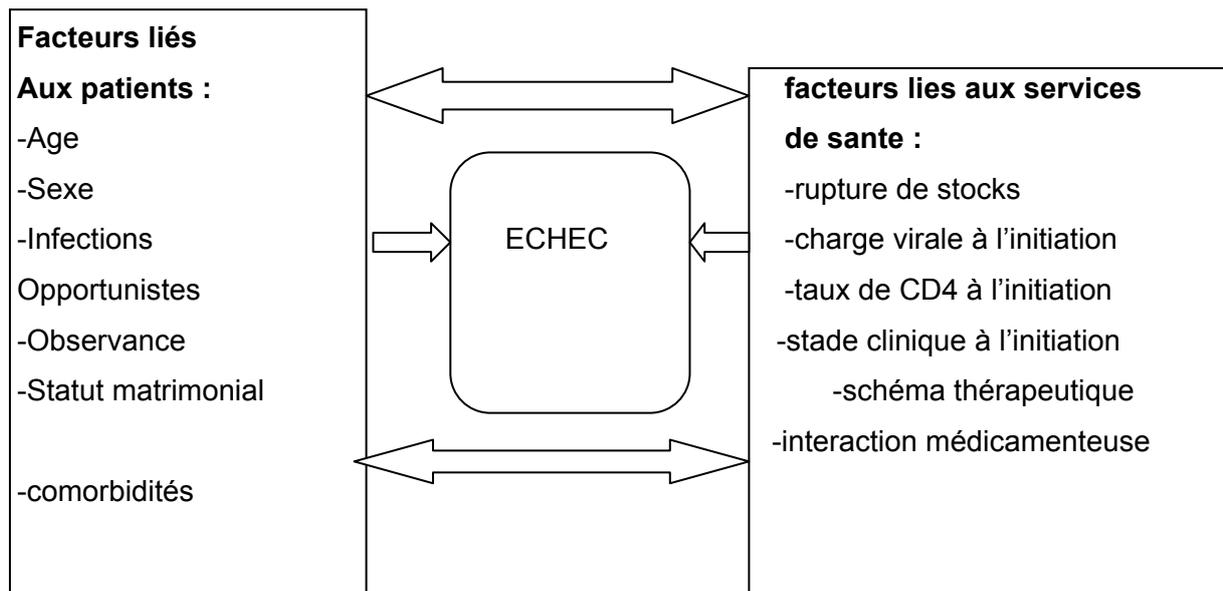
Les différences génétiques dans le métabolisme des ARV peuvent aussi jouer un rôle important [11].

Une étude faite au Burkina Faso montre que le bas niveau socio-économique ; la charge virale initiale  $\geq 1000000$  copies/ml et la mauvaise observance du traitement étaient associés au risque d'échec thérapeutique [10] en 2010.

Une étude faite au service du CHU-GT en 2009 sur l'échec virologique montre que la mauvaise observance était retrouvée chez tous les patients en échec [13].

L'USAC de la commune I est aussi confronté aux cas d'échec thérapeutique. La présente étude vise à déterminer le taux d'échec thérapeutique et les facteurs liés à cet échec au niveau de l'USAC de la commune I du district de Bamako.

C'est pour permettre une identification des facteurs associés à l'échec thérapeutique en commune I que nous avons entrepris cette étude.



**Figure 1 : Schéma conceptuel de l'échec thérapeutique aux ARV chez les personnes vivant avec le VIH à l'USAC de la commune I de Bamako**

**Commentaire du schéma conceptuel :**

L'échec thérapeutique aux ARV dépend de la combinaison d'ARV instituée. Le nombre de CD4, la charge virale et le stade clinique à l'initiation du traitement déterminent le succès du traitement. Une rupture de stock de médicaments entraîne une rupture de l'observance du traitement contribuant à une sélection de souches résistantes. Les personnes de plus de 50 ans de par la faiblesse de l'organisme associée aux comorbidités, répondent moins bien au traitement que les personnes de moins de 50 ans et sans comorbidités [9]. Le sexe et le statut matrimonial interviennent dans la prise de décision et donc pouvant influencer le recours précoce au centre de traitement.

**1.1. Hypothèse**

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

## **1.2. Objectifs**

### **1.2.1. Objectif général**

Etudier la survenue d'échec thérapeutique chez les personnes vivant avec le VIH et suivies au CSRéf de la commune I en 2010 et 2011.

### **1.2.2. Objectifs spécifiques :**

- Déterminer le taux d'échec du traitement chez les PVVIH inclus en 2010 et 2011 à l'USAC de la commune I de Bamako.
- déterminer les types d'échecs et identifier les facteurs associés à l'échec du traitement.

## **2. GENERALITES:**

### **2.1. Définition :**

Jusqu'en 1986, l'agent étiologique du SIDA était connu sous plusieurs noms : virus T-lymphotropique humain type 3 (Lai-ou HTLV-III), virus associé à la lymphoadenopathie (LAV) et accessoirement B-R-U d'après les initiales du premier patient à partir duquel le virus a été isolé finalement. Il a été décidé d'un commun accord que l'agent étiologique du SIDA sera dénommé Virus de l'Immunodéficience humaine (VIH).

Il existe deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2. Plusieurs variants dans chaque type sont réparties en fonction des régions géographiques. Le VIH-2 aurait son origine en Afrique de l'Ouest. Il est moins transmissible et moins virulent que le VIH-1 [14].

Sur le plan physiopathologique, la multiplication virale entraîne un déficit quantitatif (lymphopénie) et qualitatif (atteinte fonctionnelle des lymphocytes T CD4). L'infection évolue en 3 phases:[15]

- phase de la Primo-infection caractérisée par un pic de réplication virale.
- phase de latence clinique caractérisée par une réplication virale continue mais stable et une détérioration anatomique et fonctionnelle des tissus lymphoïdes,
- phase sida caractérisée par une immunodépression profonde qui va aboutir au décès du malade.

### **2.2. Epidémiologie**

#### **2.2.1. Epidémiologie dans le monde et en Afrique subsaharienne:[2]**

Avec plus de 36 millions de morts jusqu'à ce jour, le VIH continue d'être un problème majeur de santé publique.

En 2012, il y avait environ 35,3 millions de personnes vivant avec le VIH dans le monde. Avec près d'un adulte sur vingt, vivant avec le VIH, l'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée. Elle concentre 69% des personnes vivant avec le VIH dans le monde.

#### **2.2.2. Epidémiologie au Mali [3]:**

Les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2012 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographie et de Santé au Mali (EDSM V), ont montré une baisse du taux de prévalence du VIH de 1,3% à 1,1%.

L'EDSM V n'a pas été réalisée dans les régions touchées par la crise sociopolitique de Mars 2012 (Gao, Tombouctou et Kidal). Toutefois, l'examen attentif de cette étude révèle des prévalences variables selon les caractéristiques de la population.

- **Le sexe** : globalement les femmes sont plus touchées que les hommes (respectivement 1,3% et 0,8%).
- **Les régions**: La région de Bamako reste la plus touchée (1,7%), suivie de Ségou 1,2%, Kayes 1,0%, Koulikoro 1,0%, Sikasso 0,8% et Mopti 0,7%. Les régions de Kayes et Sikasso connaissent une légère augmentation par rapport à l'EDS IV. Par contre on note une diminution de la séroprévalence dans la région de Mopti (1,4% en 2006 à 0,7% en 2012).
- **Le milieu** : la séroprévalence chez les adultes reste plus élevée en milieu urbain (1,6%) qu'en milieu rural (0,9%).
- L'évolution de la séroprévalence chez les groupes à risque selon l'enquête ISBS2009 montre une situation toujours préoccupante.
- **Chez les professionnelles du sexe : 24,3 %**
- **Chez les routiers : 2,7%**
- **Chez les coxeurs : 3,5%**
- **Chez les vendeuses ambulantes : 3,7%**
- **Chez les aides familiales: 0,9%**

Chez les aides familiales, on note une baisse de la séroprévalence par rapport à celle de 2006 (0,9% contre 1,3%).

Enfin, les enquêtes de séroprévalence régulières menées au niveau des 24 sites de surveillance sentinelle répartis sur 5 régions et le district de Bamako en 2012, ont révélé une prévalence de 2,9% chez les femmes enceintes. La prévalence du VIH pour les 6499 femmes enceintes dépistées était de 2,9%.

Les prévalences les plus élevées ont été observées au Centre de Santé Communautaire de Kafana dans la région de Sikasso 6,7%, aux centres de Santé de Référence de Koulikoro 6,1%, de Fana 6,0% dans la région de Koulikoro et au Centre de Santé de Référence de la Commune V 6,0% dans le District de Bamako.

La prévalence la plus faible 0,0% a été observée au niveau du Centre de Santé communautaire de Kléla dans la région de Sikasso.

Le pays réunit tous les facteurs clés de la propagation et de potentialisation de l'impact de l'épidémie: grande pauvreté (près de 70% de la population vit en dessous du seuil de pauvreté), illettrisme (70%) notamment chez les femmes, flux migratoires internes et

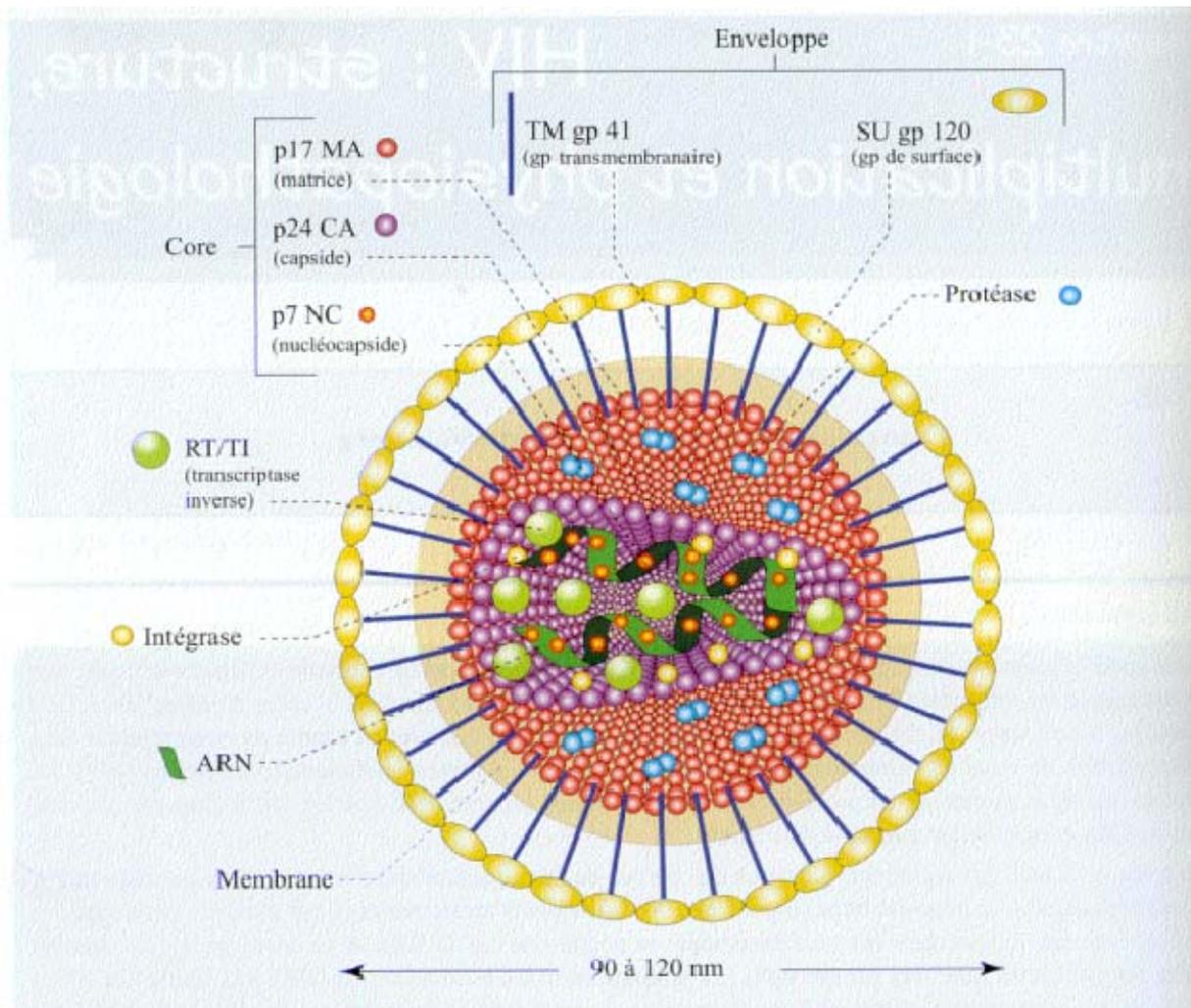
externes importants et croissants, pratiques socioculturelles à risque telles que le lévirat et le sororat.

Les sites aurifères des régions de Kayes et Sikasso constituent de plus en plus des sites de regroupement.

A cela s'ajoutent les effets de la crise socio- politique notamment les déplacements de populations fuyant le nord du pays.

### **2.3. Structure:[14]**

Il est d'un aspect globalement sphérique pour un diamètre d'environ 120 nanomètres. Comme de nombreux virus infectant les animaux, il dispose d'une enveloppe composée des restes de la membrane de la cellule infectée. Cette enveloppe est recouverte de deux types de glycoprotéines : le premier est la protéine gp41 recouverte de la gp120. Cette dernière est le récepteur des marqueurs CD4 présents à la surface des cellules CD4+ du système immunitaire. C'est pour cette raison que le VIH n'infecte pratiquement que ces cellules. A l'intérieur de l'enveloppe se trouve une matrice protéique composée de protéines p17 et encore à l'intérieur de la capsid composée de protéines p24. C'est ce dernier type de protéines, avec gp41 et gp120, qui sont utilisés dans les tests VIH western blot, d'immunochromatographiques, immunolot et dans les ELISA. La nucléocapside est composée de protéines p6 et p7. Le génome du VIH, contenu dans la capsid, est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire accompagné d'enzymes permettant de transcrire l'ARN virale en ADN. La plus importante est la transcriptase inverse p64. Les deux autres enzymes sont la protéase p10 et l'intégrase p32.



**Figure 2 : Représentation schématique du VIH [14]**

#### **2.4. Cycle réplcatif du VIH [14]**

La pénétration du virus dans la cellule (récepteur **CD4**) entraîne la synthèse d'ADN **proviral** à partir de l'ARN viral par la **Transcriptase inverse**.

**L'intégration** de l'ADN pro viral au génome de la cellule hôte par 1 **intégrase** virale entraîne la synthèse de nouveaux virions: **1 à 100 milliard/jour**.

Il se produit la transcription de l'ADN en ARN génomique par l'ARN polymérase de la cellule hôte, puis synthèse et assemblage et sortie de la cellule par **Bourgeonnement**.

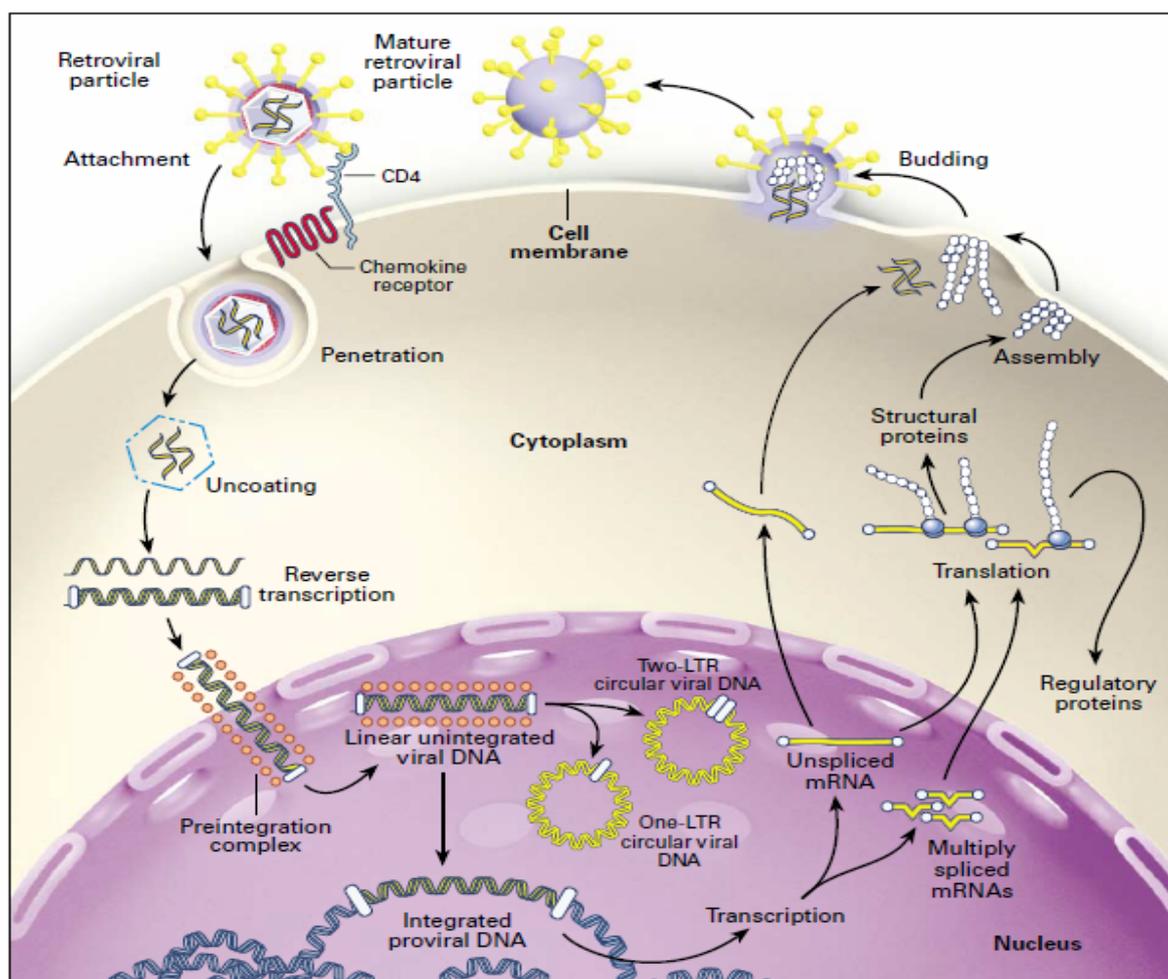
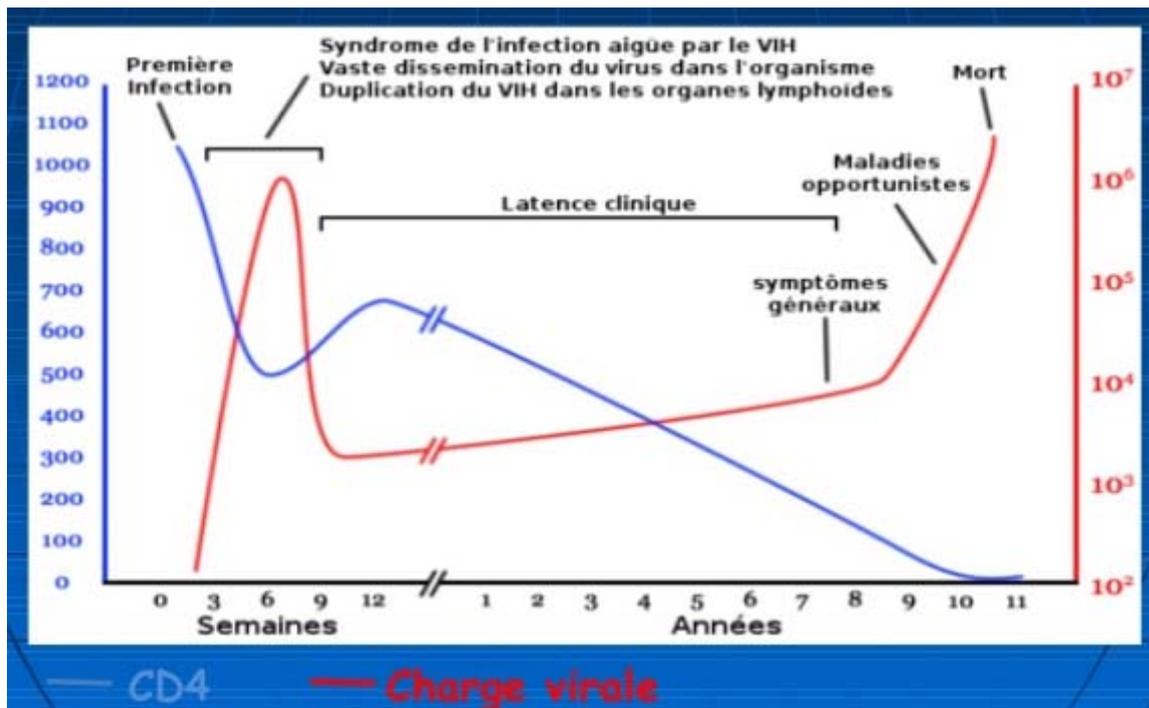


Figure 3 : cycle réplécatif du VIH [28]

## 2.5. Histoire naturelle du VIH : [14]

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) cible le système immunitaire et affaiblit les systèmes de surveillance et de défense de l'organisme contre les infections et certains types de cancer. Avec l'altération et la destruction des fonctions des cellules immunitaires par le virus, l'immunodéficience s'installe progressivement chez les sujets infectés. L'état immunitaire du sujet est classiquement mesuré par la numération des CD4.

L'immunodéficience entraîne une augmentation de la sensibilité à un grand nombre d'infections et de maladies que l'on peut combattre normalement avec un système immunitaire sain. Le stade le plus avancé de l'infection à VIH est le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA), qui peut apparaître au bout de 2 à 15 ans selon le cas. Ce stade se définit par l'apparition de certains cancers, d'infections et d'autres manifestations cliniques sévères.



**Figure 4** : histoire naturelle du VIH (14)

## 2.6. Mode de contamination : [15]

Le VIH peut se transmettre par le contact étroit et non protégé avec les liquides biologiques d'un sujet infecté : sang, lait maternel, sperme et sécrétions vaginales.

**2.6.1. Transmission sexuelle** : elle peut se faire au cours de tout rapport non protégé au cours duquel un des partenaires est séropositif pour le VIH. (Rapport vaginal, anal, orogénital).

**2.6.2. Transmission Sanguine** : elle peut se faire au cours de tout contact du sang avec une muqueuse ou une plaie cutanée ouverte (utilisateur de drogue par voie intraveineuse ; transfusion de sang contaminé ; utilisation de matériels contondants souillés ; accidents d'exposition au sang).

**2.6.3. Transmission verticale** (de la mère à son enfant) : la transmission peut se faire au cours de la grossesse, de l'accouchement, ou de l'allaitement.

## 2.7. Signes et symptômes :

Les symptômes varient en fonction du stade de l'infection. Bien que les personnes vivant avec le VIH tendent à être les plus contagieuses dans les premiers mois, nombreux sont ceux qui ignorent leur statut jusqu'à un stade tardif. Dans les premières semaines qui suivent l'infection initiale, le sujet peut rester asymptomatique ou présenter un syndrome grippal avec de la fièvre, des céphalées, un érythème ou une irritation de la gorge.

A mesure que l'infection affaiblit progressivement le système immunitaire, d'autres signes et symptômes peuvent apparaître, comme une tuméfaction des ganglions, une perte de poids,

de la fièvre, de la diarrhée et de la toux. En l'absence de traitement, de graves maladies peuvent survenir comme, entre autres, la tuberculose, la méningite à cryptocoque et certains cancers, comme des lymphomes ou le sarcome de Kaposi.

### **Système OMS de classification des stades de l'infection et de la maladie à VIH chez l'adulte et l'adolescent**

#### **Stade clinique I**

1. Asymptomatique
2. Adénopathie généralisée persistante

Grade 1 de l'échelle d'activité: asymptomatique, activité normale

#### **Stade clinique II**

3. Perte de poids <10 % du poids corporel
4. Atteintes cutanéomuqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, onychomycose, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire)
5. Infection herpétique au cours des cinq dernières années
6. Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne)

Et/ou grade 2 de l'échelle d'activité: symptomatique, activité normale

#### **Stade clinique III**

7. Perte de poids >10 % du poids corporel
8. Diarrhée chronique inexplicée >1 mois
9. Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou permanente) >1 mois
10. Candidose buccale (muguet)
11. Leucoplasie chevelue de la langue
12. Tuberculose pulmonaire au cours de l'année passée
13. Infections bactériennes graves (à savoir pneumonie, pyomyosite)

Et/ou grade 3 de l'échelle d'activité: alitement <50 % de la journée au cours du dernier mois

#### **Stade clinique IV**

14. Syndrome cachectique du SIDA, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention

15. Pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*

16. Toxoplasmose cérébrale

17. Cryptosporidiose accompagnée de diarrhée >1 mois 18. Cryptococcose extra pulmonaire

19. Cytomégalovirus avec atteinte organique autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire

20. Infection herpétique, cutanéomuqueuse >1 mois, ou viscérale quelle que soit sa durée

21. Leuco encéphalopathie multifocale progressive

22. Toute mycose endémique généralisée (telle que histoplasmoses, coccidioidomycose)

23. Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons

24. Mycobactériose atypique généralisée

25. Septicémie à *Salmonella* non typhoïdique

26. Tuberculose extra pulmonaire

27. Lymphome

28. Sarcome de Kaposi

29. Encéphalopathie à VIH, selon la définition des Center for Diseases Control and Prevention.

Et/ou grade 4 de l'échelle d'activité: alitement >50 % de la journée au cours du dernier mois.

## **2.8. Diagnostic [15]**

Le test révèle l'infection à VIH en détectant la présence ou l'absence d'anticorps dans le sang. Ceux-ci sont produits par le système immunitaire pour lutter contre les agents pathogènes. Pour la plupart des personnes, le délai de séroconversion, la «fenêtre sérologique», est en général de 3 à 6 semaines au cours desquelles l'organisme produit des anticorps contre le VIH mais en quantité insuffisante pour être détectés. Le test de dépistage doit être volontaire et il faut reconnaître le droit de la personne à le refuser. Le dépistage obligatoire ou contraint par un prestataire de soins, une autorité, un partenaire ou un membre de la famille n'est pas acceptable, car il compromet les bonnes pratiques de la santé publique et constitue une violation des droits de l'homme. Tous les services de conseil et de dépistage doivent comporter les cinq éléments préconisés par l'OMS: consentement éclairé, confidentialité, conseil, résultats corrects des tests, lien avec les soins, le traitement et d'autres services. Les tests suivants sont utilisés : Determine-Doublecheck Gold® ou Oraquick®) (HemaStrip®) (Determine®-Immunocomb II (Génie II® ou Doublecheck Gold®) Western blot ou Inno-LIA.

## **2.9. Traitement :**

### **2.9.1. Prévention : [15]**

Au niveau individuel, on peut réduire le risque d'infection à VIH en limitant l'exposition aux facteurs de risque. Les principales méthodes de prévention, souvent appliquées seules ou en association, sont les suivantes:

#### **► Utilisation du préservatif**

L'usage correct et régulier des préservatifs masculins ou féminins pendant la pénétration vaginale ou anale protège de la propagation des infections sexuellement transmissibles, parmi lesquelles le VIH. D'après les données connues, les préservatifs ont une efficacité protectrice d'au moins 85% contre la transmission sexuelle du VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles (IST).

#### **Conseil et dépistage du VIH**

Le dépistage du VIH et des autres IST est fortement conseillé à tous ceux qui sont exposés à n'importe lequel des facteurs de risque, de façon à ce qu'ils connaissent leur état infectieux et accèdent sans retard aux services de prévention et de traitement. L'OMS préconise aussi de proposer le dépistage aux partenaires ou aux couples.

### ► **Circoncision médicale volontaire de l'homme**

La circoncision, lorsqu'elle est pratiquée dans de bonnes conditions médicales par des professionnels bien entraînés, réduit le risque de transmission hétérosexuelle du VIH chez l'homme d'environ 60%. C'est une intervention essentielle en situation d'épidémie généralisée, avec une forte prévalence du VIH et une faible proportion d'hommes circoncis.

### ► **Prévention basée sur les antirétroviraux :**

Un essai récent a confirmé que si une personne séropositive respecte un schéma thérapeutique antirétroviral efficace, le risque de transmission du virus au partenaire sexuel indemne peut être réduit de 96%. Pour les couples sérodiscordants (l'un est séropositif et l'autre est séronégatif), l'OMS recommande de proposer le traitement antirétroviral au partenaire séropositif quelle que soit sa numération des CD4.

### ► **Prophylaxie post-exposition (PPE)**

La prophylaxie post -exposition consiste à prendre immédiatement des ARV dans les 72 heures suivant une exposition accidentelle au VIH pour prévenir l'infection. On recommande souvent la PPE aux agents de santé exposés à des piqûres accidentelles sur le lieu de travail. La PPE comporte le conseil, les premiers soins, le dépistage du VIH et, suivant le niveau du risque, l'administration d'un traitement ARV pendant 28 jours avec suivi médical.

### ► **Réduction des risques pour les consommateurs de drogues injectables :**

Les consommateurs de drogues par injection peuvent prendre des précautions pour ne pas contracter le VIH en utilisant à chaque injection du matériel stérile, notamment les aiguilles et les seringues. Un ensemble complet de mesures de prévention et de traitement du VIH comprend: la prise en charge des IST, de la tuberculose et de l'hépatite virale.

### ➤ **Élimination de la transmission mère-enfant (ETME)**

On appelle transmission verticale ou transmission mère-enfant (TME) la transmission du VIH par une mère séropositive à son enfant au cours de la grossesse, du travail, de l'accouchement ou de l'allaitement.

## **2.9.2. Traitement antirétroviral:**

Il n'existe pas de traitement curatif, mais des médicaments capables de bloquer la réplication virale.

Le VIH peut être inhibé par la thérapie antirétrovirale consistant à associer trois médicaments antirétroviraux (ARV), voire plus. Cette thérapie ne guérit pas l'infection mais jugule la réplication virale dans l'organisme et permet au système immunitaire de se

renforcer et de regagner le pouvoir de combattre les infections. Cette thérapie permet aux personnes infectées par le VIH de continuer à mener une vie productive et en bonne santé.

### 2.9.2.1. Protocoles [4]

- **Prise en charge thérapeutique du VIH**
- **Principes du traitement antirétroviral**
  - ✓ **Objectif**

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir la charge virale indétectable afin de restaurer l'immunité. Ce qui permettra d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

- ✓ **Principes**

- C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi intensif de la part des personnels soignants
- Le traitement antirétroviral est une trithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP).
- Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge pour le pays.
- Les molécules utilisées doivent figurer sur la liste des médicaments essentiels du Mali ou bénéficier d'une autorisation spéciale et devront nécessairement être qualifiés par l'OMS et une qualification.

- **Protocoles thérapeutiques antirétroviraux chez l'adulte et l'adolescent**

- ✓ **Indications du traitement**

L'indication du traitement sera fonction de l'état clinique, immunologique et/ou virologique du patient.

- **Si la numération des lymphocytes CD4 est disponible**

Stade III et IV OMS, quel que soit le taux de lymphocytes CD4

Stade II OMS ou stade I avec un taux de lymphocytes CD4  $< 500 / \text{mm}^3$

Pour les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un taux de lymphocytes CD4 entre 350 et 500/mm<sup>3</sup>, le traitement sera discuté en fonction de :

- l'évolutivité clinique
- la charge virale quand elle est disponible (charge virale supérieure à 100000 copies/ml) à deux contrôles
- la motivation du patient.
- taux de CD4  $< 15\%$  des lymphocytes totaux

Pour les patients asymptomatiques avec des CD4 supérieur 500/mm<sup>3</sup> et une charge virale <100.000copies/ml, le traitement n'est pas recommandé et l'on surveillera les lymphocytes CD4 tous les 3 à 6 mois.

▪ **Si la numération des lymphocytes CD4 n'est pas disponible**

On se basera sur la clinique et le taux des lymphocytes totaux.

Stade IV et III de l'OMS quel que soit le taux des lymphocytes totaux

Stade II OMS avec un taux des lymphocytes totaux < 1200/mm<sup>3</sup>

Les patients asymptomatiques (stade I) ne doivent pas être traités sur la base des lymphocytes totaux

➤ **Schémas thérapeutiques**

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention chez un sujet naïf de tout traitement antirétroviral. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma de première ligne. Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma après **échec** thérapeutique

✓ **Schémas de première ligne pour le VIH 1**

Il associe deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase Inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivants :

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma préférentiel de première ligne. La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire :

**Tableau I : Toxicité des antirétroviraux de première ligne et substitutions recommandées (OMS) .[4]**

<b>ARV PREMIERE LIGNE</b>	<b>TOXICITE LA PLUS FREQUENTE</b>	<b>CHANGEMENT</b>
<b>ABC</b>	Réaction d'hypersensibilité	<b>AZT ou TDF</b>
<b>AZT</b>	Anémie sévère ou neutropénie < 500/mm <sup>3</sup>	<b>TDF ou ABC</b>
	Intolérance gastro-intestinale sévère	<b>ABC</b>
	Acidose lactique	<b>TDF ou ABC</b>
<b>TDF</b>	Toxicité rénale	<b>AZT ou ABC</b>
<b>EFV</b>	Toxicité du système nerveux central persistante et sévère	<b>NVP ou TDF ou ABC</b>
<b>NVP</b>	Hépatite	<b>EFV ou TDF ou ABC</b>
	Réaction d'hypersensibilité	<b>TDF ou ABC</b>
	Rash sévère ou mettant la vie en danger (syndrome de Stevens-Johnson et Lyell)	

**Remarque :**

- Ne pas utiliser le Tenofovir (TDF) en cas d'insuffisance rénale (IR)
- En cas de troubles neuropsychiatriques graves (hallucination et psychose) imputables à l'Efavirenz cette molécule est remplacée par la Névirapine
- La Névirapine (NVP) doit être administrée à demi-dose (200 mg/jour) pendant les 14 premiers jours de traitement puis en pleine dose (200 mg x 2/jour) par la suite
- En cas d'arrêt de la Névirapine pour une durée excédant 7 jours, sa réintroduction doit toujours se faire à dose progressive
- Si un traitement contenant un INNTI (longue demi-vie) doit être arrêté, les deux INTI doivent être poursuivis pendant 15 jours.
- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la Névirapine, cette molécule est remplacée par l'Efavirenz (surveillance régulière) ;
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par le Tenofovir (TDF) ou Abacavir (ABC) en tenant compte de leur compatibilité

- En cas d'association Abacavir + Névirapine/Efavirenz, il faut une surveillance clinique accrue ;
- En cas d'anémie et/ou de neuropathies utiliser un schéma à base d'Abacavir et Tenofovir ou d'Abacavir et Lamivudine.

Il faut proscrire les associations suivantes :

Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC), en raison de la fréquence élevée des échecs virologiques précoces et de la toxicité pancréatique.

#### ✓ **Cas particuliers**

Traitement de la coinfection VIH/TB

Le traitement antirétroviral doit être systématique chez toute personne vivant avec le VIH et présentant une tuberculose active quel que soit le taux de lymphocyte T CD4.

IL existe des interactions médicamenteuses entre les INNTI ou les IP et la Rifampicine. La Névirapine (NVP) n'est pas recommandée en raison de son hépato toxicité additive à celle des antituberculeux. L'Efavirenz (EFV) sera préféré parmi les INNTI.

**Les schémas de 1<sup>ère</sup> ligne proposés sont :**

- 1<sup>ière</sup> option : Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- 2<sup>ième</sup> option : Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

L'initiation du traitement antirétroviral se fera selon les modalités suivantes :

- Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : Commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le traitement ARV dès que possible dans 8 jours.

**Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :**

#### **Indications**

- Il est indiqué chez un patient observant et en échec thérapeutique documenté
- Chez un patient en échec thérapeutique du fait d'une inobservance caractérisée, il faudra reprendre l'éducation thérapeutique du patient et renforcer l'observance avant d'envisager tout changement de ligne thérapeutique.

## Schémas

- Les schémas de deuxième ligne suivants sont proposés :

**Tableau II : Proposition des schémas de 1ère ligne et 2ème ligne**

Schéma 1ère ligne	Schéma 2 <sup>ème</sup> ligne	
	INTI	IP
TDF +3TC +EFV	AZT+3TC	LPV/r ou ATV/r
AZT + 3TC + EFV	TDF + 3TC	
ABC+ 3TC + EFV	TDF + 3TC AZT+ 3TC	

### ➤ suivi du traitement :

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le Sida en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieurs à 500/mm<sup>3</sup>. Pour atteindre cet objectif, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (<40 copies/ml), ce qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistants.

Si l'efficacité immuno virologique du traitement antirétroviral est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, à court, moyen et long terme ;
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;
- la réduction de la transmission mère-enfant du VIH.

De plus, la réduction du risque de transmission du VIH par un traitement antirétroviral efficace pourrait constituer, en elle-même, une justification supplémentaire en faveur de l'introduction du traitement antirétroviral [4].

Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable, après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, sont le niveau de charge virale et de lymphocytes CD4 à l'initiation

du traitement, l'observance du traitement et la vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement [2-4]

✓ Mesure de l'efficacité des antirétroviraux

L'efficacité des ARV est en général mesurée par des marqueurs indirects non cliniques, tels que la charge virale et le décompte lymphocytaire CD4+. Cependant, lorsque ces marqueurs de l'efficacité démontrent un échec thérapeutique, il est souvent trop tard, c'est-à-dire que la résistance s'est déjà installée. Les concentrations plasmatiques des IP et des INNTI peuvent être des marqueurs intermédiaires de l'efficacité plus directs, permettant la détection de concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques avant un échec virologique.

L'échec virologique peut être :

- l'échec primaire, défini par la persistance d'une charge virale détectable (> 50 copies/ml) 6 mois après l'instauration du premier traitement ;
- l'échec secondaire, correspondant à un rebond de la charge virale à plus de 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Il convient de distinguer l'échec virologique de deux situations bien différentes :

- un arrêt de traitement ;
- un « blip » de la charge virale, qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (détection d'une charge virale comprise entre 50 et 1 000 copies/ml sur un prélèvement, le prélèvement de contrôle réalisé dans les meilleurs délais retrouvant une charge virale inférieure à 50 copies/ml). Ce blip, parfois expliqué par la sensibilité de la technique de détection, correspond habituellement à un accident réplcatif ponctuel souvent secondaire à un épisode de moindre observance ou à un épisode infectieux intercurrent [16]. Son caractère isolé ou répété, chez un patient en première ligne de traitement, n'a pas de conséquence en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des CD4 [16]. Hormis la vérification de la charge virale, un blip chez un patient dont la charge virale était confirmée antérieurement à moins de 50 copies/ml ne doit conduire à aucune autre intervention qu'un renforcement de l'observance, si nécessaire.

## 2.10. LES ECHECS

L'introduction de multi-thérapies antirétrovirales dès 1998 a permis de réduire de façon significative la mortalité liée à l'infection du VIH/SIDA. Cependant le traitement à long terme n'est pas sans risque majeur parmi lesquels la survenue d'échec virologique ou de résistance. L'apparition de souches mutantes est au fil des années une préoccupation de la communauté scientifique.

Aux USA ,50% des patients sous ARV présentent des souches résistantes à au moins un des ARV disponibles.

En France 80% des personnes traitées sont porteuses de Virus résistants à au moins un ARV. La prévalence des souches multi résistants était de 25,5% en 2002.

Au Gabon et en Côte d'Ivoire, la prévalence de résistance aux ARV est estimée à plus de 50%. Au Sénégal, 16,3% des patients sous ARV présentent des souches résistantes. Au regard des prévalences élevées de la pharmaco-résistance secondaire et des données de plus en plus significatives de la résistance primaire, l'OMS recommande maintenant que les pays qui envisagent la mise en œuvre de programme de traitement, mettent simultanément en place un système de surveillance des échecs virologiques et de la résistance du VIH aux ARV.

### **3. MATERIELS ET METHODES :**

#### **3.1. Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude transversale rétrospective et analytique.

#### **3.2. Période d'étude :**

Notre étude s'étendait sur deux années concernant les patients inclus en 2010 et 2011.

#### **3.3. Population d'étude**

**3.3.1. Critères d'inclusion :** ont été inclus tous les patients âgés d'au moins 19 ans, VIH positif, recevant un traitement ARV en 2010 et 2011, et suivis pendant au moins 6 mois à l'USAC de la commune I de Bamako.

**3.3.2. Critères de non inclusion :** n'ont pas été inclus dans cette étude :

Les patients VIH dont le dossier était incomplet.

#### **3.4. Echantillonnage**

Nous avons fait un choix systématique de tous les dossiers des patients mis sur traitement en 2010 et 2011.

#### **3.5. Variables de l'étude :**

##### **3.5.1. Définition des variables :**

##### **3.5.1.1. Variables dépendantes :** échec thérapeutique

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

- L'échec clinique a été défini par la persistance ou la survenue de manifestations cliniques témoignant de la progression de la maladie : symptômes liés au VIH, nouvelle infection opportuniste, rechute d'infections opportunistes préexistantes, ou survenue de tumeurs (lymphome).

- L'échec immunologique correspondait à l'absence d'ascension des lymphocytes T CD4 (TCD4), à la chute des TCD4 de 50 % par rapport au pic de TCD4 ou au retour des TCD4 aux valeurs initiales.

- L'échec virologique a été défini par une charge virale (CV)  $\geq 1000$  copies /ml mesurée à 2 reprises dans un intervalle maximal d'un mois (après au moins 6 mois de traitement ARV).

**3.5.1.2. Variables explicatives :** nous avons retenu les variables suivantes pouvant expliquer l'échec thérapeutique : âge, sexe, situation matrimoniale, observance du traitement, infection opportuniste, résistance, schéma thérapeutique, nombre CD4 à l'initiation du traitement, rupture de stock de médicaments, charge virale à l'initiation du traitement, stade clinique à l'initiation du traitement.

- **Observance :** c'est le respect par le patient des prescriptions de son médecin. Ce respect concerne la dose, le nombre de prises et les horaires des prises. un patient est inobservant quand il ne prend pas 95 % de son traitement.
- **Taux de CD4 à l'inclusion :** c'est quand le patient débute le traitement avec un taux de CD4 <200 cellules /mm<sup>3</sup>.
- **Charge virale élevée à l'initiation du traitement :** c'est quand le patient débute le traitement avec une charge virale supérieure à 100000 copies/ml.
- **Résistance aux ARV :** elle correspond à une diminution de la capacité des ARV à freiner la réplication du virus. Elle est liée à un phénomène appelé sélection des mutants-résistants qui se produit lorsque le VIH parvient à se répliquer malgré la présence des ARV.

### **3.6. Techniques et outils de collecte des données :**

Nous avons procédé à une exploitation des dossiers

### **3.7. Collecte de données :**

Les données ont été collectées par nous-mêmes sur un questionnaire préalablement élaboré et pré testé.

### **3.8. Traitement et analyse des données :**

Après la collecte des données, nous avons procédé au dépouillement manuel des fiches puis la saisie sur Excel. Les données ont ensuite été corrigées et purgées des erreurs, les recodages de variables réalisés. Ce masque Excel a ensuite été transposé sur le logiciel Epi-Info version 3.5.4 pour analyse des variables. L'analyse des données a comporté deux aspects :

#### **3.8.1. Aspect descriptif :**

Nous avons utilisé les proportions pour décrire les variables qualitatives et les moyennes pour les variables quantitatives.

#### **3.8.2. Aspect analytique :**

- **Analyse uni-variée**

Nous avons fait un croisement entre la variable dépendante « échec thérapeutique » avec chacune des variables explicatives (âge, sexe, situation matrimoniale, observance du traitement, infection opportuniste, résistance, schéma thérapeutique, nombre CD4 à l'initiation du traitement, rupture de stock de médicaments, charge virale à l'initiation du

traitement, stade clinique à l'initiation du traitement). Les tests de Khi carré de Pearson et le test exact de Fisher ont été utilisés pour rechercher l'association entre les variables explicatives et la variable dépendante. L'association était jugée significative pour une valeur de P inférieure ou égale à 0,05.

- **Analyse multi-variée:** nous avons cherché à modéliser la probabilité de l'échec thérapeutique d'un patient VIH connaissant les caractéristiques du patient, les facteurs liés au système de santé et au patient. Toutes les variables dont le P-value était inférieur ou égal à 0,05 dans l'analyse uni-variée ont été mises dans un modèle global de régression logistique. Par le système de retrait pas à pas, nous avons éliminé par ordre de grandeur (variable ayant la P-value la plus grande) les variables qui n'étaient pas significativement liées à la variable dépendante (P-value > 0,05) pour retenir un modèle final constitué des facteurs indépendants liés à l'échec thérapeutique.

### **3.8.3. Traitement de texte:**

Le logiciel d'exploitation Microsoft office Word 2007 a été utilisé pour la rédaction .Les références bibliographiques ont été rédigées selon les normes de Vancouver; 5ème édition; mise à jour 2004.

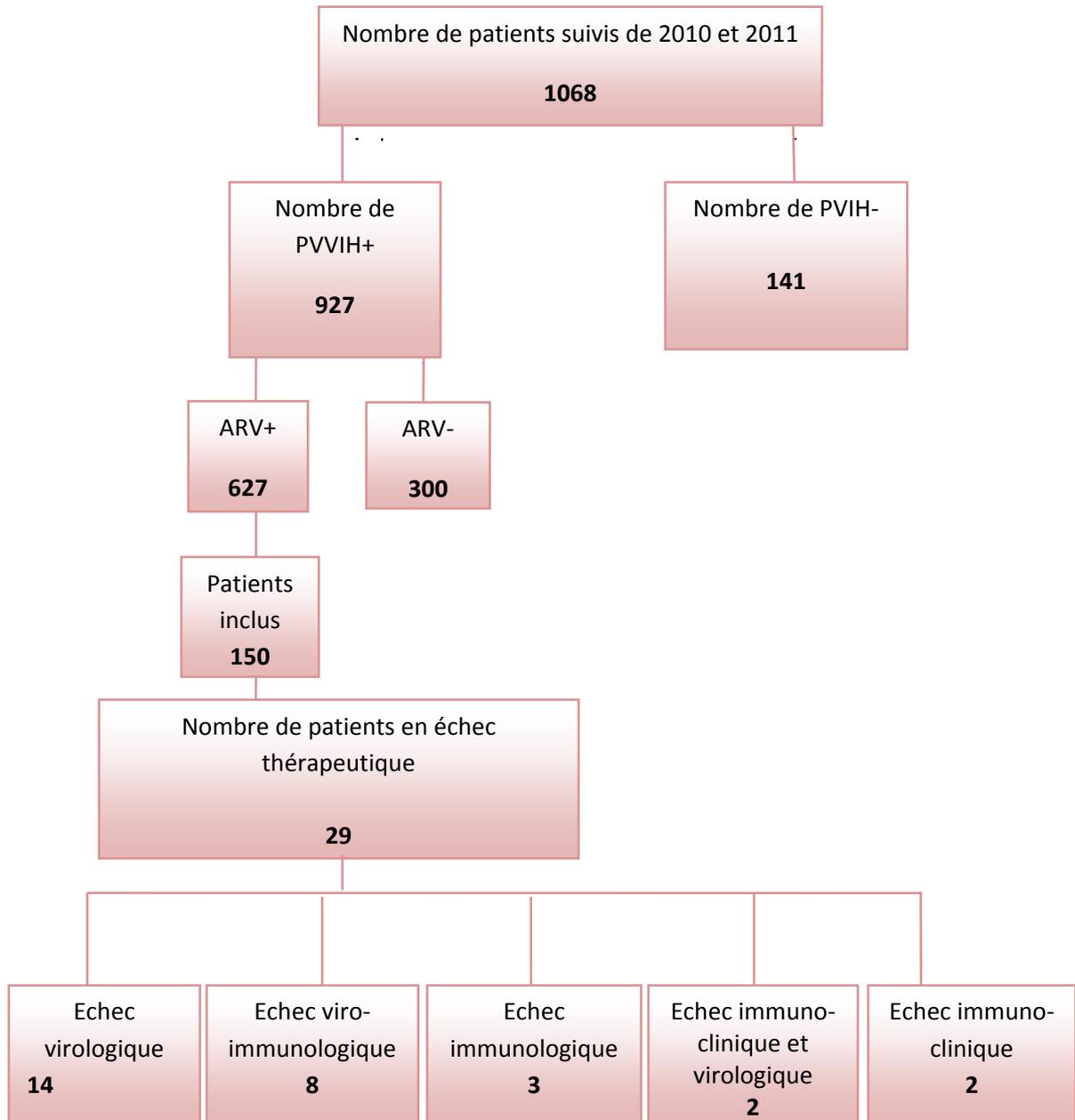
### **3.9. Considérations éthiques :**

Il s'agissait d'une étude transversale rétrospective d'intérêt scientifique permettant d'améliorer le suivi biologique des patients vivant avec le VIH et sous traitement ARV. L'étude a porté sur l'exploitation des dossiers des patients. La collecte des données n'a donc pas concerné directement les patients. De ce fait la question de consentement n'est pas applicable.

Aucun nom ni aucune orientation permettant d'identifier un patient ne ressort dans notre étude. Chaque patient est alors identifié par un code unique. Les données de cette étude ne seront utilisées que pour des fins scientifiques et en aucun cas ces données ne seront utilisées pour des intérêts personnels ou pour révéler une identité quelconque.

#### 4. RESULTATS

Données Générales : présentations



**Figure 5: Diagramme de Flux**

Sur 1068 patients suivis en 2010-2011, 927 patients ont été inclus sous ARV. Parmi ces 927 patients, ont été inclus dans notre étude 150 patients parmi lesquels l'échec thérapeutique a été décelé chez 29 patients. Les caractéristiques sociodémographiques, thérapeutiques et

cliniques des 150 patients ont été déterminées. Après les caractéristiques des patients, les résultats sont présentés par objectifs.

#### 4.1. Résultats descriptifs

**Tableau III : caractéristiques sociodémographiques des patients**

<b>Caractéristique des patients</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
<b>Age (n=150)</b>		
≤35 ans	132	88
≥ 35ans	18	12
<b>Sexe (n=150)</b>		
Masculin	36	24,0
Féminin	114	76,0
<b>Résidence (n=150)</b>		
Commune	115	76,7
Hors commune	35	23,3
<b>Situation matrimoniale (n=150)</b>		
Célibataires	28	18,7
Divorcés	9	6,0
Mariés	97	64,7
Veufs/veuves)	16	10,6
<b>Profession</b>		
Chauffeur	25	16,66
Ménagère	87	58
Secteur informel	30	20
Vendeuse	8	5,34

Les mariés étaient plus nombreuses (64,7%). Les femmes étaient plus atteintes (76%) avec un sex-ratio M/F à 0,3. L'âge médian était de 35ans. Les ménagères étaient les plus nombreuses avec 58%.

**Tableau IV : Répartition des patients en fonction du taux de CD4 initial, le stade clinique à l'initiation et de la nature d'infection opportuniste.**

<b>Paramètres clinique et thérapeutique</b>	<b>Fréquence</b>	<b>pourcentage</b>
<b>Stade clinique (n=150)</b>		
Stade I	32	21,3
Stade II	55	36,7
Stade III	62	41,3
Stade IV	1	0,7
<b>Taux de CD4 initial (n=150)</b>		
Moins de 200 cellules/mm <sup>3</sup>	81	54
Plus de 200cellules/mm <sup>3</sup>	69	46
<b>Présence d'infections opportunistes (n=150)</b>		
Oui	116	77,3
Non	34	22,7
<b>Nature d'infection opportuniste (n=116)</b>		
Candidose digestives	84	72 ,41
Dermatose	21	18,10
Candidose+Dermatose	5	4,31
Pneumopathie	3	2
Zona	3	2

A l'initiation du traitement, la détermination du taux de CD4 avait été faite chez tous les patients avec un taux de CD4 inférieur à 200cellules/mm<sup>3</sup> chez plus de la moitié des patients (54%). Près de la moitié des patients venaient tardivement donc à un stade avancé, stade III (41,3%) selon la classification de l'OMS.77, 3% de nos patients présentaient des infections opportunistes à l'initiation du traitement. L'infection la plus fréquente était la candidose digestive avec 72, 41%.

## 4.2 Résultats Analytiques

### 4.2.1. Analyse uni variée

#### 4.2.1.1. Résultats par rapport à la détermination du taux d'échec et des caractéristiques de l'échec thérapeutique

Tableau V : répartition des patients selon l'existence, le type, le délai d'apparition de l'échec et le devenir des patients en échec.

Echec	Fréquence	Pourcentage (%)
<b>Existence échec (n=150)</b>		
Oui	29	19,3
Non	121	80,7
<b>Type d'échec (n=29)</b>		
Viro-immuno-clinique	2	6,89
Virologique	14	48,27
Immunologique	3	10,34
Immuno-clinique	2	6,89
Immuno-virologique	8	27,61
<b>Délai échec (n=29)</b>		
6 mois	9	31
12 mois	17	58
18 mois	2	6,9
24 mois	1	3,4
<b>Devenir des patients (n=29)</b>		
Réguliers	26	89,66
Décédés	3	10,34

Parmi les 150 patients inclus, l'échec était survenu chez 29 patients soit 19,3%. Le maximum de cas d'échec a été observé durant les premières années de traitement (soit 58% à 12 mois et 31% à 6 mois). Parmi les 29 patients en échec, trois patients étaient décédés soit 10,34%.

#### 4.2.1.2. Résultats par rapport à l'identification des facteurs d'échec liés au système de santé.

**Tableau VI : répartition des patients par rapport à la réalisation de la charge virale et au schéma thérapeutique**

<b>Charge virale</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Réalisée (n=29)</b>		
Oui	23	79,31
Non	6	20,69
<b>Délai de réalisation</b>		
CV à 06 mois	6	26,08
CV 12 mois	11	37,93
CV à 18 mois	3	13,04
CV à 24 mois	3	13,04
<b>Schéma thérapeutique (n=29)</b>		
1 <sup>ère</sup> ligne	19	65,86
2 <sup>ème</sup> ligne	10	34,48
<b>Molécules utilisées (n=29)</b>		
AZT/3TC+NVP	15	51,72
AZT/3TC+EFV	5	17,25
TDF/3TC+EFV	08	27,58
ABC/3TC+ NVP	1	3,45

Parmi les 29 patients en échec, 23 patients ont effectué une charge virale au cours du suivi soit 79,31%. La charge virale a été effectuée chez 11 patients à 12 mois de traitement, à 6 mois pour 6 patients, ainsi qu'à 24 mois pour 3 patients. Parmi les patients en échec, seulement 10 patients soit 34,48% sont passés en deuxième ligne. Plus de la moitié des patients était sur AZT/ 3TC+NVP.

**Tableau VII : Echec thérapeutique par rapport au taux de CD4, stade clinique et infection opportuniste, à l'inclusion.**

Variables	Echec			p
	Oui	Non	Total	
<b>TauxCD4initial (n=150)</b>				
Moins 200 cellules /mm <sup>3</sup>	22 (27,5)	58 (72,5)	80 (100)	0,006
Plus 200 cellules/mm <sup>3</sup>	7 (10,3)	61 (89,7)	68 100,0	
<b>Stade clinique à l'initiation (n=150)</b>				
III et IV	17 (27,0)	46 (73,0)	63 (100,0)	0,035
I et II	12 (13,8)	75 (86,2)	87 (100,0)	
<b>Infections opportunistes (n=150)</b>				
Oui	28 (24,1)	88 (75,9)	116 100,0	0,002
Non	1 (2,9)	33 (97,1)	34 100,0	

La détermination du taux de CD4 à l'initiation n'a pas été faite chez deux patients. Les patients avec un taux de CD4 à moins de 200 cellules/mm<sup>3</sup> faisaient plus d'échec que les patients avec un taux de CD4 à plus de 200 cellules/mm<sup>3</sup>. Cette différence était significative avec (P=0,006).

Les patients inclus à un stade clinique avancé III ou IV faisaient plus d'échec que les patients stade I ou II. Cette différence était significative avec p=0,035

Les patients inclus avec présence d'infections opportunistes faisaient plus d'échec que les patients inclus sans infections. Cette différence était significative avec p=0,002.

## Résultats par rapport à l'identification des facteurs d'échec liés aux patients

**Tableau VIII : Répartition des patients par rapport au sexe, à l'âge, au statut matrimonial**

Variables	Echec( n=29 )			P
	Oui	Non	Total	
<b>Sexe (n= 150)</b>				
Féminin	18 (15 ,8)	96 (84,2)	114 (100)	0,046
Masculin	<b>11</b> <b>(30,6)</b>	25 (69 ,4)	36 (100)	
<b>Age (n=150)</b>				
Moins 50ans	26 (18,7)	113 (81,3)	139 (100,0)	0,3
Plus 50ans	<b>3</b> <b>(27,3)</b>	8 (72,7)	11 (100,0)	
<b>Statut matrimonial (n=150)</b>				
Célibataire	6(20,68)	22(18,18)	28(18,66)	
Divorcé	1(3,44)	8(6,61)	9(6)	
Marié	<b>19(65,51)</b>	78(64,46)	97(64,66)	
Veuf	3(10,37)	13(10,74)	16(10,66)	

L'âge médian des patients en échec était de 36 ans avec des extrêmes de 19 à 61 ans. Les patients âgés de plus de 50 ans faisaient plus d'échec que les moins âgés. Cette différence n'était pas significative .P=0,3

Les hommes faisaient plus d'échec que les femmes. Cette différence était significative avec p= 0,046.

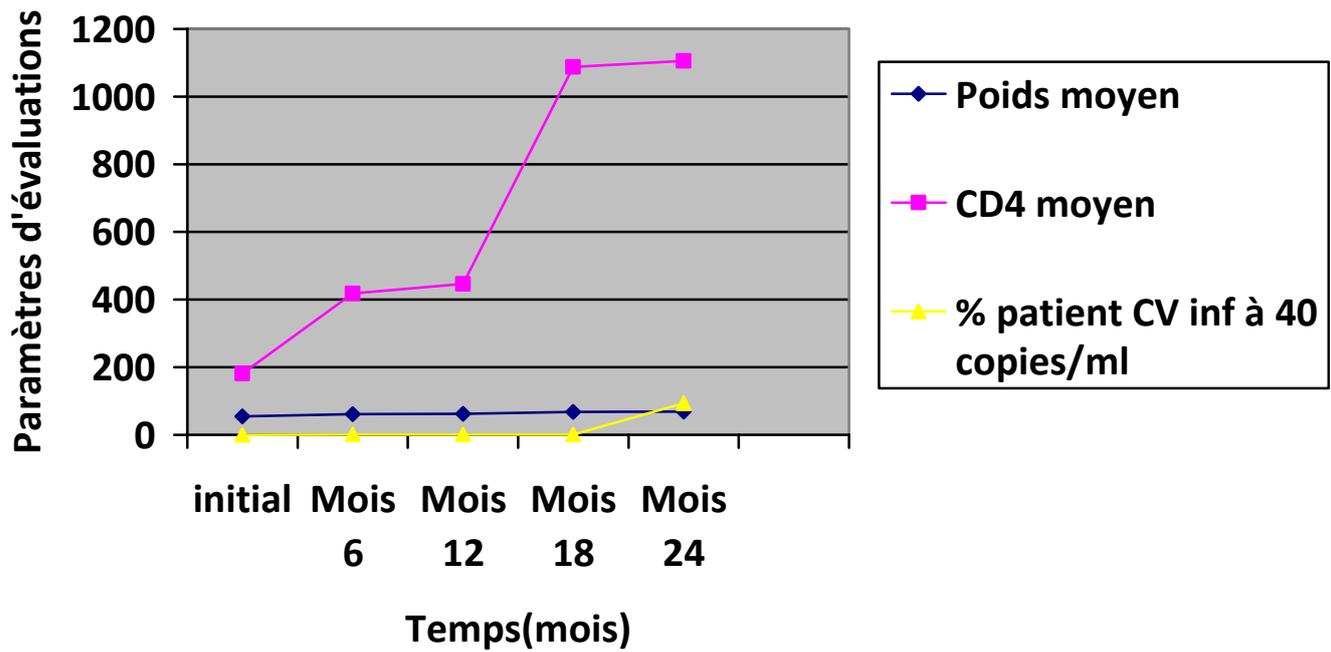
Plus de la moitié des patients en échec était mariée (65,51).

**Tableau IX : Répartition des patients par rapport à l'observance**

Variables	Echec		
	Oui	Non	Total
<b>Observance (n=150)</b>			
Non	16 (88,9)	2 (11,1)	18 (100,0)
Oui	13 (9,8)	119 (90,2)	132 (100,0)
<b>Raison d'inobservance (n=16)</b>			
Oubli	11 (68,75)	-	-
Erreur de dose	2 (12,5)	-	-
Diminution volontaire de prise	3 (18,75)	-	-

L'inobservance du traitement a été un facteur d'échec thérapeutique avec 88,9% et la raison de cette inobservance était la plus souvent l'oubli de prendre le médicament.

**P=10<sup>10</sup>**



**Figure 6: évolution des paramètres d'évaluation sous traitement**

Au cours du suivi, il y a eu une augmentation progressive du taux de CD4 allant de 181 cellules/mm<sup>3</sup> à l'initiation à 1105 cellules/mm<sup>3</sup> au 24<sup>ième</sup> mois. Le poids moyen a évolué de 54 kg à l'initiation à 69kg au 24<sup>ième</sup> mois. La charge virale était indétectable chez 93,75% au 24<sup>ième</sup> mois.

### 4.3. Analyse multi variée :

Tableau X : Analyse multi-variée

Variable	Coefficient	Erreur type	F-test	Valeur de p
<b><u>Modèle I</u></b>				
Infection opportuniste	0,084	0,067	1,5564	0,214263
Observance	0,750	0,076	97,2902	0,000000
sexe	0,100	0,059	2,8638	0,092802
Stade clinique*	-0,013	0,056	0,0527	0,818785
TauxCD4 initial	0,098	0,053	3,3639	0,068748
CONSTANT	-0,006	0,181	0,0011	0,974024
<b><u>Modèle II</u></b>				
Infections opportunistes**	0,079	0,063	1,5639	0,213145
Observance	0,749	0,076	98,0878	0,000000
sexe	0,098	0,058	2,8307	0,094677
TauxCD4 initial	0,096	0,052	3,3393	0,069742
CONSTANT	-0,011	0,178	0,0041	0,949042
<b><u>Modèle III</u></b>				
Observance	0,760	0,075	102,2948	0,000000
Sexe***	0,100	0,058	2,9192	0,089703
TauxCD4 initial	0,118	0,049	5,7369	0,017907
CONSTANT	0,027	0,176	0,0243	0,876358
<b><u>Modèle final</u></b>				
Observance	0,771	0,075	104,6011	0,000000
TauxCD4initial	0,124	0,049	6,3341	0,012940
CONSTANT	0,174	0,155	1,2674	0,262131

\*Stade clinique : non significatif

\*\*Infections opportunistes : non significatif

\*\*\*Sexe : non significatif .Après l'analyse multi variée, l'observance et le taux de CD4 à l'initiation étaient les facteurs indépendants d'échec thérapeutique.

## **5. DISCUSSION**

Cette étude nous a permis de détecter les facteurs liés à l'échec thérapeutique. Elle nous a apporté des informations sur le suivi biologique, clinique et thérapeutique des patients inclus et suivis. Le caractère rétrospectif de l'étude ne nous a pas permis de traiter tous les aspects de la prise en charge. Cependant elle présentait quelques insuffisances liées non seulement à la non régularité dans la disponibilité de la charge virale permettant de mieux apprécier la survenue de l'échec virologique, mais aussi à l'inexistence de test de résistance chez ces patients qui contribuerait à mieux adapter le traitement. De même, les aspects comme l'accompagnement psychosocial et l'éducation thérapeutique n'ont pas été prise en compte.

### **Caractéristique socio démographique**

L'âge médian était de 35 ans avec un sex ratio à 0,3. Les patients suivis étaient de majorité de sexe féminin d'âge jeune. Ce même constat a été fait par Sow et Koné qui ont eu respectivement 38 ans et 35 ans pour âge médian. Les mariés étaient les plus nombreux avec 64,7%.

### **Fréquence d'échec thérapeutique**

Le taux d'échec était de 19,3% dans notre étude sur un effectif de 150 patients. Ce taux est nettement supérieur à celui de Sow et al. qui ont trouvé à Dakar 2,8% en 2011 sur un effectif de 40 patients [16]. ( $p=0,009$ ). Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'étude de Dakar portait sur une cohorte, alors mieux suivi dans le temps.

En Chine en 2010, sur un échantillon de 365 patients. Lingjie Liao et al ont trouvé un taux nettement supérieur au nôtre avec 76,4% d'échec [17]  $p=10^{-6}$ .

Dans notre étude, le type d'échec le plus fréquent était l'échec virologique avec un taux de 48,27%. Ce taux était supérieur à celui de Dandy et al. en République Centrafricaine, qui était de 28,5%. [18]  $p=0,029$ . L'échec clinique était associé à l'échec immunologique et/ou virologique dans la totalité des cas.

## **Facteurs d'échec thérapeutique liés aux patients**

### **-Sexe**

Il existait une prédominance féminine dans notre étude. Cependant, l'échec survenait statistiquement plus chez les hommes et que chez les femmes ( $p=0,04$ ) ; ce résultat confirme ceux de **Penot et al.** au Burkina Faso qui ont aussi montré que les hommes faisaient plus d'échec que les femmes [19] ( $p=0,046$ ) tout comme d'autres études en Afrique [23, 24,25]. Les femmes seraient-elles plus observantes que les hommes ? Ou d'autres facteurs liés au sexe favoriseraient-ils la survenue d'échec chez les hommes ? Certains auteurs évoquent la différence pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les deux sexes [26,27].

### **-Statut matrimonial**

Les mariés étaient plus en échec thérapeutique par rapport aux célibataires, aux veufs(Ve) ou divorcés. Cela pourrait être lié au risque de stigmatisation de la maladie qui fait que les mariés n'informent pas leur conjoint au sujet de leur traitement par crainte de rejet ou de divorce. Ce qui faisait que l'observance faisait souvent défaut. Une mauvaise observance est un facteur de risque élevé de survenue de résistance du VIH, le virus étant soumis à une pression de sélection et en même temps la dose thérapeutique sous-optimal.

### **-Observance**

La mauvaise observance était retrouvée chez 88,9% de nos patients en échec. Ce taux est supérieur à celui retrouvé par Kouéta et al. avec 60% [10] sans différence significative ( $p=0,748$ ). L'oubli de prendre le médicament était la cause la plus évoquée avec 68% dans notre étude. Oumar et al. en 2009 au Mali, une année avant notre étude, trouve que l'oubli était la cause de l'inobservance à 58%. [8] Au début de l'IMMARV, les ruptures de stocks d'ARV étaient la cause d'une parfaite inobservance dans 74% des cas. [18] Depuis 2004, la gratuité des soins et des médicaments ARV ainsi que l'approvisionnement des sites sont assurés par l'état malien [8]. Ce qui a considérablement amélioré la question de ruptures de stocks d'ARV. D'autres auteurs stipulent que la plus part des échecs thérapeutiques précoces sont liés soit à un problème d'observance ou de pharmacocinétique [20] et que La fréquence des difficultés d'observance semblait être la même que celle des autres maladies chroniques [20, 21,22].

## **Facteurs d'échec thérapeutique liés au système de santé**

### **-Stade clinique et taux de CD4 à l'initiation**

Les patients stade III et IV faisaient plus d'échec que les patients stade II et I ( $p=0,035$ ). Près de la moitié 41,3% des patients venaient au centre à un stade tardif (III) de la maladie. Le système de santé serait-il défaillant ? De même, les échecs survenaient plus chez les patients avec un taux de CD4  $\leq 200$  cells/mm<sup>3</sup> suggérant une relation entre d'une part l'échec du traitement et d'autre part le stade clinique avancé et le taux de CD4 bas. Ainsi Sow et al. à Dakar au Sénégal [16] ont trouvé sur un petit effectif que les deux patients en échec de leur étude avaient des CD4 inférieurs à 200 cellules/mm<sup>3</sup> et étaient aux stades cliniques 2 et 3 à l'initiation. Cela se corrobore par Penot et al. au Burkina Faso [19] sur un grand effectif qui trouvent que les patients en échec avaient un taux de CD4 médian de 126 cellules/mm<sup>3</sup> supérieur au nôtre qui était de 92,5 cellules/mm<sup>3</sup> ; ce résultat se confirme par l'échec survenant significativement plus dans notre étude comparée à la leur. La présence d'infection opportuniste dans notre étude supposait très souvent une diminution de l'immunité qui entraînait une élévation de la charge virale aboutissant à l'échec thérapeutique. Ainsi nous avons eu 24,1% d'échec chez les patients inclus avec présence d'infection opportuniste.

Ces différents résultats montrent que le système de santé doit idéalement pouvoir identifier les patients très tôt afin d'éviter les retards de prise en charge. Un dépistage précoce, une prise en charge précoces permettraient d'éviter les effectifs élevés des stades cliniques avancés.

### **- schéma thérapeutique :**

Conformément aux recommandations de l'OMS pour les pays à ressources limitées [1, 2, 4], le schéma thérapeutique de première ligne associait chez la majorité de nos patients deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). L'AZT/3TC +NVP était le schéma le plus utilisé suivi de TDF/3TC+EFV.

Seulement dix de nos patients en échec soit 34,48% ont été mis sur la deuxième ligne. Plus de la moitié soit 65,86% des patients sont restés sur première ligne.

En Chine, sur 279 patients en échec, seul 20% sont restés sur la première ligne [17]. La majorité des patients a été mise sur la deuxième ligne. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait qu'au Mali, tout comme dans d'autres pays à ressources limitées, les molécules de deuxième ligne sont chères [18] et que les tests de résistance sont inaccessibles. De ce fait

les patients restaient trop longtemps sur la première ligne avec des risques majeurs d'accumulations de mutations de résistance compromettant même le traitement de seconde ligne. En effet maintenir un schéma thérapeutique inefficace restreint les options thérapeutiques futures [4]. Une disponibilité des tests virologiques (charges virales et génotypage) permettront de changer tôt le traitement sur la base d'arguments virologiques avant accumulation de mutations de résistance.

## **6. CONCLUSION**

L'infection à VIH reste à présent une préoccupation au Mali. Dans notre étude, nous avons trouvé un taux d'échec thérapeutique de 19,3% chez les patients sous traitement de première ligne. Ces échecs étaient surtout liés à la mauvaise observance et aux taux de CD4 bas à l'initiation du traitement, d'où la nécessité de mettre en place un véritable programme d'éducation thérapeutique des patients. Il serait souhaitable de rendre disponible la charge virale au moins à l'initiation et une fois par an pour tous les patients. Par ailleurs, il convenait de mettre à la disposition des prescripteurs des ARV de deuxième ligne, l'accessibilité des tests de génotypage aux centres de prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

## **RECOMMANDATIONS**

### **• Aux médecins**

- Procéder de façon trimestrielle à un suivi clinique et de façon semestrielle à un suivi immunologique et virologique rigoureux des patients pour détecter de façon précoce les échecs.

- Elaborer un plan de traitement avec les patients, en simplifiant les schémas thérapeutiques.

### **• Aux pharmaciens :**

- Accentuer l'organisation des séances d'éducation thérapeutique afin d'aider les patients à renforcer leur observance au traitement et à éviter les erreurs de dose.

### **• Au Ministère de la santé / haut conseil national de lutte contre le sida**

- Organisation d'un approvisionnement régulier, correct des réactifs pour les CD4, la biochimie, la charge virale ainsi que pour les tests de résistance, pour un meilleur suivi biologique, immunologique et virologique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS, Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel ; Recommandation pour une approche de santé Publique.2006. Genève. Organisation mondiale de la Santé.
2. Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale du SIDA 2013
3. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. Enquête démographique de la santé, Rapport préliminaire sur la prévalence du VIH ; 2012-2013
4. Ministère de la santé du Mali : politique et protocole de prise en charge antirétrovirale au Mali Mars 2013 ; 116
5. OMS, Lignes Directrices unifiées sur l'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection à VIH: recommandation pour une approche de santé publique.2013.Genève.Organisation mondiale de la Sante.
6. Utilisation stratégique des antirétroviraux pour le traitement et la prévention du VIH, 33<sup>ième</sup> réunion du conseil de coordination du programme de l'ONUSIDA, Genève, 17-19 décembre 2013
7. Solthis. L'accès aux soins pour tous par le renforcement des compétences de chacun. Rapport d'activité 2012
8. Oumar AA, Jnaoui K, Yombi JC, Kabamba BM, Ruelle J,Tulkens PM ,Wallemacq, Goubau P. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et son traitement au Mali. Louvain Médical 2009 ; sous presse (LM-1470)
9. Diallo A. Etude de l'échec thérapeutique des antirétroviraux chez les patients suivis à Mopti de janvier 2009 à décembre 2009. (Thèse : Med) .Mopti : FMPOS ; 2010
10. Kouété F,YéD , Zoungrana A , Sacko A Ouédraogo-Traoré , Kafando E , Ouédraogo S. Echec du traitement antirétroviral de première ligne chez les enfants infectés par le VIH à Ouagadougou(Burkina Faso).Med Trop 2010 ;70 :517-523
- 11.Ba S Dia Badiane NM, Hawes Touré M. Infection à VIH-2 au Sénégal : échecs virologiques à M12 et M24 et limites des options thérapeutiques de seconde ligne thèse :(Med) ; Seattle : université de Washington.
12. Jocelyncome E, .Akakpo A .Les déterminants de l'observance à la trithérapie antirétrovirale chez les patients infectés par le VIH à Cotonou, Benin (mémoire : Med).Québec : Université Laval ; 2009

13. Oumar AA. Le traitement contre le VIH: Problèmes d'observance à 6 mois de traitement antirétroviral dans la file active du service de pédiatrie du CHU-GT. (Thèse : Med).Bamako : FMPOS ; 2009
14. Cissé M, Sackof b, Diaby B Camara D Camara A. Evaluation du traitement antirétroviral chez l'adulte infecté par le VIH au service de Dermatologie Vénérologie de l'Hôpital National Donka. Mali Med, 2013; 28(1) 24-20
15. Vaudre G, Catherine D., Olivia. P, Roux P. Parcours du jeune majeur face au VIH. Paris : Janssen ; 2013
16. Sow .P.G, N'Diaye. I.P, Soumare .M. Traore I, Diallo.F .B .Etude de deux cas d'échec virologique aux antirétroviraux à l'Institut d'hygiène sociale de Dakar. Mali Med 2011; 26(3):48-52
17. Lingjie Liao,Xing H, Wang Z et al. Impact of HIV drug resistance on virologic and immunologic failure and mortality in a cohort of patients on antiretroviral therapy in China: AIDS 2013, 27:1815–1824
18. Dandy, W.M, Abraham, B, Péré H, Moussa ,S et al. Taux d'échec virologique et analyse des génotypes de résistance du VIH-1 après 24 mois de traitement antirétroviral (ARV) chez des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en République Centrafricaine
19. Penot, P, .Héma ,A, .Bado G, kaboré, F,et al. .The vulnerability of men to virologic failure during antiretroviral therapy in public routine clinic in Burkina Faso. Journal of the International AIDS Society 2014, 17:18646
20. Touré, A.M. Evaluation de l'observance au traitement antirétroviral chez les enfants de 0 à 15 ans infectés par le VIH à l'ONG WALE de Ségou .A propos de 36 cas (Thèse : Med).Ségou : FMPOS ; 2010
21. Dogoni O.Les changements thérapeutiques pour les patients suivis sous antirétroviraux ARV au CESAC Thèse, Pharm., Bamako, 2007.
22. Oumar AA., Dao S., Diamoutène A., et al. Les facteurs associés à l'observance du traitement antirétroviral à l'hôpital du point G. Mali Med 2007, 22 :25-29.
- 23 .Kranzer K, Lewis JJ, Ford N, Zeinecker J, Orrell C, Lawn SD, et al. Treatment interruption in a primary care antiretroviral therapy program in South Africa: cohort analysis of trends and risk factors. J Acquir Immune DeficSyndr. 2010; 55(3):e17\_23.

24. Bastard M, Fall MB, Laniece I, Taverne B, Desclaux A, Ecochard R, et al. Revisiting long term adherence to highly active antiretroviral therapy in Senegal using latent class analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57(1): 55\_61.
25. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Lo M, Omer SB, Regensberg L, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):78\_84.
26. Ofotokun I, Chuck SK, Hitti JE. Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences. *Gend Med*. 2007;4(2):106\_19.
27. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004; 44:499\_523.]
28. Furtado M, R, Callaway DS, Phair JP, Kunstman KJ, Stanton JL, C. A. Macken et al. persistence of hiv-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *The New England Journal of Medicine* ; 1999 ; 340 (21) 1614-22

## ANNEXE I

### FICHE D'ENQUETE:

N°.....

I- IDENTIFICATION:.....

I-1-num patient/ ...../ Karnofski à l' inclusion :.....

I-2- Age: /\_\_\_\_/

I-3- Poids à l'inclusion: /\_\_\_\_/

I-4- Sexe: 1=M /\_\_\_\_/; 2=F: /\_\_\_\_/

I-5- Profession: /\_\_\_\_\_

I-6- Résidence: /\_\_\_\_\_/

I-7- Situation matrimoniale:/ ...../

1-Marié(e) monogame : /\_\_\_\_/

2-Marié(e) polygame : /\_\_\_\_/

3-Célibataire: /\_\_\_\_/

4- Veuf:/ /

5- Divorcé(e) : /\_\_\_\_/

6- Autres : /...../

I-8 - Type de VIH:.....

1-9- Date de l'inclusion à J0:/ / /

II-Etat psycho-sociale :

-Personne informée : 1=oui / / ; 2=non/ /

-Enfant:/ / conjoint(e):/ / ; autre:/ /

-Disponibilité du médicament dans le centre : 1=oui:/ / ; 2=Non:/ /

III- SCHEMA THERAPEUTIQUE :

\_SCHEMA A L'INCLUSION :

1=DUOVIR-N:/ /

2=TRIODAY:/ /

3=DUOVIR+STOCRIN:/ /

4=DUOVIR+KALETRA:/ /

5=TENOLAM+KALETRA:/ /

6=TENOLAM+STOCRIN:/ /

7=TENOLAM+NVP:/ /

8=ABC/3TC+NVP:/ /

9=ABC/3TC+STOCRIN:/ /

10=ABC/3TC+KALETRA:/ /

#### SCHEMA SUBSTITUE

Schéma 1: / \_\_\_\_\_ /

Schéma 2: / \_\_\_\_\_ /

Schéma 3: / \_\_\_\_\_ /

IV- Infections Opportunistes: Présente/...../Absente/...../

• Si présente à préciser :

- J0:/...../

-M1:/...../ M3:/...../

- M6:/...../ M12:/...../

#### V- RESULTATS IMMUNOLOGIQUES :

Taux de TCD4 : normal est supérieur ou égal à 350 cellules/ $\mu$ l

TCD4 initiale:/..... / ; M1:/ / ; M3:/...../ ; M6:/ ...../ ; M12:/...../

#### VI- RESULTATS VIROLOGIQUES :

Charge virale (CV) : normale (indétectable <40 copies/ml)

Charge virale initiale:/ .../ ;M1:/ / ;M2:/ .../ ;M6:/ .../ ;M12:/ .../

#### VII-FACTEURS DE L'ECHEC THERAPEUTIQUE:

1-Observance du traitement:

-oui / / ; Non / /.Si non pourquoi ?

1-par oubli

2-erreur de dose

3-partage de médicament

4-prise de médicament par excès

5-diminution volontaire du nombre de prise ou de comprimés

6-absence de prise médicamenteuse

M1/.../M3/.../M6/.../M12/.../

2-Interactions médicamenteuses:(1- présente 2- absente)

M1/.../M3/.../M6/.../M12/.../

3-Conditions de conservations du médicament:(1-bonne 2-mauvaise)

M1/.../M3/.../M6/.../M12/.../

4- Tolérance:(1-bonne 2-mauvaise) : M1/.../M3/.../ M6/.../M12/.../

5- Éducation thérapeutique du patient :(1-Bonne 2-Mauvaise) :J0/.../

#### VIII- TYPE D'ECHEC :

1-Echec virologique : (1-présent 2-absent) :/..... /

2-Echec immunologique : (1-présent 2-absent) : /...../

3- Echec clinique : (1-présent 2-absent) : /...../

4-E.V+E.I+E.C : (1-présent 2-absent) :/..... /

5-E.V+E.I : (1-présent 2-absent) : /...../

6-E.V+E.C : (1-présent 2-absent) : /...../

7-E.I+E.C : (1-présent 2-absent) : /...../

IX-DEVENIR DU PATIENT :

1-Régulier:/..../

2-Transféré:/ ..../

3-Décédé:/...../

## **FICHE SIGNALÉTIQUE**

**Nom :** Bougoudogo

**Prénom :** Natogoma

**Titre de la thèse :** Etude des facteurs liés à l'échec thérapeutique chez les personnes vivant avec le VIH à l'USAC de la commune I de Bamako (Mali).

**Année :** 2014-2015

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Adresse e-mail :** bougoudogonatogoma@yahoo.fr

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

**Secteur d'intérêt :** Santé publique

## **RESUME**

L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs associés aux échecs thérapeutiques chez les PVVIH à l'USAC de la commune I.

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective sur une période de 24 mois incluant 150 patients âgés de 19 à 69 ans et sous traitement depuis au moins 24 semaines. L'échec était survenu chez 29 patients soit 19,3% avec un délai de survenu de 12 mois. Un taux de CD4  $\leq$  200 cellules/mm<sup>3</sup> ( $p=0,006$ ), le sexe masculin ( $p=0,046$ ), l'inobservance ( $p=10-10$ ), un stade clinique (III ou IV) ( $p=0,035$ ), la présence d'infections opportunistes à l'initiation ( $p=0,02$ ), étaient les facteurs liés de façon significative à l'échec thérapeutique. Chez les patients en échec, seuls 10 patients soit 34,48% sont passés sur la deuxième ligne. Trois patients sont décédés soit un taux de 10,34%.

Cette étude montre la nécessité de renforcer l'observance du traitement chez les patients en première ligne à travers un programme d'éducation. Ainsi que d'augmenter l'accessibilité des tests de génotypage aux patients en échec.

**Mots- clés. VIH, facteurs, échec thérapeutique, ARV, USAC COMMUNE I**

## SUMMARY

The objective of this study was to determine factors associated to therapeutic failures among patient living with HIV at CSRef commune I USAC. It was a retrospective cross-sectional study realized during a period of 24 months including 150 patients from 19 to 69 years old and under treatment for at least 24 weeks. Patients with failure was 29 (19.3%) with a deadline of 12 months. A rate of CD4 at least 200 cell / mm<sup>3</sup> (p=0,006), the male gender (p=0,046), the un-compliance (p=10-10), the clinical stage III or IV (p=0,035), the presence of opportunist infections at the treatment initiation (p=0,02) were the factors associated significantly to therapeutic failure. Among patients in failure, only 10 (34.48%) were switched to second line and three (10.34%) patients were died. This study shows the need to strengthen the observance of patients in first-line treatment through an educational program. And then, it appear clear to increase genotyping test availability for patient in treatment failure.

Keywords, .HIV, factors, therapeutic failure, ARV, CSRef Commune I USAC

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

# JE LE JURE