

LISTE DES ABBREVIATIONS

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abacavir
ANRS	: Agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites virales
ARC	: AIDS related complex
ARV	: Antirétroviral
AZT	: Zidovudine
BG	: Barrière génétique
CD4	: Cells of differentiation 4
CRF	: Circulating recombinant form
CTA	: Centre de traitement ambulatoire
CDC	: Centers for disease control and prevention
CHNEAR	: Centre hospitalier national d'enfants Albert Royer
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CI50	: Concentration inhibitrice 50%
D4T	: Stavudine
DDI	: Didanosine
EFV	: Efavirenz
ELISA	: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay
Env	: Enveloppe
ESTHER	: Ensemble pour une solidarité thérapeutique et hospitalière en réseau
ETR	: Etravirine
FTC	: Emtricitabine
gag	: Groupe spécifique d'antigène

gp	: Glycoprotéine
HAART	: Traitement antirétroviral hautement actif
INTI	: Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INNTI	: Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	: Inhibiteur de protéase
IRD	: Institut de recherche et de développement
ISAARV	: Initiative sénégalaise d'accès aux ARV
LPV/r	: Association Lopinavir/ritonavir
LTR	: Long terminal repeat
mg	: milligramme
NB	: Nota bene
nef	: Negative Factor
nm	: Nanomètre
NVP	: Névirapine
NFS	: Numération formule sanguine
NFV	: Nelfinavir
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ONUSIDA	: Programme commun des nations unies sur le VIH/SIDA
P	: Protéine
PCR	: Polymérase chainreaction
Pol	: Polymérase
PTME	: Prévention de la transmission mère-enfant du VIH
PVVIH	: Personne vivant avec le VIH
rev	: Regulator of viral gene expression
RTV	: Ritonavir
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
T20	: Enfuvirtide
TAMs	: Thymidine analog mutations
TAR	: Traitement antirétroviral

tat	: Trans-activator of transcription
TDF	: Ténofovir
TI	: Transcriptase inverse
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
vif	: Virion infectivity factor
vpr	: Viral protein R
vpu	: Viral protein U

LISTE DES ACIDES AMINES

- A** : Alanine
- C** : Cystéine
- D** : Aspartame
- E** : Glutamate
- F** : Phénylalanine
- G** : Glycine
- H** : Histidine
- I** : Isoleucine
- K** : Lysine
- L** : Leucine
- M** : Méthionine
- N** : Asparagine
- P** : Proline
- Q** : Glutamine
- R** : Arginine
- S** : Sérine
- T** : Thréonine
- V** : Valine
- W** : Tryptophane
- Y** : Tyrosine

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Schéma du VIH-1	6
Figure 2	: Différents stades de multiplication du VIH-1	10
Figure 3	: Mécanisme d'action des inhibiteurs de la transcriptase inverse	17
Figure 4	: Mécanisme d'action des inhibiteurs de protéase	18
Figure 5	: Mécanisme d'action des inhibiteurs de fusion	19
Figure 6	: Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'intégrase.....	19
Figure 7	: Barrière génétique des ARV	26
Figure 8	: Sélection de virus mutants sous ARV.....	27
Figure 9	: Mutations de résistance liées aux INTI.....	29
Figure 10	: TAMs	29
Figure 11	: Mutations de résistances liées aux INNTI	30
Figure 12	: Mutations de résistances liées aux IP	31
Figure 13	: Mutations de résistances liées aux autres IP	32
Figure 14	: Les mutations de résistances liées aux inhibiteurs d'intégrase.....	33
Figure 15	: Les mutations de résistances liées aux inhibiteurs d'entrée	33
Figure 16	: Enseigne de CHNEAR.....	39
Figure 17	: Principales étapes de réalisation des génotypages	41
Figure 18	: Répartition selon le sexe	46
Figure 19	: Répartition selon les tranches d'age	47
Figure 20	: Répartition selon l'origine géographique	47

Figure 21 : Répartition selon le statut vital des parents	48
Figure 22 : Répartition selon le statut sérologique de la mère	48
Figure 23 : Répartition selon le statut sérologique du père.....	49
Figure 24 : Répartition selon le lien de parenté avec le répondant	49
Figure 25 : Répartition selon le stade clinique de l'OMS	50
Figure 26 : Répartition selon le niveau de la charge initiale	50
Figure 27 : Répartition selon le niveau de déficit immunitaire chez les	51
Figure 28 : Répartition selon le niveau de l'immunodéficience chez	52
Figure 29 : Répartition selon le schéma thérapeutique	53
Figure 30 : Répartition des molécules ARV utilisées	53
Figure 31 : Répartition selon l'existence d'une combinaison fixe.....	54
Figure 32 : Répartition selon le changement de répondant.....	55
Figure 33 : Répartition des patients selon leur observance	55
Figure 34 : Répartition selon les causes de mauvaise observance	56
Figure 35 : Evolution de la médiane des charges virales	56
Figure 36 : Evolution de la médiane des CD4 chez les enfants de plus 5 ans	57
Figure 37 : Evolution de la médiane des CD4 en pourcentage chez les enfants de moins de 5 ans.	57
Figure 38 : Répartition selon le niveau de résistance aux classes d'ARV	58
Figure 39 : Patients porteurs de virus résistants aux molécules d'ARV	59
Figure 40: Répartition selon la médiane de suivi.....	59
Figure 41: Répartition selon l'existence de la multirésistance	60

Figure 42: Répartition selon le sous-type viral	61
Figure 43: Les mutations liées à la résistance aux INTI.....	62
Figure 44: Les mutations liées aux INNTI	63
Figure 45: Les mutations liées aux IP.....	64
Figure 46: Profil évolutif des mutations selon la date d'inclusion	64
Figure 47: Répartition selon le devenir de l'enfant	65

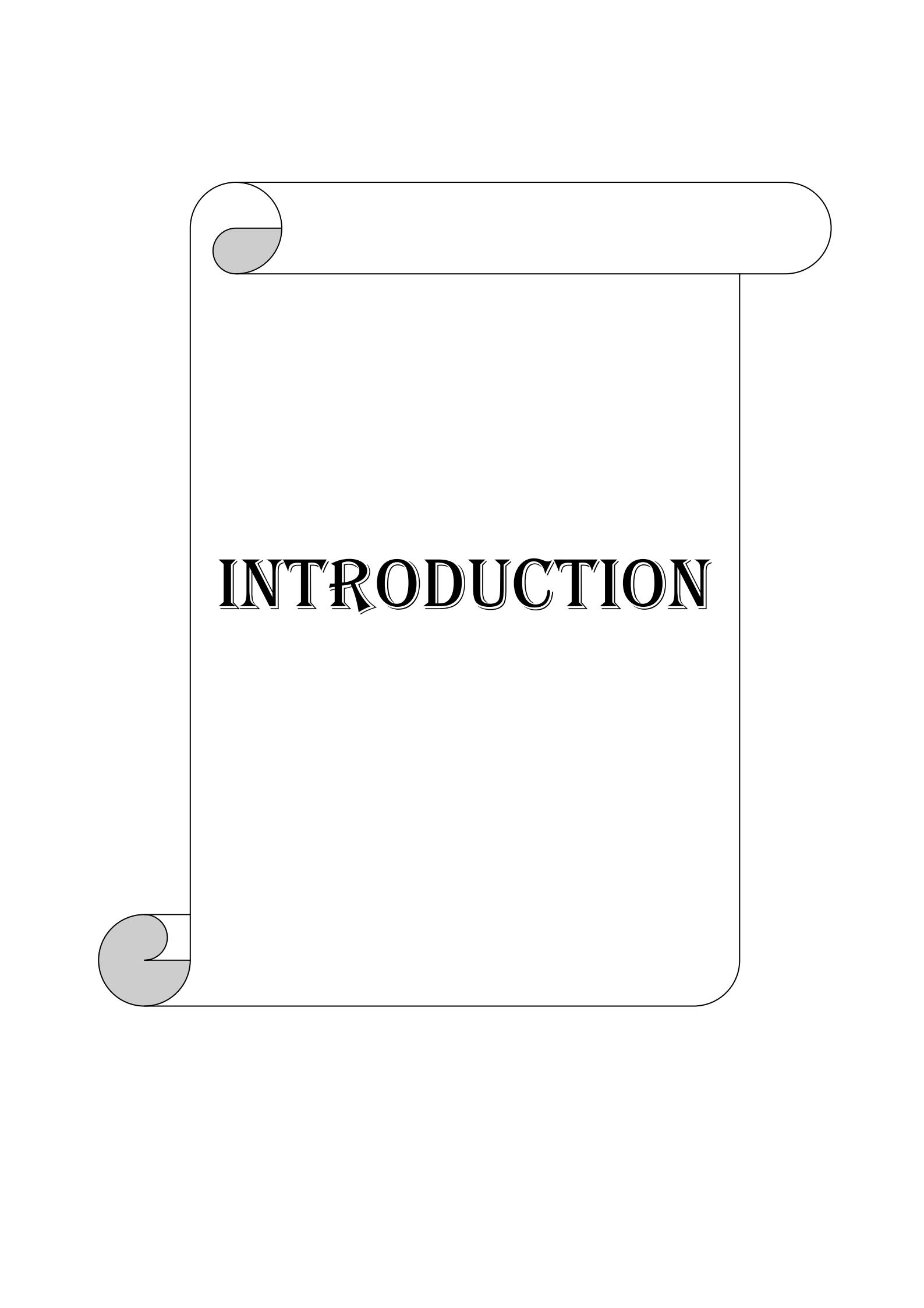
SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	3
I. L'INFECTION A VIH-1	3
I.1. HISTORIQUE	3
I.2. ÉPIDEMIOLOGIE	4
I.3. CLASSIFICATION DU VIRUS	4
I.4. STRUCTURE VIRALE	5
I.5. MODES DE TRANSMISSION DU VIH-1 CHEZ L'ENFANT	6
I.5.1. <i>Transmission mère-enfant</i>	6
I.5.2. <i>Transmission sexuelle</i>	7
I.5.3. <i>Transfusion de produits sanguins</i>	7
I.6. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A VIH-1	8
I.6.1. <i>Cellules cibles</i>	8
I.6.2. <i>Cycle de vie du virus</i>	8
I.6.2.1. <i>Processus d'entrée du virus</i>	8
I.6.2.2. <i>Multiplication du virus</i>	9
I.6.2.2.1. <i>Rétro-transcription</i>	9
I.6.2.2.2. <i>Intégration</i>	9
I.6.2.2.3. <i>Bourgeonnement</i>	9
I.6.2.2.4. <i>Maturation</i>	9
I.6.3. <i>Histoire naturelle de l'infection à VIH-1</i>	10
I.7. DIAGNOSTIC	12
I.7.1. <i>Circonstances de découverte</i>	12
I.7.2. <i>Diagnostic clinique</i>	12
I.7.3. <i>Diagnostic biologique</i>	14
I.8. CLASSIFICATIONS DE L'INFECTION A VIH-1	15
II. LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL	15
II.1 OBJECTIFS DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL	15
II.2. MÉDICAMENTS ARV DISPONIBLES DANS LE MONDE	16
II.2.1. <i>Différentes classes d'ARV</i>	16

<i>II.2.1.1. Les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI).....</i>	<i>16</i>
<i>II.2.1.2. Les inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI).....</i>	<i>17</i>
<i>II.2.1.3. Les inhibiteurs de protéase (IP).....</i>	<i>18</i>
<i>II.2.1.4. Les inhibiteurs d'entrée du VIH-1</i>	<i>18</i>
<i>II.2.1.5. Les inhibiteurs de l'intégrase.....</i>	<i>19</i>
<i>II.2.2. ARV utilisés en pédiatrie au Sénégal</i>	<i>20</i>
<i>II.2.3. Différents schémas thérapeutiques chez l'enfant</i>	<i>20</i>
<i>II.2.3.1. Schéma de première ligne</i>	<i>21</i>
<i>II.2.3.2. Schéma de deuxième ligne</i>	<i>22</i>
II.3.MODALITÉS DE PRESCRIPTION DES ARV CHEZ LES ENFANTS	23
<i>II.3.1.Les préalables</i>	<i>23</i>
<i>II.3.2. La surveillance du TAR</i>	<i>24</i>
III. L’ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE	24
IV. LA RÉSISTANCE AU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL	25
IV.1. DÉFINITIONS	25
IV.2.MÉCANISME GÉNÉRAL DES RÉSISTANCES	26
IV.3.TYPES DE RÉSISTANCE EN FONCTION DES CLASSES D’ARV	27
<i>IV.3.1. Résistance liée aux INTI.....</i>	<i>27</i>
<i>IV.3.2. Résistance liée aux INNTI.....</i>	<i>29</i>
<i>IV.3.3. Résistance liée aux IP</i>	<i>30</i>
<i>IV.3.4. Résistance aux Inhibiteurs d'intégration</i>	<i>32</i>
<i>IV.3.5. Résistance aux Inhibiteurs d'entrée</i>	<i>33</i>
<i>IV.3.6. Résistance aux Inhibiteurs de CCR5</i>	<i>34</i>
IV.4. TESTS DE RÉSISTANCE	34
<i>IV.4.1. Tests génotypiques</i>	<i>34</i>
<i>IV.4.1.1. Interprétation des tests génotypiques.....</i>	<i>35</i>
<i>IV.4.1.2. Limites des tests génotypiques</i>	<i>35</i>
<i>IV.4.2. Tests phénotypiques</i>	<i>35</i>
<i>IV.4.2.1. Avantage des tests phénotypiques</i>	<i>36</i>
<i>IV.4.2.2. Limites des tests phénotypiques</i>	<i>36</i>
DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE	37
I.MATÉRIEL ET MÉTHODES	37
I.1. CADRES D’ÉTUDE	37
<i>I.1.1. CHNEAR.....</i>	<i>37</i>

<i>I.1.2. LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE</i>	39
II.2. MÉTHODES	41
<i>II. 2.1. Type d'étude</i>	41
<i>II.2.2. Critères de sélection des malades</i>	41
<i>II.2.3. Les paramètres étudiés.....</i>	42
<i>II.2.3.1. Profil des patients à l'inclusion thérapeutique</i>	42
<i>II.2.3.2. Profil des patients au cours du suivi</i>	43
II. RESULTATS.....	46
II.1. PROFIL DES PATIENTS RÉSISTANTS À L'INCLUSION THÉRAPEUTIQUE.....	46
<i>II.1.1. Profil socio-démographique.....</i>	46
<i>II.1.1.1. Répartition des patients selon le sexe</i>	46
<i>II.1.1.2. Répartition des patients selon l'âge</i>	47
<i>II.1.1.3. Répartition selon l'origine géographique</i>	47
<i>II.1.1.4. Répartition selon le statut vital des parents.....</i>	48
<i>II.1.1.5 Répartition selon le statut sérologique des parents</i>	48
<i>II.1.1.5.1. Mère</i>	48
<i>II.1.1.5.2. Père</i>	49
<i>II.1.2. Profil bioclinique.....</i>	50
<i>II.1.2.1. Répartition selon le stade clinique de l'OMS.....</i>	50
<i>II.1.2.2. Répartition selon la charge virale initiale</i>	50
<i>II.1.2.3. Répartition selon le taux de CD4 initial.....</i>	51
<i>II.1.3. Profil thérapeutique</i>	53
<i>II.1.3.1 Répartition selon le schéma thérapeutique</i>	53
<i>II.1.3.2 Répartition selon les molécules ARV utilisées</i>	53
<i>II.1.3.3. Répartition selon l'existence ou non d'une combinaison fixe.....</i>	54
II.2. DONNÉES AU COURS DU SUIVI.....	55
<i>II.2.1. Répartition selon le changement de répondant.....</i>	55
<i>II.2.2. Répartition selon l'observance des patients.....</i>	55
<i>II.2.3. Répartition selon l'évolution de la charge virale sous TAR</i>	56
<i>II.2.4. Répartition selon l'évolution de la médiane des CD4 sous TAR</i>	57
<i>II.2.5. Répartition selon les résistances</i>	58
<i>II.2.5.1. Délai du test de résistance</i>	58
<i>II.2.5.2.Répartition selon le niveau de résistance aux classes et molécules d'ARV.....</i>	58

<i>II.2.5.3. Répartition des patients porteurs de virus selon la médiane de suivi</i>	59
<i>II.2.5.4. Répartition des résistances selon la multi-résistance</i>	60
<i>II.2.6. Répartition selon le sous-type viral.....</i>	61
<i>II.2.7. Répartition selon les mutations.....</i>	61
<i>II.2.7.1. Mutations liées à la résistance aux INTI.....</i>	62
<i>II.2.7.2. Mutations liées aux INNTI</i>	63
<i>II.2.7.3. Mutations liées aux IP.....</i>	64
<i>II.2.7.4. Profil évolutif des mutations selon la date d'inclusion.....</i>	64
II.3. RÉPARTITION SELON LE DEVENIR DE L'ENFANT	65
III. DISCUSSION ET COMMENTAIRE	66
III.1. ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE.....	66
III.2. RÉSISTANCE	67
<i>III.2.1. Profil des patients à l'inclusion thérapeutique.....</i>	67
<i>III.2.1.1 Profil socio-démographique</i>	67
<i>III.2.1.2. Profil sérologique des parents.....</i>	68
<i>III.2.1.3. Profil bioclinique</i>	68
<i>III.2.1.4. Profil immuno-virologique.....</i>	69
<i>III.2.1.4.1 La charge virale initiale</i>	69
<i>III.2.1.4.2. Le taux de CD4 initial.....</i>	69
<i>III.2.1.5 Profil thérapeutique</i>	70
III.3. DEVENIR DE L'ENFANT	75
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	76
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	80



INTRODUCTION

INTRODUCTION

En 2011, 330 000 enfants de moins de 15 ans [280 000-390 000] étaient nouvellement infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et environ 90% d'entre eux vivent dans la région de l'Afrique Sub-saharienne où l'infection à VIH constitue une des causes majeures de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans [1].

La mise en place des traitements antirétroviraux a contribué à diminuer significativement, dans les pays à ressources limitées, la mortalité et la morbidité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), incluant les enfants. Cependant cette thérapie est complexe avec de nombreuses contraintes d'ordre social, médical et biologique. Chez les enfants infectés, l'observance du traitement antirétroviral(TAR) est très difficile à obtenir, encore plus particulièrement dans le contexte africain [2]. Il est largement décrit que ce défaut d'observance a pour conséquence néfaste l'émergence de virus résistants aux différentes molécules antirétrovirales reçues, conduisant à l'échec thérapeutique. Cet échec, qui est d'abord virologique, est diagnostiqué très tardivement dans notre contexte avec pour effet délétère une longue période de réPLICATION virale sous TAR entraînant l'accumulation de mutations de résistance. Cette résistance constitue aujourd'hui un réel problème de santé publique car elle compromet l'efficacité du TAR.

Au Sénégal le traitement antirétroviral pédiatrique a débuté en 2000 avec la mise en place des premiers projets pilotes de la prévention de la transmission mère-enfant (PTME). Au centre hospitalier national d'enfants Albert Royer (CHNEAR) qui constitue un des sites de référence de cette prise en charge, plus de 294 enfants avaient été mis sous TAR au 31Décembre 2010. Malgré des résultats encourageants sur le plan clinique, peu d'enfants avaient une charge virale indéetectable à 6mois de traitement.

Plusieurs études ont été menées chez les adultes montrant l'ampleur de cette résistance [3 ; 4 ; 5 ; 6]. Peu de données existent concernant la résistance du VIH aux ARV chez les enfants.

C'est pour combler cette lacune que ce travail a été entrepris avec pour objectif général d'évaluer l'efficacité du TAR et la fréquence de l'émergence de virus résistants chez les enfants infectés par le VIH-1. Ce travail se décline selon les objectifs spécifiques suivants :

- Déterminer la proportion d'enfants ayant une charge virale plasmatique détectable après au moins 6 mois de TAR.
- Déterminer chez les enfants en échec virologique, la fréquence de la résistance aux ARV et le type de mutations sélectionnées en fonction des traitements reçus.
- Formuler des recommandations en vue de réduire les échecs thérapeutiques et d'améliorer la prise en charge.

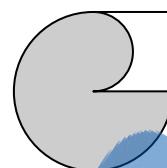
Pour atteindre ces objectifs, notre travail sera structuré en deux parties :

- Une première partie portant sur les rappels du TAR, l'échec thérapeutique et la résistance thérapeutique ;
- Une deuxième partie consacrée à notre travail personnel.

Nous terminerons par la conclusion et les recommandations.

PREMIÈRE PARTIE :

REVUE DE LA
LITTÉRATURE



Rappar

getit.com

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. L'INFECTION A VIH-1

I.1.HISTORIQUE

C'est entre 1983-1985 que les premiers cas pédiatriques sont observés en Afrique orientale en milieu hospitalier[7].

En 1987, la première thérapie contre le SIDA, la zidovudine (AZT), est approuvée pour être commercialisée et utilisée. La même année l'OMS a lancé le programme mondial de lutte contre le SIDA [8].

En 1994, le groupe américain d'essai clinique sur le SIDA pédiatrique a mis au point le premier schéma thérapeutique pour réduire la transmission mère-enfant du VIH [8].

En 1996, le traitement antirétroviral hautement actif (HAART) est mis en place [8].

Au Sénégal

En 1986, les premiers cas de Sida sont dépistés.

En 1998, l'initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux (ISAARV) est lancée [9].

En 2000, les premiers sites pilotes de la PTME et de la prise en charge pédiatrique sont implantés à Dakar [9].

En 2004: débute le processus de décentralisation du programme au niveau national.

En 2010, le pays comptait 101 sites de prise en charge adultes, 74 sites de prise en charge des enfants vivant avec le VIH, 104 sites PTME et 12 249 PVVIH dont 794 enfants bénéficiaient d'une trithérapie [10].

I.2.ÉPIDÉMIOLOGIE [1]

Globalement 34 millions de personnes [31,4millions -35,9millions] vivaient avec le VIH en fin 2011 et 2,5millions étaient nouvellement infectés [2,2millions -2,8 millions].

Le nombre de personnes nouvellement infectés a diminué de 20% par rapport en 2001.Cette baisse est surtout observée aux Caraïbes (42%) et en Afrique subsaharienne (25%).

Le nombre de personnes décédés à cause du SIDA a chuté à 1,7millions en 2011 contrairement à un pic de 2,3 millions en 2005.Ce qui représente une diminution de 24% de la mortalité liée au SIDA. Les trois quart de ces décès ont été enregistrés en Afrique subsaharienne.

Cette réduction résulte de la baisse des nouvelles infections et de l'accès au TAR.

I.3.CLASSIFICATION DU VIRUS [7 ;12]

Le VIH est un lentivirus à ARN appartenant à la famille des Retroviridae et au genre Lentivirinae, nécessitant une enzyme pour transcrire son ARN en ADN.[13].

Le comité international de taxonomie des virus a regroupé les genres de la famille Retroviridae en rétrovirus dits simples (*alpharétrovirus, bétarétrovirus et gammarétrovirus*) et en rétrovirus complexes (*deltarétrovirus, epsilonrétrovirus, lentivirus et spumavirus*)(voir annexe N°1).

Le VIH est constitué de deux types le VIH-1et le VIH-2 et chaque type est divisé en quatre groupes distincts :

- le groupe M (majoritaire) avec les sous-types A B C D F G H J K ;
- le groupe O (Outlier) ;
- le groupe N ;
- le groupe P.

I.4.STRUCTURE VIRALE [7; 11 ; 14]

Le VIH-1 est un virus sphérique de 90 à 120 nanomètres (nm) de diamètre, qui comporte: une enveloppe protectrice ou coque virale d'origine cellulaire, un core viral ou nucléocapside et des informations génétiques ou génome.

- **La coque virale** est constituée de deux couches lipidiques et de deux types de glycoprotéines : gp20 et gp41. La molécule gp41 traverse la bicouche lipidique ; la molécule gp120 occupe une position plus périphérique et interagit avec le récepteur CD4 des cellules hôtes.
- **Le core viral** ou nucléocapside est constitué de diverses protéines p7, p9, p17,p24. Il contient le génome et les trois enzymes : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase, nécessaires à la réPLICATION virale.
- **Le génome** est constitué de deux copies identiques d'ARN et, comporte trois régions appelées *gag(groupe spécifique d'antigène)*, *pol (polymérase)* et *env (enveloppe)*. Ces gènes codent respectivement pour les antigènes de la nucléocapside, les enzymes nécessaires à la réPLICATION virale et les protéines de surface du virion. D'autres gènes accessoires de régulation caractéristiques des lentivirus sont également retrouvés :*tat (trans-activator of transcription)*, *rev (regulator of viral gene expression)*, *vif(virion infectivity factor)*, *vpr (viral protein R)*, *vpu (viral proteinU)*, *nef (negative factor)*[14]. A chaque extrémité du génome est présente une séquence répétitive appelée Long Terminal Repeat (LTR) qui permet l'intégration du pro-virus dans le génome de la cellule hôte.

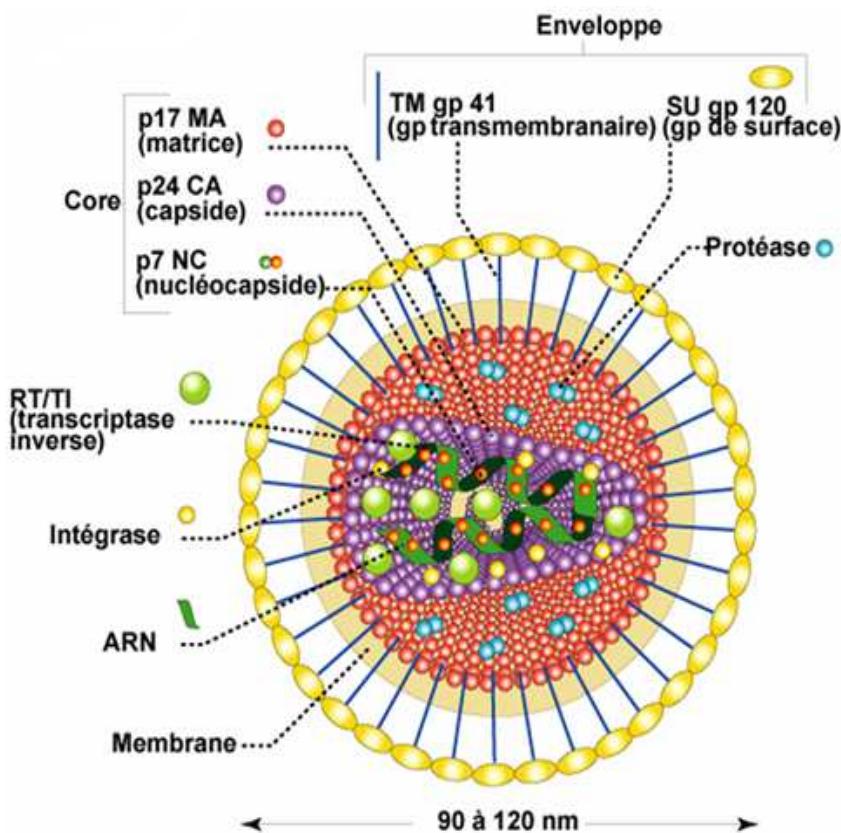


Figure 1:Schéma du VIH-1[15]

I.5. MODES DE TRANSMISSION DU VIH-1 CHEZ L'ENFANT

Le VIH-1 a été identifié dans la plupart des liquides biologiques, comme le sang, le LCR, le sperme, les sécrétions vaginales, la salive, le liquide amniotique, le lait maternel etc...

Il existe divers modes de transmissions du VIH-1 chez les enfants dont la transmission mère-enfant (TME), la transmission sexuelle chez les adolescents et la transfusion de produits sanguins infectés [7].

I.5.1. Transmission mère-enfant [2 ; 7]

Le taux de transmission d'une mère infectée à son bébé varie entre 15 et 25% dans les pays industrialisés et entre 25 et 45% dans les pays en développement [16].

Les nourrissons acquièrent l'infection de leurs mères soit au cours du travail, de l'accouchement ou après la naissance par l'allaitement. Le risque absolu de transmission est de 5 à 10% au cours de la grossesse, 10 à 20% au cours du travail et de l'accouchement et 10 à 20% au cours de l'allaitement [7]

Les facteurs de risque liés à la TME sont les facteurs maternels et infantiles suivants [7].

➤ Facteurs maternels :

- une charge virale élevée chez la mère ;
- une grave immunosuppression (numération des lymphocytes CD4 inférieure à 200) ;
- les carences maternelles en micro-nutriments ;
- la rupture prolongée des membranes, la chorio-amniotite et les IST ;
- les crevasses et les abcès du sein au cours de l'allaitement.

➤ Facteurs infantiles [7] :

- La prématurité ;
- L'allaitement ;
- Le muguet et les ulcérations buccales.

I.5.2. Transmission sexuelle

Les adolescents sont vulnérables et acquièrent fréquemment le VIH-1 en ayant des pratiques sexuelles à haut risque, ou à la suite de sévices sexuels ou de partage d'aiguilles en expérimentant des drogues [2 ; 7].

I.5.3. Transfusion de produits sanguins

Le dépistage systématique des donneurs a largement contribué à réduire le risque de transmission du VIH-1 par les produits sanguins. Cette transmission

demeure cependant minime là où n'existe pas d'approvisionnement en sang sécurisé [7].

I.6. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A VIH-1[7 ; 11 ; 17]

I.6.1. Cellules cibles

Le VIH ou virus du SIDA contamine les cellules du système immunitaire pour se répliquer. Il se fixe aux cellules par interaction avec la glycoprotéine gp120 de l'enveloppe du VIH-1 et le récepteur CD4 puis fusionne avec la cellule hôte.

Les cellules cibles du VIH-1 sont principalement les cellules exprimant à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs CXCR4 et CCR5. Il s'agit : des lymphocytes T CD4, des macrophages, des monocytes, des cellules dendritiques.

I.6.2. Cycle de vie du virus

Le cycle du VIH-1 dans la cellule hôte se déroule en plusieurs étapes.

I.6.2.1. Processus d'entrée du virus

Il peut être divisé en 3 étapes principales : l'attachement, la liaison au corécepteur et la fusion.

L'**attachement** correspond à la liaison de la gp120 au récepteur CD4 qui entraîne un changement conformationnel dans la structure de la gp120.

La **liaison au corécepteur** : le complexe gp120-CD4 interagit avec le récepteur de chimiokine CCR5 ou CXCR4.

La **fusion** : l'enveloppe du VIH-1 fusionne avec la membrane cellulaire grâce à une modification structurelle et un arrimage de la protéine d'enveloppe gp41. Un phénomène de fusion-lyse crée alors un trou dans la membrane de la cellule cible permettant ainsi à la capsid virale et à son contenu de pénétrer la cellule hôte.

I.6.2.2. Multiplication du virus

Elle comporte plusieurs étapes : la rétro-transcription, l'intégration, la réplication, le bourgeonnement et la maturation.

I.6.2.2.1. Rétro-transcription

L'entrée du virus est suivie d'une étape importante : la rétro-transcription de l'ARN viral en un ADN complémentaire grâce à la transcriptase inverse (TI). Lors de cette synthèse des erreurs de copie sont souvent faites par la TI et sont à l'origine de la grande variabilité génétique du VIH-1.

I.6.2.2.2. Intégration

L'ADN viral va pénétrer dans le noyau de l'hôte grâce à l'intégrase virale qui va insérer l'ADN viral dans l'ADN cellulaire par son extrémité LTR. Cette intégration est possible grâce au transport de l'ADN viral sous forme d'un complexe nucléoprotéique dans le noyau de la cellule. La cellule, une fois infectée, le restera à vie et est utilisée comme une machine permettant de produire de nouvelles particules virales.

I.6.2.2.3. Bourgeonnement

En utilisant la machinerie de la cellule hôte, les nombreuses particules pro-virales de l'ADN se transforment en ARN viral et en protéines virales puis se déplacent vers la membrane cellulaire, bourgeonnent en entraînant avec elles la double couche lipidique pour former de nouvelles particules virales.

I.6.2.2.4. Maturation

La maturation de ces pro-virus se fait par la protéase qui est une enzyme clé du VIH-1. Après que le VIH-1 ait intégré son ADN viral dans la cellule humaine, cette cellule produit une chaîne de protéines virales. La protéase découpe cette chaîne en particules plus petites qui seront assemblées pour former de nouveaux virus capables d'infecter de nouvelles cellules.

Ces différents stades de multiplication permettent de mieux comprendre le TAR et les principaux sites d'actions des ARV.

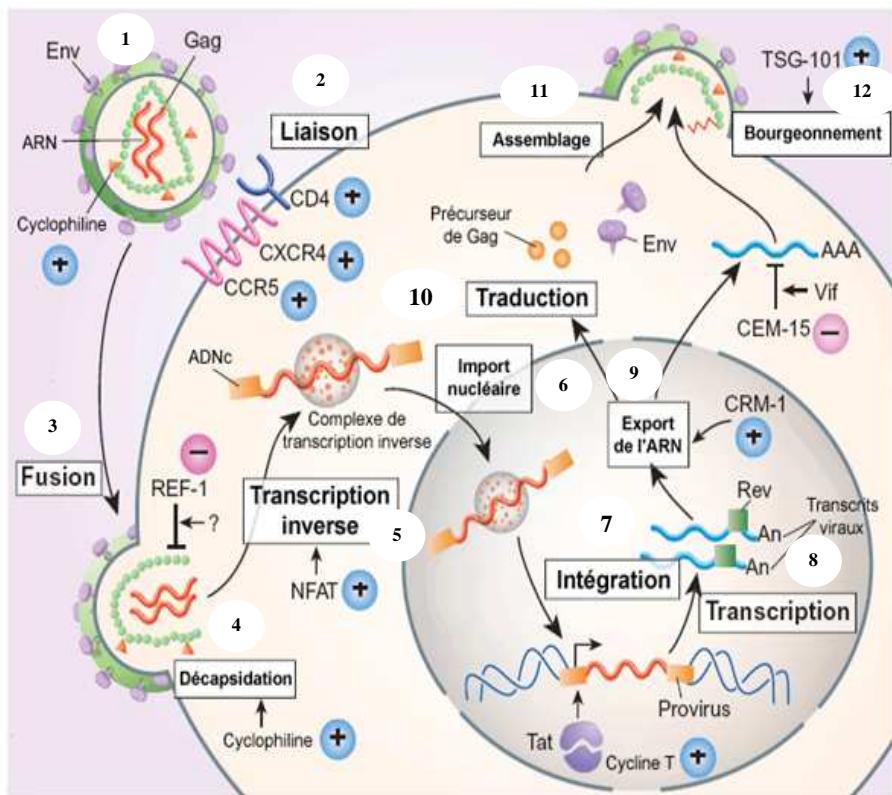


Figure 2: Différents stades de multiplication du VIH-1 [18]

I.6.3. Histoire naturelle de l'infection à VIH-1[2 ; 7]

L'évolution naturelle de l'infection à VIH-1 désigne l'ordre habituel dans lequel se succèdent les manifestations cliniques et biologiques en l'absence de toute intervention thérapeutique. Chez l'enfant, le système immunitaire étant immature et largement affaibli par le virus, on observe une évolution plus rapide de la maladie. En l'absence de tout traitement, les enfants infectés en période périnatale peuvent être classés en trois catégories [7]:

- ✓ Première catégorie, les progresseurs rapides qui, ayant acquis l'infection in utero ou au cours de la période néonatale précoce, décèdent avant l'âge d'1 an (environ 25 à 30 %);

- ✓ Deuxième catégorie, les enfants qui développent précocement des symptômes suivis d'une dégradation rapide de l'état clinique et qui décèdent à l'âge de 3 et 5 ans (environ 50 à 60 %);
- ✓ Troisième catégorie, les survivants à long terme du SIDA qui vivent au-delà de l'âge de 8 ans (environ 5 à 25 %).

Chez l'adolescent n'ayant pas acquis l'infection par voie verticale, l'histoire naturelle de l'infection à VIH-1 est semblable à celle de l'adulte avec quatre phases [2] :

- **La primo-infection**

Elle survient quinze jours à deux mois après la contamination. Elle est symptomatique dans 30 % des cas. Le tableau est peu spécifique et souvent proche d'une infection virale banale. L'évolution est favorable en quelques semaines spontanément. C'est durant cette période que l'organisme va fabriquer les anticorps spécifiques du VIH-1 qui pourraient être détectés par le test de dépistage de l'infection.

- **La séropositivité asymptomatique**

Elle correspond à une phase où le virus est présent mais n'engendre pas de symptôme. Le virus se réplique mais contrôlé par le système immunitaire de l'organisme. Le sujet est séropositif (test de dépistage positif). Souvent, il existe à ce stade des adénopathies généralisées et persistantes, correspondant à la stimulation des défenses de l'organisme.

- **La phase symptomatique**

La destruction des lymphocytes CD4 entraîne un affaiblissement progressif du système immunitaire, qui peut se traduire par des manifestations cliniques plus ou moins graves. Ces symptômes sont parfois d'allures banales et non spécifiques de l'infection à VIH-1. Il s'agit principalement d'atteintes cutanéo-muqueuses, d'infections pulmonaires, de troubles digestifs (diarrhée).

Certains symptômes généraux peuvent également apparaître et correspondent souvent à des signes de progression de la maladie. Ils sont parfois regroupés sous le terme de « *ARC* » (*AIDS related complex*) :

- fièvre persistante (quelques semaines) avec une température supérieure ou égale à 38,5°C ;
- sueurs nocturnes, altération de l'état général;
- amaigrissement de plus de 10 % du poids ;
- diarrhée persistante (> à 1 mois).

- **Le SIDA**

Une liste de pathologies survenant chez le sujet infecté par le VIH définit le SIDA. Il s'agit en général d'infections opportunistes qui se développent à la faveur du déficit immunitaire mais il peut également s'agir de tumeurs (Kaposi, lymphome...) ou de pathologies liées au virus lui-même (atteinte cérébrale et neurologique périphérique, cachexie...). Les tests sérologiques de dépistage du VIH aident à poser le diagnostic.

1.7. DIAGNOSTIC [7]

I.7.1. Circonstances de découverte

Elles sont nombreuses et peuvent découler de plusieurs situations telles que :

- La présence de signes d'appel : une malnutrition sévère, une pathologie infectieuse (la tuberculose) ou d'autres infections opportunistes (candidose) ;
- Au décours d'un dépistage familial ou dans le cadre de la PTME.

I.7.2. Diagnostic clinique

Il existe 3 groupes de signes :

- Communs

- Assez évocateurs
- Spécifiques

➤ **Signes ou symptômes communs :**

- Toux chronique ;
- Retard de croissance ;
- Diarrhée persistante et récurrente ;
- Otite chronique, récurrente.

➤ **Signes ou symptômes assez évocateurs:**

- Parotidite chronique ;
- Infections bactériennes sévères ;
- Candidose orale persistante ;
- Lymphadénopathie persistante, généralisée ;
- Hépatosplénomégalie ;
- Fièvre persistante et récurrente ;
- Syndrome neurologique (encéphalopathie, microcéphalie) ;
- Herpes ou zona ;
- Dermatose généralisée.

➤ **Signes spécifiques**

- Pneumocystose ;
- Encéphalopathie ;
- Candidose œsophagienne ;
- Pneumonie lymphoïde interstitielle ;
- Herpes ou zona étendu ;
- Sarcome de Kaposi, lymphome.

I.7.3. Diagnostic biologique [2 ; 7 ; 11]

Le diagnostic biologique de l'infection à VIH-1 chez l'enfant est fondé sur deux types de tests: d'une part les tests qui se font avant 18 mois et d'autre part, ceux qui se font après 18 mois.

➤ **Avant 18 mois** : le diagnostic est essentiellement virologique. Ces tests détectent les constituants de la particule virale. Il en existe plusieurs :

- ARN plasmatique du VIH-1 sur sang total ;
- ADN intégré dans le noyau de la cellule (PCR ADN-VIH-1) ;
- Antigénémie p24 (Agp24) ultrasensible ;
- La culture du VIH-1 : cette technique utilise la culture de cellule mononucléées du sang périphérique avec détection des séquences d'acides nucléiques du VIH-1.

➤ **Après 18 mois** : le diagnostic est sérologique. Ces tests sérologiques détectent les anticorps anti-VIH-1. Il s'agit de : l'Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay(ELISA), les tests rapides et le Western Blot).

Ils apportent une preuve fiable de l'infection à VIH-1 chez l'enfant de cet âge et constituent les méthodes les plus disponibles.

Le test de référence est l'ELISA qui a une grande sensibilité mais une spécificité moins importante. De ce fait, un résultat positif ou indéterminé doit être confirmé par un second test qui est plus spécifique : le Western Blot.

Les différents stades de l'infection à VIH-1 ont fait l'objet de diverses classifications chez l'enfant.

I.8. CLASSIFICATIONS DE L'INFECTION A VIH-1 [2 ; 7]

Deux types de classifications sont actuellement proposés : celle de l'Organisation Mondiale De la Santé (OMS) et celle du Control Disease Center (CDC(voir annexe N° 2 et 3).

II.LE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL [6 ;7 ; 11 ; 19 ; 20 ; 21 ; 22]

Pour assurer une efficacité à long terme, plusieurs produits antirétroviraux doivent être administrés concomitamment pour bloquer la réPLICATION virale. Une inhibition adéquate de cette réPLICATION retarde l'émergence de mutations responsables d'une résistance aux ARV.

Le terme HAART ou traitement antirétroviral très actif, est employé pour décrire une combinaison de molécules antirétrovirales, capables d'inhiber durablement la réPLICATION virale.

II.1OBJECTIFS DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL [7 ; 20]

Les ARV utilisés pour traiter l'infection à VIH-1, ne peuvent actuellement pas guérir la maladie mais peuvent empêcher le virus de se répliquer. Les recommandations actuelles visent à obtenir une inhibition maximale de la réPLICATION virale aussi longtemps que possible.

Le TAR a plusieurs objectifs :

- Empêcher le VIH-1 de progresser :
 - En réduisant la charge virale jusqu'à des taux indétectables de 50 copies/ml aussi longtemps que possible.
 - En limitant le développement de résistance aux médicaments ARV.
- Restaurer et maintenir le fonctionnement normal du système immunitaire en maintenant le taux de CD4 à des valeurs supérieures à 500 cellules/mm³.
- Diminuer la morbidité et améliorer la qualité de vie des personnes infectées.

- Diminuer la mortalité de l'infection à VIH-1 et ainsi allonger l'espérance de vie des patients.

II.2. MÉDICAMENTS ARV DISPONIBLES DANS LE MONDE [6 ; 7 ; 19 ; 20 ; 21]

Un ARV est une classe de médicaments utilisés pour le traitement des infections liées aux rétrovirus.

La physiopathologie de l'infection à VIH-1 permet de mieux comprendre le mécanisme d'action des ARV.

II.2.1. Différentes classes d'ARV [6 ; 7 ; 19 ; 20 ; 21]

Les molécules antirétrovirales sont dirigées contre les enzymes ou les autres structures spécifiques du virus, comme la transcriptase inverse (*Inhibiteurs de la transcriptase inverse*), la protéase (*Inhibiteurs des protéases*), l'intégrase (*Inhibiteurs d'intégrase*) ou la membrane virale (*Inhibiteurs de Fusion*) [19].

Nous distinguons ainsi quatre classes ARV [6 ; 7]:

- Les inhibiteurs de la transcriptase inverse : les nucléos(t)idiques (INTI) et les non nucléosidiques (INNTI) ;
- Les inhibiteurs de la protéase (IP) ;
- Les inhibiteurs d'entrée ;
- Les inhibiteurs d'intégrase.

II.2.1.1.Les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) [6 ; 11 ; 20]

Les INTI sont les premiers antirétroviraux mis sur le marché. Ils constituent la pierre angulaire des combinaisons thérapeutiques. Ils sont les

analogues des bases nucléiques et entrent en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse inhibant ainsi son action.

Pour qu'ils soient actifs, ils subissent la tri-phosphorylation avant d'entrer dans la cellule où, ils vont bloquer l'elongation et la réplication de l'ADN viral. Cette classe comporte 7 molécules (voir annexe N°4) [20].

II.2.1.2. Les inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse(INNTI) [6 ;11; 20]

Ce sont des composés très actifs sur le VIH-1. Au lieu d'entrer en compétition avec les blocs de construction naturels d'ADN comme le font les INTI, les INNTI se lient à l'enzyme TI, empêchant ainsi la conversion de l'ARN viral en ADN. Le métabolisme hépatique par voie du cytochrome p450 de ces molécules est à l'origine des nombreuses interactions médicamenteuses. Il existe 3 types de molécules (voir annexe N°5).

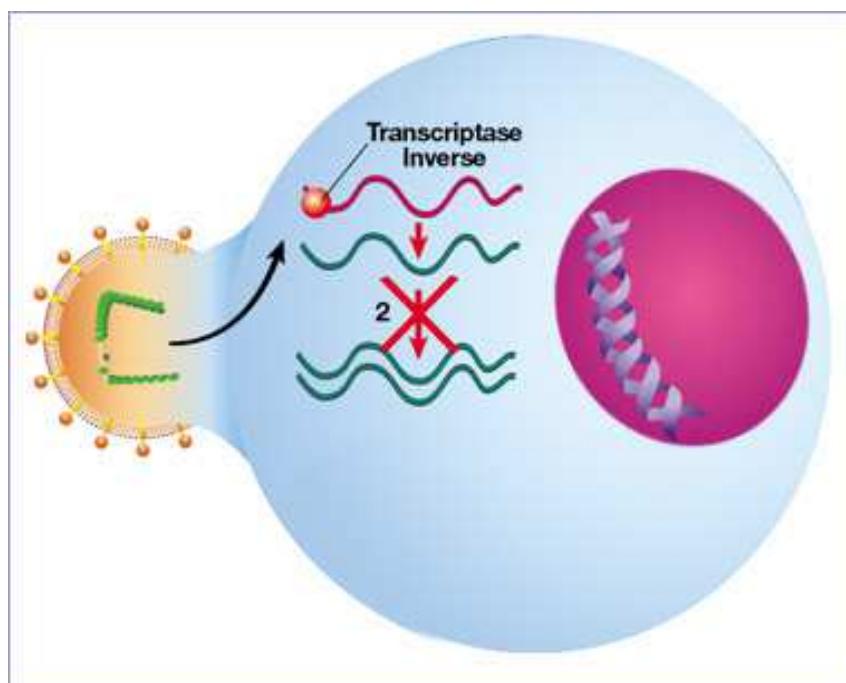


Figure 3: Mécanisme d'action des inhibiteurs de la transcriptase inverse[19]

II.2.1.3. Les inhibiteurs de protéase(IP)

Les IP bloquent la protéase et s'opposent à la maturation des éléments constitutifs des futurs virus. Il existe 6 types de molécules (voir annexe N°6) [20].

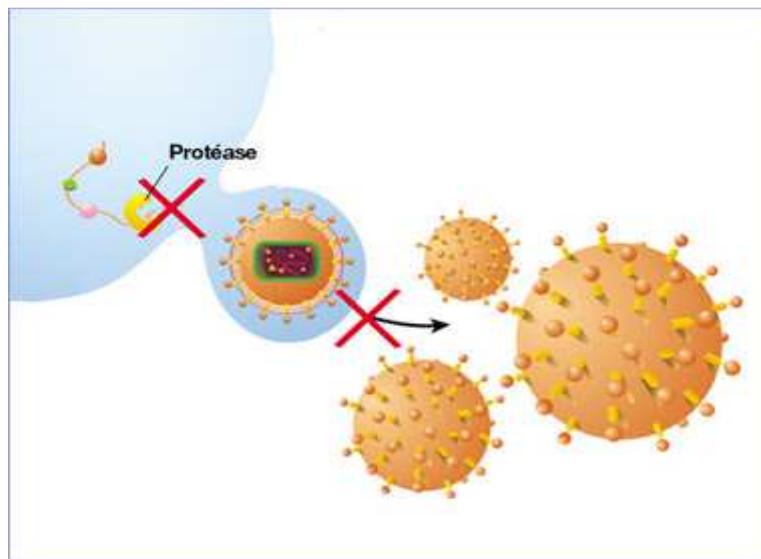


Figure 4: Mécanisme d'action des inhibiteurs de protéase [19]

II.2.1.4. Les inhibiteurs d'entrée du VIH-1[11 ; 20]

Les inhibiteurs potentiels d'entrée du virus peuvent être répartis en trois classes distinctes selon leur mécanisme d'action :

- Les Inhibiteurs d'attachement qui agissent en empêchant l'attachement du VIH-1 à la membrane externe de la cellule hôte (CD4).
- Les Inhibiteurs des co-récepteurs qui agissent en empêchant l'interaction entre le VIH-1 et les co-récepteurs CCR5 et CXCR4 à la surface de la cellule hôte. Exemple : Maraviroc ou Celsentri [23].
- Les Inhibiteurs de fusion qui empêchent la fusion du VIH-1 avec la membrane cellulaire et préviennent ainsi l'infection de la cellule par le VIH-1. Ils interviennent au moment de la pénétration et bloquent la protéine gp41 l'empêchant de se lier à la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. Exemple : Enfuvirtide(T20) ou Fuzéon est un inhibiteur de fusion est un petit

peptide qui mime une portion de la région répétée HR2 de la gp41. Il se lie à la région HR1 de la gp41 et bloque son changement conformationnel.

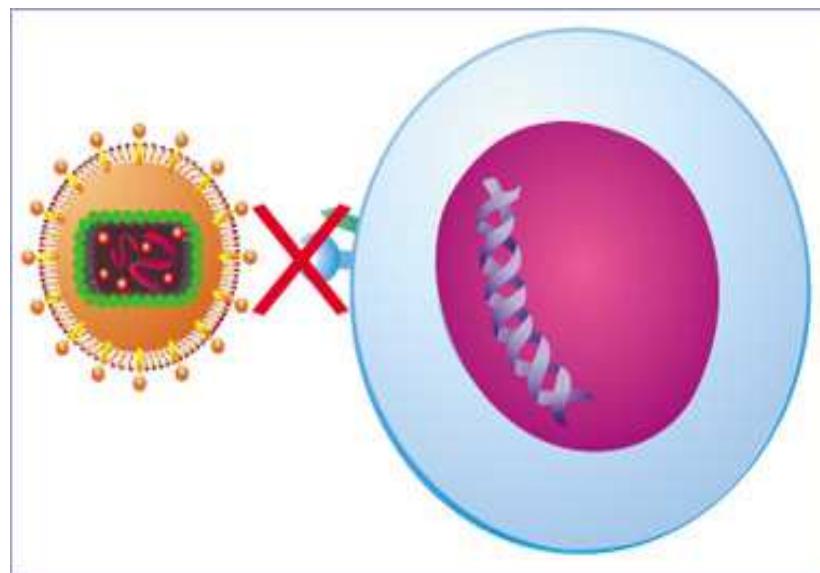


Figure 5:Mécanisme d'action des inhibiteurs de fusion[19]

II.2.1.5. Les inhibiteurs de l'intégrase [11]

Des inhibiteurs d'intégrase constituent les nouvelles classes d'ARV mises sur le marché. Ils empêchent l'ADN pro-viral de s'intégrer dans l'ADN de la cellule infectée. Exemple: Raltegravir ou Isentress

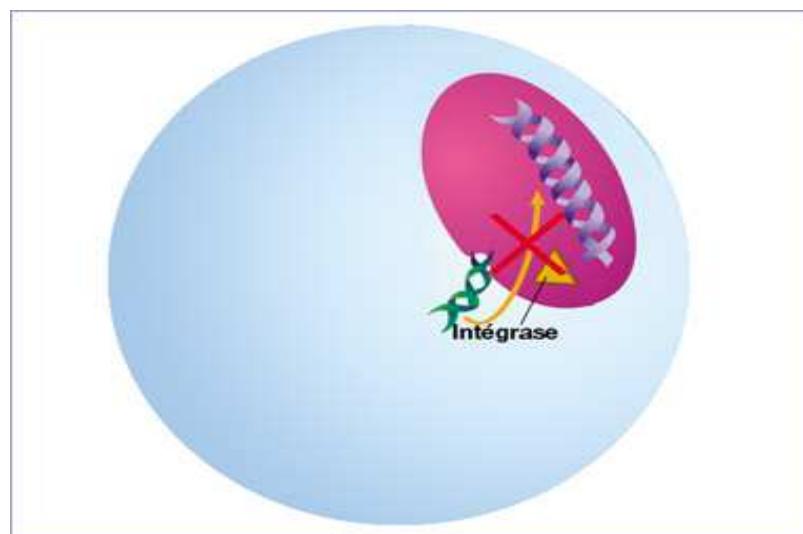


Figure 6:Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'intégrase [19]

II.2.2. ARV utilisés en pédiatrie au Sénégal [2 ; 17; 22 ; 24]

Les ARV disponibles en pédiatrie en 2012 appartiennent à trois classes: les INTI, les INNTI et les IP.

➤ Les INTI [2 ; 17] :

- Zidovudine (AZT) ;
- Stavudine (D4T) ;
- Lamivudine (3TC) ;
- Didanosine (DDI) ;
- Abacavir (ABC).

➤ Les INNTI [2 ; 17] :

- Efavirenz (EFV) ;
- Névirapine (NVP).

➤ Les IP [2 ; 17]:

- Lopinavir/ritonavir (LPV/r)ou Kaletra ;
- Nelfinavir (NFV) ou Viracept.

➤ Les associations

Le traitement du VIH-1 s'effectue par une combinaison d'ARV, permettant de potentialiser les effets antirétroviraux et d'éviter l'émergence de résistance. Des associations fixes d'INTI ont été développées afin de limiter le nombre de prises de médicaments quotidiennes et ainsi renforcer l'observance (voir annexe N°7) [20].

II.2.3. Différents schémas thérapeutiques chez l'enfant [20 ; 22 ; 24]

Le traitement de première ligne repose sur une trithérapie 2 INTI + INNTI.

L'association de 3 INTI est une alternative dans certaines situations.

Le traitement de deuxième ligne est fonction des molécules utilisées dans la première ligne mais également d'une notion de résistance virale et/ou d'effets secondaires invalidants [20].

Les recommandations internationales élaborent les protocoles thérapeutiques en fonction :

- des effets secondaires des molécules;
- de l'âge du patient ;
- des pathologies associées : une anémie, une tuberculose, une hépatite virale B ou C, un diabète sucré, une insuffisance rénale, une insuffisance hépatocellulaire...).

II.2.3.1. Schéma de première ligne [2 ; 7 ; 22]

Il existe plusieurs schémas selon différentes situations :

➤ **Schéma de première ligne en cas d'infection à VIH-1**

- Premier choix:

- Si le taux d'hémoglobine est supérieur à 8g/dl ;

Enfant de plus de trois ans ou de plus de 10kg : AZT + 3TC + EFV

Enfant de moins de trois ans ou de moins de 10kg : AZT + 3TC + NVP

- Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8g/dl ;

Enfant de plus de trois ans ou de plus de 10Kg : D4T + 3TC + EFV

Enfant de moins de trois ans ou de moins de 10Kg : D4T + 3TC + NVP

NB: on remplace le D4T par l'AZT au bout de six mois après correction de l'anémie.

- Deuxième choix:

Enfant de plus de trois ans ou de plus de 10Kg: ABC + 3TC + EFV

Enfant de moins de trois ans ou de moins de 10Kg: ABC + 3TC + NVP

➤ **Schéma de première ligne en cas d'association infection à VIH-1 et la tuberculose:**

Cette situation exige l'association de 2INTI et INNTI

• **Enfant de moins de trois ans**

- Taux d'hémoglobine supérieur à 8g/dl;

Premier choix: AZT + 3TC + NVP

Deuxième choix: AZT + 3TC + ABC

- Taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl;

Premier choix: D4T + 3TC + NVP

Deuxième choix: D4T + 3TC + ABC

• **Enfant de plus de trois ans**

- Taux d'hémoglobine supérieur à 8g/dl;

Premier choix: AZT + 3TC + EFV

Deuxième choix: AZT + 3TC+ ABC

- Taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl;

Premier choix: D4T + 3TC + EFV

Deuxième choix: D4T + 3TC+ ABC

NB: le deuxième choix est utilisé en cas de contre-indications ou d'effets secondaires majeurs à certaines molécules. En cas d'échec de traitement de première ligne, il convient de passer à la deuxième ligne qui est une étape de non retour et prenant en compte les molécules utilisées dans la première ligne et des résultats de génotypage.

II.2.3.2. Schéma de deuxième ligne [23]

Ce schéma dépend des molécules utilisées en première ligne :

- S'il y'avait : AZT/D4T + 3TC + NVP/EFV ; la deuxième ligne aura :
DDI+ ABC +LPV/r ;

- S'il y'avait : AZT + 3TC + ABC ; la deuxième ligne aura : DDI+EFV/NVP +LPV/r ;
- S'il y'avait : D4T + 3TC + ABC, la deuxième ligne aura : DDI+ EFV/NVP+LPV/r ou DDI+ AZT + LPV/r.

Le TAR fait l'objet de recommandations d'experts régulièrement mises à jour afin d'assurer une efficacité optimale et une qualité de vie satisfaisante aux patients.

II.3. MODALITÉS DE PRESCRIPTION DES ARV CHEZ LES ENFANTS [7]

II.3.1. Les préalables

Il faut :

- Identifier un répondant précis, engagé et comprenant l'enjeu et les principes du traitement, disposer de services sociaux, de médicaments et d'un personnel formé, ainsi que de laboratoires performants ;
- Faire une évaluation clinique (classification clinique de l'enfant) ;
- Faire un bilan biologique à l'inclusion: numération formule sanguine (NFS), transaminases, taux de CD4 et charge virale.
- Faire un counselling pré thérapeutique ; une éducation thérapeutique.

Les principes sur lesquels repose la thérapie antirétrovirale et le choix d'une combinaison thérapeutique de première intention chez l'enfant sont essentiellement les mêmes que chez les adultes. Toutefois, il est également important de tenir compte :

- de la disponibilité d'une présentation pédiatrique convenable qui puisse être administrée à doses appropriées ;
- de la simplicité du calendrier d'administration ;
- de l'acceptabilité du goût du médicament et donc de l'observance du traitement chez le jeune enfant ;
- du schéma antirétroviral que la mère prend ou va prendre.

Certains antirétroviraux ne sont pas disponibles dans les présentations qui conviennent le mieux aux enfants (en particulier pour la classe des IP).

Le choix du premier traitement antirétroviral a des implications importantes sur l'ensemble de la stratégie thérapeutique.

II.3.2. La surveillance du TAR

Elle nécessite un bilan initial, des contrôles cliniques et biologiques réguliers :

- Bilan initial : le taux de CD4, la NFS, les plaquettes, les transaminases, la créatininémie, la cholestérolémie
- Contrôle clinique au 14^{ème} jour pour apprécier la tolérance clinique du traitement et la compréhension du schéma thérapeutique.
- Contrôle clinique, biologique périodique pour apprécier la tolérance, l'efficacité clinique, immunologique et virologique du traitement.

III. L'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE [24]

Un traitement antirétroviral efficace se traduit par une bonne évolution clinique, une charge virale indétectable, une augmentation du taux de CD4 et une absence de toxicité médicamenteuse.

L'échec au TAR peut être clinique, immunologique et ou virologique. Selon l'OMS [24] on distingue :

- **l'échec clinique** : défini par l'apparition ou la réapparition d'évènements définissant un stade III ou IV de l'OMS, après au moins 24 semaines sous TAR, chez un enfant observant son traitement ;
- **l'échec immunologique** : défini chez l'enfant lorsqu'il atteint le seuil immunologique en fonction de son âge (ou y retourne) après au moins 24 semaines sous TAR, alors qu'il observe son traitement, le seuil étant :
 - $CD4 < 200 \text{ cellules/mm}^3$ ou pourcentage de CD4 < 10 % chez un enfant âgé de 2 ans à moins de 5 ans.

- CD4 < 100 cellules/mm³ chez un enfant âgé de 5 ans ou plus.
- **l'échec virologique** : défini par une charge virale persistante au dessus de $3,7\log_{10}$, après au moins 24 semaines sous TAR, chez un enfant observant son traitement.

IV. LA RÉSISTANCE AU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL [11 ; 20 ; 25 ; 26 ; 27 ; 28]

IV.1. DÉFINITIONS

La résistance aux ARV a été rapportée pour la première fois en 1989 chez des patients traités par l'AZT en monothérapie. Depuis cette date avec la diversification des molécules antirétrovirales actives contre le VIH-1, la résistance a été reconnue comme l'une des grandes causes d'échec thérapeutique.

Elle est liée à la variabilité génétique, à la sélection de mutants par des concentrations sub-inhibitrices d'ARV favorisée par une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses et une malabsorption médicamenteuse. La résistance se définit comme une diminution de la sensibilité du virus vis-à-vis d'une ou plusieurs molécules. Elle peut être :

- naturelle comme celle du VIH-2 pour les INNTI ou de l'Enfuvirtide ;
- transmise ou primaire, c'est-à-dire en l'absence de traitement préalable ;
- secondaire ou acquise, liée à l'émergence de souches comportant des mutations dans les gènes qui codent pour les enzymes cibles sous l'effet de la pression de sélection d'un traitement non optimal.

La barrière génétique d'un ARV décrit la capacité du virus à sélectionner des mutations lorsque la réPLICATION virale n'est pas contrôlée [25].

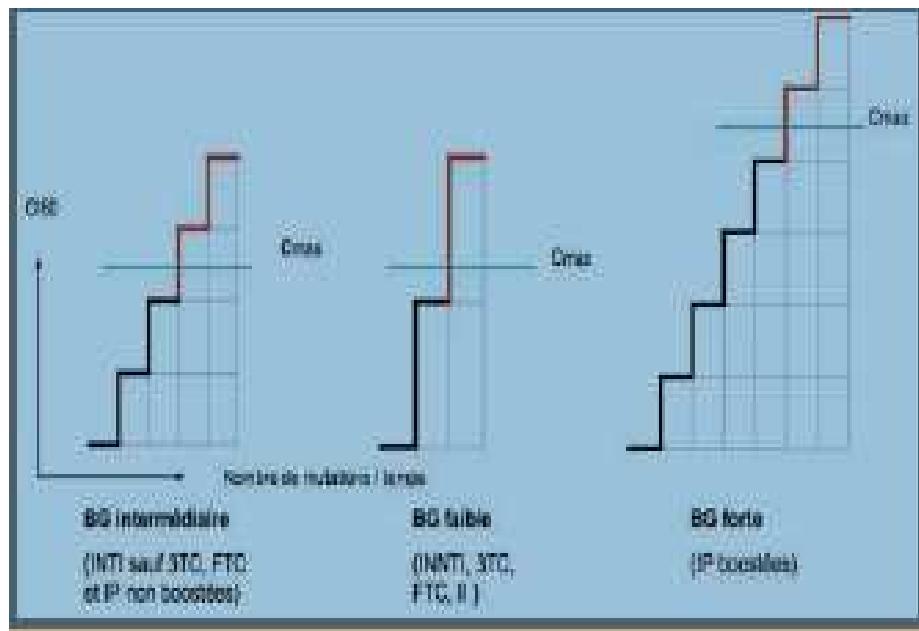


Figure 7:Barrière génétique des ARV [26]

N.B : Chaque marche représente une nouvelle mutation de résistance, alors qu'une seule mutation confère une résistance aux INNTI dont la barrière génétique (BG) est faible ; une accumulation de mutations est nécessaire pour conférer une résistance aux IP boostés leur barrière génétique est élevée.

IV.2. MÉCANISME GÉNÉRALDES RÉSISTANCES [11; 20 ; 26; 27]

Le VIH-1 se réplique très rapidement en faisant de nombreuses erreurs au cours de son cycle. Ces erreurs sont appelées des **mutations**. La résistance est liée à la sélection de ces mutations par le virus. Elle permet au virus de continuer à se répliquer malgré la prise d'un TAR. Par rapport aux virus mutants, le virus sauvage a une meilleure capacité de réPLICATION, un pouvoir pathogène plus élevé et une sensibilité plus accrue aux ARV.

Certaines de ces mutations sont sans effets et demeurent initialement minoritaires. Cependant, lorsque les quantités de médicaments deviennent insuffisantes dans le sang suite à une mauvaise observance, les virus «mutants» peuvent se répliquer rapidement. Ils deviennent ainsi le type de virus

prédominant dans l'organisme, avec une capacité de résistance très élevée. Cela se traduit par la persistance d'une charge virale élevée.

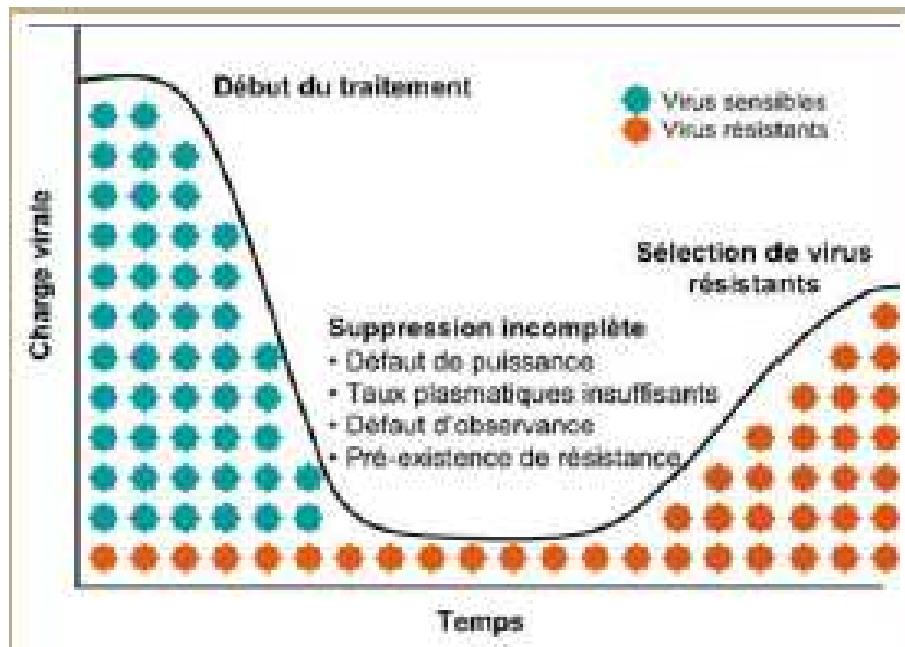


Figure 8: Sélection de virus mutants sous ARV [26]

IV.3. TYPES DE RÉSISTANCE EN FONCTION DES CLASSES D'ARV [11; 20 ; 26; 28 ; 29]

Différents mécanismes de résistance ont été identifiés en fonction des classes d'ARV.

IV.3.1.Résistance liée aux INTI

Les INTI sont des analogues des nucléosides ou nucléotides naturels avec lesquels ils entrent en compétition. Quand ils sont incorporés, ils bloquent l'élongation de la chaîne car ils n'ont pas de groupement OH en 3'.

Deux mécanismes principaux sont impliqués dans la résistance aux INTI :

➤ Le premier mécanisme consiste en l'excision de l'analogique nucléosidique incorporé qui permet la reprise de l'élongation de la chaîne. Ces mutations sont sélectionnées par les analogues de la thymidine (TAMs) telles que l'AZT, le D4T. Elles comprennent un groupe de 6 mutations : M41L, D67N, K70R,

L210W, K219Q / E et T215Y / F qui est la plus fréquente. Elles peuvent être responsables de résistances croisées aux autres INTI [29].

➤ Le deuxième mécanisme est lié à la diminution de l'incorporation des nucléos(t)ides artificiels au profit des nucléosides naturels induite par des mutations au site actif de l'enzyme. Cette mutation pourrait gêner le fonctionnement de l'enzyme en diminuant la capacité réplicative du virus et retarder l'apparition des TAMs.

C'est le cas de la mutation M184V dont la substitution d'une méthionine par une valine gêne l'incorporation du 3TC au niveau du site catalytique générant la résistance à cette molécule.

C'est le cas de la mutation K65R sélectionnée par le TDF. La présence de certaines TAMs semble contrecarrer l'apparition de cette mutation par un mécanisme de compétition : l'AZT associé au TDF pourrait préserver de la survenue de la K65R.

En dehors de ces mécanismes fréquents, il a été démontré que des mutations dans la région de la RNase H pourraient induire des résistances aux INTI et aux INNTI. Ces régions ne sont pas analysées en routine.

La barrière génétique des INTI est variable selon les molécules: elle est faible pour le 3TC et élevée pour le TDF [29].

Mutations in the Reverse Transcriptase Gene Associated with Resistance to Nucleoside and Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (nRTIs) (cont)

	K	L	Y	M
Abacavir	65	74	115	184
	R	V	F	V
Didanosine	K	L		
	65	74		
	R	V		
Emtricitabine	K		M	
	65		184	
	R		V	I
Lamivudine	K		M	
	65		184	
	R		V	I
Stavudine	M	K D	K	L T K
41	65	67	70	210 215 219
	L	R N	R	W Y Q F E
Tenofovir	K	K		
	65	70		
	R	E		
Zidovudine	M	D	K	L T K
41	67	70		210 215 219
	L	N R		W Y Q F E

Figure 9: Mutations de résistance liées aux INTI [31]

Mutations in the Reverse Transcriptase Gene Associated with Resistance to Nucleoside and Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (nRTIs)

Multi-nRTI Resistance: 69 Insertion Complex (affects all nRTIs currently approved by the US FDA)

M	A	▼ K	L T K
41	62	69 70	210 215 219
L	V	Insert R	W Y Q F E

Multi-nRTI Resistance: 151 Complex (affects all nRTIs currently approved by the US FDA except tenofovir)

A	V F	F Q
62	75 77	116 151
V	I L	Y M

Multi-nRTI Resistance: Thymidine Analogue-Associated Mutations (TAMs; affect all nRTIs currently approved by the US FDA)

M	D	K	L T K
41	67	70	210 215 219
L	N	R	W Y Q F E

Figure 10:TAMs [31]

IV.3.2. Résistance liée aux INNTI

Les INNTI inhibent la TI de façon non compétitive en se fixant directement sur une poche hydrophobe de l'enzyme située près du site actif et en empêchant la mobilité de certains domaines de la TI. Les mutations de résistance sont

observées des deux cotés de la poche hydrophobe. Un seul changement d'acide aminé entraîne une diminution de l'affinité de l'inhibiteur. La résistance apparaît très vite après l'échappement virologique du fait de l'absence d'effet sur le fitness viral. Le site de fixation étant le même pour tous les INNTI, cette résistance est croisée c'est à dire elle concerne toute la classe entière sauf pour l'Étravirine qui est un INNTI de 2^{eme} génération.

Mutations in the Reverse Transcriptase Gene Associated with Resistance to Nonnucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)										
	L	K	K	V	V	Y	Y	G	P	
Efavirenz	100	101	103	106	108	181	188	190	225	
	I	P	N	M	I	C	L	S	H	
	S					I		A		
Étravirine	V	A	L	K	V	E	V	Y	G	M
	90	98	100	101	106	138	179	181	190	230
	I	G	I*	E	I	A	D	C*	S	L
	H					G	F	I*	A	
	P*					K	T	V*		
	Q									
Nevirapine	L	K	K	V	V	Y	Y	G		
	100	101	103	106	108	181	188	190		
	I	P	N	A	I	C	C	A		
	S	M				I		L		
								H		
Rilpivirine	K		E	V	Y			H	F	M
	101		138	179	181			221	227	230
	E		A	L	C			Y	C	I
	P		G		V					L
			K*							
			Q							
			R							

Figure 11:Mutations de résistances liées aux INNTI [31]

IV.3.3. Résistance liée aux IP

Les IP interviennent tardivement dans le cycle viral en bloquant l'action de la protéase qui clive les polypeptides précurseurs.

La résistance aux IP est liée à l'accumulation de plusieurs mutations :

- Les mutations primaires, qui sont les premières à apparaître, diminuent la liaison des IP à leur substrat enzymatique en agrandissant le site de fixation. Elles sont fréquemment situées au site de l'enzyme et sont sélectionnées par l'Indinavir, le Saquinavir et le Lopinavir.

- Les mutations secondaires modifient la capacité catalytique de la protéase. Elles sont communes à tous les IP mais certaines mutations peuvent être spécifiques.

La résistance aux IP pourrait aussi provenir de mutations situées en dehors de la protéase, notamment sur les sites de clivage du gène gag et peuvent être responsables de résistance phénotypique. C'est le cas de la mutation I84V responsable de résistances croisée et qui est sélectionnée par le Tipranavir [29].

La barrière génétique des IP est généralement élevée, la résistance n'apparaît qu'après l'accumulation de plusieurs mutations. Ils sont potentialisés par le Ritonavir pour augmenter cette barrière génétique.

		Mutations in the Protease Gene Associated with Resistance to Protease Inhibitors																									
		L	G	K	L	V	L	E	M	M	G	I	F	I	D	I	I	A	G	V	I	I	N	L	I		
Atazanavir +Ritonavir		10	16	20	24	32	33	34	36	46	48	50	53	54	60	62	64	71	73	82	84	85	88	90	93		
		I	E	R	I	I	I	Q	I	I	V	L	L	L	E	V	L	V	C	A	V	V	S	M	L		
		F	M	M	F	V	V	V	V	L	Y	V	M	M	V	T	T	A	T	F	I						
		C	T	T	V	V	V	V	V	T	M	M	T	T	V	L	A	T									
Darunavir +Ritonavir		V		V	L					I		I					T	L		I		L					
		11		32	33					47	50	54					74	76		84		89					
		I		I	F					V	V	M					P	V		V		V					
Indinavir +Ritonavir		L	K	L	V	M				M		I			A	G	L	V	V	I		L					
		10	20	24	32	36				46		54			71	73	76	77	82	84		90					
		I	M	I	I	I				L		V			V	S	V	I	A	V		M					
		R	R	R	V	V						T	A		T	A			F	T							
Lopinavir +Ritonavir		L	K	L	V	L				M	I	I	F	I	L	A	G	L	V	I		L					
		10	20	24	32	33				46	47	50	53	54	63	71	73	76	82	84		90					
		F	M	I	I	F				I	V	V	L	V	P	V	S	V	A	V		M					
		R	R	V	V	V				L	A		A	M				F	T		S						

Figure 12: Mutations de résistances liées aux IP [31]

Mutations in the Protease Gene Associated with Resistance to Protease Inhibitors (cont)

	L	D	M	M	A	V	V	I	N	L
Nelfinavir	10	30	36	46	71	77	82	84	88	90
	F	N	I	I	V	I	A	V	D	M
	I			L	T	E		S	T	S

	L	L	G	I	I	A	G	V	V	I	L
Saquinavir/ ritonavir	10	24	48	54	62	71	73	77	82	84	90
	I	I	V	V	V	V	S	I	A	V	M
	R			L	T	E		T	S	T	S
	V										

	L	L	M	K	M	I	I	Q	H	T	V	N	I	L
Tipranavir/ ritonavir	10	33	36	43	46	47	54	58	69	74	82	83	84	89
	V	F	I	T	L	V	A	E	K	P	L	D	V	I
			V				M	V	R		T		M	V

Figure 13: Mutations de résistances liées aux autres IP [31]

IV.3.4. Résistance aux Inhibiteurs d'intégration

Les inhibiteurs d'intégration actuellement utilisés se fixent sur le complexe ADN viral-intégrase au niveau du site catalytique de l'enzyme. Les mutations de résistance apparaissent et entraînent des changements conformationnels qui diminuent l'affinité de l'inhibiteur.

Différentes mutations sont impliquées dans la résistance au Raltegravir dont les principales sont Q148H/K/R et N155H [29].

La barrière génétique de cette classe est faible : une seule mutation suffit pour induire une résistance. Il peut exister une résistance croisée entre Raltegravir et Elvitégravir [25].

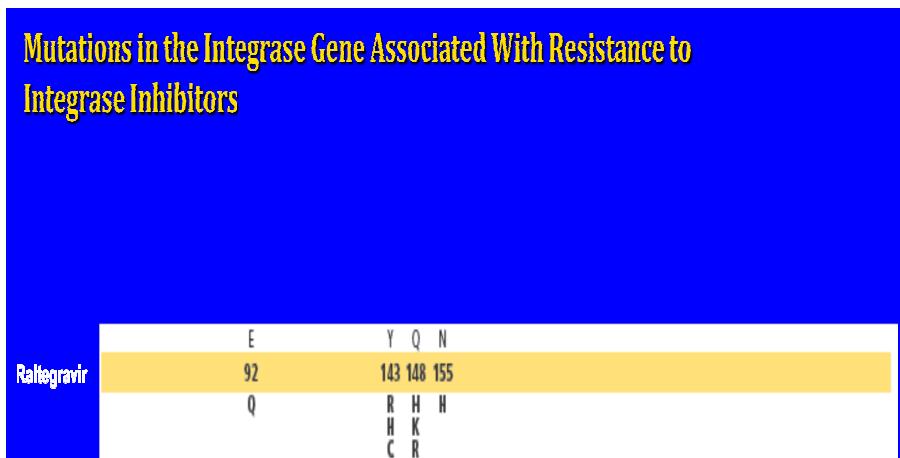


Figure 14: Les mutations de résistances liées aux inhibiteurs d'intégrase [31]

IV.3.5. Résistance aux Inhibiteurs d'entrée

La résistance au T20 est liée à l'acquisition par le virus de mutations dans la région HR-1 du gène de la gp41 dans une région allant des acides aminés 36 à 45. Ces mutations apparaissent rapidement en quelques semaines.

Il existe une grande variabilité dans la baisse de la sensibilité phénotypique pour certaines mutations, qui peuvent donner une résistance de haut niveau. Exemple : la mutation V38A. D'autres mutations peuvent être sélectionnées plus tardivement dans la région HR-2 sans conséquence sur la résistance.

La barrière génétique pour l'Enfuvirtide est faible.

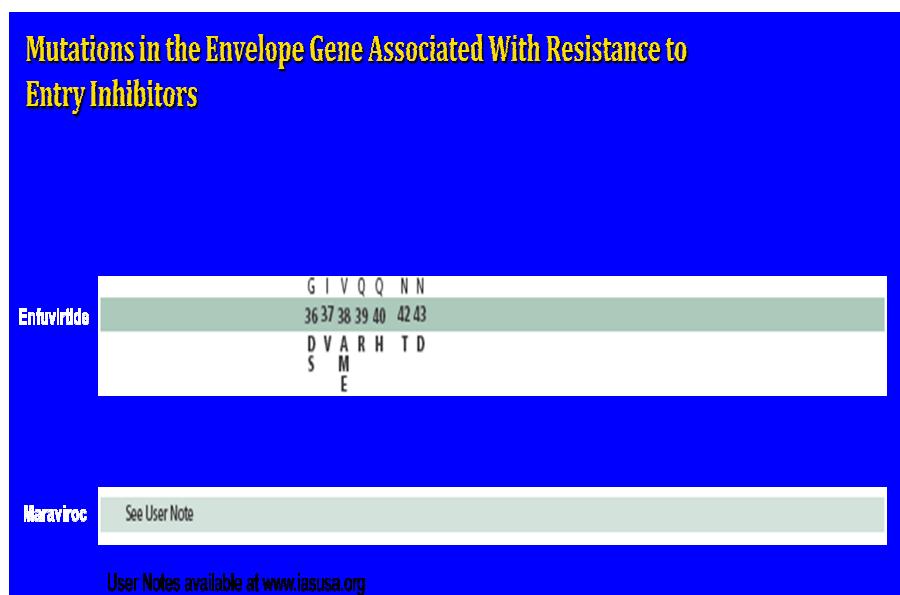


Figure 15: Les mutations de résistances liées aux inhibiteurs d'entrée [31]

IV.3.6.Résistance aux Inhibiteurs de CCR5 [23]

Les inhibiteurs de CCR5 agissent spécifiquement sur les virus à tropisme R5 et bloquent l'interaction de la gp120 avec le CCR5 en modifiant sa structure.

Deux mécanismes de résistance ont été décrits :

- Le premier mécanisme correspond au changement de tropisme du virus par l'émergence de souches de tropisme CXCR4 préexistantes sous forme d'une population minoritaire initialement non détectée.
- le deuxième mécanisme consiste en l'apparition de mutations dans la boucle V3 ou dans d'autres régions de la gp120. Ces mutations seraient spécifiques d'une molécule à l'autre ; ce qui pourrait limiter la résistance croisée.

IV.4. TESTS DE RÉSISTANCE [11 ; 20 ; 26 ; 29]

Les tests de résistance permettent d'optimiser le choix du TAR et de détecter les mutations de résistance aux ARV. Ils sont pratiqués dans certaines situations telles que :

- l'échec d'un TAR ;
- le changement médicamenteux;
- la recherche de virus mutants circulants.

Nous distinguons deux types de tests : les tests génotypiques et les tests phénotypiques.

IV.4.1. Tests génotypiques

Les tests génotypiques recherchent les mutations des gènes de la TI et de la protéase associée à la résistance. Ils sont les plus utilisés. Deux kits de séquençage sont disponibles avec intégration d'un logiciel interprétenant le profil de mutation ; il s'agit des kits des firmes BAYER (Trugene HIV-1 genotyping kit), Abbott (Perkin Elmer Abi Viroseq Genotyping system) et des techniques

maisons comme celles décrites sur le site (<http://www.hivfrenchresistance.org>) par l'agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) et l'Institut de recherche et de développement (IRD)[29].

IV.4.1.1. Interprétation des tests génotypiques

Les mutations obtenues doivent être interprétées afin de différencier celles qui sont dues au polymorphisme du virus de celles qui sont responsables de résistances.

Il est important pour le biologiste de disposer des renseignements cliniques nécessaires à l'interprétation : contexte de réalisation du test, traitements suivis. Des règles d'interprétation appelées algorithmes sont utilisées et permettent d'évaluer la réponse antivirale par rapport à la mutation observée[29].

Les algorithmes groupe AC11 de l'ANRS ou de l'université de Stanford sont régulièrement mis à jour à partir des nouvelles données de résistance (voir annexe N°8).

IV.4.1.2. Limites des tests génotypiques

La détermination du géotype de résistance des VIH-1 comporte certaines limites. Même s'ils sont utilisés en routine, ils nécessitent une concentration d'ARN plasmatique $>3\log_{10}$ et une qualification du personnel du laboratoire. Ils ne tiennent pas en compte des souches minoritaires.

IV.4.2. Tests phénotypiques

Les tests phénotypiques recherchent une diminution de la sensibilité du virus aux antirétroviraux. Trois firmes réalisent des tests phénotypiques par technique de virus recombinants : le test Antivirogram de Virco, Phenosense de Virologic et Phenoscript de VIR alliance.

IV.4.2.1. Avantage des tests phénotypiques

Ces tests :

- donnent une mesure directe du phénomène recherché avec un résultat facile à interpréter ;
- détectent les résistances croisées et tiennent compte des multiples mutations.

IV 4.2.2. Limites des tests phénotypiques

- Les tests phénotypiques ne tiennent pas compte des souches minoritaires
- Ce sont des techniques lourdes (culture de virus) coûteuses, nécessitant un temps très long.

DEUXIÈME PARTIE :

NOTRE ÉTUDE

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ÉTUDE

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

I.1. CADRES D'ÉTUDE

I.1.1. CHNEAR

Cette étude a été réalisée au CHNEAR. Créé en 1982, c'est un centre hospitalier national de référence pédiatrique, de niveau 3, sur la pyramide sanitaire du Sénégal. Il dispense l'essentiel des soins médicaux destinés aux enfants de 0 à 15 ans et sert de cadre à la recherche et à la formation du personnel médical et paramédical.

Le CHNEAR situé dans l'enceinte du centre hospitalier universitaire (CHU) de Fann sur une superficie de près de 3000 m², a une capacité de 167 lits répartis dans 5 services :

- un service d'urgence réservé aux malades nécessitant des soins intensifs ou pavillon K avec une capacité de 24 lits,
- un service d'hospitalisation des grands enfants (3-15ans) ou pavillon O avec une capacité de 39 lits ; et une salle de consultation utilisée par des instituteurs bénévoles pour le suivi scolaire des enfants hospitalisés et par la consultation de cardiologie pédiatrique,
- un service d'hospitalisation des nourrissons (1-3 ans) ou pavillon M avec une capacité de 33 lits ; il abrite l'unité de récupération nutritionnelle,
- un service de néonatalogie d'une capacité de 21 lits ou pavillon N, qui reçoit les nouveaux nés et nourrissons âgés de moins de deux mois,
- un service de chirurgie pédiatrique d'une capacité de 53 lits avec 5 blocs opératoires dont 2 fonctionnels depuis avril 2010.

Le plateau technique du CHNEAR comprend par ailleurs :

- un service de consultation externe où sont assurés quotidiennement les consultations pédiatriques, les consultations ophtalmologiques, dentaires et les premiers soins aux malades admis en urgence,
- un «pavillon des mères», originellement destiné aux accompagnatrices des enfants hospitalisés et qui actuellement abrite le service social, une partie des consultations de pédiatrie générale et des consultations spécialisées des enfants vivant avec le VIH, des enfants drépanocytaires, de dermatologie, de neuro-pédiatrie et de génétique,
- une unité d'imagerie médicale,
- un laboratoire où sont effectuées les analyses hématologiques, biochimiques, parasitologiques et bactériologiques,
- une pharmacie, lieu d'entrepôt et de distribution des médicaments et du matériel médical.

Le personnel soignant est composé de :

- personnel permanent, universitaire et fonctionnaire dans plusieurs spécialités : pédiatres, chirurgiens pédiatriques, chirurgiens-dentistes, pharmaciens, radiologues, biologistes, ophtalmologues,
- Internes et Médecins en spécialisation,
- personnel paramédical: Infirmiers, Sages-femmes d'Etat, Agents sanitaires, travailleurs sociaux et Psychologues.

Les enfants vivant avec le VIH sont suivis par une équipe pluridisciplinaire comprenant : des pédiatres, des pharmaciens, des infirmières d'Etat, des assistantes sociales, de psychologues et des médiatrices. Ces enfants et adolescents sont référés soit de la consultation externe, soit au décours d'une hospitalisation, soit des programmes de PTME, du centre de traitement ambulatoire (CTA) des PVVIH et du service des maladies infectieuses où sont suivis leurs parents.

Les enfants sont revus systématiquement en moyenne tous les deux mois ou à la demande en fonction des affections intercurrentes qui peuvent survenir au cours de l'évolution. Ces visites sont encadrées d'un suivi biologique et psychosocial.

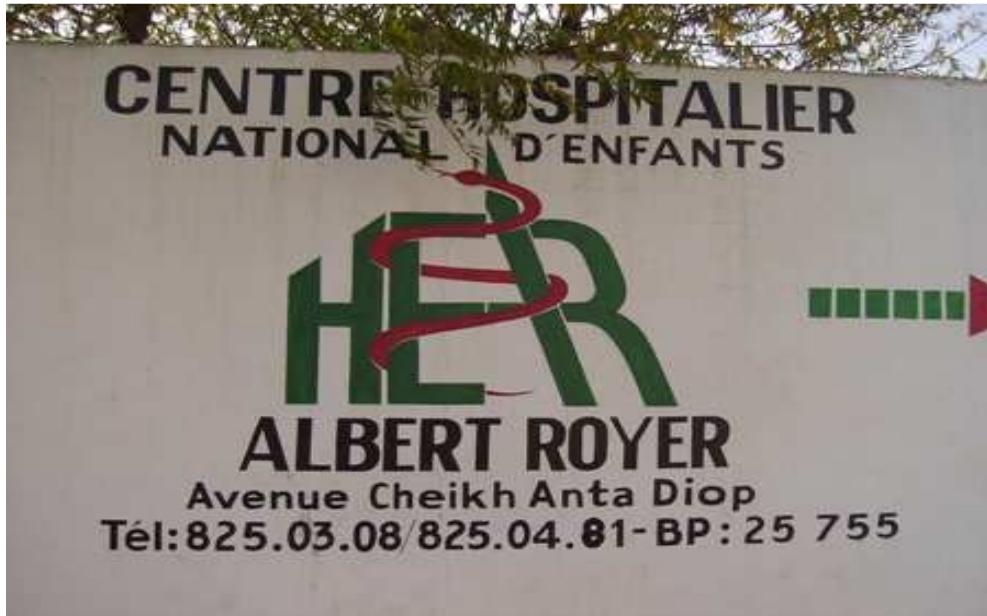


Figure 16 : Enseigne de CHNEAR

I.1.2. LABORATOIRE DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE [30]

Le laboratoire d'analyses est l'Unité de Biologie Moléculaire. Il est situé dans le laboratoire de Bactériologie et de Virologie du Centre Hospitalier National Aristide Le Dantec.

Il a été créée en 1997 et comporte deux sections, la section Malaria et la section VIH. Cette dernière a pour mission le suivi biologique des patients infectés par le VIH dans le cadre de l'ISAARV comprenant : la détermination de la charge virale plasmatique, la surveillance de la circulation des souches virales et la résistance acquise aux ARV des patients. De même, l'unité s'occupe de recherches basées sur des études de cohortes, des essais thérapeutiques, le développement d'outils alternatifs de diagnostic et de suivi des patients. Elle prend également en charge le diagnostic moléculaire des IST à Chlamydia trachomatis /Neisseria gonnorrhœae et le diagnostic précoce de l'infection à VIH

chez les enfants nés de mères séropositives. Enfin l'unité est un cadre de formation et d'encadrement d'étudiants, de stagiaires et autres jeunes chercheurs de la sous région.

Elle est dirigée par le Pr Ndèye Coumba Touré Kane, appuyée par une équipe dynamique composée de Biologistes, d'Ingénieurs, de Techniciens Supérieurs, d'Aides Techniques, de Secrétaire et de Personnel d'appui.

Les activités de routine sont les suivantes :

- Diagnostic moléculaire néonatal dans le cadre du programme PTME par les techniques Amplicor HIV-1 DNA[®] (Roche) et NucliSens EasyQ[®] (Biomérieux)
- Détermination de la charge virale par les techniques de bDNA[®] (Siemens), Real Time HIV-1 sur m2000rt[®] (Abbott), NucliSenS EasyQ[®] (Biomerieux), Cobas Taqman[®] (Roche)
- Test de résistance aux ARV par séquençage nucléotidique
- Supervision formative des laboratoires de diagnostic à travers le pays

L'unité a fait l'objet d'une accréditation par l'OMS pour la surveillance des résistances du VIH-1 aux ARV en 2009.

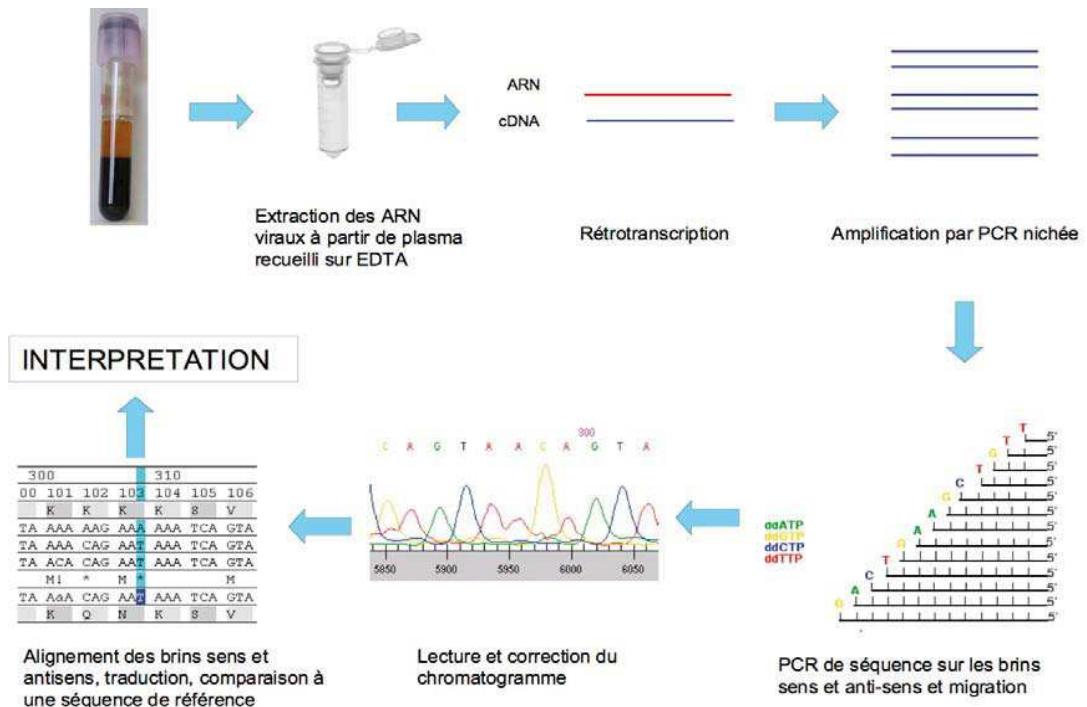


Figure 17 : Principales étapes de réalisation des génotypages [26]

II.2. MÉTHODES

II. 2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, longitudinale, portant sur l'ensemble des dossiers d'enfants VIH-1 suivis et traités au CHNEAR du 1er Janvier 2000 au 31 Décembre 2010.

II.2.2. Critères de sélection des malades

Ont été inclus tous les enfants et adolescents infectés par le VIH-1 et sous TAR depuis au moins 6 mois et ayant bénéficié d'une charge virale6 mois au moins après le début du TAR.

II.2.3. Les paramètres étudiés

Pour tous les enfants inclus nous avons étudié la réponse virologique au TAR. L'échec virologique a été défini comme une charge virale supérieure à $3 \log_{10}$ après au moins 6 mois de TAR.

Parmi ceux qui présentaient une résistance, nous avons défini les paramètres ci dessous à l'initiation du traitement et au cours du suivi.

II.2.3.1. Profil des patients à l'inclusion thérapeutique

➤ Profil socio-démographique :

- âge en mois à l'initiation du traitement avec des tranches d'âge de [0–24 mois]; [25–60 mois]; [61–120 mois]; [121–180 mois]; >180 mois;
- sexe;
- origine géographique: Dakar, banlieue dakaroise et autres régions;
- statut vital et virologique des parents ;
- qualité du répondant : parent ou substitut parental.

➤ Profil bioclinique :

- stade clinique de l'infection selon la classification de l'OMS (voir annexe N°2)
- charge virale $>$ ou $= 3\log_{10}$ à l'initiation
- taux de CD4 cellules/mm³ ou pourcentage des CD4 chez les enfants de moins de 5 ans : le statut immunitaire a été évalué par dosage des CD4 avec catégorisation en fonction du degré du déficit (absence de déficit, déficit modéré, déficit sévère) selon la classification immunologique du CDC (voir annexe N°9)[5]

➤ Profil thérapeutique

- schéma thérapeutique de 1ère ligne;

- existence d'une combinaison fixe.

II.2.3.2. Profil des patients au cours du suivi

- Profil socio-démographique: changement de répondant ;
- Profil bioclinique :
 - évolution de la charge virale à partir de 6 mois de traitement ;
 - évolution du nombre ou pourcentage de lymphocytes T CD4 à partir de 6 mois de traitement.
- Profil thérapeutique :

Observance du patient et facteurs associés à l'inobservance :

 - administration incorrecte des ARV par le répondant ou le patient: non respect des horaires de prises ou prises sautées ;
 - arrêt du traitement ;
 - irrégularité des rendez vous ;
 - rupture de suivi.
- Profil génotypique :
 - présence ou non de résistance par test génotypique chez les enfants en échec ;
 - délai du test résistant par rapport à la première charge virale ;
 - stratification des patients porteurs de virus résistants selon la médiane de suivi ;
 - sous-types viraux;
 - présence de multi-résistance;
 - classes résistantes ;
 - molécules résistantes ;
 - types de mutations responsables de ces résistances;
 - profil évolutif des mutations selon la date d'inclusion thérapeutique

- Devenir de l'enfant : vivant(e), décédé(e), perdu(e) de vue.

II.2.4. Définitions

La **charge virale**, nombre de virus circulants dans le sang, a été mesurée par la technique de plateforme m2000 des laboratoires Abbott. Elle se mesure en copies/ml, mais les résultats sont souvent exprimés en logarithme 10. Elle a été classée en 1 : modérée > ou = $3 \log_{10}$; 2 : élevée : > ou = $4 \log_{10}$ 3 : très élevée > $5 \log_{10}$ (voir annexe N° 10).

L'**échec virologique** a été défini comme une charge virale supérieure à $3 \log_{10}$ après 6 mois de traitement antirétroviral [24].

Le **test de résistance** a été réalisé chez les patients ayant une charge virale supérieure ou égale à $3 \log_{10}$ au Laboratoire de Biologie Moléculaire de l'Hôpital Le Dantec selon la Technique de ANRS et kit Viroseq de Abbott.

Ce test effectue le séquencage des gènes de la reverse transcriptase et de la protéase.

II.2.5. Recueil des données

Les différentes données concernant chaque patient ont été colligées sur une fiche standardisée. (voir annexe N°11)

II.2.6. Analyse des données

Les données ont été analysées avec le logiciel EPI-INFO7Version 3.5.3 (Center of Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, USA). Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentage ou de proportion ; les variables quantitatives ont été dichotomisées.

II.2.7. Limites de l'étude

Nous avons été confrontés à un certain nombre de contraintes :

- Insuffisance de renseignements sur la PTME et les antécédents maternels concernant le TAR
- Absence de renseignements précis sur les formes galéniques utilisées qui changeaient en fonction de la disponibilité des présentations au niveau de la pharmacie
- Absence de charge virale à l'initiation et au cours du suivi et de pourcentage des CD4 pour un nombre non négligeable de patients
- Indisponibilité du génotypage pour bon nombre de patients en échec thérapeutique.

II. RESULTATS

Parmi les **294** enfants traités, **216** avaient bénéficié d'une charge virale après 6 mois de traitement ; **140** étaient en échec thérapeutique, soit **64,8%**.

Un test de résistance a été pratiqué chez **96** enfants en échec, soit **68,57%**. Nous avons dénombré **95** cas de résistances sur les 96 soit **98,9%** de résistance chez les enfants en échec.

II.1. PROFIL DES PATIENTS RÉSISTANTS À L'INCLUSION THÉRAPEUTIQUE

II.1.1. Profil socio-démographique

II.1.1.1. Répartition des patients selon le sexe

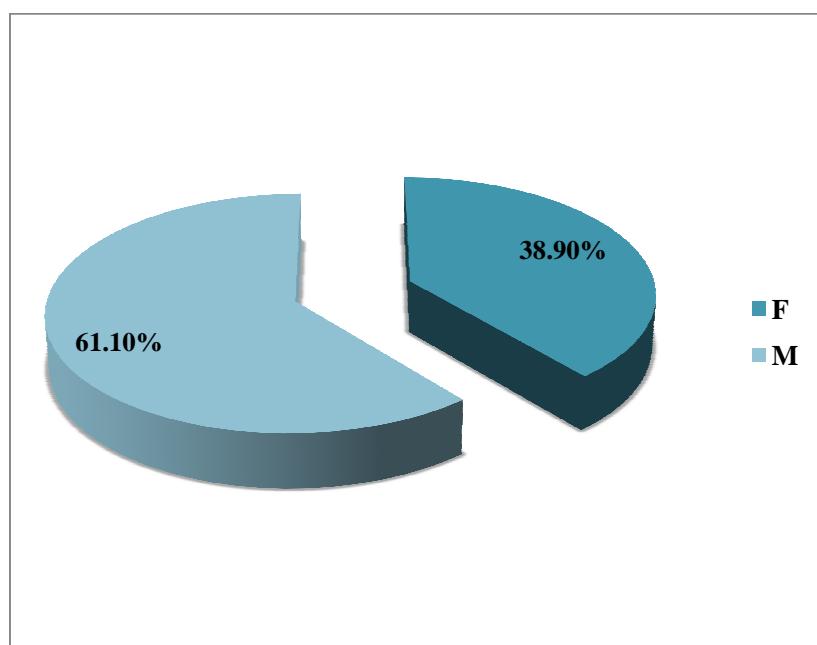


Figure 18: Répartition selon le sexe

Le sexe masculin était prédominant avec une proportion de **61,10%** (58/95) et un sex-ratio de **1,6**.

II.1.1.2. Répartition des patients selon l'âge

La moyenne d'âge de notre échantillon était de **78,1** mois. La médiane était de **69** mois avec des extrêmes allant de **4** mois à **220** mois.

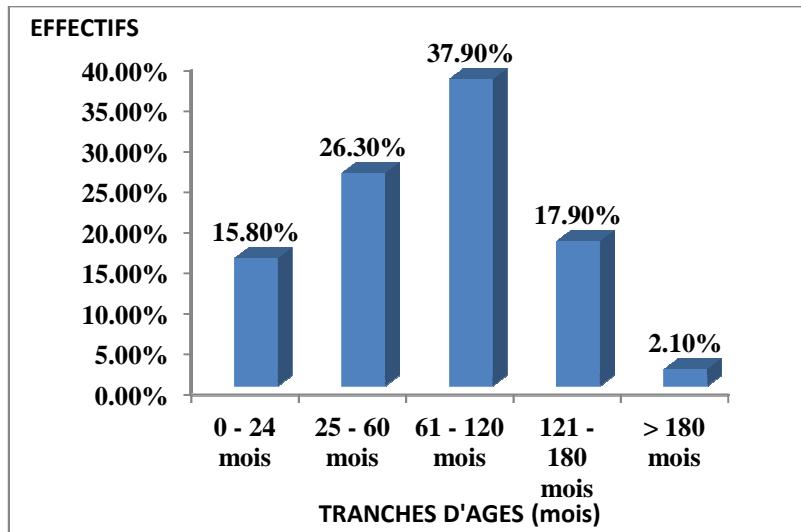


Figure 19: Répartition selon les tranches d'age

Ils étaient répartis selon les tranches d'âges et la majorité des patients (**37,9%**) (36/95) se situaient dans la tranche comprise entre **61- 120** mois. Quinze patients (**15,8%**) avaient au plus 24 mois ; quarante patients (**42,1%**) avaient moins de 5 ans et deux patients (**2,1%**) avaient plus de 15 ans.

II.1.1.3. Répartition selon l'origine géographique

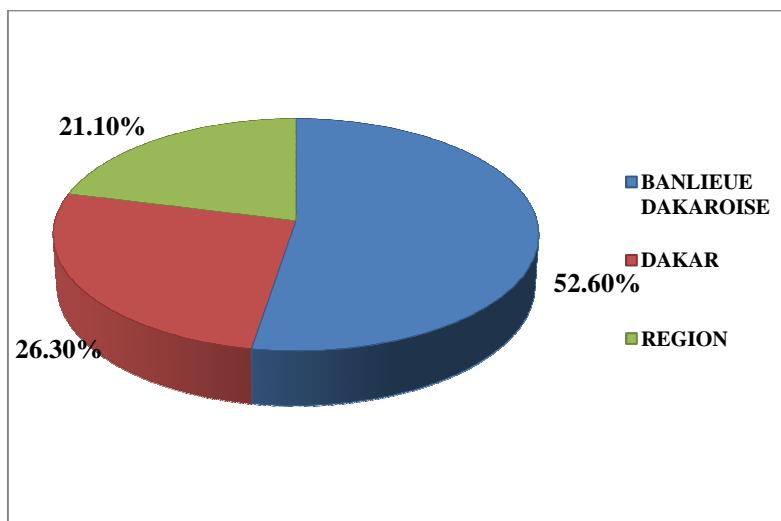


Figure 20: Répartition selon l'origine géographique

La majorité des patients venaient de la région de Dakar, soit **78,9%** (75/95) et particulièrement de la banlieue dakaroise **52,6%** (50/95).

II.1.1.4. Répartition selon le statut vital des parents

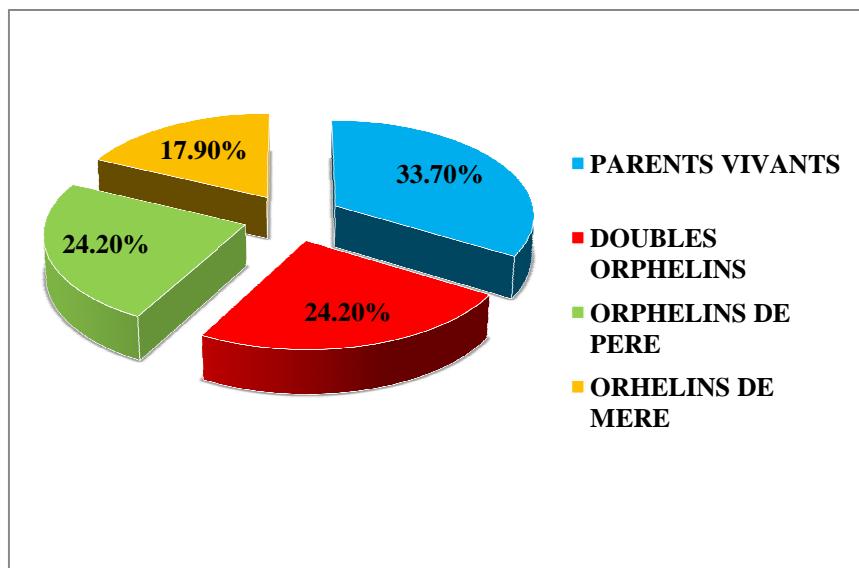


Figure 21: Répartition selon le statut vital des parents

Dans cette étude, **66,3%** (63/95) des patients étaient des orphelins. Parmi eux, vingt trois étaient double orphelins, soit une proportion de **24,2%**.

II.1.1.5 Répartition selon le statut sérologique des parents

II.1.1.5.1. Mère

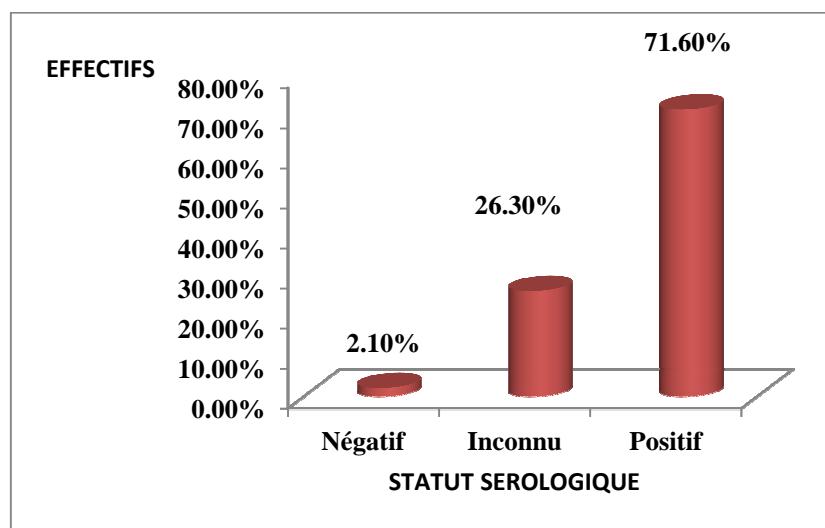


Figure 22: Répartition selon le statut sérologique de la mère

La sérologie des mères connue dans **73,7%**(70/95), était positive chez **97,1%** des mères de statut connu.

II.1.15.2. Père

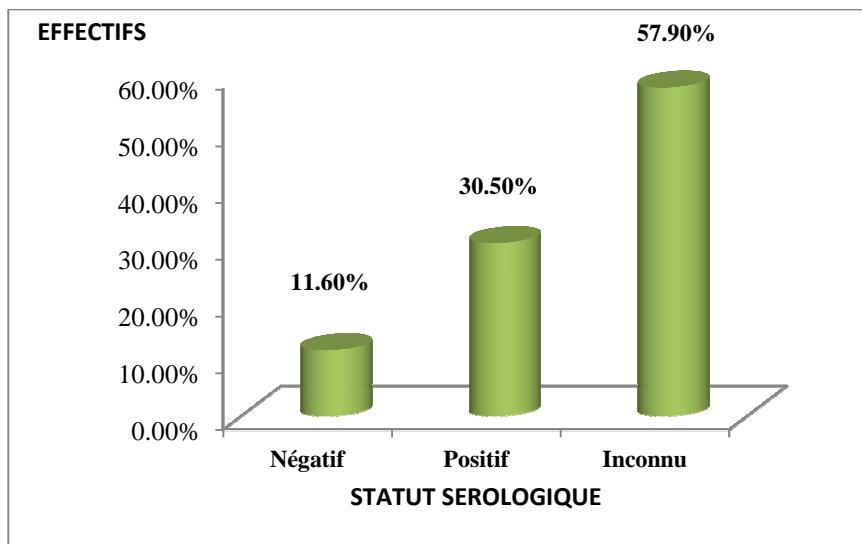


Figure 23: Répartition selon le statut sérologique du père

La sérologie du père était inconnue dans **57,90%** (55/95) des cas. Elle était positive chez **72,4%** des pères de statut connu.

II.1.1.6. Répartition selon le lien de parenté du répondant

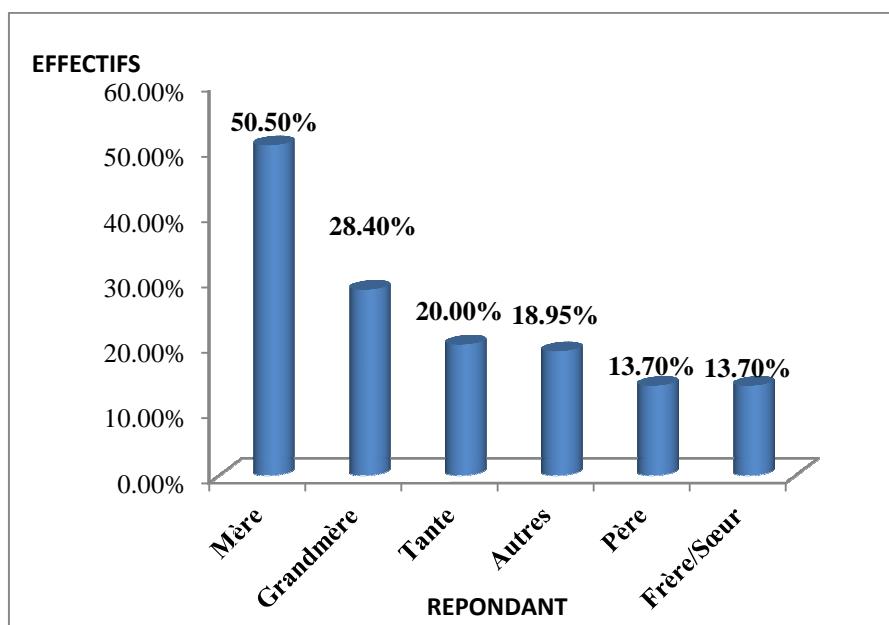


Figure 24: Répartition selon le lien de parenté avec le répondant

Le répondant le plus représentatif était la mère soit près **50,5%**(48/95), suivie de la grand-mère soit près **28,4%**(27/95). Le père était retrouvé dans **13,70%**(13/95)des cas.

II.1.2. Profil bioclinique

II.1.2.1. Répartition selon le stade clinique de l'OMS

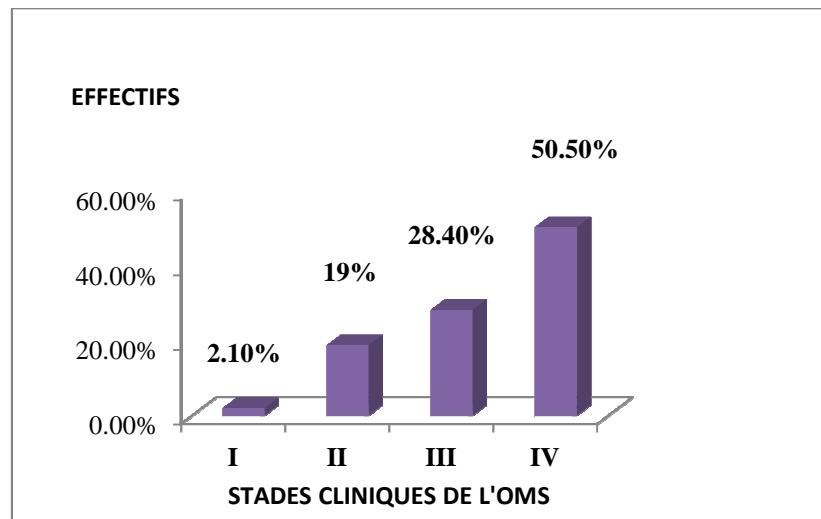


Figure 25: Répartition selon le stade clinique de l'OMS

Soixante quinze patients (**78,9%**) étaient pris en charge aux stades **III** et **IV**; **50,5%**(48/95) étaient au stade **IV**.

II.1.2.2. Répartition selon la charge virale initiale

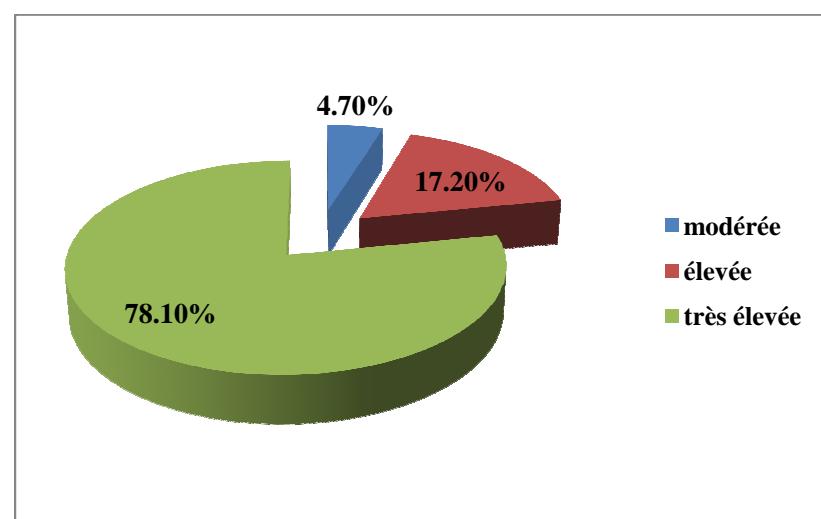


Figure 26: Répartition selon le niveau de la charge initiale

Soixante quatre patients (**67,40%**) disposaient d'une charge virale à l'initiation du traitement ; elle était très élevée chez **78,1%** (50/95) des patients. La médiane était de **5,5 log₁₀** avec des extrêmes allant de **3 log₁₀** à **6,58 log₁₀**.

II.1.2. 3. Répartition selon le taux de CD4 initial

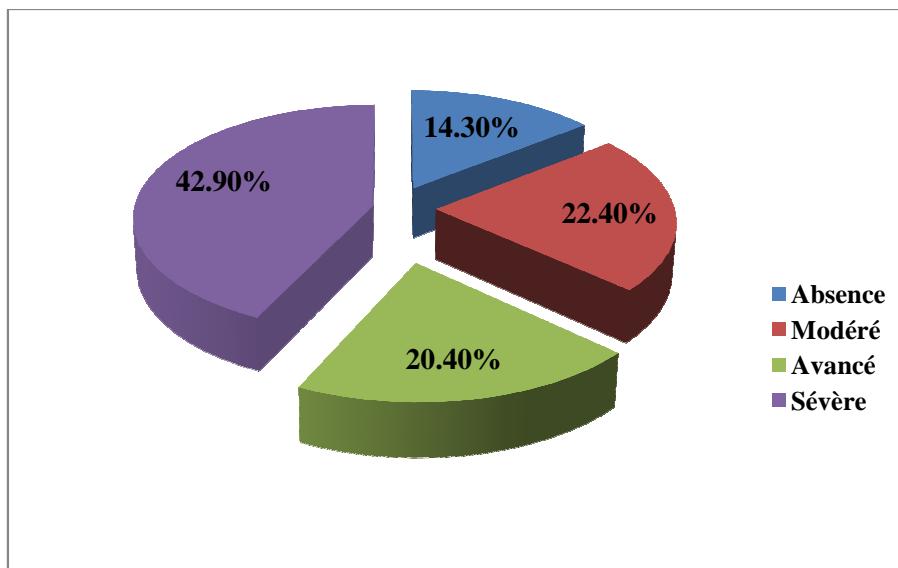


Figure 27: Répartition selon le niveau de déficit immunitaire chez les enfants de plus de 5 ans.

Les patients étaient répartis selon leur âge : cinquante cinq enfants avaient plus de 5 ans et quarante avaient moins de 5 ans. Quatre vingt patients de notre cohorte disposaient de la mesure des CD4 soit près de (**84,2%**).

Parmi les cinquante cinq enfants (**57,89%**) qui étaient âgés de plus de 5 ans, seuls quarante neuf disposaient de la mesure de CD4 à l'initiation du traitement soit près de **89,1%**. La médiane était de **234 cellules /mm³** avec des extrêmes allant de **3 à 897 cellules/mm³** et **63,3%** d'eux présentaient un déficit immunitaire avancé à sévère.

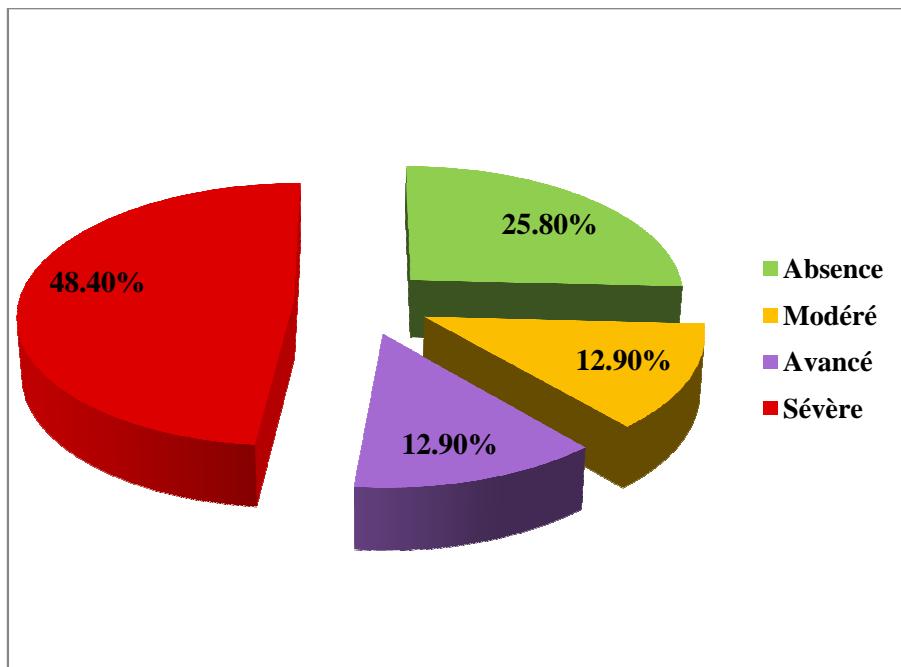


Figure 28: Répartition selon le niveau de l'immunodéficience chez les enfants < 5 ans

Parmi les quarante patients âgés de moins de 5 ans, **77,5%** (31/40) avaient leur CD4 exprimés en pourcentage et **61,3%** présentaient un déficit immunitaire avancé à sévère.

La médiane des pourcentages de CD4 était de **17%** avec des extrêmes allant de **5,19%** à **52,82%**.

II.1.3. Profil thérapeutique

II.1.3.1 Répartition selon le schéma thérapeutique

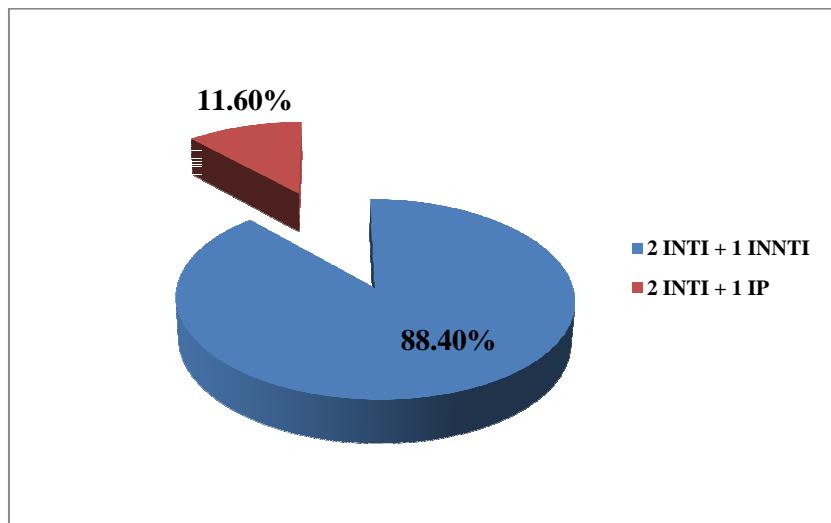


Figure 29: Répartition selon le schéma thérapeutique

Quatre vingt quatre patients (**88,4%**) étaient sous schéma 2 INTI+ 1 INNTI et onze patients (**11,6%**) avaient dans leur schéma de première ligne un IP.

II.1.3.2 Répartition selon les molécules ARV utilisées

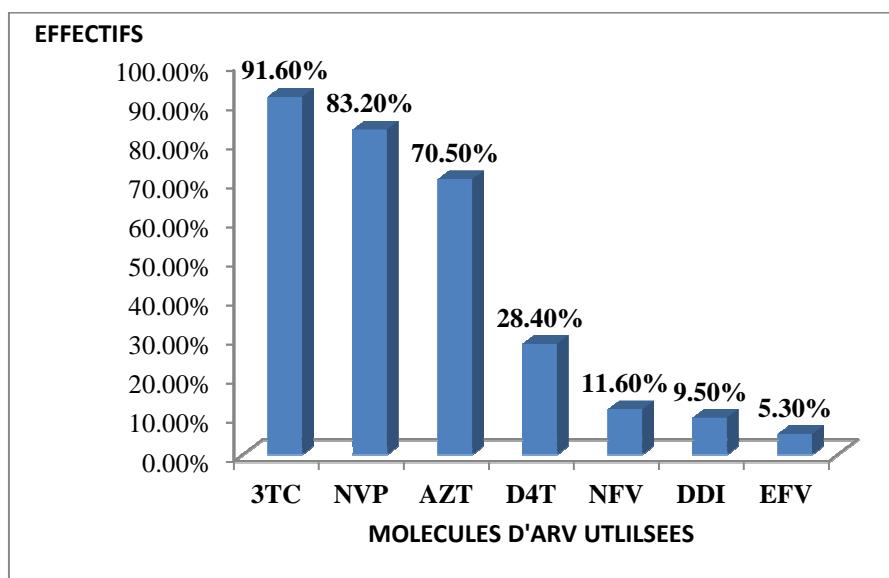


Figure 30: Répartition des molécules ARV utilisées

Les INTI les plus utilisées étaient : le 3TC (**91,6%**) et l’AZT (**70,5%**) ; la NVP était la plus utilisée parmi les INNTI (**83,2%**).

Le NFV était la seule molécule utilisée dans la classe des IP (**11 ,6%**).

II.1.3.3. Répartition selon l’existence ou non d’une combinaison fixe

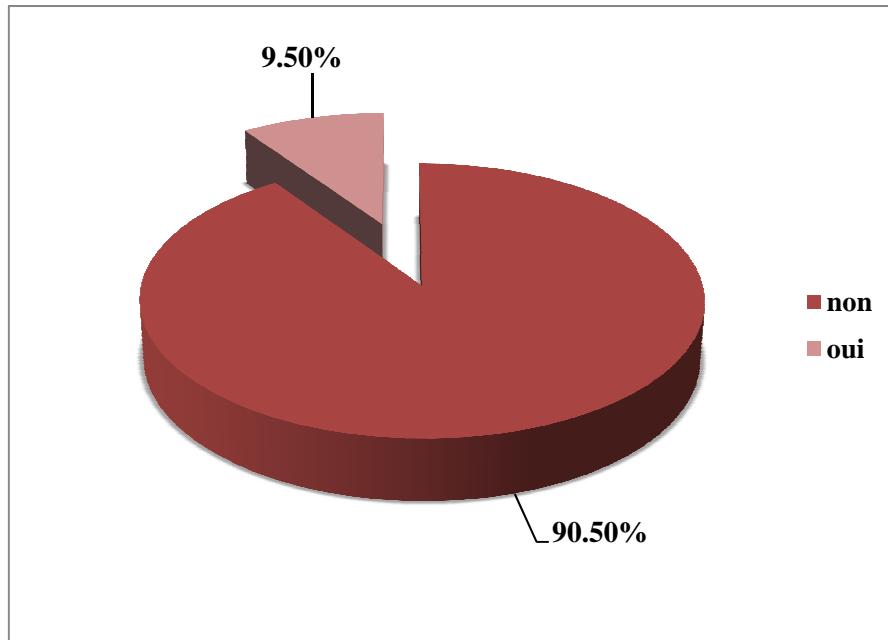


Figure 31: Répartition selon l’existence d’une combinaison fixe

Seuls neuf patients (**9,5%**) avaient bénéficié d’une combinaison fixe

II.2. DONNÉES AU COURS DU SUIVI

II.2.1. Répartition selon le changement de répondant

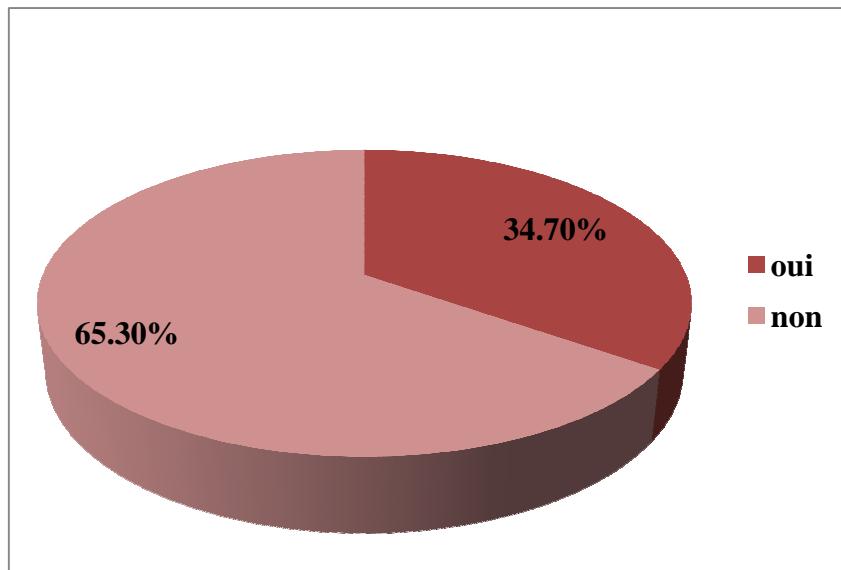


Figure 32: Répartition selon le changement de répondant

Soixante patients (**65,3%**) n'avaient pas changé leur répondant au cours du suivi.

II.2.2. Répartition selon l'observance des patients

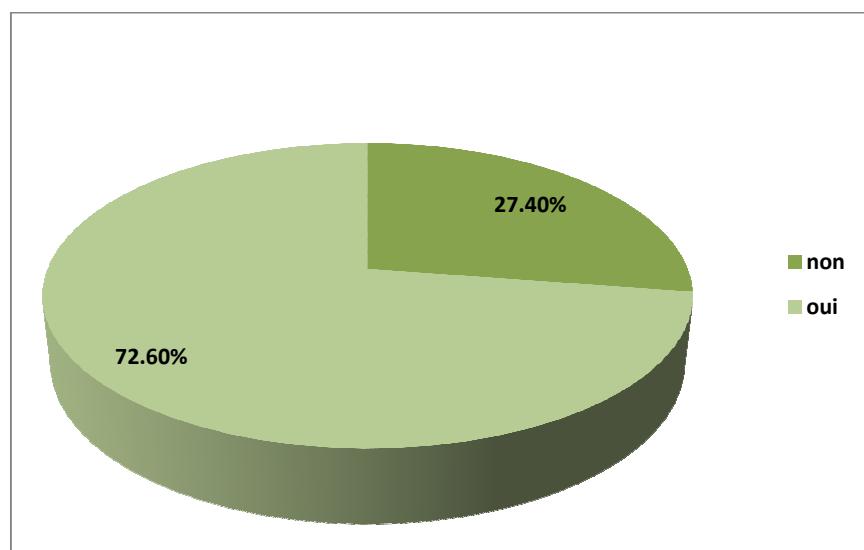


Figure 33: Répartition des patients selon leur observance

Soixante neuf patients (**72,6%**) n'étaient pas observants au cours de leur suivi.

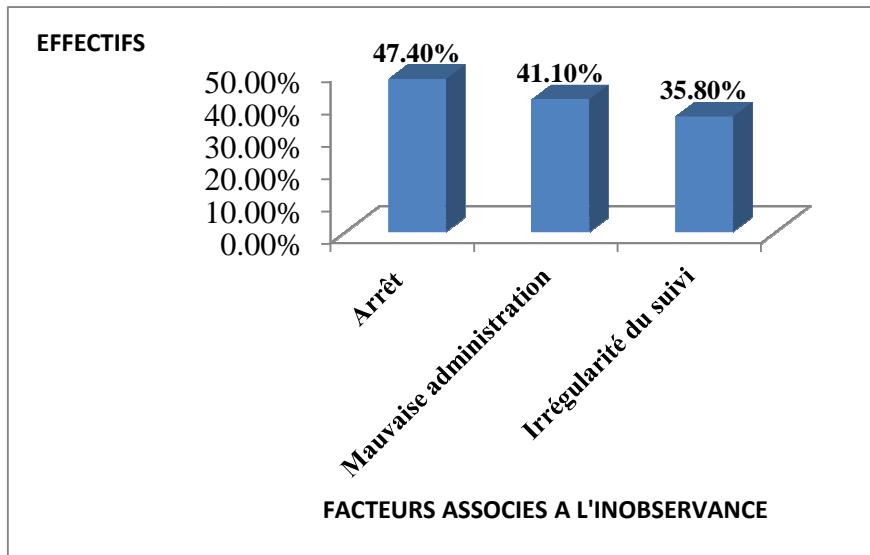


Figure 34: Répartition selon les causes de mauvaise observance

Parmi les patients qui avaient une mauvaise observance, **47,4%** avaient présenté un arrêt thérapeutique, **41,10%** avaient une mauvaise administration et **35,80%** avaient un suivi irrégulier.

II.2.3. Répartition selon l'évolution de la charge virale sous TAR

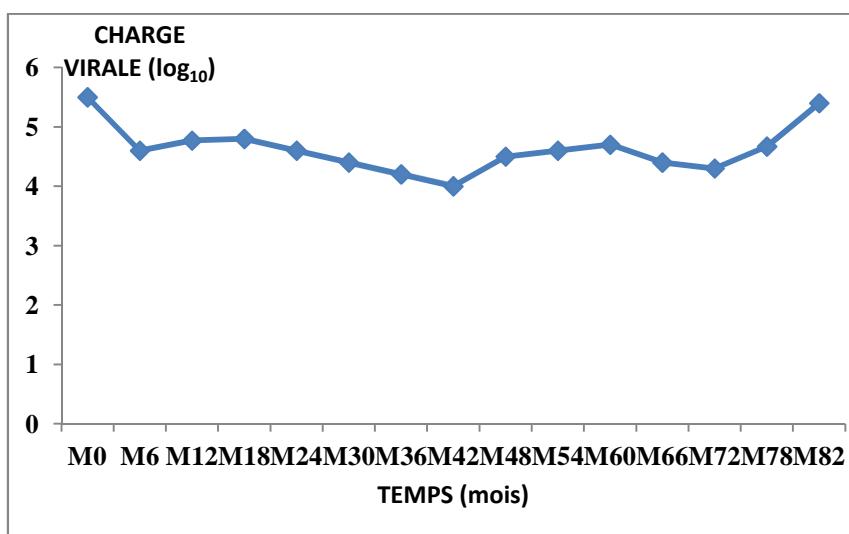


Figure 35: Evolution de la médiane des charges virales

Il y'avait une baisse significative de la charge virale à M6 de traitement qui se maintenait jusqu'à M42, suivie d'une remontée en plateau jusqu'à M72 et une reprise de la courbe pour atteindre le niveau initial.

II.2.4. Répartition selon l'évolution de la médiane des CD4 sous TAR

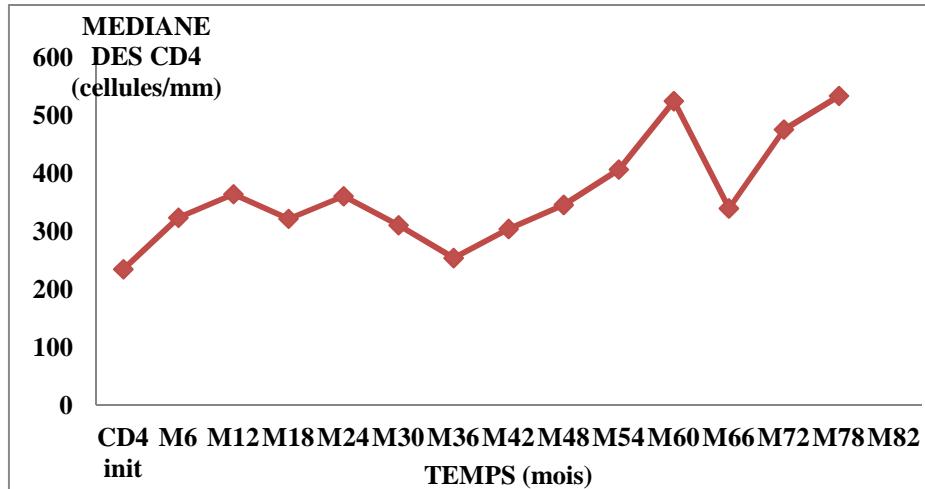


Figure 36: Evolution de la médiane des CD4 chez les enfants de plus5 ans

La courbe de CD4 évolue en dents de scie après une remontée à M12. Cette remontée est suivie d'une baisse à M36 et d'une remontée jusqu'à M60 à partir de laquelle la courbe descend à M66 et remonte jusqu'à M78.

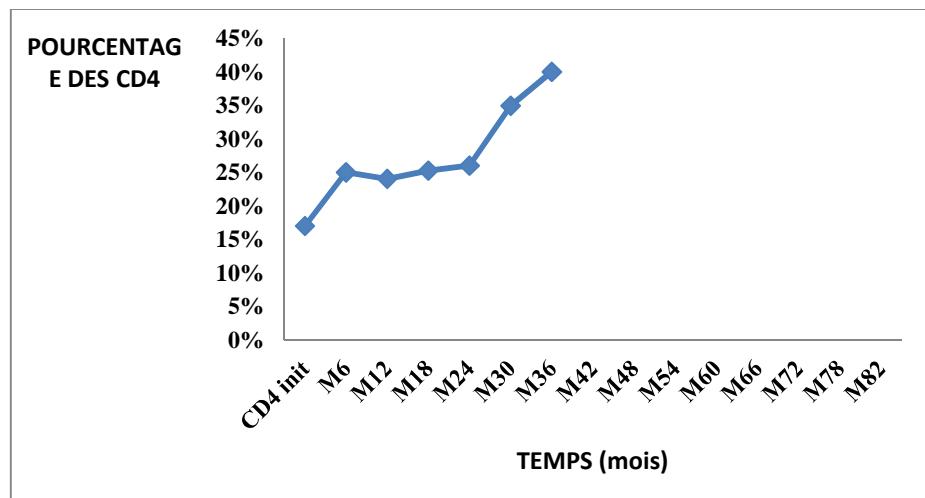


Figure 37: Evolution de la médiane des CD4 en pourcentage chez les enfants de moins de 5 ans.

La courbe est en escalier : une remontée à M6 ; puis en plateau jusqu'à M24 ; suivie d'une remontée jusqu'à M36.

II.2.5. Répartition selon les résistances

II.2.5.1. Délai du test de résistance

Le délai du test de résistance par rapport à la première charge virale est en moyenne de **26,8** mois et la médiane est de **21** mois avec des extrêmes allant de **0** mois à **108** mois.

II.2.5.2. Répartition selon le niveau de résistance aux classes et molécules d'ARV

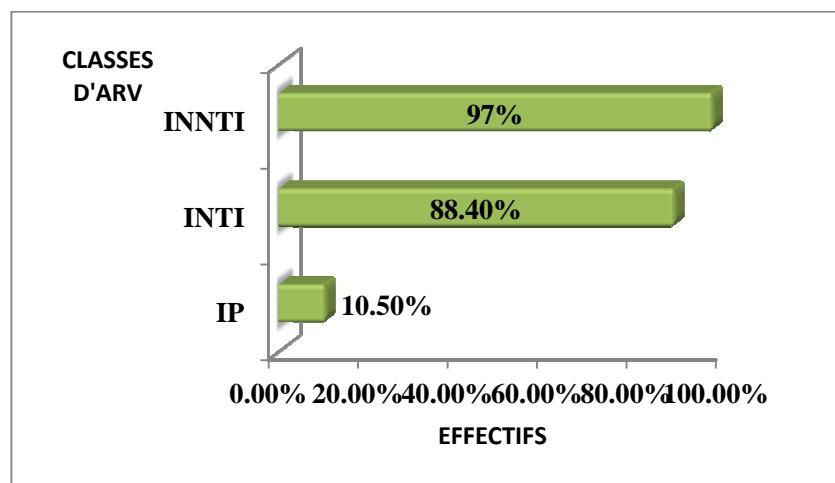


Figure 38: Répartition selon le niveau de résistance aux classes d'ARV

Quatre vingt douze patients(**97%**) présentaient une résistance aux INNTI, quatre vingt quatre (**88,4%**) avaient une résistance aux INTI etdix (**10,5%**) une résistance aux IP.

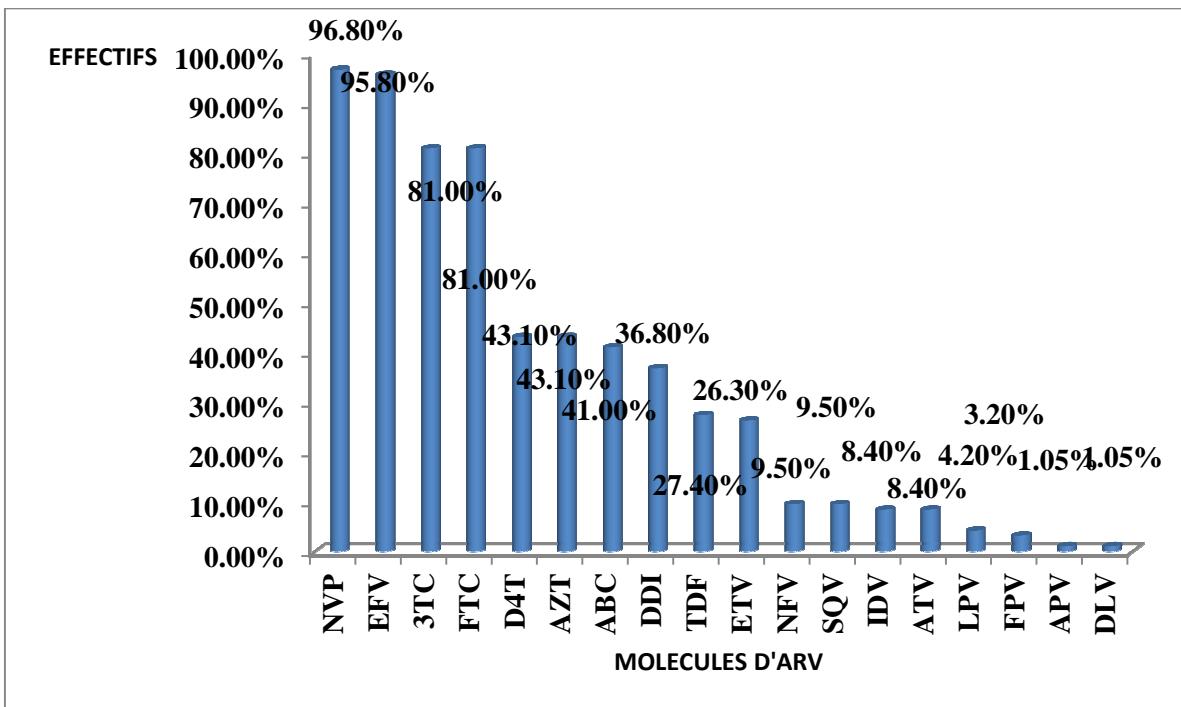


Figure 39: Patients porteurs de virus résistants aux molécules d'ARV

La résistance concernait surtout les molécules suivantes : la NVP (**96,8%**), l'EFV (**95,8%**), le 3TC et FTC (**81%**), AZT et D4T (**43,1%**).

II.2.5.3. Répartition des patients porteurs de virus selon la médiane de suivi

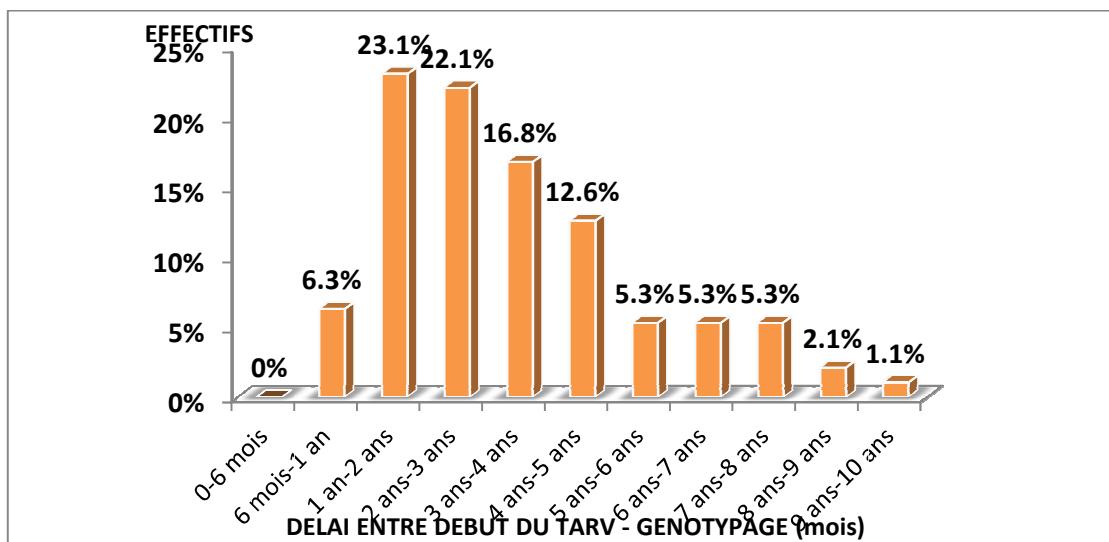


Figure 40: Répartition selon la médiane de suivi

Les résistances apparaissent en moins de 1 an de traitement dans notre cohorte. Entre 1 an et 5 ans, elles augmentent avec une prédominance surtout observée entre 1 an et 2 ans (**23,1%**).

II.2.5.4. Répartition des résistances selon la multi-résistance

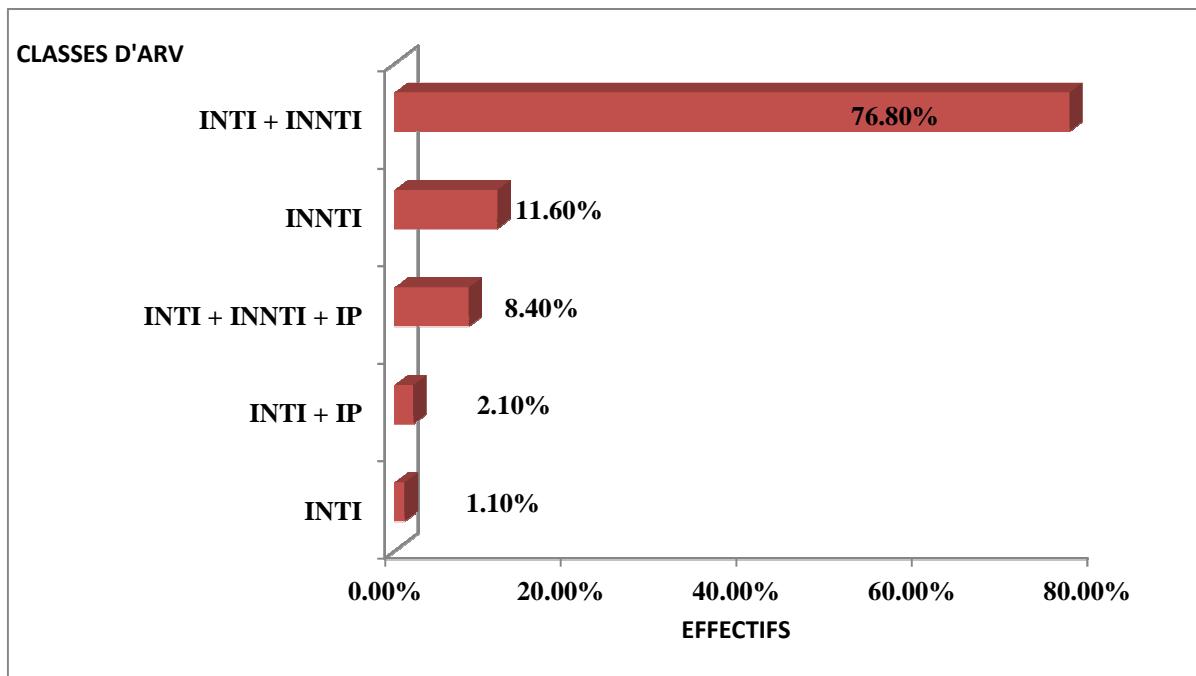


Figure 41: Répartition selon l'existence de la multirésistance

La résistance liée à une seule classe était observée dans **12,7%** des cas et concernait principalement les INNTI.

La multi-résistance était observée dans **87,3%** des cas : **78,90%** (75/95) des patients étaient résistants à 2 classes : soit [INTI + INNTI] (**76,8%**), soit [INTI+IP] (**2,1%**).

La résistance liée simultanément aux 3 classes d'ARV se situait à **8,40%** (8/95).

II.2.6. Répartition selon le sous-type viral

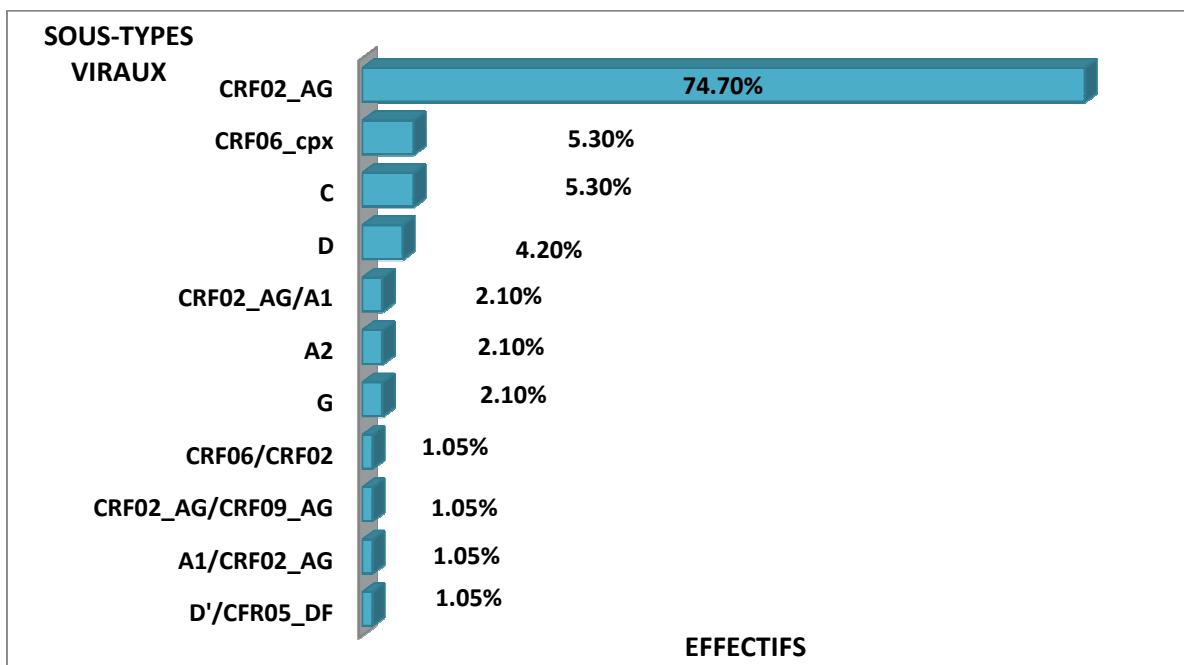


Figure 42: Répartition selon le sous-type viral

Le sous-type type CRF02_AG était largement prédominant avec **74,7% (75/95)** des cas, suivi des sous-types C, CRF06_cpx **5,3%** et D pour **4,2%**.

II.2.7. Répartition selon les mutations

Les mutations de résistance étaient identifiées chez **93,7%** des patients (89/95) et se répartissaient comme suit : 406 mutations étaient localisées au niveau des gènes de TI et 47 mutations au niveau des gènes IP. 99 TAMs étaient répertoriées chez 39 patients (**41%**) présentaient des mutations liées aux analogues de la thymidine.

II.2.7.1. Mutations liées à la résistance aux INTI

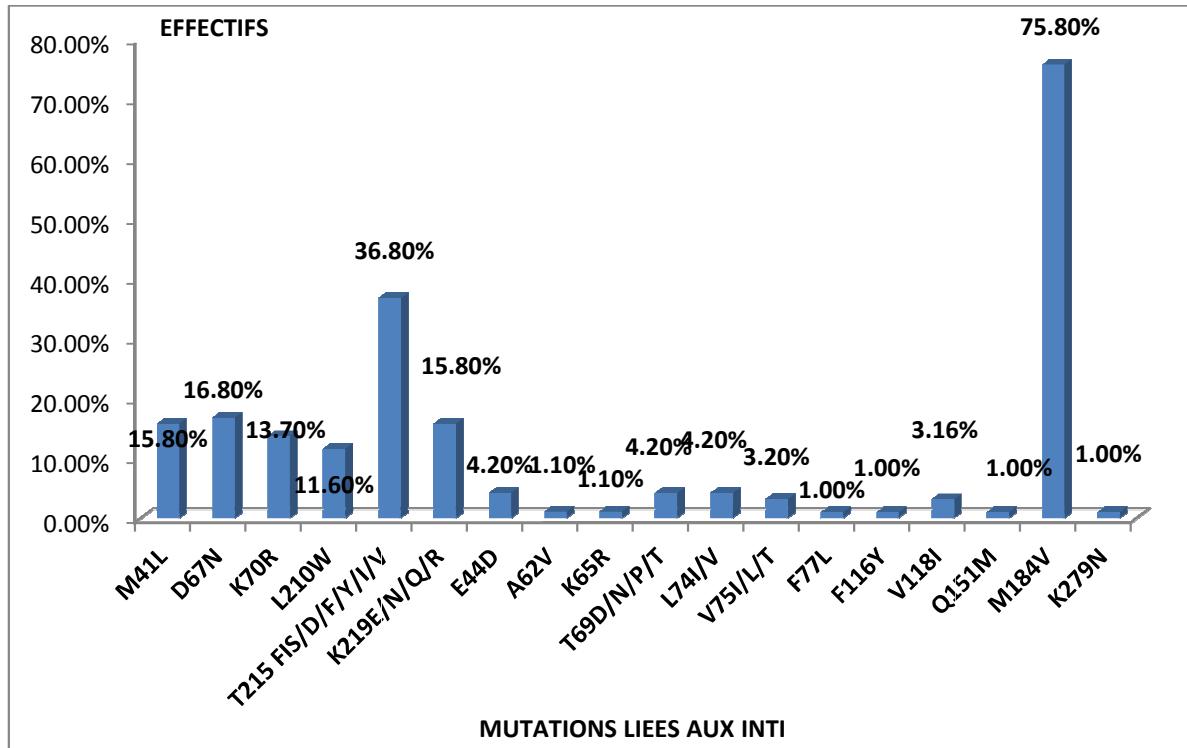


Figure 43: Les mutations liées à la résistance aux INTI

La mutation M184V était plus fréquemment retrouvée (**75,8%**), suivie des TAMs : T215Y (**36,8%**), M41L (**15,8%**), D67N (**16,8%**), K70R (**13,7%**), L210W (**11,6%**).

II.2.7.2. Mutations liées aux INNTI

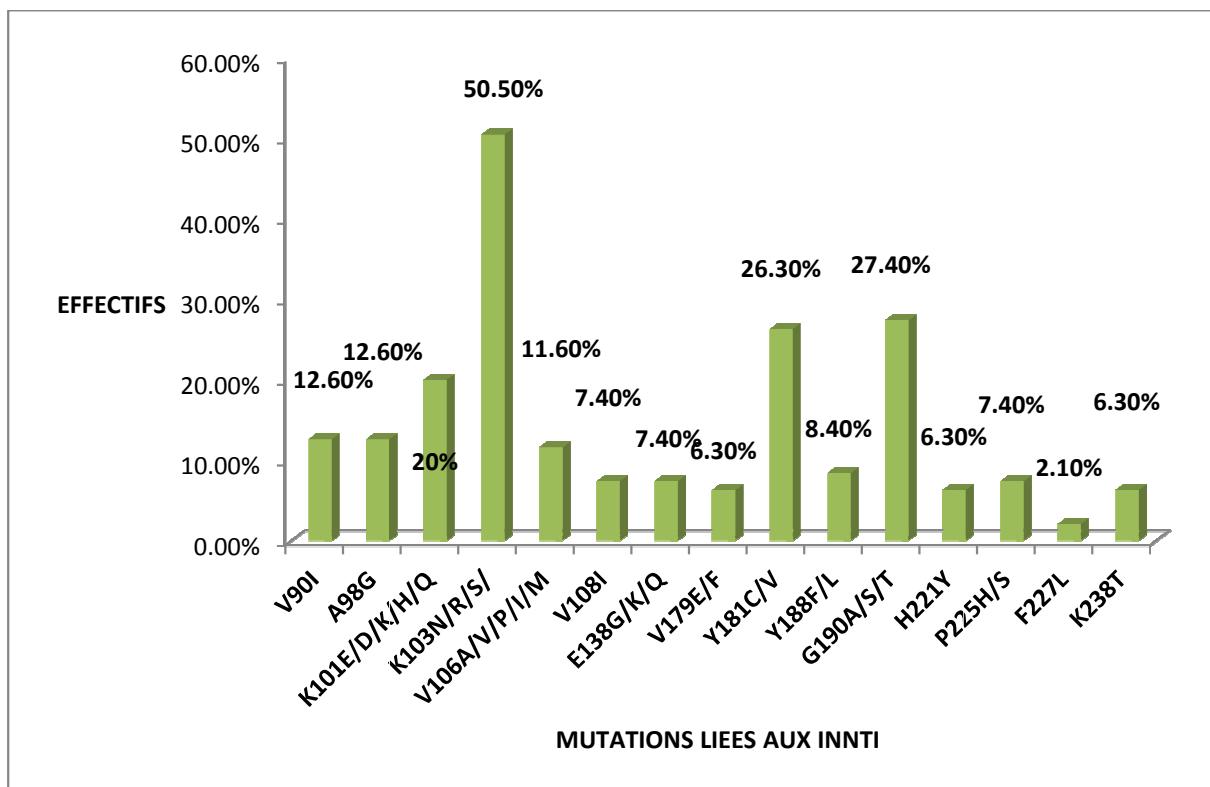


Figure 44: Les mutations liées aux INNTI

Les plus fréquemment observées étaient : K103N/R/S/ (**50,5%**), G190A/S/T (**27,4%**), Y181C/V (**26,3%**), K101E/D/K/H/Q (**20%**), A98G (**12,6%**).

II.2.7.3. Mutations liées aux IP

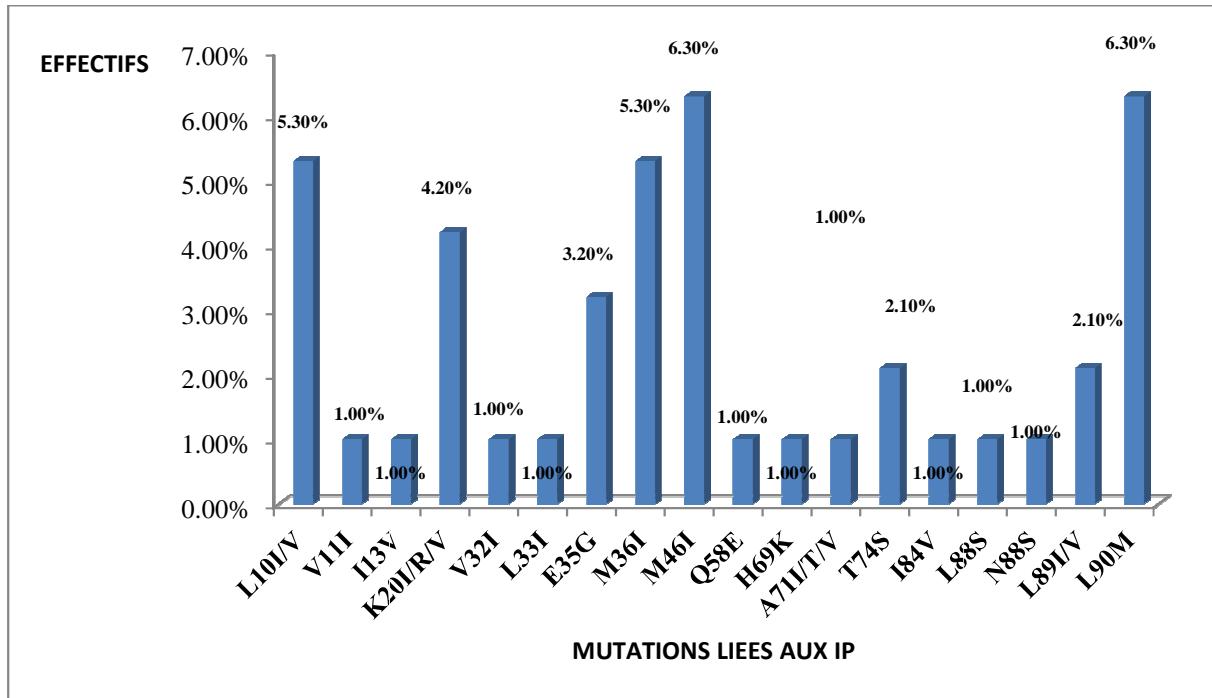


Figure 45: Les mutations liées aux IP

Les mutations L90M et M46I étaient les plus fréquemment observées dans **6,3%** des cas, suivies de la M36I et L10I/V dans **5,3%** des cas.

II.2.7.4. Profil évolutif des mutations selon la date d'inclusion

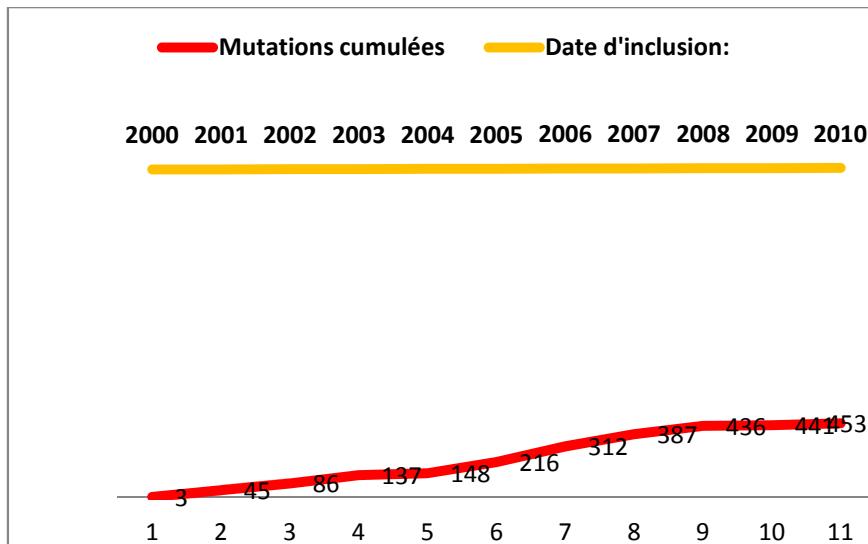


Figure 46: Profil évolutif des mutations selon la date d'inclusion

La courbe de mutations augmente progressivement de **3** à **216** jusqu'en 2005 pour remonter légèrement et se maintenir en plateau.

II.3. RÉPARTITION SELON LE DEVENIR DE L'ENFANT

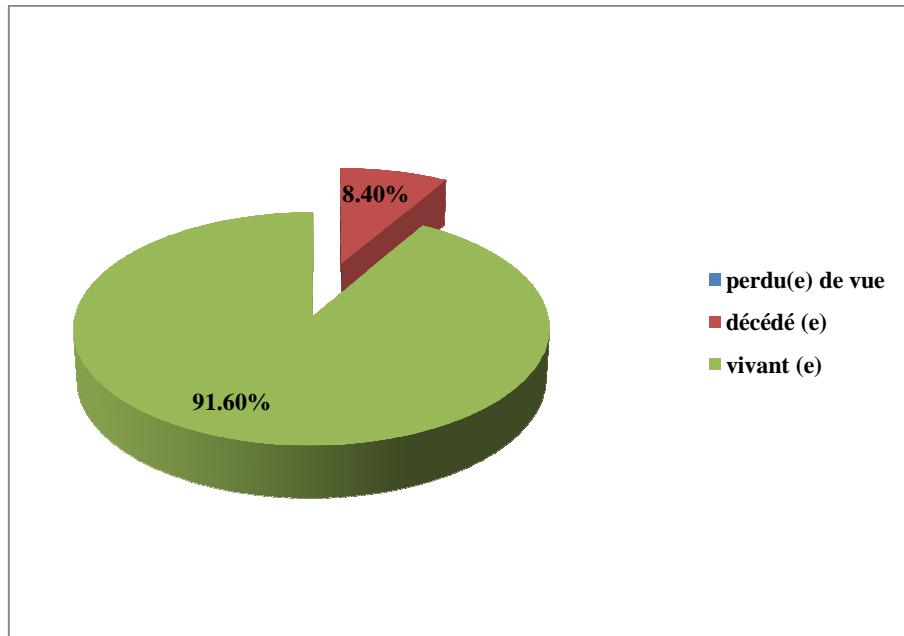


Figure 47: Répartition selon le devenir de l'enfant

Au cours de l'évolution, il y'avait un taux de décès de **8,4%**. Aucun patient n'était perdu de vue.

Quatre vingt quatre patients (**88,40%**) qui étaient en échec de première ligne, ont été mis sous traitement de deuxième ligne.

III. DISCUSSION ET COMMENTAIRE

III.1.ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE

Nous avons observé un taux d'échec virologique élevé de **64,8%** dans notre population.

Ces résultats sont nettement supérieurs à ceux observés en Thaïlande par Jittamala P. (20%) et en Côte d'Ivoire par Chaix ML (34%) [32 ; 33]. En France, Frange P avait trouvé un taux de 46,5%, sur la base d'un échec virologique défini par une charge virale inférieure à 50 copies/ml [34].

Ce taux d'échec très élevé s'explique essentiellement par la non-observance retrouvée fréquemment dans notre population d'étude : **72,6%** des patients n'étaient pas observants et parmi eux **41,10%** avaient une mauvaise administration des ARV.

La mauvaise observance peut être expliquée par plusieurs raisons :

- liées au médicament : tels que les problèmes d'acceptabilité (goût amère de certains médicaments), le refus de l'enfant prendre ses médicaments, les problèmes de forme galénique qui sont très fréquents chez nos patients (surtout les moins de 5 ans), le nombre élevé de comprimés à avaler par jour [35]. La disponibilité récente de comprimés d'ARV dispersibles pourrait améliorer l'observance chez les plus jeunes ;
- liées aux horaires de prises des médicaments : de nombreux problèmes d'observance sont observés soit du fait de l'emploi du temps des patients ou du répondant (les heures d'école de l'enfant, le retour de travail tardif du répondant). Ceci est corroboré par d'autres études, Christian M[36] dont Ollivier F au centre hospitalier universitaire de Yaoundé [37] ;
- liées aux oublis de prises concernant surtout les grand-mères, du fait de leur âge parfois avancé ;

- liées au changement de répondants : pour près de **35%** des cas il y avait au moins un changement de répondant au cours du suivi. Ce changement est favorisé par le statut d'orphelin de la grande majorité de nos patients. Il est souvent lié à la maladie des parents, surtout de la mère, ou à l'indisponibilité de substituts parentaux insuffisamment engagés dans un contexte social souvent délétère [38]. Cette indisponibilité des répondants est à l'origine de rendez vous ratés, de problèmes d'approvisionnement en ARV, de rupture de TAR par l'absence de partage de l'information du statut de l'enfant.

III.2. RÉSISTANCE

Quatre vingt seize (96) patients en échec ont été testés avec un taux de résistance très élevé de **98,9%**. Un nombre relativement grand d'enfants en échec virologique n'ont malheureusement pas pu bénéficier du test de génotypage.

III.2.1. Profil des patients à l'inclusion thérapeutique

III.2.1.1 Profil socio-démographique

Le sexe masculin était prédominant avec une proportion de **61,1 %** et un sex-ratio de **1,6**.

Ce sex-ratio en faveur des garçons corrobore les résultats retrouvés dans la plupart des études portant sur notre cohorte et par d'autres auteurs dont Holguín A à Salvador, Wallis C L en Afrique du Sud [39; 40] qui faisaient état d'un sex-ratio de 1,8 et de 1,2. Aucune explication n'a été retrouvée.

La majorité de nos patients (**37,9%**) avaient un âge compris entre **61** et **120** mois ; **57, 9%** avaient plus de 5 ans ce qui reflète l'âge tardif auquel le diagnostic de l'infection à VIH est le plus souvent posé chez l'enfant en Afrique. [34 ; 41;42].

La grande majorité de nos patients provenait de la région de Dakar **78,9%** et particulièrement de la banlieue dakaroise **52,6%**.

Ces résultats sont en accord avec ceux précédemment rapportés dans notre service [43]. L'implantation du site de prise en charge en constitue probablement la raison principale.

Dans cette étude, près des deux tiers des patients étaient des orphelins dont **24,2%** étaient doubles orphelins. Ces résultats se rapprochent de ceux retrouvés lors d'une étude antérieure dans le service où il y'avait 57,7% d'orphelins [43]. Le statut d'orphelin rend ces enfants plus vulnérables à la non-observance et à la résistance aux ARV ; mais la seule présence physique du parent, notamment de la mère, n'assurait pas pour garantir une bonne observance du TAR ; sa disponibilité et son état clinique y contribuent davantage : l'observance était mauvaise pour **72,6%** des enfants alors que plus de **50%** d'entre eux avaient comme répondant leur mère.

III.2.1.2. Profil sérologique des parents

La sérologie positive de la mère, dans **97%** des cas, rend compte de la grande fréquence de la transmission verticale dans l'infection à VIH-1 pédiatrique qui est quasi exclusive dans notre cohorte. Ce mode de transmission peut favoriser la transmission à l'enfant d'une souche virale circulante déjà résistante.

Le génotypage avant l'initiation du traitement antirétroviral permettrait d'adapter le traitement de première ligne à la sensibilité de la souche virale. La systématisation de ce génotypage avant le traitement est cependant difficile à réaliser dans notre contexte à cause du coût et des contraintes techniques.

III.2.1.3. Profil bioclinique

Soixante quinze enfants (**78,9%**) étaient à des stades avancés **III** ou **IV**. Germanaud D retrouvait également au Mali une proportion élevée d'enfants appartenant à ces deux stades à l'initiation du traitement antirétroviral [44]. Ces résultats sont souvent la conséquence d'un dépistage tardif chez la grande

majorité de nos patients. Ils reflètent le profil évolutif très péjoratif de l'infection à VIH chez l'enfant, qui se caractérise par un nombre important de progresseurs intermédiaires et rapides. Les nouvelles recommandations de l'OMS vont vers une initiation de plus en plus précoce du TAR [24].

III.2.1.4. Profil immuno-virologique

III.2.1.4.1 La charge virale initiale

Près du tiers des patients (**32,60%**) ne disposaient pas d'une charge virale à l'initiation du traitement. La disponibilité de cet examen n'a pas été régulière durant ces 10 dernières années dans notre pratique.

Ces charges virales étaient très élevées (**78,1%**) avec une médiane de **5,5 log₁₀ (394 500 copies /ml)**. Cette élévation de la charge virale à l'initiation est également retrouvée par d'autres auteurs en Asie : Sophan S [45], dans une étude réalisée chez les enfants cambodgiens trouvait une charge virale très élevée de 750 000 copies/ml de même que Bunupuradah T en Thaïlande [46]. Par contre Wallis CL en 2010 [47] avait trouvé chez des enfants sud-africains une charge virale modérée.

Chez l'enfant, le système immunitaire est immature et ne permet pas de contenir la réPLICATION virale qui, en l'absence de traitement, peut être très importante avec des niveaux de charge virale souvent très élevés.

III.2.1.4.2. Le taux de CD4 initial

Quatre vingt patients (**84,2%**) de notre cohorte disposaient de la mesure des CD4.

Près de **63,3%** des patients âgés de plus de 5 ans présentaient un déficit immunitaire avancé à sévère avec une médiane de **234 cellules /mm³**.

Près de **77,5%** des enfants de moins de 5 ans avaient leur CD4 exprimé en pourcentage. Plus de la majorité (**61,3%**) présentaient un déficit immunitaire avancé à sévère à l'initiation du traitement et la médiane était de **17%**.

Des études antérieures, faites par des auteurs tels que Adjé-Touré C et al en Abidjan [48], Frange P et al à Paris [34], montraient des valeurs proches de notre étude avec un taux de CD4 de 15%.

Par contre Bunupuradah T en Thaïlande [46], Ramos JT et al [41] trouvaient des pourcentages plus élevés que notre cohorte (18%, 19%). alors que Ravindra K en Zambie [42], Sophan S et al [45] à Phnom Penh au Cambodge trouvaient des taux plus bas (8% et 4%).

Ce taux faible de CD4 témoigne du retard de la prise en charge thérapeutique chez la majorité de nos enfants.

III.2.1.5 Profil thérapeutique

Quatre vingt quatre patients (**88,4%**) avaient un schéma basé sur une trithérapie incluant un INNTI en première ligne, conformément aux recommandations de l'OMS. Onze patients (**11,6%**) sous IP avaient été inclus avant la mise en place de ces recommandations.

L’AZT et le 3TC étaient les plus utilisés parmi les INTI (**91,6%** et **70,5%**) tandis que la NVP était la plus utilisée parmi les INNTI (**83,2%**). Le NFV était la seule molécule utilisée de la classe des IP (**11,6%**).

L’AZT, le 3TC et la NVP sont les molécules les plus disponibles et comportent moins d’effets secondaires.

Seuls neuf patients (**9,5%**) avaient bénéficié de combinaisons fixes d’ARV dont la mise à disposition est relativement récente. Cette forme galénique offre l’avantage d’une simplification des prises et d’une diminution des comprimés, favorisant ainsi l’observance des patients [38].

III.2.2. Profil des patients au cours du suivi

III.2.2.1. Profil évolutif immuno-virologique des patients

Chez ces enfants présentant des résistances on notait une baisse significative de la charge virale à partir de M6 de traitement et au cours du

suivi. Le risque de résistance existe même avec des taux faibles de charge virale.

Concernant l'évolution des CD4, plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'allure en dent de scie de la courbe des CD4 : la remontée de CD4 à M12 pourrait être secondaire à la baisse de la charge virale alors que celle à partir de M36 peut être rattachée à l'introduction d'une seconde ligne de traitement.

III.2.2.2. Profil génotypique des patients

III.2.2.2.1 Délai du test de résistance

Le délai du test de résistance par rapport à la première charge virale était en moyenne de **26,8 mois** avec une médiane de **21mois**. Ce délai trop long entre le diagnostic de l'échec et le test de résistance ne permet pas un réajustement plus précoce du TAR pour une meilleure réponse thérapeutique.

Chaix ML en Côte d'Ivoire [33] avait trouvé dans une étude prospective un délai plus court de 10,2 mois tandis que Ndiaye FK [6], dans une étude rétrospective réalisée chez les adultes du CTA, avait trouvé un délai encore plus long (**42mois**).

III.2.2.2.2 Répartition des patients porteurs de virus selon la médiane de suivi

Dans notre cohorte, les résistances sont apparues très précocement en moins de 1 an de TAR. Le délai d'apparition de ces résistances chez la plupart de nos patients se situe entre 6 mois et 5 ans avec un pic observé surtout entre 1 an et 2 ans de TAR où le taux de résistance était de **23,1%**. Cette précocité d'apparition devra surtout influer sur la réalisation des génotypages avant la mise sous traitement. Ces génotypages permettront de détecter la circulation des souches virales résistantes qui sont transmises par la mère.

III.2.2.2.2. Sous-type viral

Le sous-type CRF02_AG qui est une forme recombinante était largement prédominant avec un taux de **74,7%**.

Plusieurs auteurs ont trouvé des résultats similaires notamment :

Haïdara A et al [49] qui, dans une étude faite au Mali en 2010, avaient trouvé un taux similaire : 71,3%.

Touré Kane NC et al, dans une étude réalisée à Dakar dans 3 services spécialisés incluant 80 patients adultes entre août 1998 et février 2001, avaient trouvé les mêmes sous-types viraux mais avec une proportion plus petite (53,2%) [5].

La diversité génétique du VIH-1, en particulier en Afrique, est un facteur potentiellement important pouvant favoriser la résistance naturelle ou l'émergence de résistances à certains ARV. L'émergence de nouveaux virus recombinants (CRF) joue un rôle important dans l'épidémie du sida comme les variants CRF01_AE en Asie [10], et le CRF02_AG dans divers pays d'Afrique de l'Ouest [3 ; 17 ; 50].

Cette situation peut s'expliquer par le biais de sélection opéré par les premiers essais focalisés sur le VIH-1.

Les ARV ont été élaborés, testés et validés à partir de souches occidentales (sous-type B) alors que les souches non-B prédominent dans le monde, notamment en Afrique.

III.2.2.2.3. Classes et molécules d'ARV

Quatre vingt douze(**97%**) patients présentaient une résistance aux INNTI, **88,4%** avaient une résistance aux INTI et **10,5%** une résistance aux IP. La résistance concernait surtout les molécules suivantes : la NVP (**96,8%**), l'EFV (**95,8%**), le 3TC et FTC (**81%**), AZT et D4T (**43,1%**).

Les mêmes constatations ont été rapportées par Persaud D aux USA [51], Jittamala P et al en Thaïlande [32], Doualla-Bell Fet al au Botswana [52] Taylor BS[53] en Afrique du Sud.

Wang QX [54] dans la province de Sichuan montrait chez les enfants une résistance aux INNTI dans 28.57%, aux INTI dans 8,33% et aux IP dans 1,19% des cas.

Sigaloff KCE en 2011 et Chakraborty R [55 ; 56] montraient chez les enfants traités de faibles taux de résistances liées à ces 3 classes.

Wallis CL en 2010 [47] a retrouvé chez 9 patients sous régime incluant un IP, 44% de mutations liées aux IP.

Ces résultats pourraient être rattachés dans notre contexte à la barrière génétique faible des INNTI plutôt qu'à une exposition précoce des enfants aux molécules INNTI vue la faible couverture de la PTME.

Dans notre cohorte la résistance 3TC était toujours couplée à celle du FTC par un mécanisme croisé.

III.2.2.2.4. Multi-résistance

La multi-résistance était observée dans **87,3%** des cas et **8** patients (**8,40%**) étaient résistants à la fois aux 3 classes d'ARV.

Fogel J [57] avait, dans une étude faite chez des enfants infectés exposés à la NVP, D4T et 3TC, trouvé un taux inférieur (29,7%).

Cette multi-résistance était surtout observée chez nos patients qui étaient sous 2 INTI +1 IP comme schéma thérapeutique de première ligne.

III.2.2.2.5 Mutations

III.2.2.2.5.1. Mutations liées aux INTI

Les mutations observées concernaient surtout la M184V (**75,8%**) plus ou moins associée aux TAMs : T215Y (**18%**), M41L (**15,8%**), D67N (**15,8%**), K70R (**14,7%**), L210W (**12,6%**).

Ravindra KG, dans une cohorte d'enfants zambiens [42] trouvait une grande fréquence de la mutation M184V (84%) tandis que Taylor B.S en Afrique du Sud [53] et Jittamala P en Thaïlande avait les mêmes données [32].

Wallis CL et al en 2010[47] dans une étude faite en Afrique du Sud, montraient une fréquence de 72%.

Wallis CL en 2009 [40] observait un taux faible de mutations liées aux analogues de la thymidine (K70R et D67N).

La mutation M184V est particulièrement sélectionnée par la 3TC qui possède une barrière génétique très faible ce qui donne très précocement des résistances de haut niveau.

Ce taux élevé de la mutation M184V s'explique également par la forte utilisation du 3TC dans notre cohorte, soit près des deux tiers de notre cohorte et par la mauvaise observance retrouvée chez les enfants.

III.2.2.2.5.2 Mutations liées aux INNTI

Les mutations les plus fréquemment observées étaient : K103N (**50,5%**), G190A (**27,4%**), Y181C (**26,3%**), K101E/D/K/H/Q (**20%**), A98G (**12,6%**).

Wallis CL en 2010[47] trouvait les mêmes fréquences de mutations, Jittamala P [32] et Pillay V [58] en Afrique du Sud, chez des enfants infectés par le sous-type C Wallis CL en 2009 [40] trouvait des résultats similaires.

La barrière génétique très faible des INNTI et une mauvaise observance peuvent expliquer l'apparition de ces mutations.

III.2.2.2.5.3. Mutations liées aux IP

Les mutations L90M (**6,3%**), M46I (**6,3%**), M36I (**5,3%**) étaient les plus observées.

Par contre Pillay V [58] en Afrique du Sud trouvait chez des patients sous IP les mêmes mutations mais à des taux légèrement plus élevés M46I (11%), et L90M (8%).

Machado ES [59] qui dans une étude croisée chez des enfants recevant du NFV trouvait des taux plus élevés.

Servais en 2002 et Trinh en 2010 [60 ; 61] trouvaient des taux de mutations moins élevées.

Ces taux bas de mutations aux IP s'expliquent par le faible pourcentage de patients qui étaient sous régimes 2INTI+IP et par la barrière très élevée de cette classe : il faut plusieurs mutations pour que la résistance aux IP apparaisse.

III.2.2.2.5.4. Profil évolutif des mutations selon la date d'inclusion thérapeutique

La courbe de mutations augmente progressivement de **3** à **216** jusqu'en 2005 pour remonter légèrement et se maintenir en plateau. Cette tendance s'explique par la recrudescence de l'infection à VIH chez les enfants et de la diversité des souches virales. Cependant, l'évolution en plateau, durant la dernière phase de cette décennie, se traduit par l'application des recommandations de l'OMS.

III.3.DEVENIR DE L'ENFANT

Au cours de l'évolution, il a été enregistré un taux de décès relativement faible, de **8,4%**. Aucun patient n'était perdu de vue.

La mise en place d'une équipe pluridisciplinaire et le rôle de l'équipe psychosociale dans l'accompagnement des enfants a eu un impact très positif pour leur rétention dans la cohorte.



CONCLUSION

ET



RECOMMANDATIONS

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'infection à VIH constitue une des causes majeures de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique Sub-saharienne où vivent environ 90% d'entre eux. [1]

La mise en place des traitements antirétroviraux a contribué à diminuer significativement, dans les pays à ressources limitées, la mortalité et la morbidité chez les personnes vivant avec le VIH, notamment chez les enfants. Cependant dans le contexte africain, cette thérapie est complexe avec de nombreuses contraintes d'ordre social, médical et biologique surtout chez les enfants pour lesquels l'observance du traitement antirétroviral (TAR) est très difficile à obtenir, avec pour conséquence néfaste l'émergence de virus résistants aux différentes molécules antirétrovirales et l'échec thérapeutique.

Au CHNEAR, où le traitement antirétroviral pédiatrique a débuté depuis 2000, plus de 294 enfants étaient traités jusqu'au 31 décembre 2010 ; cependant, malgré des résultats encourageants notés sur la morbi-mortalité, peu d'enfants (**35,2%**) avaient une charge virale indétectable à partir de 6 mois de traitement.

Les données sur les échecs thérapeutiques et le développement des résistances aux ARV sont relativement rares chez les enfants, surtout dans nos pays. C'est dans ce cadre que ce travail a été entrepris afin d'évaluer l'efficacité du traitement antirétroviral (TAR) et la fréquence de l'émergence de virus résistants chez les enfants infectés par le VIH-1, en échec virologique.

Il se décline selon les objectifs spécifiques suivants :

- Déterminer la proportion d'enfants ayant une charge virale plasmatique détectable après au moins 6 mois de TAR.
- Déterminer chez les enfants en échec virologique la fréquence de la résistance aux ARV et le type de mutations sélectionnées en fonction des traitements reçus.

- Formuler des recommandations en vue de réduire les échecs thérapeutiques et d'améliorer la prise en charge des patients.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, longitudinale, descriptive, portant sur l'ensemble des dossiers d'enfants VIH-1 suivis et traités au CHNEAR du 1er Janvier 2000 au 31 Décembre 2010, et ayant bénéficié d'une mesure de charge virale $>3\log_{10}$ après au moins six mois de traitement antirétroviral.

Au terme de cette étude, les résultats suivants ont été observés:

Parmi les **294** enfants traités, **216** enfants avaient bénéficié d'une charge virale après au moins 6 mois de traitement. **140** enfants étaient en échec thérapeutique soit **64,8%**. Un test de résistance avait été pratiqué chez **96** enfants en échec et **95** étaient résistants, soit **98,9%** des cas.

- Sur le plan socio-démographique : le sex-ratio était de **1,6**. La moyenne d'âge de notre cohorte était de **78,1** mois. Près de **42,1%** des patients étaient âgés de moins de 5 ans. Plus de la moitié des patients (**66,3%**) étaient orphelins et **50,5%** avaient pour répondant leur mère. La majorité des patients (**78,9%**) résidaient à Dakar et sa banlieue.
- Sur le plan clinique : Le traitement antirétroviral était initié dans **78,9%** des cas chez les enfants aux stades cliniques **III** et **IV** de l'OMS.

Sur le plan biologique : **84,2%** des patients disposaient d'un dosage des lymphocytes TCD4 à l'initiation du traitement. Près de **63,3%** des patients âgés de plus de 5 ans présentaient un déficit immunitaire avancé à sévère avec une médiane de **234 cellules /mm³**. Plus de la majorité (**61,3%**) des enfants de moins de 5 ans présentaient un déficit immunitaire avancé à sévère à l'initiation du traitement avec une médiane était de **17%**. Près du tiers des patients (**32,60%**) ne disposaient pas d'une charge virale. Les charges virales obtenues étaient très élevées (**78,1%**) avec une médiane de **5,5 log₁₀ (394 500 copies /ml)**.

- Au plan thérapeutique : la combinaison associant 2 INT et 1 INNT était utilisée chez la grande majorité nos patients (soit près de **88,4%** des cas), conformément aux recommandations nationales. **9,5%** des patients avaient bénéficié d'une combinaison fixe. **72,6%** des patients n'étaient pas observants au traitement. Parmi eux, **47,4%** présentaient un arrêt thérapeutique, **41,10%** avaient une mauvaise administration du médicament et **35,80%** un suivi irrégulier.
- Au plan génotypique, le délai du test de résistance par rapport à la première charge virale était en moyenne de **26,8 mois** avec une médiane de **21** mois. Le sous-type CRF02_AG, qui est une forme recombinante, était largement prédominant et retrouvé dans **74,7%** des cas.

Le délai d'apparition des résistances entre le début du TAR et la réalisation du génotypage est court en moins de 1 an de traitement. avec un maximum observé entre 1 an – 2 ans (**23,1%**).

En fonction des classes d'ARV, **97%** des patients étaient porteurs de virus résistants aux INNTI ; **88,4%** de virus résistants aux INTI et **10,5%** de virus résistants aux IP. La multi-résistance était observée dans **87,3%** des cas et **8** patients (8,40%) étaient résistants à la fois aux 3 classes d'ARV.

Cette résistance était surtout liées aux molécules suivantes : NVP (**96,8%**) ; EFV (**95,8%**) ; 3TC et FTC (**81%**) ; AZT et D4T (**43,1%**).

L'analyse des séquences sur les gènes de la transcriptase inverse et de la protéase avait montré que 89 patients sur 95 présentaient au moins une mutation (soit près de **93,7%**). Les mutations liées aux analogues de la thymidine étaient retrouvées chez 39 patients (**41%**).

Les mutations mises en évidence, étaient la mutation M184V (**75,8%**) plus ou moins associée aux TAMs, suivies des mutations liées aux INNTI telles que : K103N(**50,5%**), G190A/S/T (**27,4%**), Y181C (**26,3%**), A98G (**12,6%**),

K101E/D/K/H/Q (**20%**) et des mutations liées aux IP comme :L90M (**6,3%**), M46I (**6,3%**), M36I (**5,3%**).

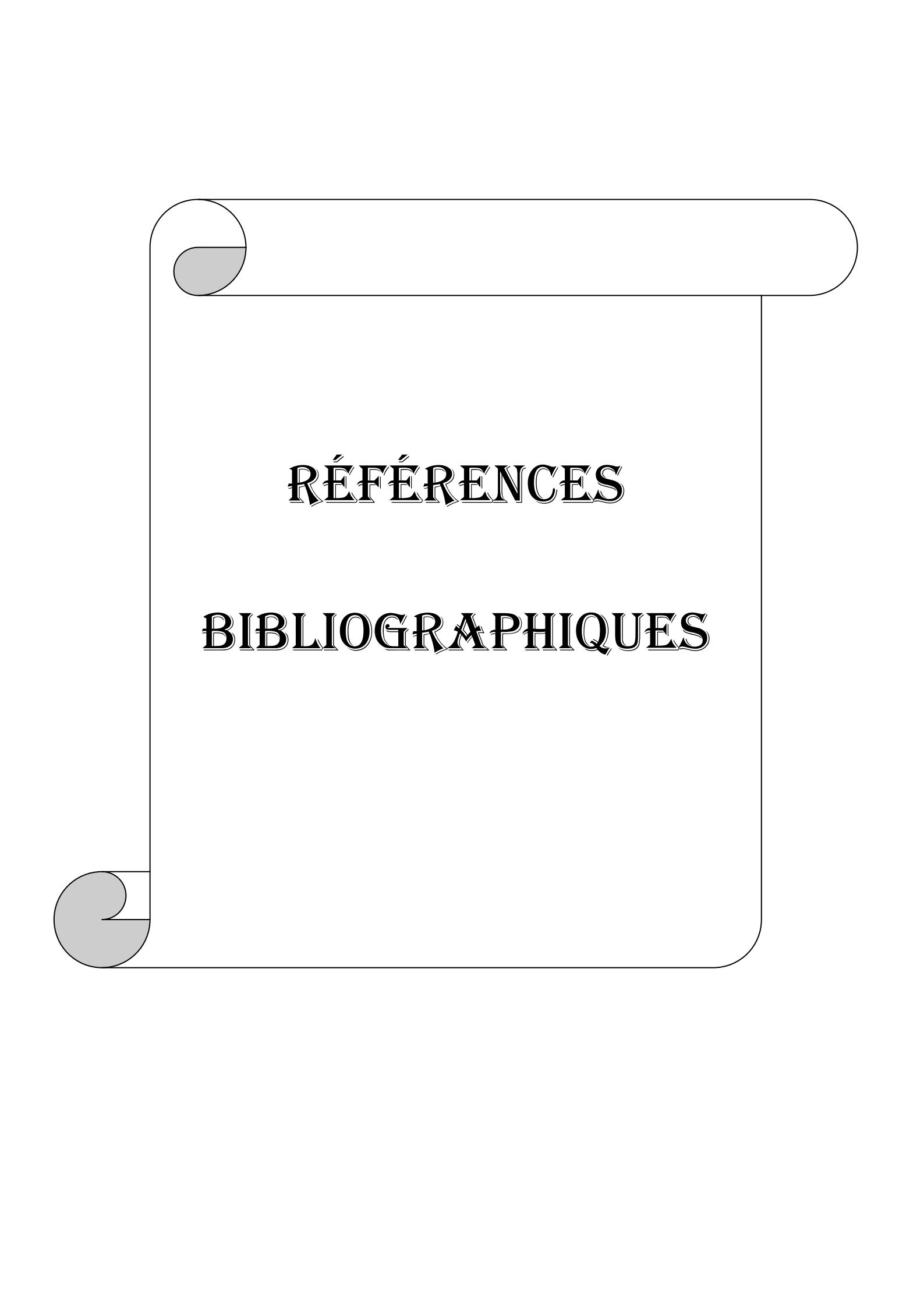
Au total les résultats de notre étude ont montré un taux élevé d'échec thérapeutique et de résistance notamment lié à la mauvaise observance chez **72,6%** des enfants.

Des efforts soutenus doivent être fournis pour encadrer le traitement de 1^{ère} ligne chez les enfants. Des choix stratégiques basés sur des molécules ARV efficaces, bien tolérées et à seuil de résistance élevé doivent être privilégiés. L'utilisation de combinaisons fixes au cours de ces dernières années a significativement amélioré la réponse thérapeutique des patients et constitue une alternative d'avenir extrêmement intéressante.

A l'issue de ce travail, nous formulons les recommandations suivantes :

- Renforcer le soutien à l'observance pour tous les patients sous trithérapie en formant les équipes à l'accompagnement thérapeutique, en rendant disponibles les combinaisons fixes des formes pédiatriques ARV, afin de simplifier les schémas thérapeutiques et de les rendre plus accessibles aux familles des patients;
- Assurer un monitoring régulier du TAR par les tests virologiques et les tests de génotypage au besoin afin de diagnostiquer à temps les échecs virologiques et les résistances, de limiter les mutations et de mettre en place préocurement un traitement de 2^{ème} ligne adapté.
- Insister surtout sur la PTME qui restera toujours un tournant décisif dans la prise en charge de l'infection à VIH pédiatrique

A l'heure où les recommandations internationales ciblent un nombre de plus en plus élevé d'enfants à traiter, c'est à ce prix que nous pourrons ralentir l'évolution des résistances et éviter de compromettre d'emblée toutes les options thérapeutiques de nos jeunes patients, en attendant l'arrivée d'un traitement curatif définitif de l'infection à VIH.



RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1/ UNAIDS 2012.** (Page consultée le 02/06/2013). **Global_Report_2012**[en ligne]. <http://www.unaids.org>.
- 2/ Djuidje Toko D.** **Facteurs associés à une bonne réponse au traitement antirétroviral chez les enfants suivis au centre hospitalier national d'enfants Albert Royer de Dakar.** [Thèse Méd.]. Dakar: Université Cheikh Anta Diop ; 2010, N°78.
- 3/ Touré Kane C.** **Revue de la résistance aux ARV en Afrique: Cas du Sénégal** Laboratoire de Bactériologie-Virologie CHU A Le Dantec Université Cheikh Anta Diop de Dakar-Sénégal. 3èmeJournées Scientifiques VIH/SIDA Niamey Niger Octobre 2009 : p52.
- 4/ Vergne L, Peeters M, Mpoudi-Ngole E et al.** **Genetic Diversity of Protease and Reverse Transcriptase Sequences in Non-Subtype-B Human Immunodeficiency Virus Type 1 Strains: Evidence of Many Minor Drug Resistance Mutations in Treatment-Naive Patients.** J Clin Microbiol. 2000 ; 38(11): 3919–3925.
- 5/ Touré Kane NC, Vergne L, Laurent C et al.** **Faible taux de survenue de souches VIH-1 résistantes aux ARV chez des patients sous traitement antirétroviral au Sénégal.** In : ANRS.ISAARV : Analyses Économique Sociales Comportementales et Médicales. p157-67.

- 6/ Ndiaye T K. Prévalence de résistance aux antirétroviraux chez les patients en échec thérapeutique de première ligne, suivis au centre de traitement ambulatoire de Dakar** [Mémoire de C.E.S de Maladies Infectieuses et Tropicales] Dakar : Université Cheikh Anta Diop ; 2008, N° 59.
- 7/ Tindyebwa D, Kayita J, Musoke P et al. Manuel sur le SIDA pédiatrique en Afrique.** 2^{ème} éd. Kampala: Le Réseau Africain pour les soins aux enfants affectés par le SIDA ; 2006. p276.
- 8/ ONUSIDA/OMS.** (Page consultée le 20/06/2013). **Rapport sur l'épidémie mondiale du VIH/SIDA 2006**<http://www.unaids.org/>
- 9/ Ministère de la Santé et de la Prévention /Direction de la santé/ Division de lutte contre le SIDA et les IST/ Sénégal. Directives nationales sur la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) au Sénégal.** MSPM/DS/DLSI/ Sénégal ; 2009.apps.who.int/medicinedocs/documents/s17561f
- 10/ Division Sida.** (Page consultée le 14/02/2013). **Bureau Suivi Évaluation Juin2010,** [en ligne].<http://www.esther.fr/nos-action-dans-le-monde/Senegal>.
- 11/ Girard P M, Katlama C, Pialoux G. VIH.** 1^e éd. Paris: Doin ; 2011 :p839.
- 12/ Coffin J, Essex M, Gallo R.** (Page consultée le 01/05/2013). **Retroviridae with ICTV Report,** [on line].<http://lifebio2.edu/ICTV/>

- 13/ Misaki W.****On the General Theory of the Origins of Retroviruses.** Theor Biol Med Mod.2010; 7: 5.
- 14/ Kun L, Xiao H, Summers MF.****Structural Determinants and Mechanism of HIV-1 Genome Packaging.**J Mol Biol. 2011; 410(4): 609-33.
- 15/ Huraux JM.** (Page consultée le 07/02/2013). **Structure du VIH-1,** [en ligne].<http://books.google.fr/books>.
- 16/ Becquart P, Betty D, Hocini H, Garin B et al.** **Transmission du VIH de la mère à l'enfant par l'allaitement en Afrique subsaharienne.** Sidalerte. 1997 ; (61): 23.
- 17/ Barry Adjidiou A.** **Utilisation des antirétroviraux pédiatriques chez les enfants vivant avec le VIH au Sénégal: Exemple de la pharmacie de l'hôpital Albert Royer de Fann à Dakar.** [Thèse de pharmacie]. Dakar : Université Cheikh Anta Diop Faculté de Médecine ; 2008. N°108.
- 18/ Vibricaire G.** **Étude des étapes précoce du cycle de réPLICATION du virus d'immunodéficiency humaine de type 1 dans les cellules trophoblastiques: vers une compréhension de la transmission materno-fœtale.** [Thèse de doctorat en microbiologie-immunologie]. Québec : Université Laval ; 2006.
- 19/ Bristol Myers Squibb.** (Page consultée le 15/02/2010). **Highly Active Antiretroviral Therapy HAART: Quels-sont-les-mécanismes-d-action,** [en ligne]. <http://www.bmsfrance.fr/>

- 20/ Dariosecq JM, Taburet AM, Girard PM. Infection VIH: Mémento thérapeutique.** 9^{eme} éd. Paris: Doin ; 2009. 470p.
- 21/ Faure S. Antirétroviraux.** Actual Pharm. 2009 ; (486) : 49-52.
- 22/ Ministère de la Santé et de la Prévention/Direction de la santé/ Division de lutte contre le SIDA et les IST/ Sénégal. Guide de prise en charge de l'infection à VIH/SIDA au Sénégal.** MSPM /DS/DLSI/Sénégal, 2009. p91.
- 23/ De la Tribonnière X, Yazdanpanah Y, Reynes J. Les inhibiteurs de CCR5 : une nouvelle classe d'antirétroviraux.** Méd Mal Infect. 2008. 38 : 1-6
- 24/ OMS 2010. Recommandations rapides : L'utilisation des antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez l'enfant Version 2.** 2^{ième} édition. Juin 2010. p 18.
- 25/ Delaugerre C. Barrière génétique à la résistance des antirétroviraux Le point sur le raltegravir, premier inhibiteur d'intégrase.** Méd Mal Infect 2010 ; (40) : 1-10.
- 26/ Bigaillon C, Mérens A, Rapp C. Intérêt des tests génotypiques de résistance du VIH aux antirétroviraux en pratique clinique quotidienne.**
Rev Fr des Laboratoires. 2010 ; (422) : 69-81.
- 27/ Clavel F. Résistance du VIH aux antirétroviraux**
Annales de l'Institut Pasteur/Actualités. 2000; 3(11) : p63-73.

- 28/ Clevenbergh P, Durant J, Garraffo R, et al. Les multiples aspects de la résistance du VIH aux antirétroviraux.** Med Mal Infect 2000; 30: 551-564
- 29/ HIV French Resistance.** (Page consultée le 07/01//2013). **HIV-1 genotypic drug resistance interpretation's algorithms of ANRS of September 2012 version N°22.** <http://www.hivfrenchresistance.org>
- 30/ RARSLBV** (Page consultée le 20/06/13). **Biologie Moléculaire LABO** <http://www.3sl-iedafrique.org/rarslbv/>
- 31/ Johnson VA, Calvez V, Günthard HF et al.** (Page consulted 1/07/2013). **2011 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1,** Updates available at: <https://www.iasusa.org>.
- 32/ Jittamala P, Puthanakit T, Chaiinseeard S et al.** **Predictors of virologic failure and genotypic resistance mutation patterns in thai children receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy.** Pediatr Infect Dis J. 2009; 28 (9):826-30.
- 33/ Chaix M L, Rouet F, Kouakoussui KA et al.** **Genotypic Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance in Highly Active Antiretroviral Therapy-Treated Children in Abidjan, Côte d'Ivoire.** Pediatr Infect Dis J. 2005;24: 1072-6.

- 34/ Frange P, Briand N, Avettand-Fenoel V et al. Lopinavir/Ritonavir-based Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Type 1-infected Naive Children: Rare Protease Inhibitor Resistance Mutations But High Lamivudine/Emtricitabine Resistance at the Time of Virologic Failure.** Pediatr Infect Dis J.2011 ; 30(8) : 1-5.
- 35/ Fall K. Observance du traitement antirétroviral chez les enfants : exemple des patients suivis à l'Hôpital Albert Royer.** [Thèse de Pharmacie] ; 2010. N°04.
- 36/ Christian M. et al. (Page consultée le 20/06/13).Facteurs associés à une bonne observance thérapeutique chez les patients infectés par le VIH à Bangui.**http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/vir/e-docs/
- 37/ Ollivier F., N' Kam M., Midoungue C. et al. (Pageconsultée le 01/01/2013). Etude sur l'observance des traitements antirétroviraux au centre hospitalier universitaire de Yaoundé (Cameroun), [en ligne].**www.Cairn.info
- 38/ Nicolas J. Plaidoyer pour un meilleur accès aux antirétroviraux pour les enfants.** Archiv Péd. 2005: 677–679.
- 39/ Holguín A, K Erazo, Escobar G et al.Drug Resistance Prevalence in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Pediatric Populations in Honduras and El Salvador During 1989-2009.** Pediatr Infect Dis J. 2011; 30 (5):e82-e87.

- 40/ Wallis CL, Erasmus L, Varughese S et al. Emergence of drug resistance in hiv-1subtype c infected children failing the South African national antiretroviral roll-out program.** Pediatr infect Dis J. 2009 ; 28(12): 1123-25.
- 41/ Ramos JT, MD, De José MI, Duen˜as J, et al. Safety and antiviral response at 12 months of Lopinavir/Ritonavir Therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals.** Pediatr Infect Dis J. 2005; 24(10): 867-873.
- 42/ Ravindra KG, Ford D, Mulenga V et al. Drug Resistance in Human Immunodeficiency Virus Type-1Infected Zambian Children UsingAdult Fixed Dose Combination Stavudine, Lamivudine, and Nevirapine.** Pediatr Infect D J 2010; 29(8): e57-e62.
- 43/ Diack MBaye A, Signat  Sy H, Diagne Gu ye NR et al. Aspects  pid miologiques et cliniques de l'infection   VIH de l'enfant au centre hospitalier national d'enfants Albert-Royer   Dakar.** Archiv P diatr. 2005 : 404-9.
- 44/ Germanaud D, Derache A, Traore M et al. Level of viral load and antiretroviral resistance after 6 months of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor first-line treatment in HIV-1-infected children in Mali.** J Antimicrob Chemoth. 2010 ; 65(1):118-24.
- 45/ Sophan S, Meng CY, Pean P et al. Virologic and immunologic outcomes in HIV-infected Cambodian children after 18 months of highly active antiretroviral therapy (HAART).** Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2010 ; 41(1):126-37.

- 46/ Bunupuradah T, Suntarattiwong P, Li A et al. Antiretroviral treatment outcome following genotyping in Thai children who failed dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors.** Int J Infect Dis 2009; 21: e1-e6
- 47/ Wallis Carole L, John W, Willem D F et al. Varied Patterns of HIV-1 Drug Resistance on Failing First-Line Antiretroviral Therapy in South Africa.** J Acq Immun Def Synd 2010; 53: 480-4.
- 48/ Adjé-Touré C, Hanson DL, Talla-Nzussouo N et al. Virologic and Immunologic Response to Antiretroviral Therapy and Predictors of HIV Type 1 Drug Resistance in Children Receiving Treatment in Abidjan, Côte d'Ivoire.** AidsRes Hum Retrov. 2008; 24(7): 911-17.
- 49/ Haidara A, Chamberland A, Sylla M et al. High level of primary drug resistance in Mali.** HIV Med. 2010; 11(8): 404-41.
- 50/ Roquebert B, Damond F, Brun-Vézinet F. et al. Diversité génétique des VIH et ses conséquences.** Pathol Biol. 2009; (57): 142-8.
- 51/ Persaud D, Palumbo P, Ziemniak Cet al. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States.** J Infect Dis. 2007; 195(10):1402-10.

- 52/ Doualla-Bell F, Gaolathe T, Avalos A et al. Five-year follow up of genotypic resistance patterns in HIV-1 subtype C infected patients in Botswana after failure of thymidine analogue-based regimens. J Inter Aids Society 2009; 12:25: 1-10.**
- 53/ Taylor BS, Gillian Hunt, Elaine J. Abrams et al. Rapid Development of Antiretroviral Drug Resistance Mutations in HIV-Infected Children Less Than Two Years of Age Initiating Protease Inhibitor-Based Therapy in South Africa. Aids Res Hum Retrov; 2011; 27(9): 945-956.**
- 54/ Wang QX, Wang X, Chen B et al. Drug resistance and associated factors on HIV in Liangshan prefecture, Sichuan province. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2011; 32(11):1082-6.**
- 55/ Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SPet al. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review . Lancet Infect Dis. 2011; 11 (2): 769-778.**
- 56/ Chakraborty R, Phil D, Smith JC, Dunn D et al. Hiv-1 Drug Resistance In Hiv-1-Infectedchildren In The United Kingdom From 1998 To 2004. PedInfect Dis J. 2008; 27(5): 457-469.**
- 57/ Fogel J, Li Q, Taha TE et al. Initiation of antiretroviral treatment in women after delivery can induce multiclass drug resistance in breastfeeding HIV-infected infants. Clin Infect Dis. 2011; 52(8):1069-76.**

- 58/ Pillay V, Kantor R et al.HIV Type 1 Subtype C Drug Resistance among Pediatric and Adult South African Patients Failing Antiretroviral Therapy.**AidsRes Hum Retrov. 2008; 24 (11): 1449-54.
- 59/ Machado ES, Lambert JS, Afonso AO et al.Alternative age- and viral load-related routes of Nelfinavir resistance in human immunodeficiency virus type 1-infected children receiving highly active antiretroviral therapy.**Pediatr Infect Dis J. 2004 ; 23(11) : 1057-1059.
- 60/ Servais J, Hainaut Marc, Schmitz, V et al. Resistance testing in children changing human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor.**Pediatr Infect Dis J. 2002 ; 21 (3): 214-220.
- 61/ Trinh QD, Ngan Thi Kim Pham, Nhut Tin Le Nguyen et al. Drug Resistance Mutations in the HIV Type 1 Protease and Reverse Transcriptase Genes in Antiretroviral-Naïve Vietnamese Children.**AidsRes Hum Retrov. 2012; 28(10):1305-7.

ANNEXES

ANNEXE N°1

TABLEAU I: Classification des Rétrovirus [8]

<u>SOUS- FAMILLE DES ORTHORETROVIRINAE</u>	<u>SOUS- FAMILLE DES SPUMAVIRINAE</u>
<ul style="list-style-type: none">- Les Alpharetrovirus (Retrovirus type C aviaires)- Les Bétaretrovirus (Retrovirus type B, les Lentivirus : VIH, SIH)- Les Gammaretrovirus (Rétrovirus type C des mammifères)- Les Deltaretrovirus (BLV-HTLV)- Les Epsilonretrovirus (Retrovirus type D)	<ul style="list-style-type: none">- Les spumavirus

ANNEXE N°2

Classification de l'Infection VIH/SIDA chez l'enfant révisée de l'OMS (2006)

Stade clinique pédiatrique 1 :

Asymptomatique
Lymphadénopathie persistante généralisée (LPG)

Stade clinique pédiatrique 2 :

Hépatosplenomégalie persistante inexplicable
Infection à VPH étendue, faciale de plus de 5% de la surface corporelle ou entraînant une défiguration
Eruptions de papules prurigineuses
Mycoses des ongles
Erythème gingival linéaire
VPH ou molluscum contagiosum étendus (supérieur à 5% de la surface corporelle /faciale)
Ulcérations buccales récurrentes (Supérieur à 2 épisodes/6mois)
Parotidomégalie persistante inexplicable
Herpès zoster
Infection récurrente ou chronique des voies respiratoires supérieures (IVRS) : otite moyenne, otorrhée, sinusite, tonsillite (supérieur à 2 épisodes/6mois)

Stade clinique pédiatrique 3 :

Malnutrition modérée inexplicable (score -2 DS ou score Z) ne répondant pas à une thérapie standard
Diarrhée persistante inexplicable (≥ 14 jours)
Fièvre persistante inexplicable (intermittente ou constante, > 1 mois)
Candidose buccale persistante (en dehors des 6-8 premières semaines de vie)
Leucoplasie orale chevelue
Adénopathie tuberculeuse
Tuberculose pulmonaire

Pneumonie sévère ou récurrente, présumée bactérienne (épisode en cours plus au moins un autre épisode dans les six mois précédents)

Gingivite ulcéro-nécrotique/parodontite aiguë

Pneumopathie lymphoïde interstitielle (PIL)

Maladie pulmonaire chronique associée au VIH, dont bronchectasie

Episodes inexplicables d'anémie (8 g/dl) de neutropénie (inférieur à 1000/mm³) ou de thrombocytopénie (inférieur à 50 000/mm³) pendant plus d'un mois

Myocardiopathie liée au VIH

Néphropathie liée au VIH

Stade clinique pédiatrique présomptif 4 (âge moins de 18 mois)

Nourrisson symptomatique de moins de 18 mois, positif pour les anticorps anti-VIH, faire un diagnostic présomptif d'infection à VIH sévère (stade clinique 4) quand :

(a) Deux ou plusieurs des critères suivants sont présents :

Candidose buccale /érythème buccal

Pneumonie sévère

Sepsis

Ou

(b) le diagnostic d'une maladie classant SIDA peut être fait (voir ci-dessous)

Autre argument : décès récent de la mère lié au VIH ou infection à VIH avancée de la mère ; et/ou CD4 inférieur à 20%

Un diagnostic présomptif du stade clinique 4 de la maladie chez des nourrissons de moins de 18 mois séropositifs nécessite une confirmation par des tests virologiques de dépistage du VIH, autant que possible, ou par les tests sérologiques après l'âge de 18 mois.

Stade clinique pédiatrique 4 (tout âge)

Amaigrissement sévère ou malnutrition sévère inexplicable (score -3DS, comme défini dans les recommandations PCIME de l'OMS) ne répondant pas à une thérapie standard

Pneumonie à Pneumocystis carinii

Infections bactériennes sévères récurrentes présumées : empyème, pyomyosite, infection de l'os ou des articulations, méningite mais à l'exception de la pneumonie (épisode en cours plus ou moins un autre épisode dans les six mois précédents.)

Infection à HSV chronique bucco-labiale, cutanée ou viscérale

Tuberculose extrapulmonaire

Sarcome de Kaposi

Candidose œsophagienne (ou candidose de la trachée, des bronches ou des poumons)

Toxoplasmose cérébrale (en dehors de la période néonatale)

Cryptococcose extrapulmonaire dont méningite

Toute mycose endémique généralisée (histoplasmose extrapulmonaire, coccidiomycose, penicillinose)

Cryptosporidiose ou isosporose (avec diarrhée > 1 mois)

Infection à CMV de la rétine ou d'un autre organe et apparition à plus d'un mois d'âge

Maladie mycobactérienne généralisée autre que la tuberculose

Fistule vésico-rectale acquise associée au VIH

Lymphome cérébral ou lymphome B non Hodgkinien

Leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Encéphalopathie à VIH

ANNEXE N°3

Classification clinique pédiatrique du CDC révisée en 1994

Catégorie N : asymptomatique

Catégorie A: symptomatologie mineure (au moins 2 signes et aucun de B et C)

- Lymphadénopathie (avec plus de 2 localisations)
- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Dermatose
- Parotidite
- Infection récurrente ou persistantes des voies respiratoires supérieures
- Sinusite ou otite moyenne

Catégorie B : symptomatologie modérée

- Anémie ($<8\text{g/dl}$), neutropénie ($<1000/\text{mm}^3$) ou thrombopénie ($<100000/\text{mm}^3$) persistant $>_30\text{jours}$
- Méningite, pneumonie, ou septicémie bactérienne (épisode unique)
- Candidose oropharyngée persistante
- Myocardiopathie
- Infection à CMV avant l'âge de 1 mois
- Diarrhée récurrente ou chronique
- Hépatite
- Stomatite récurrente, due au virus Herpes simplex(HSV)
- Bronchite, pneumopathie ou œsophagite due à HSV
- Zona comprenant au moins deux épisodes ou plus d'un dermatome
- Leiomyosarcome
- Pneumopathie interstitielle lymphoïde
- Néphropathie
- Nocardiose
- Fièvre persistante (durant > 1 mois)
- Toxoplasmose apparaissant avant l'âge d'un mois
- Varicelle disséminée

Catégorie C

- Infections bactériennes graves, multiples ou récurrentes
- Candidose œsophagienne ou pulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose ou isosporose avec diarrhée persistante >1 mois
- Infection à CMV apparaissant au-delà d'un mois (site autre que foie, rate, ganglions)
- Encéphalopathie
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome principal cérébral
- Lymphome à petites cellules (lymphome de Burkitt) ou immunoblastique ou lymphome à grandes cellules B ou phénotype immunologique inconnu
- Tuberculose à *Mycobacterium tuberculosis*, disséminée ou extrapulmonaire
- Infection à *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium* ou *Mycobacterium kansasii* disséminée
- Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
- Septicémie à salmonella non typhi récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale apparaissant au- delà d'un mois
- Cachexie en l'absence d'autres maladies concurrentes

ANNEXE N°4

Tableau II: les inhibiteurs nucléos(t)ides de la transcriptase inverse [2]

Dénomination commune internationale	Présentations	Posologies journalières	Effets secondaires	Commentaires
Zidovudine AZT ou ZDV ou rétrovir	Suspension de 10mg/ml Capsules de 100mg 250mg Comprimés de 300mg	180mg/m ² 2x/jour Ou 90 à 180mg/m ² 3x/jr Posologie en période néonatale : 2mg/kg quatre fois par jr	Neutropénie, Anémie Céphalées ; Myopathie, Acidose lactique (rare)	Peut être pris avec les repas Conserver à température ambiante
Lamivudine 3TC	Suspension de 10mg/ml Comprimés de 150mg	4mg/kg 2x/jour Posologie en période néonatale : 2mg/kg 2x/jour	Céphalées, Douleurs abdominales, Fatigue, Pancréatite ; Neutropénie	Peut être pris avec les repas
Stavudine D4T	Suspension d'1mg/ml Capsule de 20mg, 30mg, 40mg	1mg/kg 2x/jour	Céphalées, Élévation des fonctions hépatiques, pancréatiques	Peut être pris avec les repas. Garder la suspension au réfrigérateur
Didanosine DDI	Suspension de 10mg/ml Comprimés 25mg, 50mg, 100mg, 150mg	90 à 120mg/ m ² 2x/jour	Diarrhées, Nausées Neuropathie périphérique pancréatique	A prendre à jeun Garder la suspension au frais
Abacavir ABC	Suspension de 20 mg/ml Comprimés de 300mg	8mg/kg 2x/jour	Prurit d'hypersensibilité Fièvre Malaise pancréatique Acidose lactique	Peut être pris avec les repas Ne pas reprendre le traitement après des réactions d'hypersensibilité
Ténofovir TDF	Comprimés 300mg	<300mg		
Zalcitabine DDC	Comprimés 0,375 ; 0,750mg		Toxicité pancréatique et neurologique	

ANNEXE N°5

TABLEAU II : Les inhibiteurs non nucléosides de la transcriptase inverse [2]

Dénomination commune internationale	Présentation	Posologie	Effets indésirables	Commentaires
Névirapine NVP	Suspension de 10mg/ml Comprimés 200mg	Démarrer avec 120mg/m ² une fois par jour pendant 14 jours	Prurit syndrome Stevens Johnson Hépatite	Peut être pris avec les repas surveillance toxicité hépatique
Efavirenz EFV	Capsules de 50mg 200mg	Dose unique quotidienne	Prurit modérée, Somnolence, Insomnie, Confusion, Euphorie, Agitation	Peut être pris avec les repas. Conserver à température ambiante
Délavirdine DLV	Comprimés 200mg	400mgx3		Toxicité hépatique

ANNEXE N°6

TABLEAU III : Les anti-protéases [3]

Dénomination commune internationale	Présentation	Posologie	Effets indésirables	Commentaires
Ritonavir RTV	Suspension 80mg/ml Capsules de 100mg	Dose initiale de 250mg /m ² 2x : jour Augmenter De 50 mg/m ² 2x/jour à des intervalles de 2 à 3 jours à 400mg/m ² Enfant <2ans, dose maximale de 450mg	Intolérance gastro-intestinale Céphalées Élévation des tests fonctionnels hépatiques	A prendre avec les repas gout améliorés par un mélange au lait au miel Conserver à température ambiante
Nelfinavir NFV	Suspension de 50mg/ 1g comprimés de 250	Pédiatrique : 55mg/kg 2x/jour Adolescent : 750mg 3x/jour ou 1250mg 2X/jour	Diarrhées, Vomissements, Prurit, Augmentation des lipides	A prendre avec les repas
Lopinavir/ritonavir LPV/RTV	Suspension de 80mg LPV et de 20mg RTV par ml	230mg/m ² LPV/57,5mg/ m ² RTV 2x/jour	Intolérance gastro intestinale Prurit Céphalées Augmentation des lipides Hyperglycémie Pancréatite	

ANNEXE N°7

Tableau IV : Les principales combinaisons fixes antirétrovirales [3]

	AZT	3TC	ABC	TDF	FTC	NVP
Combivir	+	+				
Kivexa		+	+			
Trizivir		+	+			
Truvada				+	+	
AZT/3TC/NVP	+	+				+
Triomune						

ANNEXE N°8

Tableau VI : Algorithme d'interprétation de l'ANRS de Septembre 2012 version N°22 [25]

September 2012- Version n°22

ANRS - AC 11 : RESISTANCE GROUP
GENOTYPE INTERPRETATION: NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
ZDV <ul style="list-style-type: none"> • T215Y/F • At least 3 mutations among : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E [1, 2, 3, 4] • Q151M • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V [1, 2, 3, 4]
3TC/FTC <ul style="list-style-type: none"> • M184V/I • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • K65R [11, 12, 16] • Q151M
ddl <ul style="list-style-type: none"> • At least a score of + 2 among: M41L + T69D + 215Y/F + K219Q/E – K70R – M184 V/I [5, 14, 15, 17, 18] • L74V/I [19] • Q151M • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • K65R [11, 12]
d4T <ul style="list-style-type: none"> • V75A/M/S/T • T215Y/F [6] • At least 3 mutations among : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E [4, 7, 14, 15] • K65R [30, 31, 32] • Q151M • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V [4, 7]
ABC <ul style="list-style-type: none"> • At least 4 mutations among : M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215Y/F [8, 19, 29] • K65R [9, 11, 12] • L74V/I [24, 25, 26, 27, 28, 29] • Y115F • Q151M • Insertion at codon 69 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mutations among : M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215Y/F [8, 19, 29]
TDF <ul style="list-style-type: none"> • At least 6 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215Y/F [13, 20, 33] • K65R [9, 10, 11, 12] • Insertion at codon 69 • K70E [21, 22, 23] 	<ul style="list-style-type: none"> • 3, 4 or 5 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215Y/F [13, 33]

ZDV: zidovudine, 3TC: lamivudine, FTC: emtricitabine, ddl: didanosine, d4T: stavudine, ABC: abacavir, TDF: tenofovir

ANRS - AC 11 : RESISTANCE GROUP
GENOTYPE INTERPRETATION: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
EFV	<ul style="list-style-type: none"> • L100I • K101E • K103H/N/S/T [1] • V106M [2] • E138K [12, 13] • Y181C/I • Y188C/I/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • P225H • M230L 	
NVP	<ul style="list-style-type: none"> • A98S (for HIV-1 subtype C only) [3] • L100I • K101E • K103H/N/S/T [1] • V106A/M [2] • Y181C/I • Y188C/H/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • M230L 	<ul style="list-style-type: none"> • E138K [13]
ETR	<ul style="list-style-type: none"> • At least 4 among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, Y181C/I, G190A/S,M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11] • E138K [12, 13] • Y181V [5, 6] • Y181C+H221Y [7] 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mutations among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, Y181C/I, G190A/S,M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11] • E138A/G/Q/R [5, 6, 7, 8]
RPV	<ul style="list-style-type: none"> • K101E/P [9, 13] • E138A/G/K/Q/R/S [12, 13, 14] • V179L [9] • Y181C/I/V [13] • Y188L [9] • H221Y [13] • M230I/L/V [9] • L100I + K103N [9] 	

EFV: efavirenz, NVP: nevirapine, ETR: etravirine, RPV : rilpivirine

**ANRS - AC 11 : RESISTANCE GROUP
GENOTYPE INTERPRETATION: PROTEASE INHIBITORS**

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
IDV	<ul style="list-style-type: none"> • M46I/L • V82A/F/M/S/T [11] • I84AVV [8] • L90M and at least 2 among : K20M/R, L24I, V32I, M36I, I54V/L/M/T, A71V/T, G73S/A, V77I 	<ul style="list-style-type: none"> • L90M
SQV/RTV 1000/100 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> • G48V • At least 4 mutations among: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [9] 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mutations among: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [9]
NFV	<ul style="list-style-type: none"> • D30N • I84AVV [8] • N88S/D • L90M 	<ul style="list-style-type: none"> • V82A/F/S/T and at least 2 among: L10I, M36I, M46I/L, I54V/L/M/T, A71V/T, V77I [1]
FPV/RTV 700/100 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> • I50V • V32I and I47A/V [2, 13, 14] • At least 4 mutations among: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M [2, 20] 	
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> • At least 6 mutations among : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [3, 4, 5, 21] • I47A [15, 16] • L76V [18, 19] 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 or 5 mutations among: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [3, 4, 5, 21]
ATV/RTV 300/100 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> • I50L [6] • N88S [28,29,30] • At least 3 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M [7, 12, 22] 	
TPV/RTV 500/200 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> • At least a score of + 3[*] : 36I/L/V – 53L/W/Y + 58E + 69I/K/N/Q/R/Y + 89I/M/R/T/V [10, 23] 	<ul style="list-style-type: none"> • A score of + 2[*] : 36I/L/V – 53L/W/Y + 58E + 69I/K/N/Q/R/Y + 89I/M/R/T/V [10, 23]
DRV/RTV 600/100 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> • At least 4 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V [17, 24, 25, 26] 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V [17, 24, 25, 26]

September 2012- Version n°22

ANRS - AC 11 : RESISTANCE GROUP

GENOTYPE INTERPRETATION: FUSION INHIBITOR

Mutations associated with resistance	
ENF T20	<ul style="list-style-type: none">• G36A/D/E/S/V [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]• V38A/E/K/M• Q40H/K/P/T• N42D/T• N43D/H/K/S• L44M• L45Q/M

ENF (T20); enfuvirtide

September 2012- Version n°22

ANRS - AC 11 : RESISTANCE GROUP

GENOTYPE INTERPRETATION: INTEGRASE INHIBITORS

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
RAL	<ul style="list-style-type: none">• T66K [10]• E92Q [1, 2]• G118R [10]• F121Y [10]• G140A/S [7]• Y143C/G/H/R/S [1, 3, 4, 5, 8]• Q148E/G/H/K/R [1, 2]• V151L [9]• N155H/S/T [1, 2, 9]• E157Q [2]	
EVG	<ul style="list-style-type: none">• T66I/A/K [6]• E92Q [6]• F121Y [9]• E138K• G140C/S• P145S [9]• S147G• Q148H/R/K [6]• V151L [9]• N155H/S/T [6,9]• E157Q [11]	
DTG	<ul style="list-style-type: none">• G118R [12,13]• V151L [9]• S153Y• T66K + L74M• E92Q + N155H• E138A/K + Q148H/K/R• G140C/S + Q148H/K/R• Q148R + N155H	<ul style="list-style-type: none">• T66K [9]• S153F

RAL: raltegravir, EVG: elvitegravir, DTG: dolutegravir

ANNEXE N°9

TABLEAU : Classification de l'infection à VIH/SIDA selon l'âge et le nombre de lymphocytes CD4 chez les enfants.

Classification de l'immunodéficience associée au VIH	Valeur de CD4 en fonction de l'âge			
	<11 mois (%)	12-35 mois	36-59 mois (%)	> 5 ans (cellules/mm ³)
Absente	>35	>30	>25	>500
Modérée	30-35	25-30	22-25	350-499
Avancée	25-30	25-30	22-25	200-349
Sévère	<25	<20	<15	<200

ANNEXE N°10 [16]

Tableau VI Mesure de la charge virale en copies/ml et la correspondance en logarithme 10.

Copies/ml	Log ₁₀	Copies/ml	Log ₁₀	Copies/ml	Log ₁₀
10 000 000	7	100 000	5	1 000	3
8 000 000	6,9	80 000	4,9	800	2,9
6 250 000	6,8	62 500	4,8	625	2,8
5 000 000	6,7	50 000	4,7	500	2,7
4 000 000	6,6	40 000	4,6	400	2,6
3 200 000	6,5	32 000	4,5	320	2,5
2 500 000	6,4	25 000	4,4	250	2,4
2 000 000	6,3	20 000	4,3	200	2,3
1 600 000	6,2	16 000	4,2	160	2,2
1 250 000	6,1	12 500	4,1	125	2,1
1 000 000	6	10 000	4	100	2
800 000	5,9	8 000	3,9	80	1,9
625 000	5,8	6 250	3,8	62,5	1,8
500 000	5,7	5 000	3,7	50	1,7
400 000	5,6	4 000	3,6	40	1,6
320 000	5,5	3 200	3,5	32	1,5
250 000	5,4	2 500	3,4	25	1,4
200 000	5,3	2 000	3,3	20	1,3
160 000	5,2	1 600	3,2	16	1,2
125 000	5,1	1 250	3,1	12,5	1,1
				10	1

ANNEXE N°11

Fiche de recueil de données

I. Profil des patients à l'inclusion thérapeutique

I.1 Données Socio-démographiques

Age à l'inclusion (mois)

Tranche d'âge : 0 – 24 mois ; 25 – 60 mois ; 61–120 mois ; 121–180 mois ; >180 mois

Sexe: Masculin / Féminin

Origine géographique:

Statut vital des parents : Mère : Vivante / Décédée Père : Vivant / Décédé

Qualité du répondant : parent ou substitut parental

I.2 Données Biocliniques

Stade clinique de l'infection à VIH avant traitement (OMS) : I II III IV

Charge virale à l'initiation du traitement

Niveau de la charge virale : Modérée Élevée Très élevée

CD4 à l'initiation du traitement

Niveau de déficit : Absence de déficit Déficit modéré Déficit sévère

I.3 Données thérapeutiques

Schéma thérapeutique : 2 INTI +1NNTI 2 INTI +1IP

Molécules utilisées dans le traitement.....

Combinaison fixe : Oui / Non

La forme galénique est-elle adaptée à l'enfant de moins de 5 ans ? Oui / Non

II. Données après 6 mois de traitement

II.1 Données Socio-démographiques

Le nombre de Répondant : Unique / Multiple

II.2 Données Biocliniques

Charges virales après 6 mois de traitement

Niveau : Modérée / Élevée / Très élevée

CD4 après 6 mois de traitement

Test génotypique de résistance

Recul en mois

Sous-type viral

Classes résistantes : INTI INNTI IP

Molécules résistantes observées

Type de mutations

Profil évolutif des mutations selon les années

II.3 Données thérapeutiques

Le patient était il in-observant au cours du suivi: Oui / Non

- Y'avait-il un arrêt thérapeutique au cours du suivi
- Y'avait-il une irrégularité du suivi
- Y'avait-il une mauvaise administration du médicament

II.4 Devenir de l'enfant: Vivant (e)/ Décédé (e)/ Perdu (e) de vue



SERMENT D'HYPPOCRATE

« En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

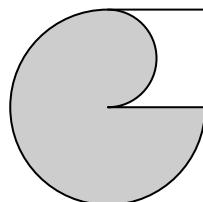
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admise 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.

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

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

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



VU

Le Président du Jury

VU

Le Doyen de

Vu et permis d'imprimer

**Pour le Recteur, le Président de l'Assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar
et par délégation
Le doyen**

ABDARAHMANE DIA

RESUME

L'infection à VIH constitue une des causes majeures de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans en Afrique Sub-saharienne où vivent environ 90% d'entre eux [1]. La mise en place des traitements antirétroviraux a contribué à diminuer significativement la mortalité et la morbidité chez les personnes vivant avec le VIH notamment chez les enfants. Cependant dans le contexte africain, cette thérapie est complexe avec de nombreuses contraintes d'ordre social, médical et biologique surtout chez les enfants pour lesquels l'observance du traitement antirétroviral (TAR) est très difficile à obtenir.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, longitudinale, portant sur l'ensemble des dossiers d'enfants VIH-1 sous traitement de première ligne de 30 Juin 2000 à 31 Décembre 2010 au CHNEAR de Dakar. Les critères d'inclusion étaient la mesure de la charge virale à l'initiation, après six mois de traitement antirétroviral, un test de résistance ainsi que l'existence de données socio-démographiques dans les dossiers. Des variables socio-démographiques, biocliniques et thérapeutiques ont été étudiées.

Résultats : Parmi les **294** enfants traités, **216** enfants avaient bénéficié d'une charge virale après au moins 6 mois de traitement antirétroviral. **140** enfants étaient en échec thérapeutique soit **64,8%**. Un test de résistance avait été pratiqué chez **96** enfants en échec et **95** étaient résistants, soit **98,9% des cas**. Il y'avait **58** garçons et **37** filles soit un sex-ratio de **1,6**. La moyenne d'âge de notre cohorte était de **78,1** mois. Près de **42%** des patients étaient âgés de moins de 5 ans. Plus de la moitié (**66,3%**) étaient orphelins et **50,5%** avaient pour répondant leur mère. Sur le plan clinique, le traitement antirétroviral était initié dans **78,9%** des cas chez les enfants aux stades cliniques **III et IV** de l'OMS.

84,2% des patients disposaient de CD4 à l'initiation du traitement avec une médiane à **234 cellules /mm³**. **63,2 %** des patients présentaient un déficit immunitaire modéré ou sévère. Près du 1/3 des patients (**32,60%**) ne disposaient pas d'une charge virale. Les charges virales obtenues étaient très élevées (**78,1%**) avec une médiane de **5,5 log₁₀ (394 500 copies /ml)**.

Près de **88,4%** des cas, les patients étaient sous la combinaison associant 2 INT et 1 INNT.

Le délai du test de résistance par rapport à la première charge virale était en moyenne de **26,8 mois** avec une médiane de **21** mois. Le sous-type CRF02_AG était largement prédominant, retrouvé dans **74,7%** des cas. En fonction des classes d'ARV, **97%** des patients étaient porteurs de virus résistants aux INNTI ; **88,4%** de virus résistants aux INTI et **10,5%** de virus résistants aux IP. La multi-résistance était observée dans **87,3%** des cas et **8** patients (**8,40%**) étaient résistants à la fois aux 3 classes d'ARV.

Cette résistance était surtout liées aux molécules suivantes : NVP (**96,8%**) ; EFV (**95,8%**) ; 3TC et FTC (**81%**) ; AZT et D4T (**43,1%**).

L'analyse des séquences sur les gènes de la transcriptase inverse et de la protéase avait montré que **89** patients présentaient au moins une mutation de résistance (soit près de **93,7%**). Les mutations liées aux analogues de la thymidine étaient retrouvées chez **39** patients (**41%**).

Les mutations mises en évidence, étaient la mutation M184V (**75,8%**) plus ou moins associée aux TAMs, suivies des mutations liées aux INNTI telles que : K103N (**50,5%**), G190A/S/T (**27,4%**), Y181C (**26,3%**), A98G (**12,6%**), K101E/D/K/H/Q (**20%**) et des mutations liées aux IP comme : L90M (**6,3%**), M46I (**6,3%**), M36I (**5,3%**).

Conclusion : Au total les résultats de notre étude ont montré un taux élevé d'échec thérapeutique et de résistance notamment lié à la mauvaise observance chez **72,6%** des enfants. Ces résultats soulignent le rôle primordial de l'observance difficile chez les enfants infectés par le VIH-1 et sous traitement de première ligne.

Mots clés : charge virale, échec thérapeutique, enfants infectés par le VIH-1, mauvaise observance, résistance au traitement antirétroviral, Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (CHNEAR) de Dakar.

Aïchatou Dia : Résistance aux antirétroviraux chez les enfants infectés par le VIH-1 en échec de première ligne : étude rétrospective du 30 juin au 31 décembre 2010 au Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer de Dakar. Thèse Méd., Dakar, 28 Juin 2013, N°112.

Courriel : daichadia@hotmail.fr