



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 381

Resistance aux antiRetroviraux : actualites et perspectives

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Amal MAROUANE

Née le 12 Avril 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés: VIH; Résistance; Traitement antirétroviral

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ الْعَلِيِّ الْعَلِيمِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى اللهُ
عَلَيْهِمُ
وَالْحَقُّ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

1. DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – ***Doyen de la FMPR***
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- ***Doyen de FMPO***
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique ***Méd. Chef Maternité des***

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- ***Dir. du Centre National PV Rabat***
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale ***Doyen de FMPT***
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB EI Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN EI Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neurochirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neurochirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie

* Enseignants Militaires

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie ***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn**

Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

* *Enseignants Militaires*

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurochirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neurochirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neurochirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neurochirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la Pharmacie***
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

* *Enseignants Militaires*

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*

Microbiologie
Cardiologie

* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI EI Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

3. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

** Enseignants Militaires*



Dédicaces

À Dieu

Tout miséricordieux,

rien de tout cela n'aurait été possible sans votre amour.

*Vous avez toujours été à mes côtés, vous m'avez guidé quand j'étais
perdue, vous m'avez donné avec abondance.*

Merci pour votre amour inconditionnel.

*Je ne peux trouver les justes mots pour exprimer l'amour que j'ai
pour vous.*

Je vous dédie mon travail, je vous dédie ma vie.

À ma chère maman,

à la femme qui m'a portée et qui m'a donnée vie, les mots ne peuvent jamais exprimer pleinement l'amour et l'affection que j'ai pour toi.

Ta confiance, ta force et ta patience suscitent en moi l'admiration.

Je te remercie pour tous les efforts que tu as consentis pour mon éducation et mon bien-être, pour le dévouement dont tu as inlassablement fait preuve.

Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que tu as faits pour nous.

Que ce travail soit le témoignage de mon éternelle gratitude.

À mon cher papa,

tu m'as appris l'importance du savoir et de l'éducation. Le chemin que tu as parcouru depuis ton enfance m'inspire perpétuellement et me pousse à donner le meilleur de moi-même afin d'être à la hauteur de ton parcours.

Je te serai toujours reconnaissante, pour tout le mal que tu t'es donné pour nous, pour ta présence et ta patience. C'est grâce à ta bienveillance et à ta générosité, que j'ai pu en arriver là où je suis.

Que ce travail puisse être le résultat de tes efforts et de tes sacrifices.

Puisse le bon Dieu t'accorder santé, longue vie et bonheur éternel.

À mes très chères sœurs Lamyae et Naoual,

*je souhaite vous exprimer, à travers ce travail, l'affection et l'amour
que j'ai pour vous. Je ne peux imaginer ma vie sans votre présence.*

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes et je vous dédie ce travail
avec la plus grande affection.*

À mon neveu Jad,

*tu as apporté de la joie dans ma vie, tu m'as appris à aimer
inconditionnellement. Tu es généreux, intelligent et sage et je ne
peux imaginer ma vie sans toi. Je t'aime.*

À ma tante Nezha,

tu es pour moi ma deuxième maman. Je te dédie ce travail en témoignage du soutien que tu m'as accordé et en reconnaissance de tes encouragements durant toutes ces années, j'espère qu'il saura te remercier comme il se doit.

Que Dieu te garde et te procure santé et longue vie.

**À mon oncle Benacher, à sa femme Aziza et à mes
cousins Jawad, Sara et Sanae,**

vous êtes pour moi ma deuxième famille, je ne peux exprimer avec les mots l'amour et l'affection que j'ai pour vous.

J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés. Veuillez, trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, pour la gentillesse et l'amabilité avec laquelle vous m'avez entouré.

À toute ma famille, oncles, tantes et cousins,

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère considération.

À mes chères amies Maha et Chaimae,

Vous êtes plus que mes amies, vous êtes mes sœurs, des personnes sur qui je peux compter. Nous avons vécu cette aventure ensemble, avec ses hauts et ses bas. On a vécu des moments de folie, des moments de confiance et aussi des moments difficiles. Je suis infiniment reconnaissante pour votre présence dans ma vie et pour votre soutien inconditionnel.

To my dear friend Salma,

thank you for being there for me, when I needed you. Thank you for understanding me, when I felt misunderstood.

Grateful to have you as my friend.

***À tous mes ami(e)s, Marouane, Samya, Imane,
Fadwa, Nora, Youssra, Mehdis, Hind, les RAMers...***

En témoignage de notre amitié et des souvenirs des moments partagés ensemble, je vous dédie cette thèse en vous souhaitant tout le bonheur du monde.

À moi,

pour la force et la résilience dont tu as fait preuve durant les moments difficiles, pour ton empathie et ta bienveillance, pour tes qualités et tes défauts, je t'aime.

À tous les patients que j'ai croisés durant mon parcours,

*Merci d'avoir contribué à ma formation, merci pour les leçons de vie.
Puisse Dieu procurer santé et bonheur à ceux en vie et accepter en sa sainte miséricorde ceux qui nous ont quittés.*

À tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

Et à tous ceux que j'ai omis de citer.



Remerciements

À notre maître et président de thèse

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous accordez en acceptant de
présider le jury de notre thèse.*

Votre expertise et vos compétences seront d'un grand apport pour ce travail.

*Nous vous prions d'accepter à travers ce travail, le témoignage de notre profonde
reconnaissance et notre haute considération.*

À notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Médecin Lt-Colonel Rachid ABI

Professeur de Microbiologie au laboratoire de virologie

CVMIT-HMIMV

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous confier ce travail et de nous avoir guidé tout au long de sa réalisation.

Vous nous avez accueillis chaleureusement malgré vos obligations professionnelles. Votre amabilité, votre modestie et votre quiétude nous ont particulièrement marqués.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et considération.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le Médecin Colonel Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie et Chef de service du

laboratoire de Recherche et de Biosécurité-P3 de

I'HMIMV

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger notre travail.*

*La spontanéité et la gentillesse de votre accueil nous ont particulièrement
touchés.*

Veillez accepter, cher Maître, l'expression de ma profonde gratitude.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

Nous sommes très reconnaissants de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant de siéger à son jury.

Nous vous remercions pour la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté notre invitation.

Ayez l'assurance, cher Maître, de notre grande estime et notre profond respect.



*Liste
des abréviations*

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abacavir
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNc	: ADN complémentaire
ADR	: Résistance Acquisée / Acquired Drug Resistance
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: ARN messenger
ARV	: Antirétroviraux
ATP	: Adénosine triphosphate
ATV	: Atazanavir
AZT	: Zidovudine
BIV	: Virus de l'immunodéficience bovine
CA	: Capside
CCR5	: C-C Chemokine Receptor type 5
CD4	: Lymphocyte T porteur du récepteur CD4 (cluster de différenciation de type 4)
CD8	: Lymphocyte T porteur du récepteur CD8 (cluster de différenciation de type 8)
CDC	: Centers for Disease Control and prevention
CI	: Coefficient Inhibiteur
CR	: Capacité de répllication virale
CRF	: Formes recombinantes circulantes / Circulating Recombinant Forms
CV	: Charge virale
CXCR4	: C-X-C Chemokine Receptor type 4
CYP450	: Cytochrome P450
D:A:D	: Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs
d4T	: Stavudine
DBS	: Dried Blood Spot
ddI	: Didanosine
ddNTP	: didésoxyunnucléotides
dNTP	: désoxyunnucléosides triphosphates
DOR	: Doravirine
DRV	: Darunavir
DTG	: Dolutegravir
EFV	: Efavirenz
EIAV	: Virus de l'anémie infectieuse des équidés
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ENF	: Enfuvirtide
env	: Enveloppe
ETR	: Etravirine
EVG	: Elvitégravir
FDA	: Food and Drug Administration
FIV	: Virus de l'immunodéficience féline
FTC	: Emtricitabine
gag	: Antigène spécifique de groupe / group-specific antigen
GALT	: Tissu lymphoïde associé au tube digestif/ Gut-Associated Lymphoid Tissue

gp120	: glycoprotéine de surface 120
gp160	: précurseur glycoprotéique 160
gp41	: glycoprotéine transmembranaire 41
HAART	: Highly Active Anti-Retroviral Therapy
HSH	: Hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes
HTLV	: Virus T-lymphotrope humain/ Human T-Lymphotropic Virus
IAP	: Indicateurs d'alerte précoce
II	: Inhibiteurs de l'Intégrase
IN	: Intégrase
INNTI	: Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
INTI	: Inhibiteurs Nucléos(t)idiques de la Transcriptase Inverse
IP	: Inhibiteurs de la Protéase
IPP	: Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IST	: Infection Sexuellement Transmissible
LAV	: Virus associé à une lymphadénopathie / Lymphadenopathy Associated Virus
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LTR	: Longues répétitions terminales / Long Terminal Repeats
MA	: Matrice protéique
MENA	: Moyen-Orient et Afrique du Nord
MVC	: Maraviroc
NC	: Nucléocapside
Nef	: Facteur négatif / Negative factor
NGS	: Séquençage de nouvelle génération/ Next Generation Sequencing
NVP	: Névirapine
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONU	: Organisation des Nations Unies
PAM	: Plan d'Action Mondial
	: Cellules mononucléées du sang périphérique / Peripheral Blood Mononuclear Cells
PBMC	
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne / Polymerase Chain Reaction
PDR	: Résistance pré-thérapeutique / Pre-treatment Drug Resistance
PEP	: Prophylaxie post-exposition / Post-Exposure Prophylaxis
	: Plan d'urgence présidentiel de lutte contre le SIDA / President's Emergency Plan for AIDS Relief
PEPFAR	
POC	: Point Of Care
<i>pol</i>	: Polymérase
PPC	: Pneumonie à pneumocystis carinii
PR	: Protéase
PrEP	: Prophylaxie pré-exposition / Pre-Exposure Prophylaxis
PVVIH	: Personnes Vivant avec le VIH
RAL	: Raltegravir
RAM	: Résistance aux antimicrobiens
	: Protéine régulatrice de l'expression du VIH / HIV Regulator of virion expression
<i>Rev</i>	
RPV	: Rilpivirine

RT	: Rétrotranscriptase
RTV	: Ritonavir
SAMBA	: Simple Amplification-Based Assay
SIDA	: Syndrome de l'immunodéficience acquise
SIV	: Virus de l'immunodéficience simienne / Simian Immunodeficiency Virus
SK	: Sarcome de Kaposi
SNC	: Système Nerveux Central
SSG	: Score de sensibilité génotypique
STR	: Single Tablet Regimens
SU	: Surface
TAF	: Ténofovir alafénamide : Mutations de résistance des analogues de la thymidine / Thymidine Analogue
TAM	resistance Mutations
TAR	: Traitement antirétroviral
TAR	: Transactivation response region
Tat	: Protéine trans-activatrice du VIH / Transactivator of transcription
TCR	: Résistance triple/ Triple Class Resistance
TDF	: Ténofovir disoproxil fumarate
TDR	: Résistance Transmise / Transmitted Drug Resistance
TM	: Transmembranaire
Vif	: Facteur d'infectivité viral / Viral infectivity factor
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VISNA	: Virus Maëdi-visna ou lentivirus des ovins
VRM	: Variants résistants minoritaires
WT	: Type sauvage / Wild Type



Liste

des illustrations

Liste des figures :

Figure 1 : Objectifs de lutte contre le VIH/ SIDA adoptés par la communauté internationale pour 2020.....	5
Figure 2 : Phylogénie représentant les sept genres de la famille des Retroviridae	8
Figure 3 : Structure du VIH-1	13
Figure 4 : Structure génomique du VIH-1	15
Figure 5 : Les étapes du cycle de réplication viral.....	20
Figure 6 : Nombre de décès liés au SIDA dans le monde de 1990 à 2018 et objectif 2020.....	31
Figure 7 : Nombre d'adultes et enfants vivants avec le VIH de 1990 à 2018	32
Figure 8 : Variation en pourcentage des nouvelles infections à VIH, par pays au niveau de la région MENA.....	36
Figure 9 : Evolution du nombre des nouvelles infections à VIH au Maroc depuis 2010.....	37
Figure 10 : Evolution du nombre des décès liés au SIDA au Maroc depuis 2010.....	37
Figure 11 : Antirétroviraux et leurs sites d'action	39
Figure 12 : Structure tridimensionnelle de la RT du VIH-1.....	45
Figure 13 : Sélection de la résistance.....	56
Figure 14 : Illustration des données génotypiques du VIH.....	58
Figure 15 : Schéma de la barrière génétique et de la puissance de certains ARV	59
Figure 16 : Description du mécanisme de « pausing » lié au polymorphisme unique du VIH-1 C à l'origine d'une émergence plus rapide de la mutation K65R en présence de TDF et d4T :.....	61
Figure 17 : Illustration du fitness landscape.....	64
Figure 18 : Mutations de résistance aux INTI et aux INNTI.....	67
Figure 19 : Structure de la protéase du VIH-1 et sites des mutations associés à une résistance aux IP68	
Figure 20 : Structure du site actif de l'intégrase du VIH-1 et sites de mutation associés à une résistance aux II.....	70
Figure 21 : Résultat d'un test de résistance phénotypique	76
Figure 22 : Résultats de différents tests génotypiques	79
Figure 23 : Résistance pré-thérapeutique aux INNTI (EFV/ NVP) parmi les initiateurs du TAR de première ligne	91
Figure 24 : Les cinq objectifs stratégiques du Plan d'Action Mondial sur la résistance du VIH aux médicaments (2017-2021).....	93
Figure 25 : Continuum du dépistage, de la prévention, du traitement et des soins du VIH	110

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Aperçu des protéines virales et leurs fonctions	16
Tableau 2 : Isolement du VIH-1 de différents liquides biologiques	25
Tableau 3 : Nombre de personnes vivant avec le VIH par région	33
Tableau 4 : Indications des tests génotypiques de résistance	85
Tableau 5 : Impact prévu de la résistance aux ARV sur les décès liés au SIDA, les nouvelles infections et le coût des ARV en Afrique subsaharienne, en supposant l'utilisation des INNTI dans les traitements de première ligne	90



Sommaire

Introduction	1
Rappels virologiques sur le VIH :	6
1. Taxonomie :.....	7
2. Classification :.....	9
2.1. VIH-1 :.....	9
2.2. VIH-2 :.....	10
3. Diversité génétique :.....	10
4. Structure :.....	11
5. Génome :.....	13
5.1. Gènes de structure :.....	14
5.2. Gènes régulateurs et accessoires :.....	15
6. Cycle de réplication virale :.....	17
6.1. Reconnaissance et fixation du virus :.....	17
6.2. Fusion :.....	17
6.3. Décapsidation et transcription inverse :.....	17
6.4. Transport et intégration :.....	18
6.5. Transcription et traduction :.....	18
6.6. Assemblage et morphogénèse :.....	18
6.7. Bourgeonnement :.....	19
6.8. Libération et maturation :.....	19
7. Tropisme :.....	21
Epidémiologie	22
1. Réservoirs :.....	23
2. Transmission :.....	24
2.1. Transmission par voie sexuelle :.....	26
2.2. Transmission parentérale :.....	27
2.3. Transmission verticale :.....	27
2.4. Voies de non transmission :.....	28
3. Facteurs de risque :.....	28
4. Aspects épidémiologiques :.....	30

4.1.	Situation mondiale en bref :	30
4.2.	Situation au Maroc :	34
Traitement		38
1.	Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse :	42
2.	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :	44
3.	Inhibiteurs de la protéase :	47
4.	Inhibiteurs de l'intégrase :	49
5.	Inhibiteurs d'entrée :	51
5.1.	Inhibiteurs de fusion :	51
5.2.	Antagonistes du CCR5 :	52
Résistance aux antirétroviraux		53
1.	Aspect virologique de la résistance aux ARV :	54
1.1.	Principes de la résistance :	54
1.2.	Déterminants de la résistance :	58
1.3.	Fitness virale et capacité répliquative :	63
1.4.	Mécanismes de la résistance :	65
1.4.1.	Résistance aux INTI :	65
1.4.2.	Résistance aux INNTI :	66
1.4.3.	Résistance aux IP :	68
1.4.4.	Résistance aux II :	69
1.4.5.	Résistance aux inhibiteurs d'entrée :	71
1.5.	La résistance acquise :	72
1.5.1.	Implications cliniques de la résistance acquise :	72
1.6.	La résistance transmise :	73
1.6.1.	Implications cliniques de la résistance transmise :	73
2.	Place du laboratoire de virologie dans la détection de la résistance aux ARV :	75
2.1.	Les tests de résistance aux antirétroviraux :	75
2.1.1.	Tests phénotypiques :	75
2.1.2.	Tests génotypiques :	77
2.2.	Interprétation des tests de résistance :	80

2.3.	Recherche du virus résistant dans le LCR :.....	81
2.4.	Recherche du virus résistant dans l'ADN cellulaire :.....	82
2.5.	Les tests de résistance en pratique clinique :.....	82
2.6.	Variants résistants minoritaires :	86
2.7.	Surveillance de la résistance aux antirétroviraux :	87
3.	Recommandations actuelles face à l'émergence de la résistance aux ARV :.....	89
3.1.	La menace émergente de la résistance aux ARV :	89
3.2.	Un appel à l'action :	92
3.3.	Le cadre d'action pour la lutte contre la résistance aux ARV :.....	94
3.3.1.	Objectif stratégique 1 : Prévention et réponse.....	94
3.3.2.	Objectif stratégique 2 : Suivi et surveillance	98
3.3.3.	Objectif stratégique 3 : Recherche et innovation	101
3.3.4.	Objectif stratégique 5 : Gouvernance et mécanismes d'habilitation	106
Conclusion	111
Résumés	114
Bibliographie	118



Les premiers cas du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) ont été décrits en juin 1981 dans le bulletin hebdomadaire « *Morbidity and Mortality Weekly Report* » de l'agence de santé et de sécurité publique américaine (CDC : Centers for Disease Control and prevention). Il s'agissait de 5 jeunes hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), âgés de 29 à 36 ans, qui présentaient des infections opportunistes extrêmement rares : des pneumonies à *Pneumocystis carinii* (PPC), des candidoses et aussi des infections à CMV ¹. Un mois plus tard, des cas similaires de PPC et de sarcomes de Kaposi (SK) (cancer lié à l'infection par l'herpès virus humain 8) étaient observés chez des hommes homosexuels à New York et San Francisco ². Ces patients présentaient un taux de mortalité étonnamment élevé pour des infections habituellement asymptomatiques chez les individus immunocompétents, et la cause sous-jacente de ces affections rares s'est révélée plus tard être une immunodéficience sévère de cause inconnue ³.

Comme le syndrome ne semblait affecter que les hommes homosexuels, il fût initialement mentionné de manière à le relier à l'homosexualité. Des termes comme « gay cancer » ⁴, « gay-related immunodeficiency » ⁵ ou encore « gay compromise syndrome » ⁶ ont été utilisés. Néanmoins, la population concernée s'est vite diversifiée et a été nommée « quatre H », faisant référence aux HSH mais aussi aux Hémophiles, aux usagers de drogues injectables (souvent Héroïnomanes) et aux immigrés hétérosexuels Haïtiens ^{7 8}.

En 1982, le CDC a nommé le syndrome SIDA, le définissant comme la survenue d'une maladie susceptible d'être causée par une diminution de l'immunité à médiation cellulaire, comme le PPC ou le SK, où aucune autre raison d'immunodéficience n'a pu être identifiée ⁸.

L'épidémiologie du SIDA suggérait une cause infectieuse et en 1983, un nouveau rétrovirus humain, semblable aux virus T-lymphotropique humain (HTLV), a pu être isolé par F. Barré-Sinoussi, membre de l'équipe de Luc Montagnier à l'institut Pasteur ⁹. Ces derniers recevront ensemble en 2008 le prix Nobel de Médecine pour leur découverte ¹⁰. Ce nouveau rétrovirus a porté le nom de : virus associé à une lymphadénopathie (LAV) et a été aussitôt séquencé ¹¹. En outre, un test permettant le diagnostic sérologique avait été développé et des anticorps avaient été retrouvés chez plusieurs patients manifestant des signes cliniques du SIDA ¹². Ce dernier utilise la technique ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) et sera introduit sur le marché à partir de 1985. Enfin, en 1986, un rétrovirus apparenté mais distinct du premier a été isolé par l'équipe de l'institut Pasteur, chez deux patients ouest-africains, il a été nommé LAV-2 ^{13 14}. Durant la même année, le nom de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été attribué à l'agent étiologique du SIDA : LAV-1 et LAV-2 sont devenus VIH-1 et VIH-2 ¹⁵.

Après plus de 3 décennies de sa découverte, le VIH/ SIDA a causé 32 millions de décès et presque 75 millions de personnes ont été infectés par le virus dans le monde. En 2018, 37,9 millions de personnes vivaient avec le VIH ¹⁶. Ces éléments font du VIH/ SIDA l'une des plus grandes épidémies du dernier siècle et ont déclenché une vague de recherche intense pour trouver des traitements efficaces contre ce virus.

Depuis la mise sur le marché de la première molécule antirétrovirale : Zidovudine (AZT) en 1987 ¹⁷, des progrès significatifs ont été accomplis et les options thérapeutiques actuellement disponibles ont transformé une maladie autrefois létale en une maladie chronique et gérable.

Dans l'optique de pouvoir mettre fin à l'épidémie de SIDA d'ici 2030, l'Organisation des Nations Unis (ONU) a lancé en 2014, lors de la 20^{ème} conférence internationale sur le SIDA, les objectifs 90-90-90. Selon ces objectifs, d'ici 2020, 90% des personnes séropositives vont connaître leur statut, 90% des personnes diagnostiquées vont recevoir un traitement antirétroviral (TAR) et 90% des personnes sous traitement vont avoir une suppression de la charge virale durable ^{18 19} (**Figure 1**). Jusqu'en juin 2019, on estime une couverture thérapeutique de plus de 60% au niveau mondial, soit 24,5 millions de personnes qui ont accès au TAR ¹⁶. Cet élargissement de l'accès au traitement s'est traduit par une réduction considérable de la morbi-mortalité des patients ²⁰ et une amélioration de l'espérance de vie qui s'est rapprochée de celle de la population générale ^{21 22 23}.

Cependant, comme avec l'usage excessif des antibiotiques et le développement de la résistance aux antibiotiques, l'effet à long terme de l'augmentation de la prise de TAR fait de l'émergence de la résistance aux antirétroviraux une préoccupation permanente ²⁴. Ceci pourrait poser un réel défi pour les cliniciens et les patients, en particulier dans les milieux pauvres en ressources où les options de traitement de deuxième et de troisième ligne sont souvent limitées ou inexistantes ²⁵.



Figure 1 : Objectifs de lutte contre le VIH/ SIDA adoptés par la communauté internationale pour 2020²⁶



***Rappels virologiques
sur le VIH :***

1. Taxonomie :

Le VIH appartient à la famille des *Retroviridae*. Ces derniers sont définis par leur structure mais surtout par leur mode de répliation. Leur génome se compose de 2 brins d'acide ribonucléique (ARN) monocaténares et ils se caractérisent par leur répliation rétrotranscriptase dépendante. La rétrotranscriptase (RT) est une enzyme polymérase permettant la traduction de l'ARN en ADN complémentaire (ADNc), pour aboutir à la formation d'un ADN double-brin capable de s'introduire dans le génome de la cellule hôte en tant que provirus.

Il existe en effet des dizaines de rétrovirus capables d'infecter toutes les espèces animales. Selon une classification prenant en compte leur pathogénicité et leur morphologie, ils ont été subdivisés en deux sous-familles et sept genres : *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus* et *Lentivirus* classés dans la sous-famille des *Orthoretrovirinae*, *Spumavirus* classé dans la sous-famille des *Spumaretrovirinae*. (**Figure 2**)^{27 28}

Les cinq premiers genres, les plus anciennement connus, sont représentés par les oncovirus, pouvant induire des sarcomes d'évolution rapide (*Betaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*) ou des leucémies d'évolution lente (*Alpharetrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*).

Comme leur nom l'indique, les *Lentivirus*, dont fait partie le VIH, peuvent générer des maladies d'évolution lente et ont aussi un effet cytopathogène. Ils regroupent de nombreux virus pouvant infecter diverses espèces animales telles les primates (VIH, SIV), mais aussi les félins (FIV), les équidés (EIAV), les ovins (VISNA) ou les bovins (BIV) (**Figure 2**).

La pathogénicité des *Spumaretrovirus* n'a pas encore été démontré: ni chez l'animal qu'ils infectent naturellement avec des prévalences élevées, ni chez l'humain qu'ils infectent occasionnellement lors de transmissions zoonotiques du spumavirus simien ²⁹.

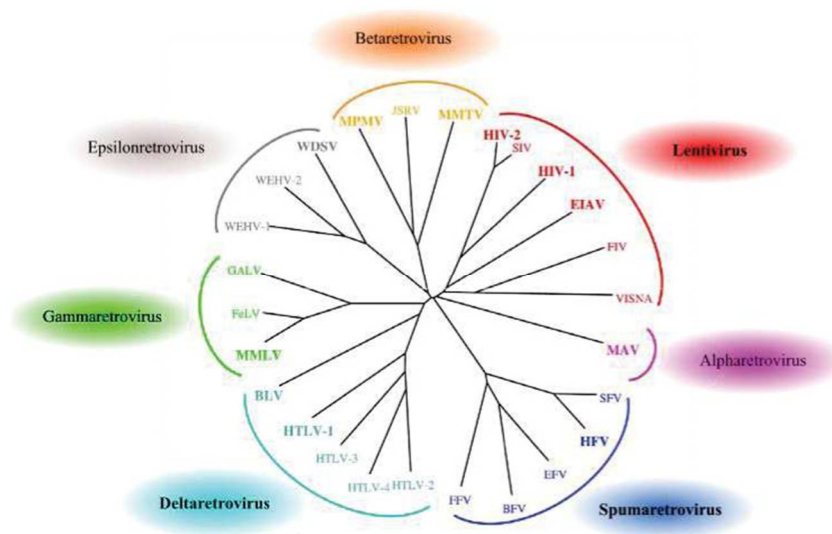


Figure 2 : Phylogénie représentant les sept genres de la famille des Retroviridae ²⁸

2. Classification :

La base de la classification du VIH repose d'abord sur la diversité génétique liée à ses différentes origines simiennes (gorille, chimpanzé et mangabey enfumé). Il est ainsi constitué de deux types de virus : le VIH-1 et le VIH-2.

2.1. VIH-1 :

Le VIH-1 est divisé en 4 groupes : M pour « Majeur », N pour « non-M/non-O », O pour « Outlier », et P^{30 31 32}.

Au sein de l'hôte, les taux de mutations et de recombinaisons élevés sont également à l'origine de la diversité génétique du VIH, qui est soumise à la pression sélective de la réponse immunitaire et de plus en plus aujourd'hui à celle du traitement. Ainsi, les séquences du VIH-1 M se sont diversifiées tout au long de l'évolution de l'épidémie³³. Actuellement, le VIH-1 M est divisé en 9 sous-types (A-D, F-H, J et K) et en sous-sous-types pour le VIH-1 A (A1-A4) et le VIH-1 F (F1 et F2). Les sous-types E et I sont considérés actuellement comme virus recombinants. La différence des séquences nucléotidiques entre les sous-types varie entre 17 et 35% selon les sous-types et les régions génomiques analysées³⁴. Par exemple, la région *env* a la plus grande variabilité génétique.

De plus, on observe de plus en plus des recombinaisons entre les sous-types³⁵. Lorsqu'elles sont limitées à quelques personnes, on parle de formes recombinantes uniques : *unique recombinant form*. Lorsqu'elles sont disséminées au sein de la population et documentées chez au moins 3 patients n'ayant aucun lien épidémiologique, ce sont des formes recombinantes circulantes : *circulating recombinant form* (CRF). Actuellement, plus de 100 CRF ont été identifiés dans le monde³⁶. Les CRF sont de plus en plus complexes car ils peuvent aussi recombiner, engendrant ainsi des CRF de 2^{ème} génération.

2.2. VIH-2 :

Le VIH-2 se compose de 9 groupes : A, B, C, D, E, F, G, H et I^{37 38}. Il est retrouvé essentiellement dans les pays d'Afrique de l'Ouest où entre 1 et 2 millions d'individus ont été infectés durant les années 1990³⁹. L'épidémie est représentée par le groupe A (Guinée-Bissau et Sénégal) et le groupe B (Côte d'Ivoire). Chacun des groupes restants a été identifié uniquement chez un patient, à l'exception du groupe F identifié chez 2 patients. Mis à part les groupes G et H décrits chez 2 patients vivant à Abidjan, le reste des groupes (C à I) n'ont été documentés que parmi des individus vivant en zone rurale, en Côte d'Ivoire, Sierra Léone et Libéria. En raison de la faible transmissibilité et prévalence du VIH-2, ainsi que la distance génétique importante entre ses différents groupes, uniquement 2 recombinaisons du VIH-2 ont été décrits à ce jour^{40 39}.

Dans ce travail, nous nous intéresserons principalement au VIH-1.

3. Diversité génétique :

Le cycle de réplication du VIH est à la fois rapide et générateur d'erreurs. Les mutations se produisent à un rythme élevé en raison de l'incapacité de la RT à détecter les erreurs, ce qui signifie que les bases mal placées ne peuvent être excisées et remplacées comme cela se produit lors de la réplication de l'ADN humain⁴¹. Jusqu'à 10^{10} virions sont produits chaque jour en l'absence de traitement, et environ une base mal placée, ou mutation, est introduite par génome par cycle de réplication⁴². Une variabilité génétique supplémentaire est apportée par la recombinaison de différents virus infectant le même hôte. Le taux de recombinaison est également très élevé, et avec environ 3 événements de recombinaison par génome par cycle de réplication, le taux de recombinaison est en fait plus élevé que le taux de mutation⁴³.

Au niveau de la population, la diversité génétique peut également résulter de l'introduction de nouvelles souches de VIH dans les populations humaines. Les trois principaux groupes génétiques du VIH-1, M, O et N, seraient tous issus d'événements de transmission indépendants⁴⁴. Dans chacun de ces groupes, il existe une diversité génétique supplémentaire.

Une diversité génétique importante existe également au niveau intra-hôte où l'on trouve souvent des quasi-espèces, des populations virales contenant un mélange de génomes viraux⁴¹. Les virus mutants présents à de faibles taux, souvent compris entre 1 et 15 %, sont appelés variants minoritaires⁴⁵.

La diversité génétique considérable dont fait preuve le VIH a de grandes implications pour la conception des médicaments et le développement des vaccins. La majorité des médicaments sont développés pour des populations infectées par le sous-type B, commun en Europe occidentale et en Amérique du nord. En revanche, 50 % de toutes les infections par le VIH et 47 % de toutes les nouvelles infections se produisent avec le sous-type C⁴⁴. Une autre implication importante de la variabilité génétique est l'émergence rapide de la résistance aux médicaments en présence d'une pression médicamenteuse sous-optimale⁴³.

4. Structure :

Le VIH-1 est un virus sphérique, d'un diamètre allant de 90 à 120 nanomètres (**Figure 3**). Il dispose d'une enveloppe formée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire et de deux glycoprotéines virales : la glycoprotéine transmembranaire TM gp41 traverse la bicouche lipidique et est liée par des liaisons faibles à la glycoprotéine d'enveloppe externe, SU gp 120, le tout formant des spicules faisant saillie à la surface du virus⁴¹.

À l'intérieur de l'enveloppe, se trouve une matrice protéique (MA) composée de protéines p17. Plus à l'intérieur de cette dernière se trouve la capsid (CA) composée de protéines p24. C'est ce dernier type de protéines qui, avec la gp41 et la gp120, sont utilisées dans les tests VIH Western Blot. Les protéines nucléocapside p7 (NC) protègent l'ARN viral en le recouvrant⁴⁶.

Le génome du VIH, contenu dans la capsid, est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaire.

Le virus dispose également de 3 enzymes, dont deux associés à l'acide nucléique :

- La transcriptase inverse p66/p51 ou rétrotranscriptase qui rétrotranscrit l'ARN viral en ADN viral.
- L'intégrase p32 qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire.

et une associée à la protéine de matrice p17 :

- La protéase p12 participe à l'assemblage du virus en clivant les précurseurs protéiques Gag p55 et Gag-Pol p160. Ces 3 enzymes représentent les principales cibles des thérapies antirétrovirales, vu qu'elles sont spécifiques aux rétrovirus.

La structure des VIH-2 est similaire ; seuls changent les poids moléculaires des protéines et enzymes constitutives de ce virus. L'homologie globale entre VIH-1 et VIH-2 est d'environ 50%, assez importante au niveau des protéines internes et moins importante au niveau des glycoprotéines d'enveloppe.

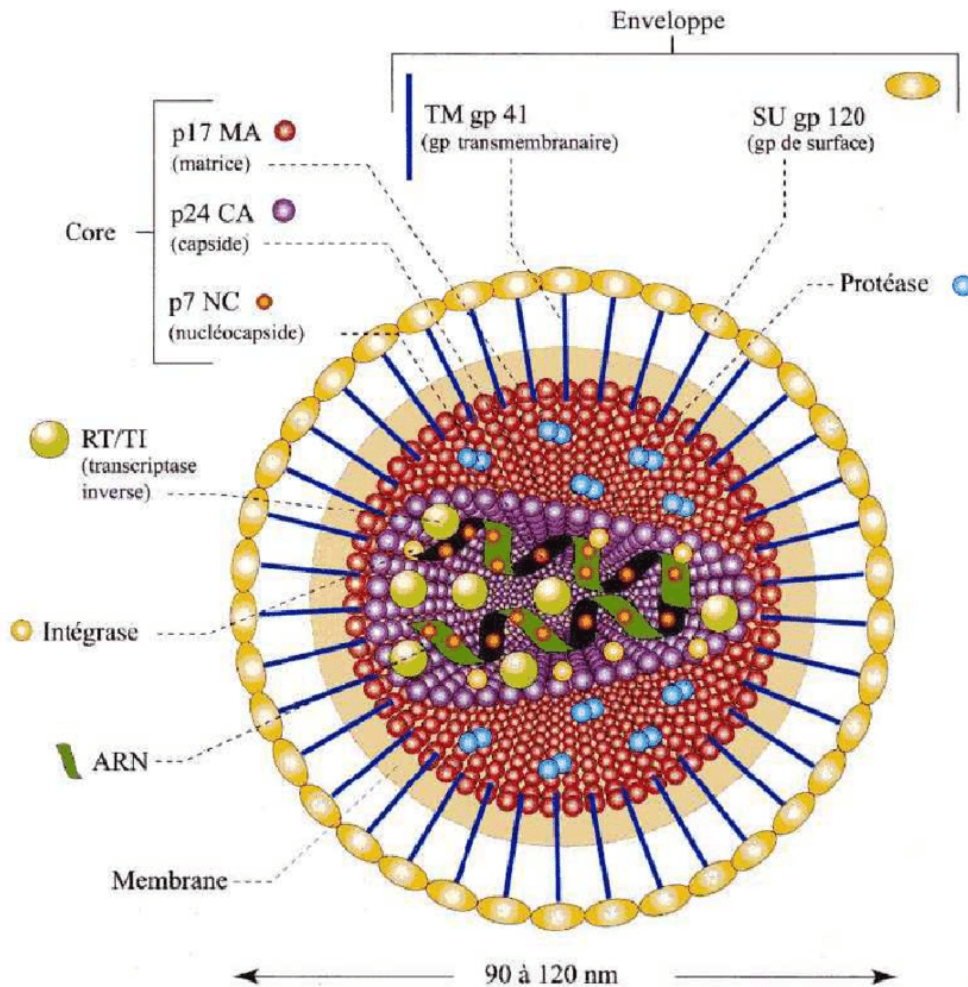


Figure 3 : Structure du VIH-1 ⁴⁷

5. Génome :

Le génome du VIH compte environ 10 000 paires de base et il contient 9 gènes (**Figure 4**). Dans le sens 5' vers 3', il a :

- Trois gènes de structure : définissent la structure du virus et retrouvés chez tous les rétrovirus : *pol* (polymérase), *gag* (group specific antigen) et *env* (enveloppe).
- Deux gènes régulateurs *rev* et *tat* : régulent des étapes de la réplication virale.

- Quatre gènes accessoires *vif*, *vpr*, *vpu* (ou *vpx* pour le VIH-2) et *nef* : modulent généralement les réponses de l'hôte au virus.

On retrouve deux longues séquences terminales répétées (LTR, *Long Terminal Repeats*) au niveau de chaque extrémité du génome du VIH⁴⁸. Elles permettent d'intégrer l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte. Le LTR en 5' sert de promoteur pour la transcription virale tandis que le LTR en 3' sert de signal de fin transcriptionnelle.

5.1. Gènes de structure :

Gag – code pour le précurseur polyprotéique Gag de 55 kDa (Pr55^{Gag})⁴⁹, qui est clivé par la protéase virale en protéines structurales matures : protéine de matrice (p17, MA), protéine de capsid (p24, CA), protéine de nucléocapsid (p7, NC), peptide d'espace SP1 et SP2, et protéine p6 résultante du clivage^{50 51}.

Pol – code pour le précurseur polyprotéique Gag-Pol de 160 kDa (Pr160^{Gag-Pol})⁴⁹. Son clivage par la protéase virale génère Pr55^{Gag} ainsi que les trois protéines enzymatiques du VIH : protéase (p11, PR), rétrotranscriptase (p66/p51, RT) et intégrase (p32, IN)⁵⁰.

Env – code pour le précurseur glycoprotéique 160 (gp 160), qui est ensuite clivé par des protéases cellulaires en une glycoprotéine de surface 120 (gp120, SU) et en une glycoprotéine transmembranaire 41 (gp41, TM)⁵⁰.

5.2. Gènes régulateurs et accessoires :

Tat – code pour la protéine trans-activatrice (*Tat* : *transactivator of transcription*)^{52 53}. *Tat* se lie à la région *TAR* (*Transactivation response region*) de l'ARNm⁵⁴ et agit comme un puissant activateur de l'expression des gènes viraux^{50 55 56 57}.

Rev – code pour la protéine régulatrice de l'expression du VIH (*Rev*)^{52 53}. Il joue un rôle important dans le transport de l'ARNm viral du noyau vers le cytoplasme^{50 55}.

Vif – code pour le facteur d'infectivité virale (*Vif*), qui augmente significativement l'infectivité du virus⁵⁸.

Vpr – code pour la protéine virale R (*Vpr*), qui accroît modérément l'infectivité du virus, son rôle précis n'est pas encore bien défini^{59 60}.

Vpu (ou *vpx* pour le VIH-2) – code pour la protéine virale U ou X (pour le VIH-2), induit la libération des virions de la surface de la cellule hôte et la dégradation des CD4⁶¹.

Nef – code pour le facteur négatif (*Nef*) qui augmente la réplication et la pathogénicité du virus⁶².

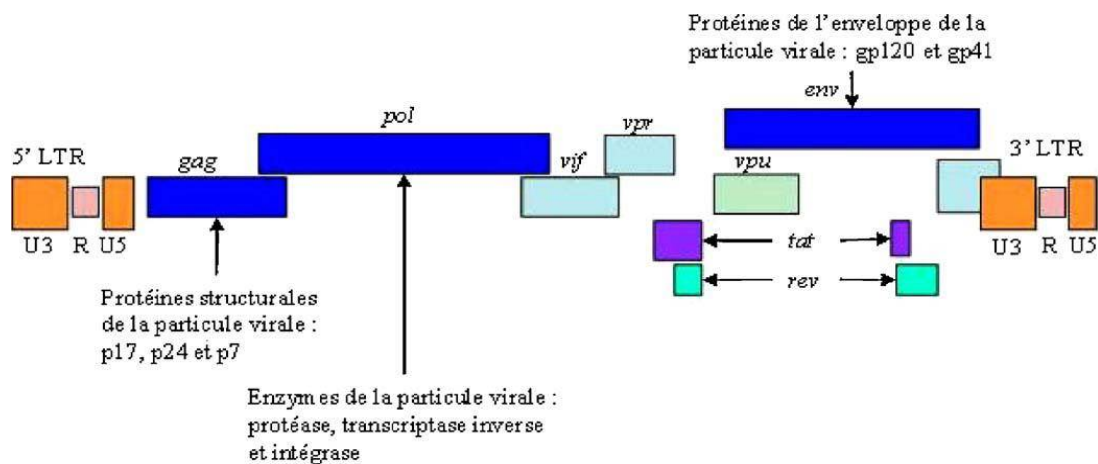


Figure 4 : Structure génomique du VIH-1⁶³

Gene	Size*	Protein	Function
<i>gag</i>	p24	Pr55Gag capsid protein (CA)	precursor of the inner structural proteins formation of conical capsid
	p17	matrix protein (MA)	myristilated protein, forming the inner membrane layer
	p7	nucleoprotein (NC)	formation of the nucleoprotein/RNA complex
	p6		involved in virus particle release
<i>pol</i>	p10	Pr160GagPol protease (PR)	precursor of the viral enzymes proteolytic cleavage of Gag (Pr55) and Gag-Pol (Pr160GagPol) precursor protein; release of structural proteins and viral enzymes
	p51	reverse transcriptase (RT)	transcription of HIV RNA in proviral DNA
	p15 (66)	RNase H	degradation of viral RNA in the viral RNA/DNA replication complex
	p32	integrase (IN)	integration of proviral DNA into the host genome
<i>env</i>	gp120	PrGp160 surface glycoprotein (SU)	precursor of the envelope proteins SU and TM, cleavage by cellular protease attachment of virus to the target cell
	gp41	transmembrane protein (TM)	anchorage of gp120, fusion of viral and cell membrane
<i>tat</i>	p14	transactivator protein	activator of transcription of viral genes
<i>rev</i>	p19	RNA splicing regulator	regulates the export of non-spliced and partially spliced viral mRNA
<i>nef</i>	p27	negative regulating factor	myristilated protein, influence on HIV replication, enhancement of infectivity of viral particles, downregulation of CD4 on target cells and HLA cells on target
<i>vif</i>	p23	viral infectivity protein	critical for infectious virus production in vivo
<i>vpr</i>	p15	virus protein r	component of virus particles, interaction with p6, facilitates virus infectivity, effect on the cell cycle
<i>vpu</i>	p16	virus protein unique	efficient virus particle release, control of CD4 degradation, modulates intracellular trafficking
<i>vpx</i>	p15	virus protein x	interaction with p6 in virus particles, involved in early steps of virus replication of HIV-2, component of virus particles
<i>tev</i>	p26	tat/rev protein	Tat-Env-Rev fusion protein, regulates the activity of Tat and Rev in nucleus

*Numbers correspond to the size of the proteins (p) or glycoproteins (gp) in 1,000 Da.

Tableau 1 : Aperçu des protéines virales et leurs fonctions ⁶⁴

6. Cycle de réplication virale :

La réplication du VIH se fait dans les cellules de nombreux tissus et liquides de l'organisme. Elle se déroule en plusieurs étapes (**Figure 5**) :

6.1. Reconnaissance et fixation du virus :

L'entrée du virus dans la cellule commence par la reconnaissance du récepteur CD4 des lymphocytes T par la gp120 du VIH ⁶⁵. Grâce à cette liaison de haute affinité, la gp120 subira un changement conformationnel qui lui permettra de se lier (au niveau de sa boucle V3) à l'un des deux corécepteurs aux chimiokines, CCR5 (*C-C chemokine receptor type 5*) ou CXCR4 (*C-X-C chemokine receptor type 4*) ⁶⁶. Cette nouvelle liaison conduit également à un changement conformationnel de la gp41 du VIH, lui permettant d'entrer en contact avec la membrane cellulaire et la réalisation d'une fusion entre l'enveloppe virale et celle du lymphocyte.

6.2. Fusion :

Cette liaison avec les corécepteurs, va engendrer également un changement conformationnel de la gp41 et permettre la fusion membrane virale – membrane cellulaire, la création d'un pore dans la membrane de la cellule cible puis la libération de la capsid virale dans son cytoplasme.

6.3. Décapsidation et transcription inverse :

La transcription inverse et la décapsidation se produisent simultanément au sein du cytoplasme. Elle se déroule en 3 étapes grâce à la RT:

- Polymérisation d'un brin d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral pour former un hybride ARN/ADNc

- Dégradation de l'ARN viral
- Polymérisation d'ADN à partir de l'ADNc néo-synthétisé pour avoir un double brin d'ADN (appelé ADN proviral) ⁶⁷.

6.4. Transport et intégration :

Le double brin d'ADN proviral est ensuite transféré vers le noyau, où il sera incorporé par l'intégrase dans le génome de la cellule hôte. Après son intégration, le provirus peut demeurer latent pendant de longues périodes, constituant ce qu'on appelle des « réservoirs ».

6.5. Transcription et traduction :

La transcription de l'ADN en ARNm se produit en utilisant des ARN polymérases de l'hôte ⁴¹. Elle implique la production de copies d'ARN génomique et d'ARNm plus longs. Ces ARNm plus longs sont transportés de nouveau dans le cytoplasme et la traduction se produit à l'aide des polyribosomes cytosoliques de l'hôte ou du réticulum endoplasmique rugueux selon le gène en cours de traduction ⁶⁸.

6.6. Assemblage et morphogénèse :

Après la traduction, la polyprotéine gag dirige l'assemblage viral. Cela nécessite la migration des protéines et des précurseurs protéiques vers la surface de la cellule infectée ⁶⁹. Les copies d'ARN génomique se regroupent avec les précurseurs protéiques et les enzymes cellulaires pour former un centre immature autour duquel viennent s'assembler les protéines de capsid. Simultanément, les protéines de surface migrent et s'insèrent dans la membrane cellulaire ^{69 42}.

6.7. Bourgeoisement :

L'interaction entre cette structure nouvellement formée et la membrane plasmique de la cellule infectée (où sont insérées les glycoprotéines virales) induit la formation du bourgeon viral.

6.8. Libération et maturation :

La lyse cellulaire provoque la libération des nouveaux virions. Il s'ensuit une activation de la protéase virale qui clivera les précurseurs protéiques pour produire l'intégrase, la rétrotranscriptase et la protéase ⁶⁹. Ce processus de clivage est appelé maturation, et les virus qui ne subissent pas de maturation restent des particules immatures et non infectieuses ⁴¹.

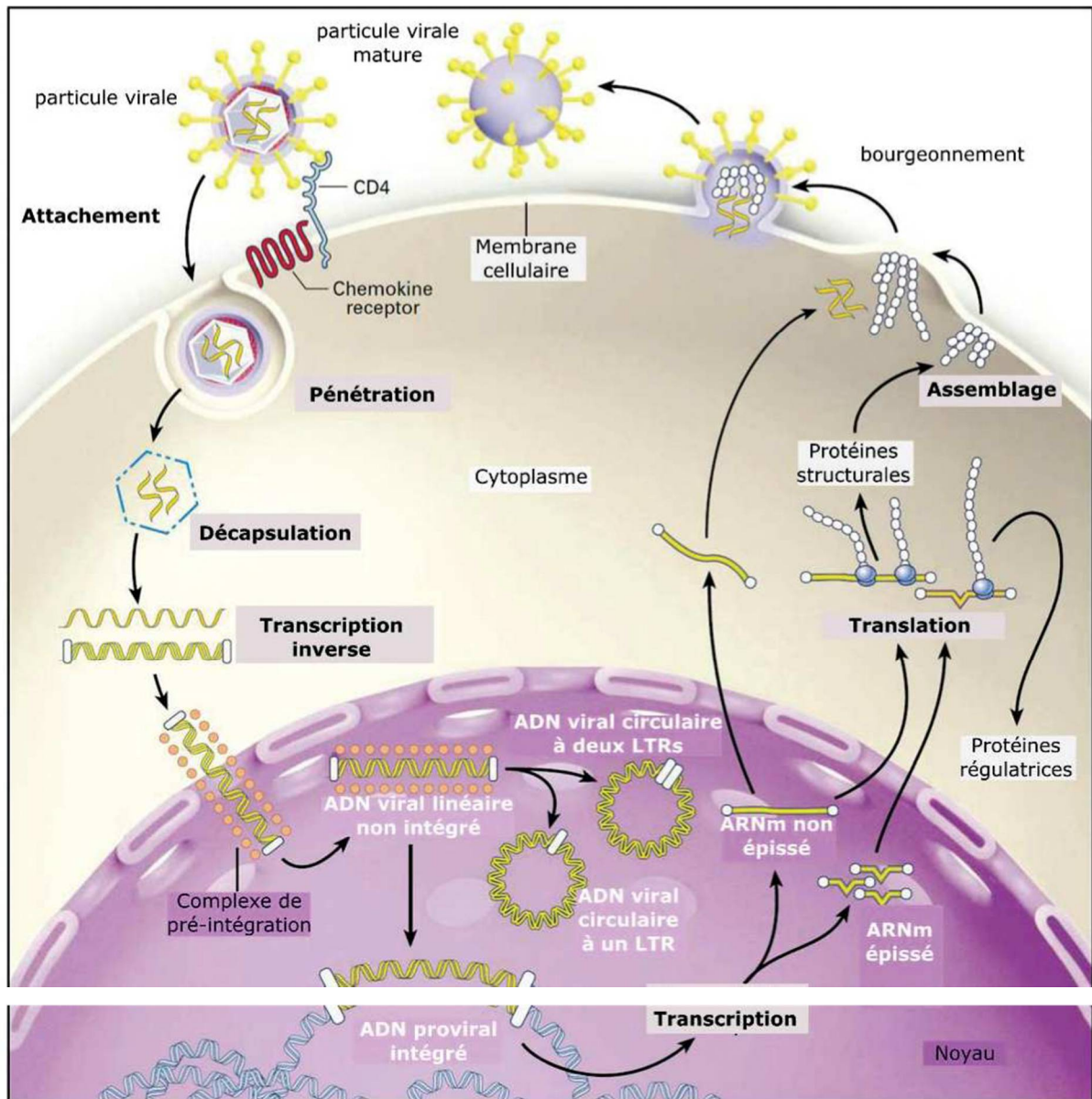


Figure 5 : Les étapes du cycle de réplication viral⁷⁰

7. Tropisme :

L'attachement et l'entrée du virus dans les cellules hôtes dépendent de l'interaction entre les glycoprotéines virales de surface (gp120 et gp41) et les récepteurs cellulaires. Alors que le principal récepteur du VIH est la molécule CD4, les protéines d'enveloppe doivent également interagir avec un corécepteur pour déclencher la fusion des membranes virales et cellulaires et pénétrer dans le cytoplasme⁴¹.

Les deux principaux corécepteurs du VIH-1 sont :

- Le CCR5^{71 72}, exprimé principalement sur les lymphocytes T (mémoire et lymphocytes CD4 activés), les tissus lymphoïdes associés au tube digestif (GALT : gut-associated lymphoid tissue), les macrophages, les cellules dendritiques et la microglie.
- Le CXCR4^{66 73}, exprimé sur les lymphocytes T (lymphocytes CD4 naïfs et au repos, ainsi que sur les cellules CD8), les lymphocytes B, les neutrophiles et les éosinophiles.
- Le type de corécepteur reconnu par gp120 va déterminer le type de cellule CD4 que le virus pourra infecter, définissant ainsi le tropisme du virus⁴¹. En fonction du corécepteur reconnu, on distingue :
 - Virus X4 : utilisation du CXCR4
 - Virus R5: utilisation du CCR5
 - Virus R5X4: utilisation du CCR5 et CXCR4 : virus à double tropisme

La connaissance de ce tropisme est importante pour la mise en route de certaines thérapeutiques antirétrovirales.



Epidémiologie

1. Réservoirs :

Certaines cellules infectées par le VIH ne produisent pas de descendance infectieuse⁴². Au lieu de cela, la réplication du VIH est efficacement suspendue tandis que le génome viral reste intégré au sein du génome de l'hôte sous forme d'ADN proviral non déficient, infectieux⁴⁷. Cette latence post-intégration permet au VIH de persister au sein de la cellule hôte sans être inhibé par les médicaments ni détecté par le système immunitaire⁷⁴. Le VIH latent a été observé dans les cellules T naïves et mémoire au repos, les monocytes / macrophages sanguins périphériques, les cellules dendritiques et, dans certaines études, les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Ces cellules ont une longue durée de vie et constituent une source permanente de nouveaux virus potentiels^{69 75 76}.

En plus de la longue demi-vie de ces cellules, il a été suggéré que le VIH peut persister dans un hôte en raison de sa capacité à se répliquer dans des compartiments tissulaires tels que le système nerveux central (SNC) ou le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) que les médicaments antiviraux pénètrent mal. Ces sites dits « sanctuaires » pourraient également servir de réservoir de VIH⁷⁷. La latence et le faible taux de réplication au niveau de ces sites rendent l'élimination du VIH d'un hôte infecté un défi considérable.

2. Transmission :

Le VIH peut être transmis selon trois modes qui sont :

- La transmission par voie sexuelle
- La transmission par voie sanguine
- La transmission de la mère à l'enfant

L'efficacité de la transmission est grandement influencée par la concentration des particules virales dans le liquide corporel auquel un individu est exposé. Les estimations du pourcentage de cellules infectées et de la concentration de VIH dans différents fluides corporels indiquent que les quantités les plus élevées sont observées dans les monocytes du sang périphérique, dans le plasma sanguin et dans le liquide céphalorachidien (**Tableau 2**), mais le sperme et les sécrétions génitales féminines apparaissent également être des sources importantes du virus ⁴¹.

Liquide	Isolement^b	Charge virale estimée^c
Fraction acellulaire		
Liquide céphalorachidien	21/40	10 – 10 000
Sécrétions auriculaires	1/8	5 – 10
Fèces	0/2	Non détectable
Lait	1/5	< 1
Plasma	33/33	1 - 5000 ^d
Salive	3/55	< 1
Sperme	5/15	10 – 50
Sueur	0/2	Non détectable
Larmes	2/5	< 1
Urine	1/5	< 1
Sécrétions vaginales	5/16	< 1
Fraction cellulaire		
Fluide bronchique	3/24	Non précisé
Cellules monocléées (sang)	89/92	0,001 - 1% ^d
Salive	4/11	< 0,01%
Sperme	11/28	0,01 – 5%
Sécrétions vaginales	7/16	Non précisé

Tableau 2 : Isolement du VIH-1 de différents liquides biologiques^a

^a D'après : J.A. Levy, *HIV and the Pathogenesis of AIDS*, 3rd ed. ASM Press, Washington, DC, 2007.

^b Nombre d'échantillons positifs/ nombre d'échantillons analysés

^c Pour la fraction acellulaire, l'unité est particule infectieuse par millilitre ; pour la fraction cellulaire, l'unité est le pourcentage des cellules capables de libérer le virus. Les résultats d'études menées au laboratoire de J.A. Levy sont présentés.

^d Des niveaux élevés sont observés au cours de la séroconversion et des stades avancés de la maladie (~ 5 x 10⁶ cellules sanguines mononucléées/ ml de sang).

2.1. Transmission par voie sexuelle :

La majorité des nouvelles infections à VIH sont dues à une transmission par voie sexuelle ⁷⁸. On estime que 80% de ces infections sont la conséquence de rapports entre personnes s'identifiant comme hétérosexuels ⁷⁹. Cette transmission est secondaire à un contact entre les muqueuses du vagin, pénis, rectum ou bouche et les sécrétions génitales et/ou le sang d'une personne infectée.

Le risque de contracter le VIH est majoré si :

- Les rapports ont lieu par voie anale : la muqueuse rectale est plus sensible et plus facile à endommager que la muqueuse vaginale et elle n'a pas les mêmes barrières immunitaires humorales que celles retrouvées dans les sécrétions vaginales ⁸⁰.
- La charge virale des sécrétions génitales est élevée : celle-ci suit généralement la charge virale plasmatique ⁴⁷.
- Il y a présence d'autres infections sexuellement transmissibles : probablement parce que les cellules inflammatoires et les médiateurs infectés peuvent être présents dans les fluides séminaux et vaginaux ⁴¹.
- Il y a présence d'ulcérations génitales : vu l'exposition directe aux cellules sanguines.
- Il y a présence d'un saignement au cours du rapport.
- Le sujet est réceptif.

2.2. Transmission parentérale :

Ce mode de transmission concerne principalement les personnes toxicomanes, chez qui l'usage d'aiguilles partagées et contaminées reste une pratique fréquente. Là encore, la probabilité de transmission est fonction de la virémie chez les contacts d'un consommateur de drogues et de la fréquence d'exposition.

Les hémophiles et les transfusés étaient un groupe à risque majeur au début de l'épidémie, en raison de l'utilisation de facteurs de coagulation et de sang contaminés administrés dans les années 80. La transfusion d'une seule unité (500 ml) de sang d'un individu infecté conduisait presque toujours à l'infection du receveur⁴¹. Dès 1985, la mise en place du dépistage systématique des anticorps sur tout don de sang a considérablement réduit le risque d'infection lors d'une transfusion.

Plus rares, les accidents ayant entraîné une contamination professionnelle par le VIH ont été principalement provoqués par des blessures ou des piqûres avec du matériel contaminé. Il a été démontré que le risque de transmission est directement lié à la profondeur de la blessure et au stade de l'infection chez le patient source et qu'une prophylaxie anti-VIH post-exposition serait bénéfique.

2.3. Transmission verticale :

En 2018, environ 160 000 enfants de moins de 15 ans ont été infectés par le VIH¹⁶. La majorité de ces enfants ont contracté l'infection verticalement, c'est-à-dire alors qu'ils étaient encore fœtus ou nourrisson de leur mère séropositive. La transmission verticale peut se produire in utero à travers le placenta (transmission intra-utérine), pendant l'accouchement à la suite d'une exposition à un tractus génital contaminé (transmission intra partum) ou à travers des cellules infectées dans le lait maternel pendant l'allaitement (transmission postnatale)⁸¹.

Le risque absolu d'un événement de transmission varie de 15 à 40% en l'absence d'interventions spécifiques ⁸², mais ce risque est influencé par une série de facteurs cliniques. Le facteur de risque le plus important pour la transmission verticale est le niveau de charge virale plasmatique maternelle ⁸³. Parmi les autres facteurs influençant le risque de transmission figurent les niveaux de charge virale dans le tractus génital, l'anémie, la rupture prolongée des membranes pendant le travail, le mode d'accouchement, la durée de l'allaitement et le traitement antirétroviral ⁸⁴.

2.4. Voies de non transmission :

Pour défaire un certain nombre d'idées reçues, le virus est en quantité trop faible pour se transmettre par la salive, les larmes, la sueur ou l'urine. De même il ne se transmet pas par les piqûres d'insectes (le virus ne survit pas dans les glandes salivaires du moustique), ni par les poignées de mains, les baisers, les étreintes, la toux, les éternuements. Il n'y a pas de risque de transmission lorsqu'on dort dans le même lit, qu'on partage des couverts ou des vêtements, ni lors de l'utilisation d'équipements publics (piscines, douches, toilettes...).

3. Facteurs de risque :

Les comportements et les situations qui exposent les individus à un risque élevé de contracter le VIH comprennent:

- La pénétration anale ou vaginale non protégée
- La présence d'une autre infection sexuellement transmissible (IST) entre autre : syphilis, herpès, chlamydia, gonorrhée ou vaginose bactérienne ⁸⁵;

- Le partage d'aiguilles, de seringues et d'autre matériel d'injection ou de solutions contaminés lors de l'injection de drogues;
- Les injections et transfusions sanguines à risque, les greffes de tissus, ainsi que les actes médicaux qui amènent à couper ou percer la peau dans des conditions non stériles ;
- Les piqûres d'aiguilles accidentelles, notamment chez les professionnels de santé ;
- Avoir des emplois particuliers : travailler dans un endroit où on est régulièrement exposés au sang ou autres sécrétions contaminantes (professionnels de santé, pompiers, policiers, gardiens de prison...) ⁸⁶.

Outre ces comportements, le risque d'être infecté est accru pour les personnes appartenant aux groupes suivants :

- Personnes habitants ou originaires d'un pays où l'infection est très répandue
- Enfants nés de mère séropositive n'ayant pas été traitée
- Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ⁸⁷
- Personnes transgenres
- Professionnels du sexe
- Prisonniers
- Consommateurs de drogues ⁸⁸
- Personne ayant des partenaires sexuels multiples
- Personnes ayant un partenaire sexuel à haut risque

4. Aspects épidémiologiques :

Selon les connaissances actuelles, la propagation du VIH a commencé au début du 20e siècle^{89 90}. La transmission zoonotique du SIV du chimpanzé à partir des chimpanzés (*Pan troglodytes troglodytes*) s'est produite pour le groupe M et le groupe O du VIH-1 vers 1920 et pour le groupe N du VIH-1 vers 1960⁹¹⁹² en Afrique centrale occidentale. Le VIH-2 a été transmis zoonotiquement du singe vert mangabey (*Cercocebus atys*) à l'homme en Afrique de l'Ouest vers 1940⁹³. Les analyses génétiques moléculaires suggèrent que le VIH-1 a été exporté vers Haïti probablement en 1966 et est arrivé en Amérique du nord environ 2 ans plus tard^{89 94}. Depuis le milieu des années 80, les différents sous-types de VIH-1 M se sont propagés, conduisant à une pandémie mondiale. Contrairement au VIH-1, le VIH-2 est resté initialement limité à l'Afrique de l'Ouest en raison de sa faible infectiosité. Après que le VIH-2 a été exporté vers le Portugal et la France probablement au milieu des années 1960, la propagation du VIH-2 avec une faible prévalence en particulier en Europe, en Amérique du Sud et en Asie est documentée.

4.1. Situation mondiale en bref :

Depuis le début de l'épidémie, près de 74,9 millions d'individus ont été infectées par le VIH et 32 millions de personnes sont décédées suites aux maladies liées au SIDA. En 2018, environ 37,9 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde¹⁶.

Malgré l'ampleur de l'épidémie, l'incidence du VIH a commencé à baisser au niveau mondial. Au cours de la dernière décennie, le nombre de nouvelles infections à VIH a diminué de 37%, passant de 2,7 millions en 2008⁹⁵ à 1,7 millions en 2018¹⁶. Cela s'est accompagné d'une réduction du nombre mondial de décès annuels dus au SIDA, qui est passé d'un pic de 1,7 millions en 2004 à 770 000 en 2018, soit une réduction de 55% (**Figure 6**)⁹⁶. Dans l'ensemble, cela a entraîné une augmentation du nombre de personnes vivant avec le VIH malgré la baisse concomitante de l'incidence du VIH (**Figure 7**).

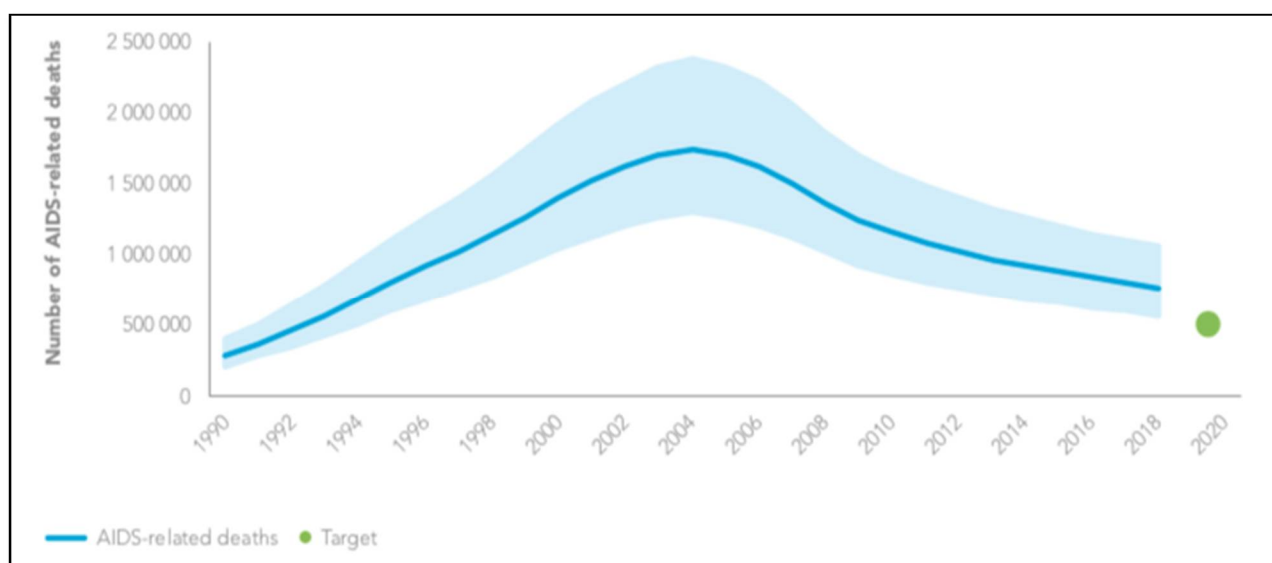


Figure 6 : Nombre de décès liés au SIDA dans le monde de 1990 à 2018 et objectif 2020⁹⁶

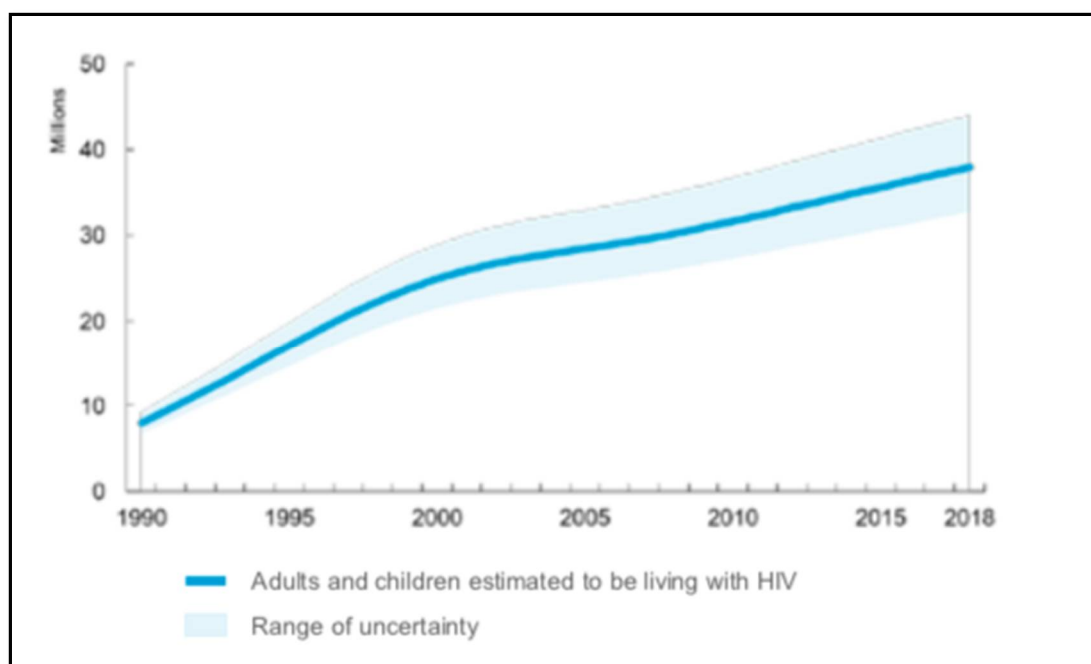


Figure 7 : Nombre d'adultes et enfants vivants avec le VIH de 1990 à 2018⁹⁶

Cependant, ces chiffres varient considérablement selon la région géographique (**Tableau 3**). L'Afrique subsaharienne reste la région la plus touchée par l'épidémie, représentant environ 68% de toutes les personnes vivant avec le VIH et 61% de toutes les nouvelles infections⁹⁶. La transmission hétérosexuelle est la principale voie d'infection dans cette région, et le travail du sexe et la violence sexuelle contribuent de manière significative à la propagation de la maladie.

Alors qu'un nombre croissant de personnes séropositives en Afrique subsaharienne ont accès au traitement du VIH, aux préservatifs et à d'autres interventions réduisant le risque de transmission du VIH, l'incidence du VIH a chuté de façon spectaculaire, avec une réduction estimée à 57% depuis 2008⁹⁷⁹⁶. Les défis qui restent à relever comprennent un taux très élevé de co-infection tuberculose/VIH, un manque de ressources et un faible engagement politique.

Région	Personnes vivant avec le VIH en 2018	Nouvelles infections à VIH 2018			Décès liés au sida en 2018	Personnes accédant au traitement en 2018
		Total	Âgées de 15 ans et plus	Âgées de 0 à 14 ans		
Afrique de l'Est et du Sud	20.6 millions [18.2 millions–23.2 millions]	800 000 [620 000–1.0 million]	710 000 [550 000–940 000]	84 000 [57 000–140 000]	310 000 [230 000–400 000]	13.8 millions [12.1 millions–14.3 millions]
Asie et Pacifique	5.9 millions [5.1 millions–7.1 millions]	310 000 [270 000–380 000]	300 000 [260 000–360 000]	12 000 [9800–18 000]	200 000 [160 000–290 000]	3.2 millions [2.8 millions–3.3 millions]
Afrique de l'Ouest et du Centre	5.0 millions [4.0 millions–6.3 millions]	280 000 [180 000–420 000]	220 000 [140 000–340 000]	58 000 [36 000–87 000]	160 000 [110 000–230 000]	2.6 millions [2.2 millions–2.7 millions]
Amérique latine	1.9 millions [1.6 millions–2.4 millions]	100 000 [79 000–130 000]	100 000 [77 000–130 000]	3100 [2100–4600]	35 000 [25 000–46 000]	1.2 millions [1.1 millions–1.3 millions]
Caraïbes	340 000 [290 000–390 000]	16 000 [11 000–24 000]	15 000 [10 000–22 000]	1100 [660–1500]	6700 [5100–9100]	187 000 [164 000–194 000]
Moyen-Orient et Afrique du Nord	240 000 [160 000–390 000]	20 000 [8500–40 000]	18 000 [7700–37 000]	1500 [710–2 800]	8400 [4800–14 000]	78 800 [69 400–82 000]
Europe de l'Est et Asie centrale	1.7 millions [1.5 millions–1.9 millions]	150 000 [140 000–160 000]	150 000 [130 000–160 000]	—*	38 000 [28 000–48 000]	648 000 [571 000–674 000]
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	2.2 millions [1.9 millions–2.4 millions]	68 000 [58 000–77 000]	68 000 [58 000–77 000]	—*	13 000 [9400–16 000]	1.7 millions [1.5 millions–1.8 millions]
Totaux globaux	37.9 millions [32.7 millions–44.0 millions]	1.7 millions [1.4 millions–2.3 millions]	1.6 millions [1.2 millions–2.1 millions]	160 000 [110 000–260 000]	770 000 [570 000–1.1 millions]	23.3 millions [20.5 millions–24.3 millions]

* Aucune estimation n'a été publiée concernant les enfants et ce, en raison du faible nombre de cas.

Tableau 3 : Nombre de personnes vivant avec le VIH par région¹⁶

4.2. Situation au Maroc :

Grâce aux efforts conjoints de la société civile, des organisations internationales et d'un engagement politique renforcé, le Maroc a pu avoir un des résultats les plus remarquables en terme d'incidence au sein de la région MENA (Moyen-Orient et Afrique du Nord), avec un nombre de 900 nouvelles infections à VIH en 2018 ⁹⁶, soit une réduction de 25% depuis 2010 (**Figure 8 et 9**). Le nombre de décès liés au SIDA a également diminué de 40% depuis 2010 avec 350 décès enregistrés en 2018 (**Figure 10**) ⁹⁸.

Au Maroc, 21 000 personnes (17 000 – 28 000) vivaient avec le VIH en 2018, dont 65% avaient accès à un traitement antirétroviral ⁹⁹. Parmi les femmes enceintes vivant avec le VIH, 61% avaient accès à un traitement ou à une prophylaxie pour prévenir la transmission du VIH à leurs enfants. On estime que moins de 100 enfants ont été nouvellement infectés par le VIH par une transmission mère-enfant ⁹⁹. Il est à noter que 65% des cas sont concentrés dans seulement 3 régions : Souss-Massa, Marrakech-Safi et Casablanca-Settat.

Parmi les 900 individus nouvellement infectés, 67% appartiennent à des populations clés qui sont ⁹⁹ :

- Les travailleurs du sexe, avec une prévalence du VIH de 1,3%
- Les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes, avec une prévalence de 5,9%
- Les consommateurs de drogues injectables, avec une prévalence de 7,1%
- Les prisonniers avec une prévalence de 0,3%

Le Maroc a déployé des efforts considérables afin d'atteindre les objectifs 90-90-90 mis en place par l'ONUSIDA. Selon les dernières données, 76% des personnes vivant avec le VIH au Maroc connaissent leur statut sérologique, 86% des personnes vivant avec le VIH et dépistées reçoivent un traitement antirétroviral et 91% des personnes sous TAR ont une charge virale supprimée⁹⁶.

Dans le cadre du plan stratégique national, la riposte au SIDA a connu des progrès considérables, comme le montre l'augmentation continue de la couverture des programmes de prévention et des traitements antirétroviraux pour les populations clés. Un programme de réduction de risques pour les consommateurs de drogues injectables a été mis en place dans certaines villes.

L'accès au dépistage du VIH a considérablement augmenté depuis 2012 avec son intégration dans les centres de santé, une meilleure concentration sur les populations clés et l'introduction des dépistages communautaires. Une approche « tester et traiter » (test and treat) a été adoptée.

Le nouveau plan stratégique national 2017-2021 engage le Maroc à accélérer la riposte au VIH. Il vise à réduire les nouvelles infections parmi les populations clés et vulnérables, à éliminer la transmission mère-enfant du VIH, à réduire les décès liés au SIDA, à lutter contre la discrimination et à renforcer la gouvernance pour une réponse efficace.

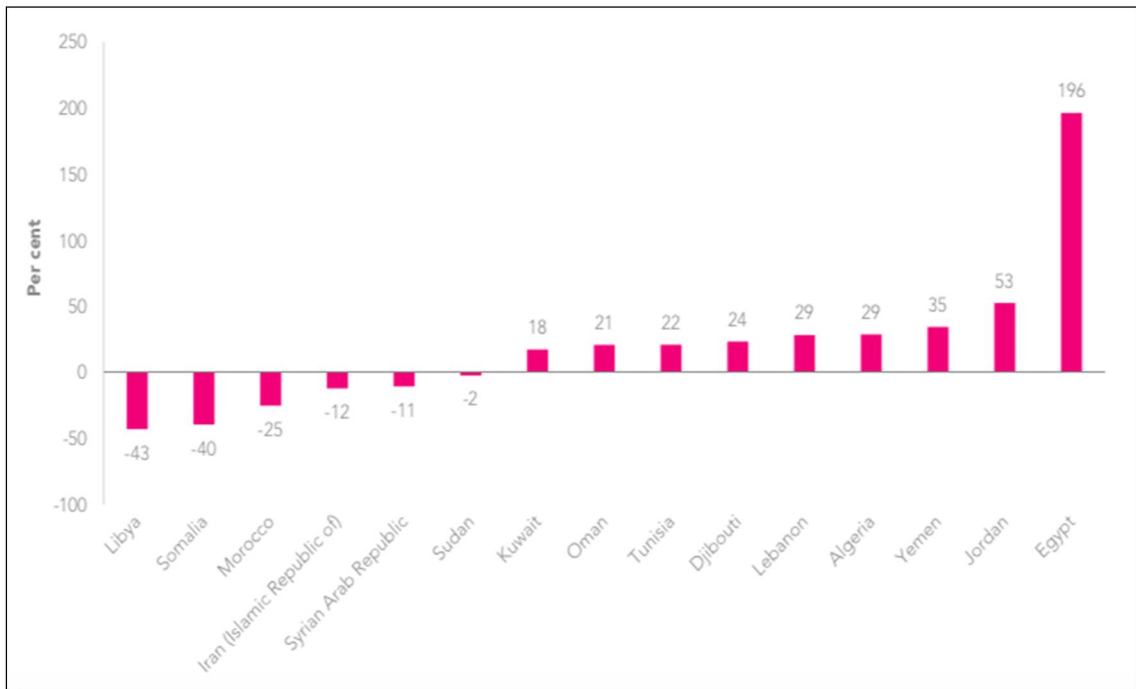


Figure 8 : Variation en pourcentage des nouvelles infections à VIH, par pays au niveau de la région MENA ⁹⁶

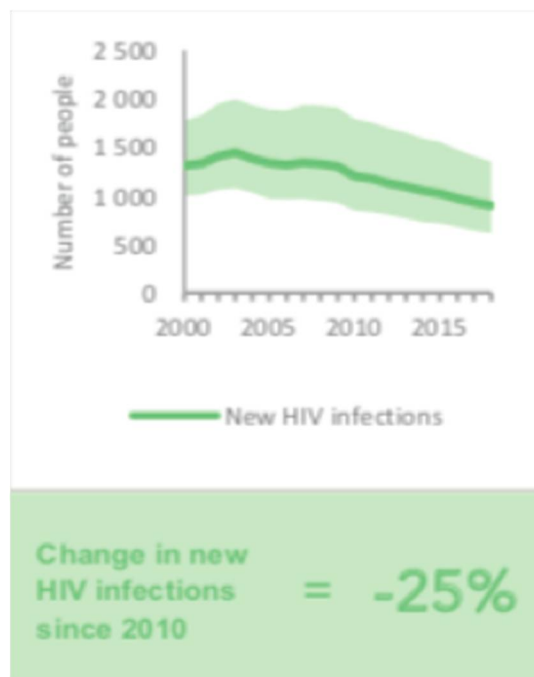


Figure 9 : Evolution du nombre des nouvelles infections à VIH au Maroc depuis 2010 ⁹⁶

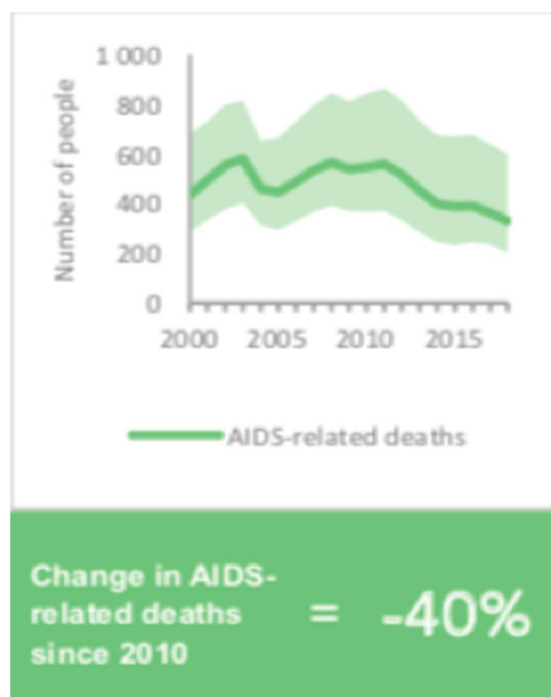


Figure 10 : Evolution du nombre des décès liés au SIDA au Maroc depuis 2010 ⁹⁶



L'avancée la plus significative dans la gestion médicale de l'infection à VIH a été le traitement des patients avec des médicaments antirétroviraux (ARV), qui peuvent supprimer la réplication virale jusqu'à atteindre des niveaux indétectables. La découverte du VIH-1 comme agent causal du SIDA ainsi que la compréhension croissante du cycle de réplication du virus ont été très utiles aux chercheurs qui ont ciblé l'inhibition d'étapes spécifiques de ce processus de réplication (**Figure 11**).

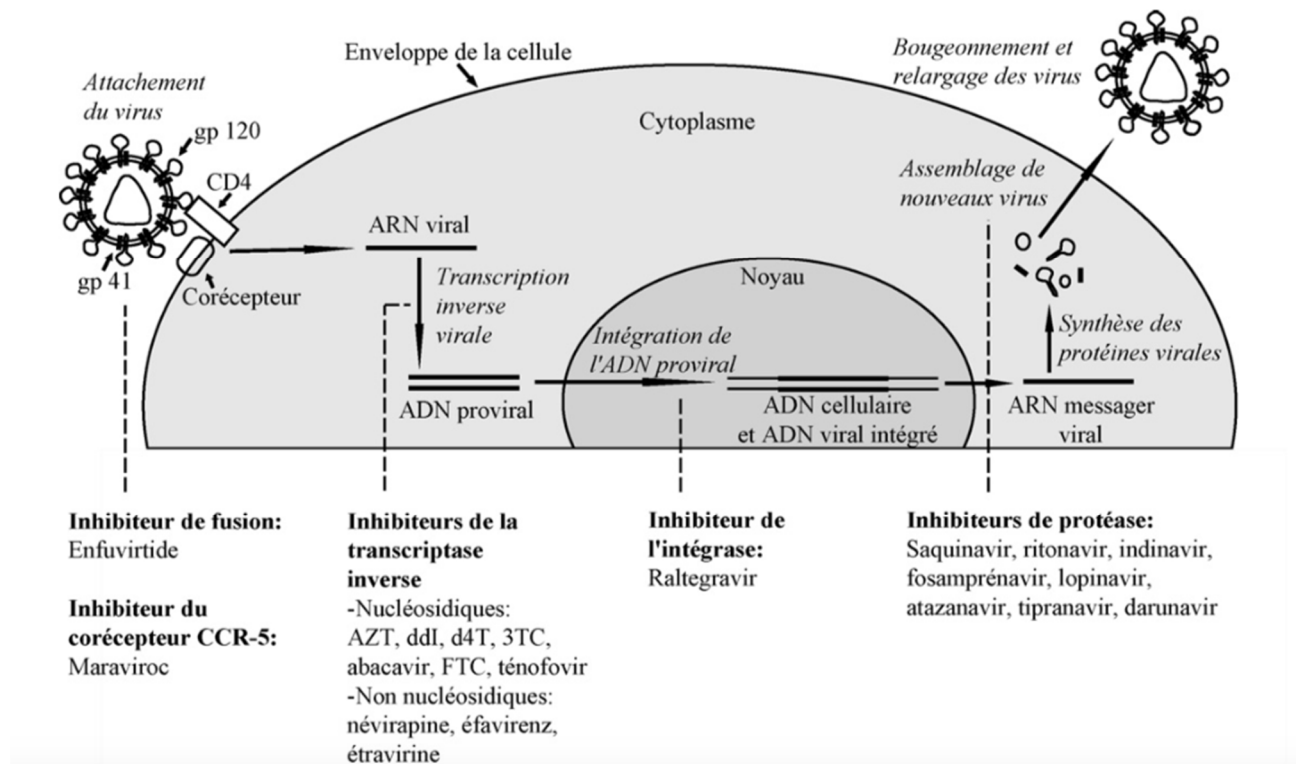


Figure 11 : Antirétroviraux et leurs sites d'action ¹⁰⁰

Les options de traitement pour les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) se sont considérablement améliorées au cours de la dernière décennie. Les traitements actuels sont non seulement efficaces en terme du contrôle de la réplication virale, mais ils sont également associés à un profil d'effets indésirables plus favorable, peuvent souvent être pris une fois par jour et sont de

plus en plus disponibles en association avec des schémas à comprimé unique (Single Tablet Regimens : STR). Grâce à ces nouvelles options thérapeutiques, l'adhésion au TAR s'est améliorée et un plus grand nombre de patients sont en mesure d'atteindre une charge virale (CV) indétectable ¹⁰¹.

Ces médicaments sont répartis en différentes classes en fonction de leur mécanisme moléculaire et leur profil de résistance : les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de la protéase (IP), les inhibiteurs de l'intégrase (II) et les inhibiteurs d'entrée, comprenant deux classes : les antagonistes du co-récepteur CCR5 et les inhibiteurs de fusion.

Les molécules des différentes classes et même au sein d'une même classe peuvent avoir des niveaux d'efficacité différents et des barrières génétiques différentes. La barrière génétique fait référence au nombre de mutations que le VIH doit développer avant d'acquérir une résistance à un médicament particulier ¹⁰². L'efficacité est souvent estimée par le nombre de personnes dans un essai clinique qui atteignent une CV indétectable, bien qu'un critère d'évaluation tel que le nombre de personnes qui ne connaissent pas d'échec virologique ou qui changent de traitement puisse également être utilisé ¹⁰³.

Ils peuvent également provoquer un certain nombre d'effets secondaires, allant de légers (maux de tête et éruptions cutanées) à graves, voire mortels (tels que l'acidose lactique, l'insuffisance rénale et des tendances suicidaires) ¹⁰⁴. Comme les effets secondaires dépendent du mode d'action du médicament, ils ont tendance à être partagés au sein d'une même classe, mais certaines molécules peuvent avoir des profils d'effets secondaires particulièrement bénéfiques ou risqués.

Actuellement, les thérapies de première ligne consistent en une combinaison d'ARV, appelée thérapie antirétrovirale hautement active (HAART : Highly Active Anti-Retroviral Therapy). Ces associations utilisent au moins deux classes différentes d'ARV et sont considérées comme la règle en matière de soins pour les patients atteints du VIH ¹⁰⁵.

Jusqu'à récemment, la pratique acceptée était d'utiliser trois médicaments différents comme base de traitement (deux INTI combinés avec une autre classe de médicaments). Toutefois, des études utilisant des schémas à deux médicaments de deux classes différentes ont montré qu'ils constituaient une alternative efficace pour certains patients ¹⁰⁶. Les avantages de la bithérapie par rapport à la trithérapie sont notamment une diminution potentielle des interactions médicamenteuses et un risque réduit d'événements indésirables tels que l'acidose lactique, l'insuffisance rénale et l'infarctus du myocarde. Compte tenu des nouvelles preuves à l'appui des schémas à deux médicaments, les directives cliniques les plus récentes incluent maintenant une option à deux médicaments de deux classes comme premier choix de traitement pour la plupart des personnes nouvellement diagnostiquées avec le VIH ¹⁰⁷.

Le choix du traitement doit être guidé par plusieurs facteurs, notamment le profil de résistance initial, les comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance rénale, l'hépatite B chronique ou une maladie hépatique avancée. D'autres considérations comprennent l'état de grossesse et le désir de grossesse, les médicaments ou suppléments utilisés (tels que les anti-H2, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les stéroïdes et les statines), les effets indésirables des ARV, la charge virale initiale, la contrainte de la pilule et les préférences de dosage (une fois par jour contre deux fois par jour ; avec ou sans repas) ¹⁰⁷.

Avec une bonne observance, les ARV peuvent supprimer la réplication virale pendant des décennies, ce qui augmente considérablement l'espérance de vie de la personne infectée. Cependant, ces molécules ne sont que virostatiques, ils agissent sur le virus qui se réplique, et non sur le provirus contenu dans les réservoirs cellulaires. Ainsi, l'infection latente des cellules T CD4+ au repos entraîne une persistance à vie du VIH, même chez les patients suivant un traitement efficace^{108 109}. Par conséquent, toute interruption du TAR entraînera une reprise de la réplication du VIH.

Les classes des médicaments, ainsi que leur mode d'action, sont décrites plus en détail ci-dessous :

1. Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse :

Les INTI sont des analogues structurels des nucléosides/ nucléotides cellulaires utilisés par la RT du VIH pour construire l'ADN viral. Leur structure chimique représente des 2', 3'-didésoxynucléotides : ce sont des analogues des bases puriques (adénine et guanine) et pyrimidiques (cytosine et thymine) qui constituent les acides nucléiques, qui sont liés à un résidu osidique sans groupement hydroxy (OH) en 2' et 3'¹¹⁰. Ce sont tous des pro-drogues : après leur absorption, elles doivent être nécessairement bi-phosphorylées (pour les analogues nucléotidiques) ou tri-phosphorylées (pour les analogues nucléosidiques) par les kinases cellulaires, pour devenir pharmacologiquement actives. Lors de la transcription inverse de l'ARN viral, ces inhibiteurs compétitifs des désoxynucléosides triphosphates (dNTP) naturels vont être incorporés dans la chaîne d'ADN en croissance. L'absence de groupement OH en 3' (nécessaires à la fixation d'autres bases) empêche l'ajout du dNTP suivant, ce qui bloque prématurément l'élongation de l'ADN viral et inhibe ainsi la réplication virale¹¹¹.

La Zidovudine, a été le premier médicament à être autorisé pour le traitement de l'infection à VIH après des essais montrant qu'il pouvait réduire la mortalité à court terme chez les personnes atteintes du SIDA ¹¹². Malgré ce succès initial, la Zidovudine est rarement utilisée aujourd'hui en raison de ses effets secondaires ¹¹³, bien qu'elle puisse parfois être prescrite à des patients particuliers dont les options thérapeutiques sont limitées ou à des femmes enceintes. Plusieurs autres INTI ont été développés peu après l'AZT, mais beaucoup de ces médicaments de première génération (comme la Didanosine (ddI) et la Stavudine (d4T)) ne sont plus recommandés en raison de leurs effets indésirables.

Actuellement, les INTI recommandés pour la plupart des PVVIH comprennent un ou plusieurs des produits suivants : Ténofovir alafénamide (TAF), Ténofovir disoproxil fumarate (TDF), Emtricitabine (FTC), Abacavir (ABC) ou Lamivudine (3TC) ¹⁰⁵.

De nombreux effets secondaires des INTI sont liés à l'action inhibitrice qu'ils exercent sur l'ADN polymérase γ mitochondriale, pouvant provoquer une toxicité au niveau de plusieurs organes. Ceci peut se traduire par des dommages hépatiques potentiellement mortels, une myopathie, une cardiotoxicité, une neuropathie périphérique et une lipodystrophie ; un syndrome de redistribution localisée des graisses où la perte de poids se produit sur le visage, les jambes, les bras et les fesses et l'accumulation de graisse se produit autour de l'abdomen, des seins et du cou ¹¹⁴. Les résultats issues de la collaboration D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) ont suggéré que l'Abacavir est associé à un risque accru d'infarctus du myocarde ¹¹⁶, et le Ténofovir a été associé à un risque accru de néphrotoxicité aiguë et chronique ¹¹⁷.

La sélection et le choix des INTI dépendent de la résistance aux médicaments, des co-formulations développées par les fabricants et des comorbidités. Pour les patients atteints d'hépatite B chronique, le TAF, le TDF, le FTC ou la 3TC sont préconisés ¹⁰⁵. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale, il faut limiter les produits contenant du TDF en raison des effets rénaux du médicament. Pour les patients atteints de maladies cardiovasculaires, il faut éviter l'ABC en raison de son association à la survenue d'événements cardiovasculaires ¹⁰⁵.

2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Les INNTI sont un groupe de molécules structurellement et fonctionnellement différentes des INTI, ils inhibent la réplication virale en perturbant le fonctionnement normal de la RT.

La transcriptase inverse est un hétérodimère formé par 2 sous-unités : p51 (stabilisatrice) et p66 (active). Sa structure cristallographique peut être assimilée à une « main droite ouverte », formée par les cinq domaines suivants : doigts, paume, pouce, région de connexion et RNase H (**Figure 12**) ^{110 118}. On retrouve le site actif de polymérisation de l'ADN proviral, dans l'espace situé entre la « paume », le « pouce » et les autres « doigts ». Les INNTI ont un mécanisme non-compétitif et agissent en créant une liaison forte et spécifique avec un site situé à proximité de ce site actif, dans une poche hydrophobe. Le résultat est une perte de la flexibilité de la RT du VIH-1 qui perd sa capacité à synthétiser l'ADN viral. Les VIH-2 ainsi que plus de 60% des VIH-1 groupe O sont naturellement résistants aux INNTI ^{119 120}.

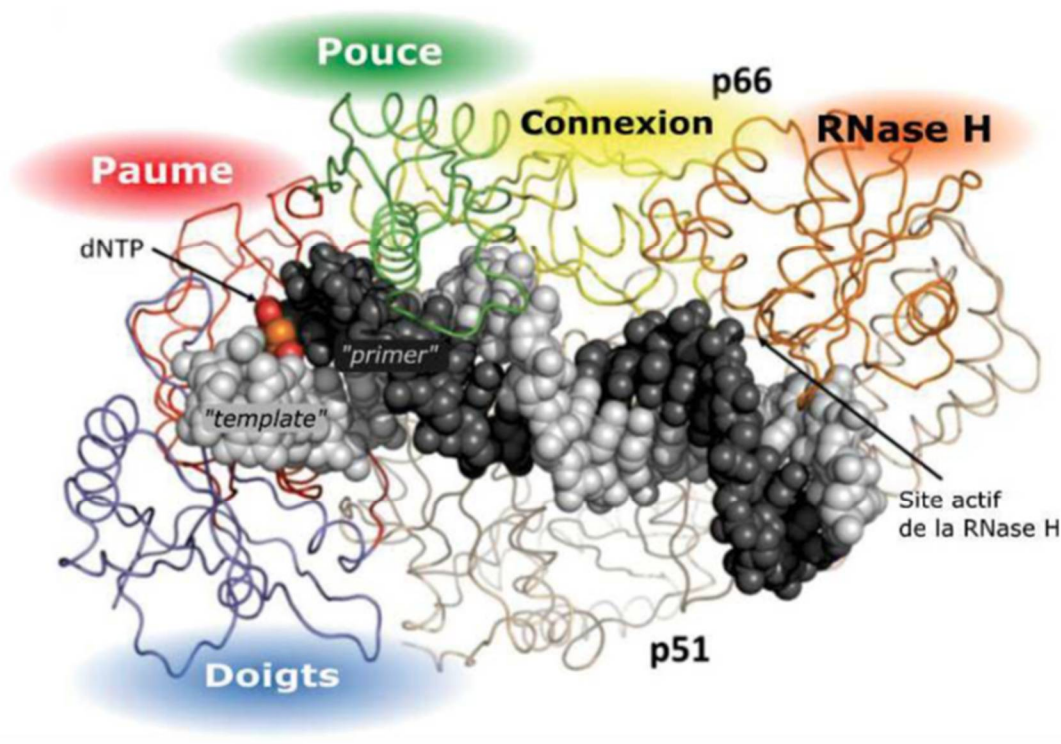


Figure 12 : Structure tridimensionnelle de la RT du VIH-1 ¹¹⁸

Les premiers composés de cette classe ont été découverts grâce à deux processus distincts : par hasard (dérivés HEPT ¹²¹) et à la suite d'un vaste programme de screening pharmacologique (dérivés TIBO ¹²²). Cela a permis la conception et la découverte de plusieurs autres composés qui partageaient un mode d'action similaire. Cependant, malgré la découverte de plus de 50 molécules pouvant être classées comme INNTI ¹²³, seules quelques unes ont été mises sur le marché ¹²⁴.

Les principaux INNTI sont : Efavirenz (EFV) et Névirapine (NVP) (molécules de 1^{ère} génération); Etravirine (ETR), Rilpivirine (RPV) (molécules de 2^{ème} génération). Ceux-ci ne sont efficaces que sur le VIH-1, vu que le VIH-2 présente des différences structurales le rendant naturellement résistants aux INNTI ¹²⁵.

En raison de leur métabolisation hépatique, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec les INNTI, avec des effets inducteurs ou inhibiteurs sur le cytochrome P450 (CYP450). Une réaction indésirable commune au sein de cette classe est l'éruption cutanée. Celle-ci peut être traitée chez la plupart des individus, mais chez les patients présentant des formes sévères ou une réaction de Stevens-Johnson, l'INNTI doit être arrêté ¹⁰⁵. Les INNTI de 1^{ère} génération sont souvent d'effets secondaires tels que des exanthèmes, des troubles neuropsychiatriques (avec EFV) ou des hépatites aiguës exceptionnellement fulminantes (avec NVP).

Les INNTI de seconde génération, comme la RPV, ont un profil d'effets secondaires légèrement meilleur et une barrière génétique plus élevée ¹²⁶, mais aussi des exigences alimentaires légèrement plus complexes (la RPV par exemple doit être prise au cours des repas pour avoir une meilleure absorption ¹²⁷). Une nouvelle formulation injectable à action prolongée de Rilpivirine, associée à un nouvel inhibiteur d'intégrase injectable, le Cabotegravir, est en cours d'examen par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement et la prévention du VIH ¹²⁸.

La Doravirine (DOR) est le nouveau INNTI, récemment approuvé par la FDA ¹²⁴. Elle est disponible en monothérapie (Pifeltro®) ou en association avec la TDF et la 3TC (Delstrigo®). La Doravirine offre une option de traitement pour les PVVIH qui peuvent présenter une résistance aux autres INNTI. Parmi ses autres avantages, on peut citer: la prise avec ou sans nourriture, moins d'effets indésirables neuropsychiatriques, moins d'interactions médicamenteuses, et elle peut être utilisée chez les patients dont la charge virale avant le traitement est élevée ^{129 130}.

3. Inhibiteurs de la protéase :

Les IP ont été découverts en 1990 à travers un processus de « drug design » ou conception de médicaments ¹³¹. Ils interviennent tardivement dans le cycle de réplication et ont pour cible principale la protéase virale, enzyme indispensable à la maturation et la production de virus infectieux ¹³².

Les IP contiennent un motif qui mime la zone de la protéine virale que la protéase doit normalement cliver. Cependant, comme le médicament lui-même ne peut être clivé, il se lie à la protéase et l'inhibe, empêchant ainsi la maturation du virus nouvellement produit ¹³³. Récemment, il a été suggéré qu'en plus d'empêcher la maturation, les IP affectent également l'entrée du virus, la transcription inverse et les événements post-transcriptionnels, bien que les mécanismes à l'origine de ces activités ne soient pas encore totalement élucidés ¹³⁴.

Etant métabolisés par les enzymes du cytochrome P450, les IP peuvent à la fois avoir des effets inducteurs et inhibiteurs. Le puissant effet inhibiteur du Ritonavir (RTV) a été utilisé pour inhiber le métabolisme de l'IP qui lui est associé, dans le but d'améliorer la biodisponibilité de ce dernier ¹³⁵. Ainsi, une molécule à faible dose appelée « booster » est systématiquement utilisée pour renforcer pharmacologiquement les IP. Pour la même indication, une molécule nouvelle sans activité antirétrovirale et ayant un effet inhibiteur plus sélectif que RTV a été développée et testée : le Cobicistat ¹³⁶. Elle a été approuvée, en association avec Atazanavir (ATV) (Evotaz®) ou Darunavir (DRV) (Rezolsta®), et aussi sous forme générique associée à l'ATV dans les pays du Sud ¹³⁷. Ces agents boosters augmentent les concentrations plasmatiques des médicaments, ce qui permet de les administrer une fois par jour. Étant donné que la thérapie à base d'IP est co-administrée avec un « booster », le risque d'interactions médicamenteuses est plus élevé, en particulier pour ceux métabolisés par la voie du cytochrome P450 ¹⁰⁵.

Les IP représentent une classe puissante de médicaments ayant une haute barrière génétique ¹⁰⁵. Un traitement par IP peut être envisagé (entre autres) chez des individus ayant des antécédents de mauvaise observance thérapeutique, ou qui ont développé une résistance suite à l'échec d'autres TAR ¹³⁸.

Des effets secondaires légers sont courants chez les patients recevant des IP et comprennent des symptômes non spécifiques tels que des nausées et diarrhées. Des effets secondaires plus graves comprennent l'hyperglycémie et la lipodystrophie (plus fréquente pour les IP par rapport aux INTI ¹³⁹). Les molécules récentes, tels que le Darunavir, ont été associées à des effets secondaires moins sévères ¹⁴⁰.

4. Inhibiteurs de l'intégrase :

Les inhibiteurs d'intégrase représentent une des classes les plus récentes d'ARV, ils ont été introduits sur le marché pour la première fois en 2007¹²⁴.

C'est une classe majeure dans l'arsenal thérapeutique, possédant des molécules puissantes, ayant la capacité de réduire rapidement la charge virale, ce qui représente un facteur essentiel pour diminuer le risque de transmission virale, en plus d'avoir un bon profil de tolérance (aucune toxicité métabolique et osseuse)¹⁰⁷.

Les II agissent au niveau de la phase précoce du cycle de réplication, en inhibant l'intégration de l'ADN viral dans le chromosome de la cellule hôte¹⁴¹.

Cette intégration se déroule selon 2 étapes importantes :

(1) « **3' processing** », clivage d'un dinucléotide au niveau des extrémités 3'-LTR de l'ADN viral qui permet de générer l'extrémité réactive terminale CpA 3'-OH ;

(2) « **transfert de brin** », transfert de l'ADN viral par liaison du groupement phosphate en 5' du chromosome de la cellule hôte au groupement terminal 3'-OH de l'ADN viral¹⁴². Les II empêchent cette liaison, en se fixant au site actif de l'intégrase.

Parmi les molécules de la classe, Raltegravir (RAL) possède le moins d'interactions médicamenteuses vu qu'elle n'est pas métabolisée par le CYP450. Son principal inconvénient réside dans sa prise bi-quotidienne.

Dolutegravir (DTG) (2^{ème} génération) est plus puissant et possède une barrière génétique plus élevée par rapport aux molécules de 1^{ère} génération, ce qui permet son administration de façon uni-quotidienne (50 mg). Il s'est également avéré efficace lorsqu'il est utilisé comme thérapie de sauvetage, même chez les patients dont le RAL avait échoué auparavant ¹⁴³. Aussi, une nanoformulation injectable ayant une action prolongée, composée par un analogue du DTG (Cabotegravir) en combinaison avec le RPV est en cours de développement clinique ^{128 144}. Le but étant de proposer une injection intramusculaire unique toutes les 4 semaines pour faciliter l'observance chez certains patients et d'étendre les options de TAR ou de prophylaxie de pré-exposition. Les résultats de ces études ont révélé une bonne réponse virologique, et les participants à l'étude ont préféré les options injectables aux ARV oraux ^{144 145}.

Les II sont considérés comme la classe préférée à utiliser en combinaison avec les INTI pour la plupart des patients qui commencent un traitement contre le VIH-1. Elle offre également une option de simplification du traitement chez certains patients présentant une suppression virologique ¹⁰⁷.

Le profil des effets secondaires des II est avantageux, probablement en raison de l'absence d'un équivalent cellulaire de l'intégrase. Cependant, ils peuvent toujours provoquer des nausées, des maux de tête et des diarrhées. L'utilisation du DTG a en outre été associée à des troubles du sommeil ¹⁴⁶.

Des données plus récentes ont montré que les II peuvent être associés à une prise de poids plus importante par rapport aux autres classes d'ARV ; en particulier avec le DTG ¹⁴⁷. Celle-ci est généralisée contrairement aux changements observés avec les IP. Les principales interactions médicamenteuses des II comprennent les interactions avec des agents polyvalents contenant des

cations (tels que les antiacides contenant de l'aluminium et les suppléments oraux contenant du fer ou du calcium)¹⁰⁷. Ces agents réduisent la dose thérapeutique de l'II en raison de voies métaboliques similaires. La séparation des doses ou l'administration avec des aliments peut permettre de résoudre ces problèmes¹⁰⁷.

5. Inhibiteurs d'entrée :

L'entrée du VIH-1 met en jeu plusieurs protéines hôtes pour un ensemble d'événements complexes menant à la fusion des membranes et à la libération du contenu du virus dans le cytoplasme. Les inhibiteurs d'entrée du VIH-1 peuvent être subdivisés en deux classes distinctes en fonction de leur mode d'action et leur cible.

5.1. Inhibiteurs de fusion :

L'Enfuvirtide (ENF) (Fuzéon[®]) est une molécule polypeptidique qui se lie à la gp41 de l'enveloppe virale et bloque la fusion du virus avec la membrane cellulaire¹⁴⁸.

Sa structure chimique fait qu'il n'est pas biodisponible par voie orale. Il doit plutôt être administré par injection sous-cutanée deux fois par jour, il n'est donc pas couramment utilisé¹³³. La nécessité d'une injection est associée à des effets secondaires, notamment des réactions localisées au point d'injection¹⁴⁹. Bien que l'ENF puisse encore être une option pour les patients pour lesquels il reste peu de médicaments, ses effets secondaires et sa faible barrière génétique limitent son utilité clinique^{149 150}.

5.2. Antagonistes du CCR5 :

Après avoir interagi avec le récepteur CD4, la gp120 virale subit un changement de conformation lui permettant de se lier avec un des co-récepteurs CCR-5 ou CXCR-4 présent à la surface des lymphocytes. Cette étape est nécessaire pour l'entrée du virus dans la cellule. Le Maraviroc (MVC) (Celsentri[®]), premier antagoniste du CCR-5 à avoir l'AMM, se lie au co-récepteur CCR5, empêchant ainsi son interaction avec la protéine virale gp120 ⁷². Les virus qui utilisent le récepteur CCR-5 (tropisme R5) prédominent à la phase initiale de l'infection. Les virus à tropisme CXCR-4 émergent plus tardivement.

Le MVC est efficace par voie orale chez les patients en situation d'échec ¹⁵¹. Sa prescription est exclusivement réservée aux virus de tropisme R5, ce dernier étant déterminé par un test phénotypique ou par des algorithmes basés sur le séquençage de l'enveloppe virale. La toxicité la plus sérieuse est hépatique. La posologie du MVC doit être adaptée aux molécules associées en raison de nombreuses interactions via le CYP450.

En raison de leur coût et de leur schéma posologique peu pratique, les inhibiteurs d'entrée sont généralement utilisés comme "thérapies de sauvetage" pour les patients présentant des niveaux élevés de mutations avec résistances accumulées ¹⁵².



***Résistance
aux antirétroviraux***

1. Aspect virologique de la résistance aux ARV :

1.1. Principes de la résistance :

Malgré le succès de la thérapie combinée à prolonger la survie des personnes infectées par le VIH, une résistance à une ou plusieurs molécules peut se développer^{41 153}. On peut définir la résistance comme la capacité du virus à se répliquer en présence d'un traitement antirétroviral à des concentrations qui inhibent la réplication d'un virus sauvage sensible. Pour le VIH, cela est principalement due à la variabilité génétique intra-individuelle du VIH qui peut s'expliquer par : le taux élevé de réplication virale (jusqu'à 10^{10} virus/jour, chez un individu non traité), le taux élevé de mutations (environ 1 mutation nucléotidique pour chaque cycle viral) ; ainsi que par des recombinaisons fréquentes^{34 154 155 156}. Les mutations sont générées par la RT qui est dépourvue d'activité correctrice exonucléasique 3'-5'¹⁵⁷.

Par conséquent, la survenue des mutations est aléatoire et la plupart du temps, ces mutations sont néfastes pour le virus. Néanmoins, certaines d'entre elles sont viables et vont générer des variants minoritaires : les « quasi-espèces » (~ 10% de la population virale totale). Parmi ces derniers, on peut retrouver des virus résistants aux ARV, et possédant une ou plusieurs mutations au niveau du gène *pol*, codant généralement pour les cibles thérapeutiques principales de la PR, la région polymérase de la RT, et de l'intégrase. On peut aussi retrouver des mutations dans les domaines C-terminaux de la RT qui augmenteraient la résistance des souches ayant déjà des mutations aux INTI et à certains INNTI^{158 159 160 161}.

La résistance du VIH aux ARV est par conséquent un mécanisme évolutif naturel, permettant au VIH d'échapper non seulement au système immunitaire mais aussi à la pression antirétrovirale ¹⁵³. En présence du TAR, les mutations de résistance confèrent un avantage répliatif assez important aux variants minoritaires. Ces derniers étant moins inhibés par le TAR, ils vont pouvoir se multiplier jusqu'à devenir à leur tour majoritaires, surtout dans les cas les plus courants où la souche sauvage est sensible (**Figure 13**). En l'absence de TAR, la souche sauvage qui est généralement bien adaptée à l'environnement naturel de son hôte se répliquera davantage, par rapport aux variants minoritaires ayant une capacité répliatique (*fitness* en anglais) moindre. Par conséquent, la souche sauvage va être prédominante chez l'individu non traité. Néanmoins, les souches résistantes peuvent persister en tant que génomes archivés dans des cellules infectées de façon latente, et peuvent rapidement émerger une fois qu'un traitement médicamenteux est réintroduit ¹⁶². Comme le TAR est un traitement à vie, l'émergence d'un certain degré de résistance aux ARV est attendue chez les patients sous traitement (même avec un traitement approprié et un niveau optimal d'observance).

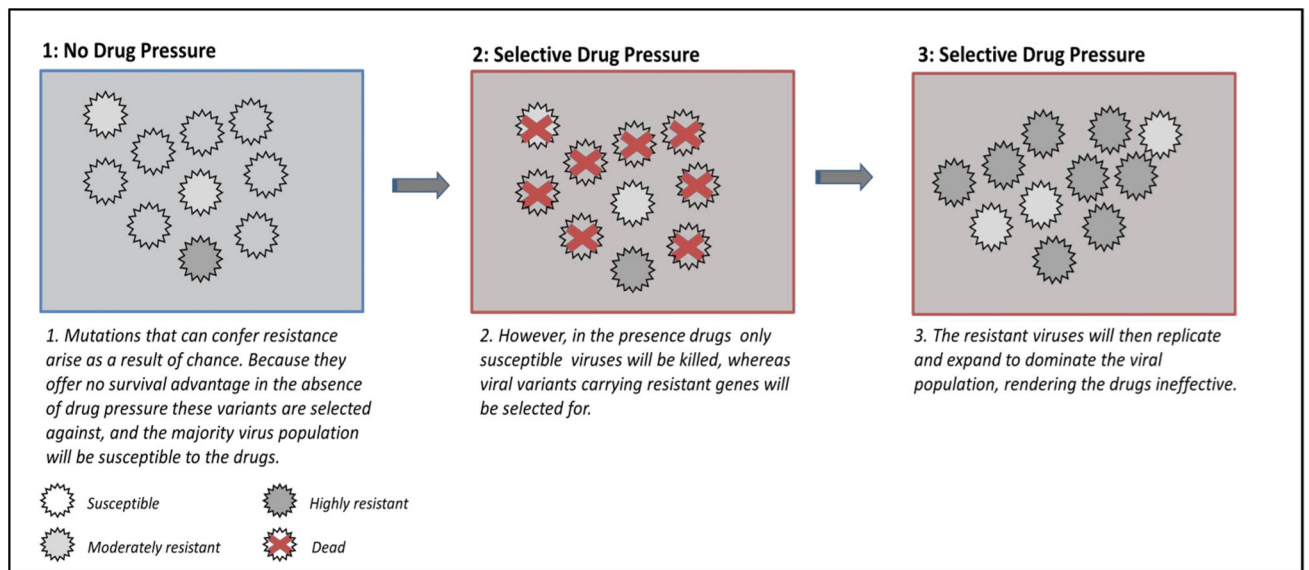


Figure 13 : Sélection de la résistance

En pratique, il existe différentes catégories de résistance :

La **résistance acquise** (ADR, *acquired drug resistance*) survient lorsque des mutations de résistance émergent chez des individus recevant un TAR

La **résistance transmise** (TDR, *transmitted drug resistance*) survient chez des individus n'ayant jamais été exposé au TAR, qui s'infectent par un virus portant des mutations de résistance.

La **résistance pré-thérapeutique** (PDR, *pre-treatment drug resistance*) concerne les individus commençant un TAR et pouvant avoir des résistances préalables soit transmises, soit acquises au cours d'une exposition antérieure aux ARV (prévention de la transmission de la mère à l'enfant, prophylaxie pré-exposition (PrEP) ou post-exposition (PEP), ou TAR antérieur).

Plus rarement, on retrouve une **résistance naturelle** survenant chez des virus n'ayant jamais subi de pression thérapeutique, comme pour le VIH-2 et plus de 60% des VIH-1 O qui sont naturellement résistants aux INNTI^{125 120}.

La plupart des mutations qui confèrent une résistance sont causées par les substitutions d'une seule base (nucléotide), mais les insertions et les duplications peuvent également conduire à une résistance ¹⁶³. Comme il existe de nombreuses combinaisons de nucléotides qui peuvent coder pour le même acide aminé, un changement de base donné ne modifie pas nécessairement l'acide aminé. Par exemple, l'acide aminé arginine est codé à la fois par le codon "AGU" et "AGC". Un changement en troisième position de "U" à "C" n'entraînerait pas de modification des acides aminés. De telles modifications des nucléotides sont appelées mutations silencieuses.

En terme de résistance aux TAR, toutes les mutations sont décrites selon le même système standardisé, qui nécessite la numérotation des résidus d'acides aminés dans les différents gènes du VIH. Le numéro du résidu sera précédé d'une lettre indiquant l'acide aminé de la séquence de type sauvage (*Wild type* : WT), et suivi d'une lettre indiquant l'acide aminé identifié dans la séquence étudiée (**Figure 14**). Si l'acide aminé de la séquence étudiée est différent de celui de la séquence de référence, on considère qu'il y a une mutation. Il est courant d'utiliser comme référence la séquence d'une souche de laboratoire de sous-type B (HXB2 ou NL43) ou une séquence consensus de sous-type B rassemblant les résidus d'acides aminés les plus courants à différentes positions, car il n'existe pas de séquence WT clairement définie du VIH en raison de la grande variabilité génétique du virus ¹⁶⁴.

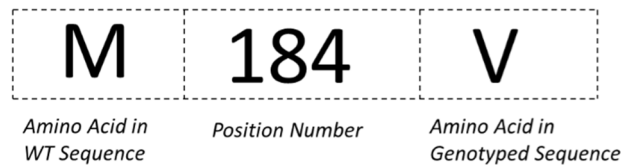


Figure 14 : Illustration des données génotypiques du VIH

M : Abréviation de l'acide aminé sauvage

184 : Position de l'acide aminé sur la protéine ciblée

V : Abréviation de l'acide aminé muté

1.2. Déterminants de la résistance :

Plusieurs facteurs contribuent à la sélection de la résistance. Ceux-ci peuvent être répartis en 4 catégories: **(1) TAR, (2) virus, (3) patient (hôte) et (4) environnement.** Bien qu'un seul facteur soit parfois suffisant, la sélection des mutations de résistance peut également être multifactorielle.

(1) Facteurs liés au TAR : La capacité de sélection de souches résistantes en présence d'une faible virémie varie d'une molécule antirétrovirale à une autre. On parle de barrière génétique. En pratique, celle-ci dépend de nombreuses conditions :

- Type et nombre (transition < transversion) de modifications nucléotidiques nécessaires pour avoir une mutation de résistance
- Effet de la mutation sur le degré de sensibilité à l'ARV
- Effet de la mutation sur le pouvoir de réplication virale.

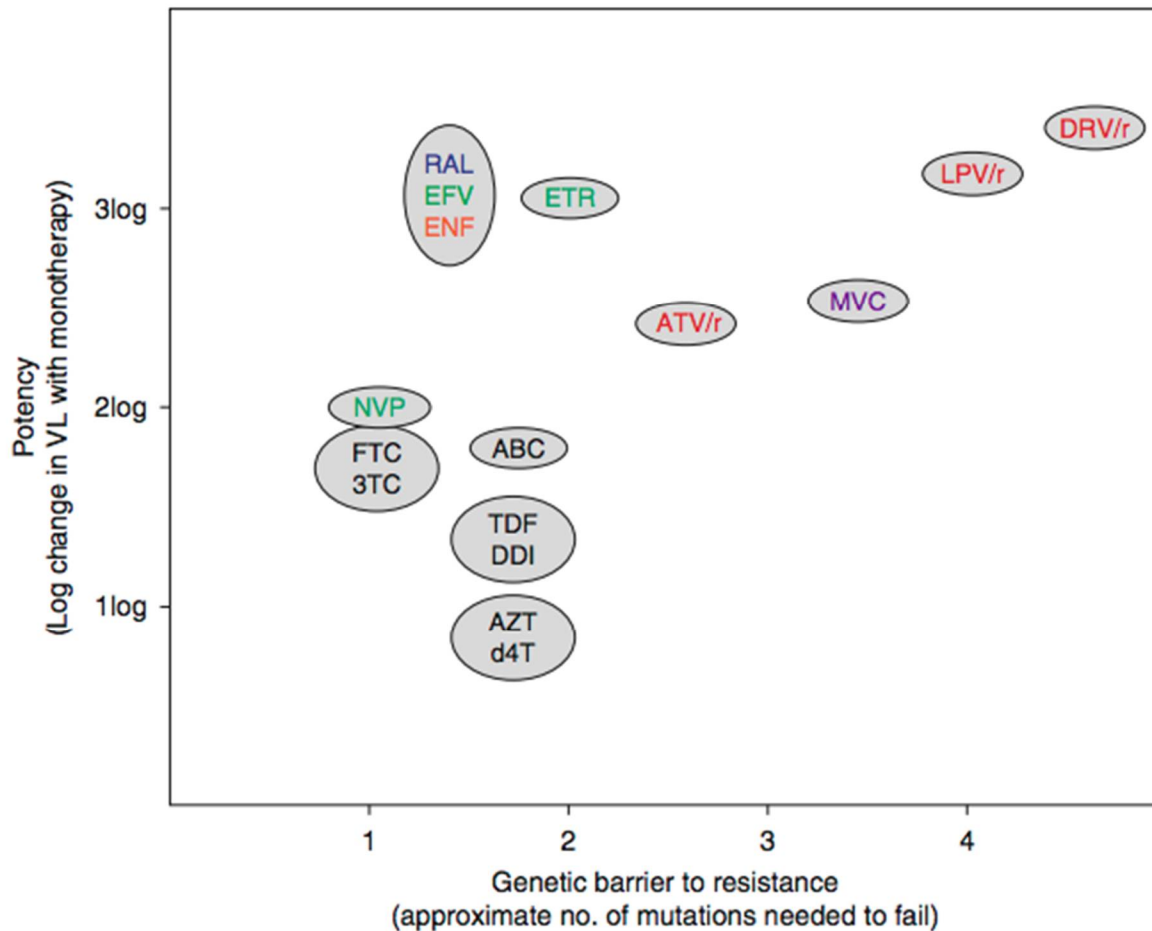


Figure 15 : Schéma de la barrière génétique et de la puissance de certains ARV

La barrière génétique et la puissance (activité antivirale) d'un ARV déterminent en grande partie la susceptibilité de cet ARV à développer la résistance. Ce schéma illustre les barrières génétiques relatives et la puissance des ARV couramment utilisés. Les INTI sont représentés en **noir**, les INNTI sont représentés en **vert**, les IP en **rouge**, les II en **bleu**, le Maraviroc est **violet** et l'Enfuvirtide est **orange**. VL = Viral load (charge virale) ¹⁵³.

En outre, l'administration de schémas thérapeutiques sous-optimaux (donner un nombre insuffisant d'ARV par exemple) accroît le risque d'apparition de résistance. Cela peut être dû aux mauvaises pratiques de prescription ou à des épuisements de stock fréquents dans les pays en voie de développement. En revanche, la prescription de schémas thérapeutiques complexes nécessitant la prise de plusieurs comprimés est associée à une réduction de l'adhérence, ce qui peut favoriser l'apparition de résistance. L'utilisation d'associations d'ARV ayant une dose fixe et une prise journalière unique favorise l'observance et réduit le risque de sélection des mutations de résistance. La prise simultanée de plusieurs médicaments peut aussi aboutir à des interactions médicamenteuses pouvant causer la réduction des concentrations d'ARV jusqu'à des niveaux sous-optimaux. Aussi, une exposition antérieure aux médicaments antirétroviraux peut entraîner une PDR, et conduire plus rapidement à des échecs virologiques et à l'accumulation des mutations de résistance. La prise de certains ARV peut aboutir à la sélection de mutations provoquant également des résistances à des molécules auxquelles les patients n'ont jamais été exposés, on parle alors de résistance croisée.

(2) Facteurs liés au virus: Les mutations de résistance peuvent avoir des caractéristiques et des fréquences différentes en fonction des sous-types viraux. À titre d'exemple, le VIH- 1 C possède une barrière génétique plus faible pour développer la mutation V106M. En effet, seulement un changement nucléotidique est nécessaire pour acquérir la V106M versus 2 pour les VIH-1 B¹⁶⁵. De même, la mutation K65R émerge plus rapidement avec le VIH- 1 C, en présence de d4T/TDF, du fait d'un polymorphisme unique autour de cette position qui est à l'origine d'un mécanisme de « pausing » au cours de la synthèse d'ADN (**Figure 16**)^{166 167}.

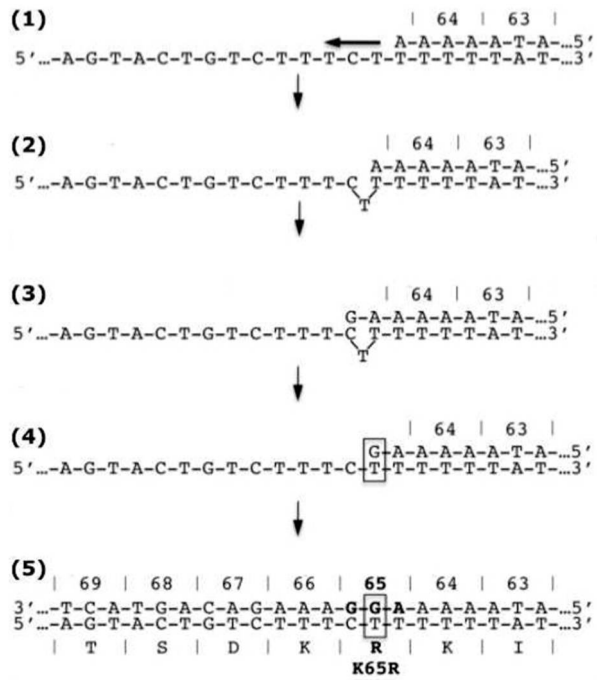


Figure 16 : Description du mécanisme de « pausing » lié au polymorphisme unique du VIH-1 C à l'origine d'une émergence plus rapide de la mutation K65R en présence de TDF et d4T

En outre, des études portant sur environ 1400 séquences de sous-types/CRF différents ont montré que la fréquence de certaines positions de mutations au niveau de la RT (41, 67, 70, 184, 215 et 219) était plus augmentée avec le VIH-1 C et CRF01_AE, par rapport au VIH-1 B ¹⁶⁹. Généralement, ces variations n'influent pas vraiment sur l'efficacité du TAR entre les variants du VIH-1. Cependant, elles justifient la nécessité d'un suivi virologique adéquat afin de détecter de manière précoce les échecs thérapeutiques ¹⁷⁰.

(3 & 4) Facteurs liés à l'hôte (patient) et à l'environnement : la mauvaise observance thérapeutique est un facteur majeur lié à la sélection de résistance vu qu'il aboutit à des concentrations sous-optimales d'ARV. Dans beaucoup de cas, elle peut être causée par le médicament, en raison des effets secondaires et des schémas de prises qui peuvent être contraignants, mais elle peut aussi être causé par un défaut d'adhérence, en cas d'oubli du médicament par le patient : survenue d'une dépression ou d'une autre maladie, changement d'habitude, déplacement hors domicile, consommation d'alcool, manque d'intérêt pour la prise du TAR ou méconnaissance de ses bénéfices.

L'observance est aussi étroitement liée aux conditions programmatiques et à la gestion des programmes de TAR : ruptures de stock fréquentes, longs délais d'attente au sein des structures de soins et de délivrance du traitement, les dépenses directes et indirectes liées au TAR qui restent élevés pour certains, constituent des contraintes majeures à l'observance.

Enfin, un environnement stigmatisant constitue également un obstacle à l'observance, qui doit pouvoir s'appliquer à tous les stades de l'infection, et à toute la population concernée (adultes, femmes enceintes, enfants et adolescents, populations clés, patients ayant des troubles mentaux).

1.3. Fitness virale et capacité répllicative :

Le temps nécessaire pour que la résistance se développe et soit sélectionnée dépend à la fois de la prévalence d'une mutation, de la quantité de médicaments présents et de l'avantage sélectif conféré par la mutation ¹⁶³. L'avantage sélectif est défini comme les traits d'un organisme qui lui permettent de rester en vie et de se reproduire plus que d'autres organismes dans un environnement donné ¹⁷¹. Il s'agit d'un concept étroitement lié à la "fitness" du virus, qui fait référence à la capacité d'un virus à se répliquer et à se propager dans un environnement donné. Lorsqu'une mutation apparaît, elle est souvent associée à une réduction de la capacité répllicative. Certaines mutations, appelées mutations compensatoires, peuvent cependant améliorer la survie du virus en rétablissant sa capacité de reproduction sans influencer sa sensibilité à un médicament particulier ¹⁷². La fitness virale est souvent estimée en mesurant la capacité de répllication virale (CR)¹⁷³. La CR fait référence au nombre moyen de cellules qui sont infectées par une cellule typique infectée par un virus. En pratique, celle-ci est mesurée en comparant la capacité de répllication d'une population virale donnée par rapport à celle d'une souche de référence de type sauvage. Divers tests qui quantifient la répllication virale de différentes manières peuvent être utilisés à cette fin, tels que les tests d'infectivité spécifique, les tests de culture parallèle et la co-culture compétitive de virus ¹⁷⁴. La CR est exprimée en proportion ou en pourcentage, et elle est calculée en utilisant le niveau de répllication de la souche de référence comme dénominateur ¹⁷⁵. La CR de la souche de référence est donc égale à 1 (ou 100 %). Des valeurs inférieures à 1 (ou 100 %) impliquent une CR altérée de la souche mutante ¹⁷⁵. La définition théorique de la CR inclut implicitement l'effet du système immunitaire humain sur les taux de répllication virale. Cependant, les tests in vitro ne peuvent pas prendre en compte cet effet, et les estimations issues

de ces tests doivent être interprétées en prenant cela en considération ¹⁷³. La CR peut également être représentée à l'aide de ce que l'on appelle un "fitness landscape", qui décrit la fitness du virus comme une fonction mathématique de sa séquence d'acides aminés (**Figure 17**) ¹⁷⁶. L'avantage de l'utilisation d'un "fitness landscape" pour quantifier l'impact des mutations sur un génome est qu'il prend explicitement en considération les interactions entre les mutations. Les interactions entre les mutations où la présence d'une mutation renforce ou supprime l'effet d'une autre, sont appelées interactions épistatiques.

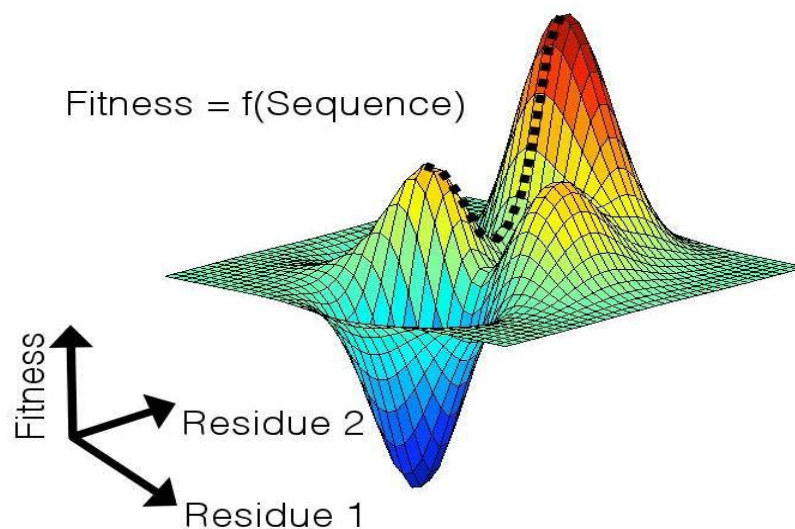


Figure 17 : Illustration du fitness landscape ¹⁷⁶

1.4. Mécanismes de la résistance :

Les résistances émergent de manières différentes en fonction des médicaments pris. Les principaux mécanismes qui peuvent entraîner une résistance à chacune des principales classes de médicaments sont brièvement décrits ci-dessous.

1.4.1. Résistance aux INTI :

La résistance aux INTI se développe principalement par deux mécanismes différents.

(1) Mutations « discriminantes » des INTI :

Les INTI n'entravent pas l'activité de la RT mais s'introduisent en tant que « *terminateurs de chaîne* » durant la polymérisation de l'ADN viral. Le 1^{er} mécanisme de résistance implique des mutations permettant à la RT de différencier les INTI des nucléotides cellulaires utilisés pour construire l'ADN, évitant ainsi leur incorporation dans le brin d'ADN en croissance¹⁵³. Parmi les mutations qui provoquent une résistance par ce mécanisme on retrouve M184V/I, K65R, L74V/I, Y115F et le complexe Q151M^{177 178}.

Dans de nombreuses populations, les plus courantes de ces mutations sont M184V/I, qui sont à elles seules suffisantes pour conférer une résistance élevée à la 3TC et à l'FTC^{179 180} en réduisant jusqu'à 100 fois leur sensibilité¹⁸¹. Par ailleurs, elles peuvent améliorer la sensibilité à d'autres molécules comme AZT/d4T ou TDF¹⁸². La M184VI entraîne aussi une diminution des taux d'insertion des dNTP cellulaires, il en résulte une baisse de la réplication virale, de la CV et par conséquent une réduction de la capacité de transmission^{183 184}. Cette mutation est rarement retrouvée en l'absence de pression médicamenteuse^{185 186} et semble avoir une prévalence augmentée chez les patients sous 3TC+TDF¹⁸⁷.

(2) Mutation des analogues de la thymidine (TAM)

Le deuxième mécanisme de résistance implique une élimination de l'INTI de la chaîne d'ADN par phosphorolyse médiée par l'ATP (adénosine triphosphate) après incorporation. Les mutations de résistance des analogues de la thymidine (TAM : *Thymidine analogue resistance mutations*) confèrent une résistance par ce mécanisme^{110 190}. Elles sont appelées TAM car elles sont principalement sélectionnées par l'AZT et la d4T, qui sont toutes deux des analogues structuraux du nucléotide cellulaire thymidine¹⁹⁰. Les TAM ont tendance à se développer selon deux profils différents : TAM 1 et TAM 2. Les TAM 1 surviennent plus fréquemment que les TAM 2, elles sont moins délétères pour le virus et confèrent une résistance plus importante^{191 192 193}. L'accumulation des TAM est couramment documentée chez les patients en échec virologique et leur nombre augmente avec la durée du traitement¹⁹⁴.

Il convient de noter que les TAM sont rarement retrouvées chez les patients infectés par le VIH-2 qui ont plutôt tendance à développer la M184V et le Q151M^{196 197}.

1.4.2. Résistance aux INNTI :

La résistance aux INNTI se développe assez facilement, et la plupart des mutations relatives à ces médicaments affectent la liaison de l'INNTI à sa cible, la poche hydrophobe de la RT, située à proximité du site de polymérisation de l'ADN¹⁷⁸ (**Figure 18**). Cela peut comprendre des mutations entraînant soit des modifications de la taille de la poche de liaison, soit des modifications physiques de la structure de la poche de liaison qui empêchent l'accès aux médicaments¹¹⁰. Une seule mutation peut suffire à conférer une résistance à plusieurs des INNTI. La mutation L100I confère une résistance à EFV, à la RPV et à la NVP et la

mutation K103N est couramment trouvée chez les personnes qui échouent à l'EFV (50% des patients) et à la NVP (30% des patients). Les INNTI de nouvelle génération tels que l'ETR et la RPV ont une barrière génétique plus élevée que les médicaments plus anciens, bien que la résistance à ces médicaments puisse encore se développer.

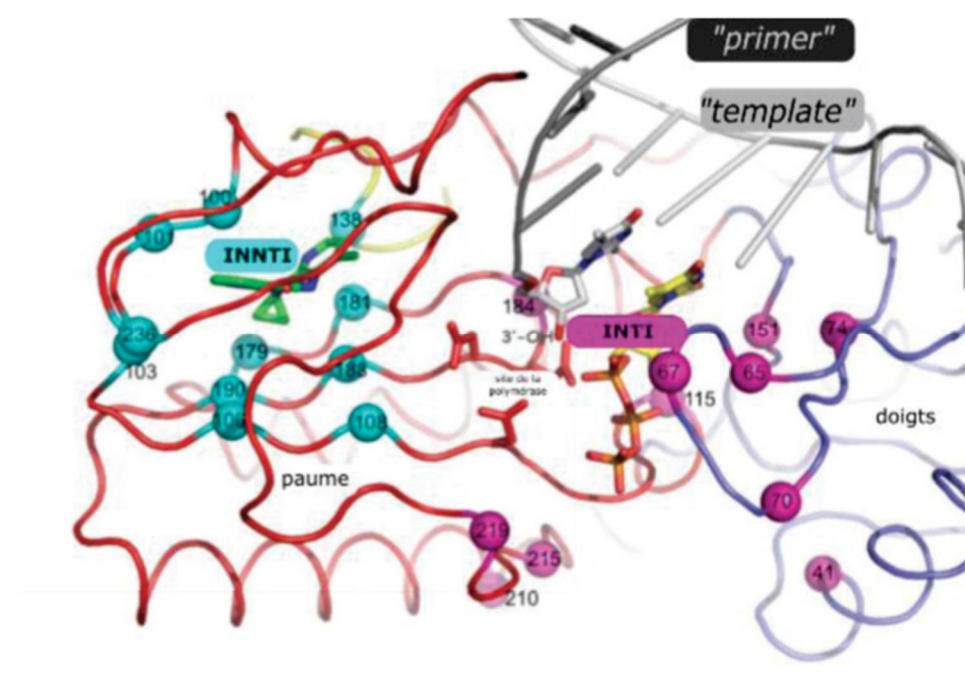


Figure 18 : Mutations de résistance aux INTI et aux INNTI

Les sites de mutation de résistance aux INNTI (bleu ciel) et aux INTI (violet) communément observés.

1.4.3. Résistance aux IP :

Le mécanisme de résistance aux IP implique généralement des mutations situées dans les régions naturellement conservées du site actif de la protéase (mutations majeures) ainsi que des mutations plus à distance (mutations accessoires)¹⁷⁸ (**Figure 19**).

Les molécules de cette classe nécessitent habituellement l'accumulation de plusieurs mutations (au moins 3 pour les IP couramment utilisés) pour avoir une réduction significative de leur affinité de liaison avec leur site actif. Ils ont de ce fait une forte barrière génétique¹⁵³.

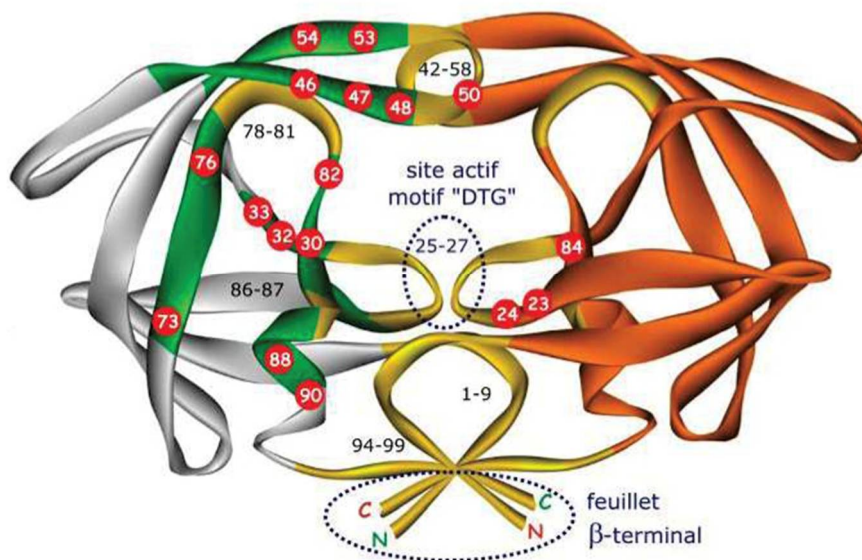


Figure 19 : Structure de la protéase du VIH-1 et sites des mutations associés à une résistance aux IP^{199 110}

➤ Les **mutations majeures** concernent les 13 positions suivantes: D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48VM, I50LV, I54VTALM, L76V, V82AFTSL, I84V, N88DS et L90M et sont habituellement sélectionnées en premier ²⁰⁰. Les mutations majeures dans le gène de la protéase affectent la liaison de la protéase à sa polyprotéine cible, aboutissant à une réduction de la capacité de réplication virale. La majorité de ces mutations engendrent des résistances croisées avec des molécules de classes différentes, d'autant plus importante que le nombre de mutations est augmenté.

➤ Les **mutations accessoires** ou mineures sont très courantes. Elles peuvent améliorer la *fitness* virale et renforcer la résistance. Mais en l'absence des mutations majeures, elles ont peu d'effets sur les résultats du traitement. Elles comprennent des mutations dans le site de clivage de la polyprotéine gag, augmentant la capacité de liaison de la protéase à ce substrat et entraînant une production virale plus efficace ²⁰¹.

1.4.4. Résistance aux II :

Quatre positions principales de mutations majeures aux II de 1^{ère} génération (Raltégravir et Elvitégravir (EVG)), situées à proximité du site actif de l'intégrase, ont été décrites : **E92**, **G140**, **Q148** et **N155 (Figure 20)** ^{110 178}. Située légèrement en dehors du site actif, la position **Y143** interagit aussi avec RAL.

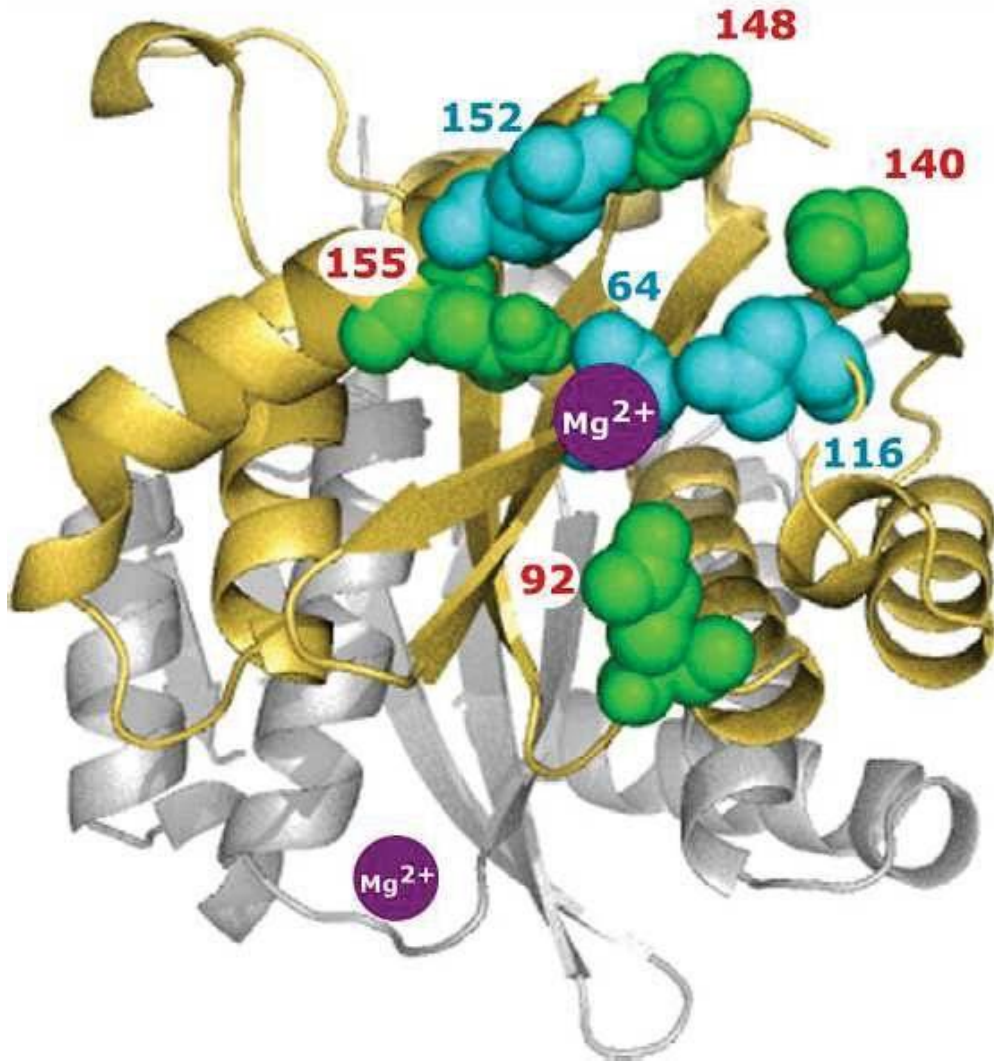


Figure 20 : Structure du site actif de l'intégrase du VIH-1 et sites de mutation associés à une résistance aux II¹¹⁰

Les II de première génération, RAL et EVG, ont une barrière génétique relativement faible par rapport aux IP et une seule mutation ponctuelle (comme T66K, E92Q, G188R, F121T ou N155H/S/T) peut conférer une résistance à l'une de ces molécules. Cependant, les mécanismes exacts par lesquels la résistance se produit ne sont pas encore élucidés. Il a été suggéré que les mutations qui ont été associées à la résistance affectent la flexibilité de l'intégrase ²⁰². Le DTG possède une barrière génétique plus élevée contre la résistance, et il s'est avéré efficace dans la suppression des niveaux de CV même chez les patients ayant déjà échoué au RAL. Bien que rare, la résistance au DTG a été observée chez des patients déjà exposés aux II, mais pas chez les patients qui prennent le traitement pour la première fois ²⁰³.

1.4.5. Résistance aux inhibiteurs d'entrée :

La résistance au MVC, antagoniste du récepteur CCR5, peut se produire par une modification de l'utilisation des co-récepteurs par le virus ou par des changements dans l'enveloppe virale qui permettent la liaison au récepteur CCR5 malgré la présence de l'inhibiteur ^{204 205}. Les changements dans l'utilisation des co-récepteurs se produisent principalement s'il y a un mélange de virus à tropisme R5 et X4 présents au début du traitement ¹⁵³, et les données existantes montrent que les changements de l'enveloppe virale sont une cause plus fréquente de résistance au MVC ²⁰⁴. La résistance à l'ENF, un inhibiteur de fusion, peut se développer à la suite de mutations dans un domaine de 10 acides aminés (36-45) dans le gène gp41 ^{179 205}.

1.5. La résistance acquise :

La prévalence de la résistance acquise après un échec virologique varie, et les estimations vont de 76 % à 90 % chez les individus testés pour la résistance²⁰⁶. Les individus les plus susceptibles d'acquérir une résistance sont ceux qui reçoivent des traitements sous-optimaux¹⁰² et ceux qui sont peu adhérents²⁰⁷.

1.5.1. Implications cliniques de la résistance acquise :

La présence d'une résistance aux médicaments limite le nombre d'options thérapeutiques disponibles^{208 209}, et les personnes atteintes de virus résistants sont généralement amenées à recourir soit à des schémas multi-médicamenteux complexes, soit à des traitements plus anciens et plus toxiques, soit à des médicaments plus récents et plus coûteux afin de freiner la réplication virale¹⁰². Certains individus peuvent développer une résistance étendue aux trois principales classes de médicaments (résistance triple; TCR : *triple class resistance*)²¹⁰. Bien que la TCR soit rare de nos jours, estimée à 3 % de l'ensemble des patients traités, il est complexe de composer un schéma thérapeutique qui contrôle entièrement la réplication virale dans ces cas^{210 211}. Une autre conséquence négative est la possibilité pour ces personnes de transmettre des virus présentant des mutations de résistance, ce qui peut à son tour compromettre l'utilisation des schémas thérapeutiques standard de première ligne²¹².

L'effet de la résistance acquise sur les marqueurs de progression clinique en présence d'un traitement continu reste partiellement non documenté et dépend à la fois de l'étendue et du type de résistance présente. Certaines études ont montré que les personnes présentant une résistance acquise peuvent préserver le nombre de CD4 malgré l'échec virologique, en présence d'un traitement continu^{209 213 214}. En outre, une étude de Sigaloff et al. a indiqué que les personnes qui échouent au

traitement de première ligne en raison d'une résistance ne sont pas plus susceptibles de connaître un échec virologique, même si l'on prévoit que le traitement de deuxième ligne aura une efficacité réduite ²¹⁵. Il est possible que certains médicaments soient encore capables d'exercer une activité résiduelle malgré la présence d'une résistance ²¹⁶, et le « coût de *fitness* » de certaines mutations pourrait également limiter l'effet qu'elles ont sur la progression clinique ²¹⁷. Cependant, plusieurs grandes cohortes ont montré que l'émergence d'une résistance au cours du traitement est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité ^{218 219}, en particulier chez les individus présentant une TCR ^{220 221 222}.

1.6. La résistance transmise :

Des preuves de résistance transmise ont été observées partout dans le monde. Des études menées en Amérique du nord et en Europe occidentale ont généralement rapporté les estimations de prévalence les plus élevées de TDR (8-18% et 2-14%, respectivement). Cela pourrait être dû à l'accès généralisé aux TAR pendant une longue période dans les pays industrialisés. Comme on pouvait s'y attendre compte tenu de la petite échelle à laquelle les ARV sont disponibles en Afrique, la transmission de la résistance aux médicaments n'a pas été fréquente ²²³.

1.6.1. Implications cliniques de la résistance transmise :

Il a été démontré que la TDR augmente le risque d'échec virologique à moins que des tests génotypiques ne soient effectués pour élaborer un schéma thérapeutique totalement suppressif ^{224 225}. Il a également été démontré que la présence d'une TDR accroît le taux de déclin des CD4 avant le début du traitement au cours de la première année suivant l'infection ²²⁶, et a probablement un effet significatif sur la mortalité au niveau de la population ²²⁷.

Comme indiqué précédemment, les virus présentant des mutations de résistance ont tendance à être moins "fit" ou performants que les virus sensibles aux médicaments, et la transmission de la résistance se produit donc moins souvent que ce à quoi on pourrait s'attendre compte tenu du nombre potentiel de transmetteurs ²²⁸. La performance moindre des variants résistants signifie également que les virus porteurs de mutations de résistance peuvent progressivement être dépassés par les variants non résistants en l'absence de traitement ²¹², bien que certaines études aient indiqué que les mutants transmis peuvent persister plus longtemps que prévu malgré l'absence de pression médicamenteuse ²²⁹. On pense que cela se produit lorsque l'infection est établie par une population relativement homogène de virus résistants, ce qui peut nécessiter de multiples réversions pour qu'une variante sensible au médicament apparaisse ²²⁹ ou en raison de la fitness moindre des différents mutants ^{230 231}. Indépendamment de la persistance de la résistance transmise dans la majorité des virus circulant, les variants résistants peuvent toujours rester archivés au sein d'un hôte en raison de l'établissement d'une latence, et la composition du schéma thérapeutique initial pour un patient atteint de résistance transmise doit prendre cela en considération ^{212 232 233}.

2. Place du laboratoire de virologie dans la détection de la résistance aux ARV :

2.1. Les tests de résistance aux antirétroviraux :

Afin de guider le choix thérapeutique, des tests de résistance peuvent être effectués. Cela peut se faire de deux manières différentes, avec des tests génotypiques ou des tests phénotypiques ¹⁵³. Les tests de résistance génotypiques consistent à déterminer l'ordre des nucléotides, le séquençage, dans le génome du virus, tandis que les tests phénotypiques consistent à mesurer la rapidité avec laquelle la croissance d'une souche virale peut être inhibée par différentes concentrations de médicaments ²³⁴. Ces techniques seront décrites plus en détail ci-dessous.

2.1.1. Tests phénotypiques :

Les tests de résistance phénotypiques consistent à cultiver une souche virale recombinante en culture cellulaire en présence de différentes dilutions du médicament étudié ¹⁵³. Cela permet de mesurer le degré de réplication virale et de le représenter graphiquement pour chaque concentration du médicament. La courbe sigmoïde dose-effet qui en résulte peut être utilisée pour trouver la concentration de médicament qui inhibe 50 % de la réplication virale. Cette valeur est appelée le coefficient inhibiteur (CI)50, bien que le CI90, la concentration à laquelle 90 % de la réplication virale est inhibée, soit parfois également rapporté ¹⁵³. Afin de faciliter l'interprétation de ces résultats, ils sont souvent présentés en comparant la CI50 du virus résistant avec la CI50 d'un virus de type sauvage ou de consensus ²⁰⁶. L'analyse phénotypique peut être réalisée soit avec un virus isolé des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*), soit avec un virus recombinant dans lequel le gène cible (ex. *pol*) du patient a été inséré. Il existe actuellement deux principaux tests de résistance phénotypique, (Antivirogram® (Virco) et PhenoSense® (Monogram)) ²³⁵.

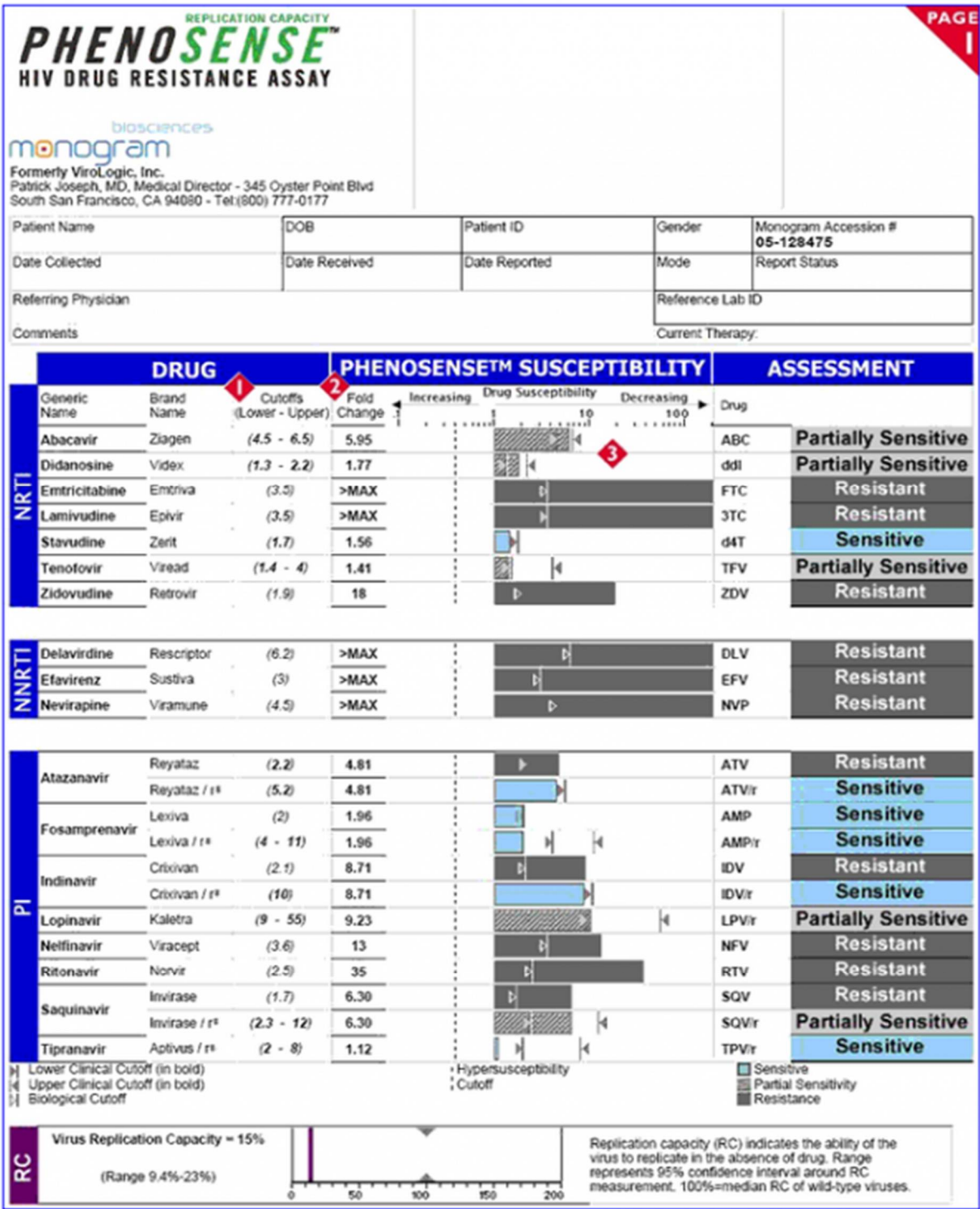


Figure 21 : Résultat d'un test de résistance phénotypique ²³⁶

2.1.2. Tests génotypiques :

Le test de résistance génotypique implique le séquençage de gènes ou de régions de gènes spécifiques, normalement la protéase et la RT ²³⁴. Toutes les méthodes de séquençage nécessitent une certaine quantité d'ADN pour pouvoir fonctionner efficacement, et le génome du VIH est donc converti en ADN et amplifié avant d'être séquencé ²³⁷. L'amplification se fait généralement par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). En bref, l'amplification se produit en plaçant l'échantillon d'ADN avec des enzymes clés et des tampons dans un thermocycleur. Les échantillons sont ensuite chauffés, ce qui provoque la dénaturation ou la séparation de l'ADN. La température est ensuite légèrement abaissée, ce qui déclenche l'amplification d'une section cible de chaque brin d'ADN. Ce processus est ensuite répété un grand nombre (>20) de fois. Une fois qu'un nombre suffisant de copies des sections cibles du génome a été généré, le séquençage peut avoir lieu ²³⁷. Le séquençage classique de Sanger utilisant la méthode de terminaison de chaîne par didésoxy suit un principe similaire à la PCR, mais au lieu d'ajouter des substrats (dNTP) aux échantillons qui permettent de faire des copies, on ajoute un mélange de dNTP cellulaires et de didésoxynucléotides (ddNTP), qui termine l'élongation de la chaîne en raison de l'absence du groupement OH en position 3' ²³⁸. Cela signifie que le processus de polymérisation génère un certain nombre de copies partielles du brin original, toutes de longueurs différentes. Celles-ci sont séparées par la suite par électrophorèse sur gel, et des marqueurs fluorescents sont utilisées pour identifier le ddNTP terminant dans chaque position. Un logiciel spécialisé peut par conséquent traduire cela en une séquence d'ADN qui représente la séquence moyenne présente dans l'échantillon des produits de la PCR ²³⁷. Les deux principales plateformes de séquençage Sanger utilisées sont le test Trugene

HIV-1 (Visible Genetics Inc.) et le test Viroseq (Abbott Laboratories) ²³⁴. Celles-ci exigent normalement que la CV dans l'échantillon de plasma original contienne au moins 1000 copies du virus par ml pour une performance optimale, bien que le séquençage à des CV entre 500 et 1000 puisse également être réalisé ²³⁴. Le séquençage ultrasensible utilisant différents protocoles peut permettre un génotypage à des niveaux de CV encore plus bas ²³⁹.

Récemment, des technologies de séquençage dites de nouvelle génération (Next Generation Sequencing : NGS) ont été développées. Bien que le terme recouvre une grande variété de technologies utilisant différents protocoles, toutes parallélisent le processus de séquençage, ce qui signifie que de nombreux brins d'ADN différents peuvent être traités simultanément ²⁴⁰. Le résultat final permet une lecture de chaque séquence présente dans l'échantillon, plutôt que la moyenne comme dans le séquençage Sanger ²⁴¹, comme l'illustre la figure 22 ci-dessous. Cela signifie que les données générées peuvent être utilisées pour étudier des variants minoritaires qui ne pourraient pas être décrits à l'aide des méthodes de Sanger, et c'est la raison pour laquelle on parle parfois de séquençage « ultra-profond » (ultra-deep sequencing). Le séquençage « ultra-large » (ultra-wide sequencing) désigne le séquençage de toute la longueur du génome viral ²⁴². Le NGS est encore relativement coûteux, et la grande quantité de données générées rend également l'analyse des données longue et exige une expertise en bioinformatique ²⁴⁰. Cela limite actuellement l'utilisation des technologies NGS dans la pratique clinique. Il existe également des tests spécifiques aux mutations qui n'évaluent que la présence d'une mutation donnée dans une position spécifique ²⁴². Ces tests pourraient être particulièrement utiles dans les milieux à faibles revenus ²⁴³.

Quelle que soit la méthode, le résultat final d'un test de résistance génotypique est une description de la ou les séquences d'ARN, qui est comparée à une souche de référence du VIH pour générer une liste de mutations ¹⁶⁴. Les mutations considérées comme indicatives d'une résistance aux médicaments auront généralement été identifiées par des expériences de passage in vitro, des tests de sensibilité d'isolats de laboratoire ou cliniques, le séquençage d'individus qui ne répondent pas à un médicament particulier et/ou des études sur l'association entre le génotype de référence et la réponse virologique qui en résulte ¹⁷⁹.

viral target codon	65	reverse transcriptase	181	184	V3 loop	1
Sanger sequencing	... ATA AAG A R A A A A GAT GTG ATC TGC CAA TAT ATG GAT GAT NNN TTT AAT GGA ACA GGG CTA TGC CAG ...	
	K65KR	Y181C			CCR5	
mutation-specific assay	not performed	100% Y181C	5% M184V		not performed	
ultra-deep sequencing	... ATA AAG AGA AAA GAT GTG ATC TGC CAA TAT ATG GAT GAT ...			not performed	
	50% K65R	100% Y181C	5% M184V			
ultra-wide sequencing	... ATA AAG AGA AAA GAT GTG ATC TGC CAA TAT ATG GAT GAT ACG TTT AAT GGA ACA GGG CTA TGC CAG ...	
	50% K65R	100% Y181C			CCR5	

Current Opinion in Virology

Figure 22 : Résultats de différents tests génotypiques ²⁴²

2.2. Interprétation des tests de résistance :

Comprendre les résultats des tests de résistance est l'une des tâches les plus difficiles auxquelles sont confrontés les soignants. Les mutations sont nombreuses et se présentent sous forme de profils complexes qui entraînent des niveaux variables de résistance. Certaines mutations ne sont responsables que de faibles niveaux de résistance et ne seraient pas une contre-indication à l'utilisation de ce médicament si les autres composants du traitement d'un patient sont pleinement actifs. L'interprétation des tests de résistance génotypique est encore plus compliquée du fait que les tests de résistance génotypique standard et même le NGS peuvent ne pas détecter tous les variants résistants chez un patient donné et que la déduction de la présence éventuelle de ces variants dépendra des traitements antérieurs du patient. Différents moyens et outils interprétatifs peuvent être utilisés pour interpréter une liste de mutations :

1) Listes de mutations considérées comme associées à chaque médicament, telles que la liste IAS-US²⁴⁴.

2) Des systèmes d'interprétation génotypique basés sur des experts qui attribuent un "score", souvent appelé score de sensibilité génotypique (SSG) et une estimation de la réduction de la sensibilité pour chaque ARV. L'estimation de la réduction de sensibilité est obtenue en additionnant les scores de pénalité de chacune des mutations pour l'ARV. Les scores de pénalité des mutations sont basés sur les caractéristiques des mutations et le consensus sur la signification clinique d'une mutation entre les experts dans le domaine, comme le groupe IAS-USA²⁴⁴. Ces systèmes comprennent le système de score ANRS, la base de données de résistance de Stanford, HIV-GRADE et le système AntiRetroScan

245 246 247 248

3) Des outils bio-informatiques basés sur le web qui peuvent prédire la réponse au traitement en fonction d'un certain nombre de facteurs, dont la résistance. Ces outils comprennent EU-Resist et RDI HIV-TrePS ^{249 250}.

Les comparaisons des différents systèmes d'interprétation ont permis de constater une concordance raisonnable entre eux ^{251 252}, et tous prédisent les résultats virologiques ²⁵³. Une dernière façon d'interpréter les données génotypiques consiste à les relier à la sensibilité phénotypique, par exemple en utilisant Geno2Pheno ou la plateforme Virtual Phenotype ²⁵⁴. Il existe également des outils qui utilisent les résultats des tests génotypiques et phénotypiques pour générer une interprétation (par exemple, Phenosense GT) ²⁵⁵.

2.3. Recherche du virus résistant dans le LCR :

L'évolution génétique du VIH-1 dans le cerveau est distincte de celle retrouvée dans les tissus lymphoïdes et autres organes. La compartimentation de variants viraux dans le SNC suggère que des changements adaptatifs se produisent en réponse à des contraintes uniques du microenvironnement du SNC, telles que différentes populations de cellules cibles et pressions de sélection immunitaire ²⁵⁶. Cela peut conduire à la sélection de variants mutants résistants distincts de ceux qu'on pourrait identifier dans le plasma. Il a été montré par différentes études que les profils de résistance virale peuvent varier entre les différents tissus de l'organisme. Par conséquent, il est souhaitable chez les patients ayant une symptomatologie neurologique, de réaliser une ponction lombaire et de chercher des souches résistantes dans le LCR, afin d'adapter le traitement si nécessaire.

2.4. Recherche du virus résistant dans l'ADN cellulaire :

L'analyse de l'ADN proviral peut fournir des informations sur le réservoir viral, étant donné que l'ADN intégré reflète à la fois les cellules infectées de façon active et latente. Mais dans le contexte d'une virémie faible ou indétectable, il est généralement difficile d'atteindre l'ADN muté et archivé. Le génotypage classique de l'ARN au cours des périodes précédentes d'échec virologique reste supérieur pour documenter les mutations de résistance et pour le suivi des traitements futurs²⁵⁷. Cependant, l'avènement du NGS a permis une amélioration de la détection des mutations de résistance au sein de l'ADN cellulaire (entre 5 à 15%) chez les patients ayant multiples antécédents d'échec et contrôlés sous traitement²⁵⁸.

L'utilité de l'analyse de l'ADN proviral reste encore controversée du fait que différentes études ont montré que les virus retrouvés dans le plasma peuvent être différents des virus mutés et archivés qu'on pourrait retrouver dans les PBMC. Aussi, la présence de virus résistants archivés au sein des réservoirs cellulaires n'implique pas nécessairement leur réémergence sous la pression sélective des médicaments, ce phénomène étant en cours d'évaluation²⁵⁹.

2.5. Les tests de résistance en pratique clinique :

Le département américain de la santé et des services sociaux²⁶⁰, la Société internationale du SIDA²⁶¹ et les directives européennes²⁶² recommandent que des tests de résistance soient effectués lorsqu'un patient est diagnostiqué pour la première fois avec le VIH-1 et chez les patients dont le traitement contre le VIH-1 a échoué. Chez les patients nouvellement diagnostiqués, un retard dans les tests augmenterait le risque qu'une mutation de résistance transmise diminue en proportion par rapport aux virus de type sauvage plus adaptés et ne soit plus

détectée par les tests de résistance génotypique standard, qui ne peuvent pas détecter les variants présents à des niveaux inférieurs à 20 % de la population virale plasmatique. Chez les patients qui reportent leur traitement, il faut envisager de répéter les tests de résistance génotypique si le patient présente un risque élevé d'avoir été surcontaminé.

Les tests génotypiques sont utilisés plus fréquemment que les tests phénotypiques car ils sont moins chers, ont un délai de réalisation plus court et sont plus performants dans la détection de l'évolution de la résistance. Par exemple, les tests génotypiques détectent les mutations présentes sous forme de mélanges, alors que l'impact d'un tel mélange sur un test phénotypique dépend des proportions relatives des virus de type sauvage et des virus mutants dans l'échantillon, et dans certains cas, une diminution de la sensibilité peut ne pas être détectée. De même, de nombreuses mutations de résistance ne provoquent pas une résistance aux médicaments en soi, mais indiquent la présence d'une pression sélective des médicaments et suggèrent que la population virale d'un patient évolue vers la résistance ²⁶³. Enfin, les tests génotypiques détectent la présence de mutations antagonistes dont les effets peuvent être masqués par le phénotype. Par exemple, si la mutation de résistance au Ténofovir K65R et la mutation de résistance à la Lamivudine M184V sont présentes dans un virus, un test phénotypique ne détectera que la résistance à la Lamivudine. Bien que la mutation K65R seule réduise la sensibilité au Ténofovir d'environ 2 fois, la présence d'une résistance au Ténofovir dans la population virale d'un patient sera masquée parce que la mutation M184V augmente la sensibilité au Ténofovir d'environ 2 fois. Un test génotypique avertit le médecin de la présence d'une mutation majeure de résistance au Ténofovir et du fait que l'efficacité potentielle

de l'utilisation du Ténofovir chez un tel patient dépend de la présence continue du M184V.

Les tests phénotypiques sont particulièrement utiles pour déterminer la sensibilité des ARV récemment approuvés pour lesquels les corrélats génétiques de résistance n'ont pas encore été bien caractérisés. En pratique clinique, ils sont utiles pour déterminer la sensibilité des virus présentant des profils de mutation complexes. Ceci est particulièrement pertinent pour la sélection d'un IP pour une thérapie de sauvetage, car la signification clinique de nombreux profils de mutations de résistance aux IP peut être difficile à interpréter.

Situations cliniques	Recommandations (Niveau de preuve)
Lors de la découverte de l'infection, ou avant l'initiation du traitement si non fait antérieurement	Recommandé (AII)* Sans attendre les résultats pour débiter le traitement en cas de primo-infection*
Échecs thérapeutiques (2 CV > 50 copies/ml)	Recommandé (AII)*
Prophylaxie post-exposition	Recommandé chez le sujet source (si charge virale détectable) sans attendre les résultats pour débiter le traitement du sujet exposé dont le choix devra également tenir compte des résultats des génotypages antérieurs disponibles (BIII)*
Enfants	Mêmes indications que chez l'adulte (AII)*
Grossesse	Recommandé (AII)*
Symptômes neurologiques avec ARN VIH dans le LCR	Recommandé dans le sang et le LCR (BIII)*

Tableau 4 : Indications des tests génotypiques de résistance²⁵⁹

* Seront analysés les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase.

• **Degré de force des recommandations**

A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• **Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations**

I = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

II = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

III = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

2.6. Variants résistants minoritaires :

Bien que l'analyse génotypique soit plus sensible que l'analyse phénotypique pour détecter les mutations présentes au sein d'un mélange, l'analyse génotypique standard est incapable de détecter de manière fiable les variants résistants minoritaires (VRM) présents à des niveaux inférieurs à 20 % de la population virale circulante.

Au cours des dix dernières années, la répartition des VRM chez les patients naïfs de traitement et les patients ayant déjà reçu un traitement a été étudiée à l'aide du « single genome sequencing »²⁶⁴, de tests de détection de mutation ponctuelle²⁶⁵ et du séquençage profond « deep sequencing » utilisant de nouvelles technologies de séquençage massivement parallèles^{266 267}. Ces études ont montré que les mutations de résistance majeures des VRM sont fréquemment détectées chez les patients ayant déjà reçu un traitement et parfois chez les patients naïfs de traitement. Les études qui ont examiné la signification clinique de ces mutations ont montré que les mutations majeures de résistance aux INNTI des variants minoritaires, telles que K103N, présentes à des niveaux aussi faibles que 1%, semblent pouvoir interférer avec l'efficacité d'un traitement ultérieur contenant des INNTI^{268 269}.

Les méthodes de détection des VRM sont actuellement principalement utilisées dans le cadre de la recherche, mais une grande partie de la littérature soutient la reproductibilité de cette technologie et la signification clinique des mutations présentes à des niveaux détectables. En outre, les deux approches potentiellement viables sur le plan commercial pour détecter les mutations de résistance des VRM, à savoir les tests de détection de mutation ponctuelle et le « deep sequencing », doivent relever des défis techniques avant de pouvoir être utilisées en milieu clinique. Enfin, la signification clinique des populations minoritaires en dehors de la résistance associée aux INNTI est à étudier davantage.

2.7. Surveillance de la résistance aux antirétroviraux :

Au cours des dernières décennies, les options thérapeutiques contre le VIH sont devenues plus efficaces pour retarder l'évolution de la résistance. Cependant, il est possible de contrôler davantage l'émergence de la résistance, puisque la résistance acquise se produit encore en pratique clinique. La surveillance systématique de la charge virale et le génotypage viral aident les cliniciens à trouver de meilleurs choix et combinaisons de traitements avec un risque minimal de résistance. Cela permet également d'éviter les changements de traitement inutiles et l'accumulation de résistance chez les patients. Dans les pays en développement en particulier, les technologies à faible coût pour diagnostiquer et surveiller l'infection à VIH sont essentielles dans les établissements de soins de santé ²⁷⁰. Par exemple, on a constaté une légère augmentation de la prévalence des mutations de résistance aux INNTI, qui a été attribuée à l'infection par des virus résistants dans les pays à revenu faible ou moyen où les régimes INNTI sont très courants et où la surveillance de la résistance est absente ²⁷¹. C'est pourquoi davantage d'efforts ont été déployés pour développer des technologies qui peuvent être utilisés au lieu où les soins sont dispensés « point of care » en anglais (POC) qui soient abordables, robustes, portables et faciles à utiliser, avec des résultats de haute précision, afin d'aider à la prise de décision pour les patients en échec thérapeutique dans des pays où les ressources sont limitées. Par exemple, une nouvelle plateforme de POC à base d'acide nucléique appelée SAMBA (Simple amplification-based assay), a été décrite pour le dépistage du VIH-1 ²⁷². Le test SAMBA repose sur une amplification isotherme avec une lecture des résultats sur bandelette, ce qui rend sa manipulation simple et adaptée aux milieux pauvres en ressources.

La surveillance de la CV est importante pour identifier les personnes qui ont une mauvaise observance et pour changer de traitement en fonction de l'évolution de la CV dans le temps ²⁷³. Si la CV dépasse 200 copies/mL, cela peut être le signe de l'émergence de mutations de résistance. Pour le génotypage du VIH-1, il existe plusieurs tests commerciaux ou développés en laboratoire pour détecter les mutations associées à la résistance. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Société internationale du SIDA - Panel américain recommandent l'utilisation des tests de résistance comme moyen de gestion de routine de l'infection virale dans les pays en développement. Les tests de tropisme des corécepteurs deviennent également disponibles depuis que de nouveaux médicaments ont été introduits. Des efforts supplémentaires devraient être déployés pour améliorer la sensibilité et la précision de ces tests afin de mieux détecter les VRM qui pourraient être cliniquement significatifs.

3. Recommandations actuelles face à l'émergence de la résistance aux ARV :

3.1. La menace émergente de la résistance aux ARV :

Au cours des dernières décennies, l'extension du traitement ARV a eu un impact majeur sur les maladies liées au VIH, en évitant les décès liés au SIDA, en prévenant les nouvelles infections par le VIH et en permettant des économies²⁷⁴ qui contribueront à la réalisation des objectifs de développement durable établis par les états membres des nations unies²⁷⁵. Malgré des progrès significatifs dans la prévention et le traitement du VIH, les pays continuent à connaître de grandes lacunes dans les prestations de soins liés au TAR, notamment un maintien sous-optimal des patients dans les services de traitement et de soins, des ruptures de stock de médicaments, une utilisation sous-optimale des tests de CV et un soutien insuffisant à l'adhésion de la population au TAR, qui favorisent l'émergence et la transmission de la résistance²⁷⁶.

Alors que la couverture du TAR continue de croître et que davantage de personnes reçoivent des ARV pour le traitement ou la prévention du VIH, il est probable que les niveaux de résistance augmentent davantage, ce qui pourrait compromettre les gains substantiels déjà réalisés dans la lutte contre le VIH ainsi que les efforts visant à étendre le traitement et à obtenir un impact encore plus important au niveau mondial.

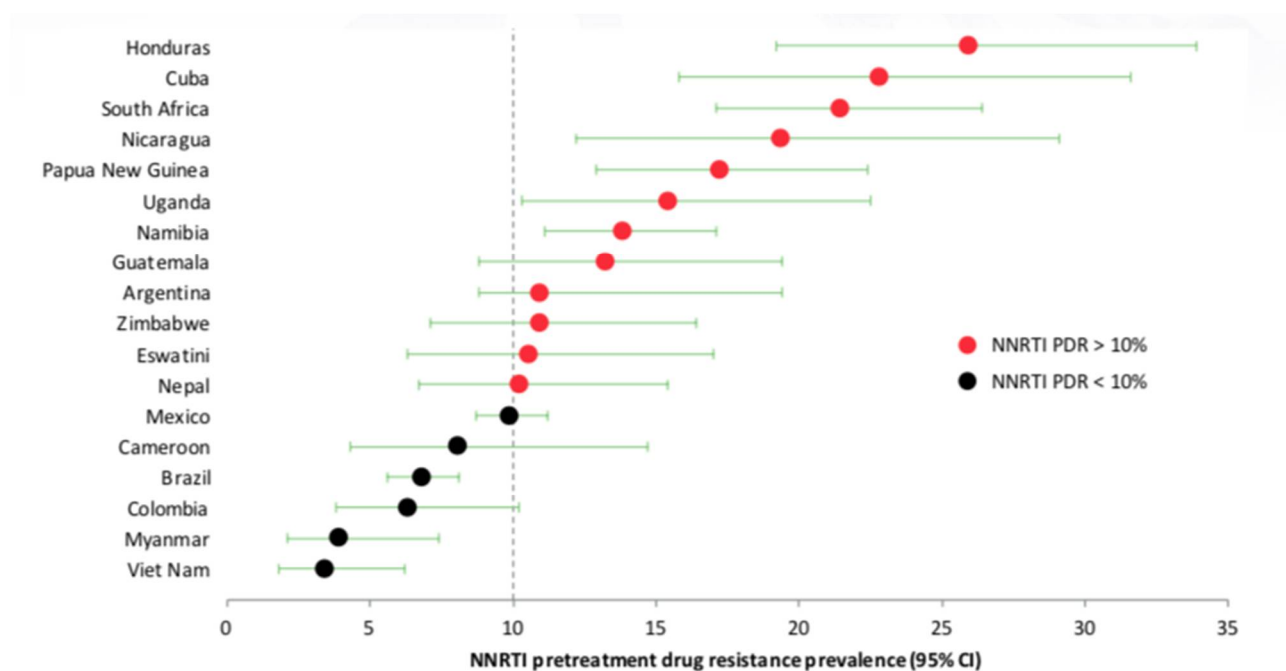
Ainsi, l'émergence et la transmission potentielles de la résistance aux ARV doivent être considérées comme une priorité en parallèle avec le développement de services de traitement et de soins de qualité afin de garantir que des schémas thérapeutiques hautement efficaces soient disponibles pour tous ceux qui sont diagnostiqués et que les ARV utilisés pour la PrEP et PEP restent efficaces.

Au niveau individuel, la présence d'une PDR au début du traitement augmente le risque d'échec virologique, la nécessité de passer à un traitement plus coûteux²⁷⁷, l'arrêt du traitement^{278 279 280} et l'accumulation de mutations de résistance supplémentaires^{281 282}. Au niveau de la population, le coût de l'inaction a des conséquences à la fois humaines et financières. La modélisation mathématique prévoit que si les niveaux de PDR des INNTI dépassent 10 % en Afrique subsaharienne et que des schémas thérapeutiques basés sur les INNTI continuent à être utilisés en première ligne, la PDR pourrait être responsable cumulativement de 16 % des décès liés au SIDA (890 000 décès) et de 9 % des nouvelles infections par le VIH (450 000) et d'une augmentation de 8 % du coût total du TAR, ce qui représente 6,5 milliards de dollars US entre 2016 et 2030 rien qu'en Afrique subsaharienne (**Tableau 5**)²⁸³. Le même modèle prédit un impact négatif croissant sur la mortalité, l'incidence du VIH et la suppression de la CV suite à l'augmentation de la prévalence de la PDR et indique que des interventions telles que l'introduction de tests de résistance ou, plus encore, le passage à un traitement à base de DTG dans les schémas thérapeutiques de première intention peuvent entraîner des résultats plus favorables²⁸⁴.

	AIDS deaths		New HIV infections		ART costs	
	2016-2020	2016-2030	2016-2020	2016-2030	2016-2020	2016-2030
Amount attributable to HIVDR	135 000	890 000	105 000	450 000	US\$ 0.65 billion	US\$ 6.5 billion
Percentage attributable to HIVDR	5.7%	16%	3.5%	8.7%	2.0%	7.7%

Tableau 5 : Impact prévu de la résistance aux ARV sur les décès liés au SIDA, les nouvelles infections et le coût des ARV en Afrique subsaharienne, en supposant l'utilisation des INNTI dans les traitements de première ligne²⁸³

Le rapport de l'OMS de 2019 sur la résistance aux ARV souligne que les niveaux de PDR à l'EFV ou à la NVP, les ARV couramment utilisés dans les traitements de première ligne, dépassent 10 % dans plusieurs pays à faible et moyen revenu (**Figure 23**)²⁸⁵.



NNRTI PDR is defined as PDR to NVP and/or EFV.

Figure 23 : Résistance pré-thérapeutique aux INNTI (EFV/ NVP) parmi les initiateurs du TAR de première ligne²⁸⁵

3.2. Un appel à l'action :

En réponse à cette émergence, l'OMS a lancé le Plan d'Action Mondial (PAM) contre la résistance du VIH aux médicaments en 2017. Le PAM, élaboré avec les partenaires et les parties prenantes de l'OMS, s'appuie sur le nouvel engagement mondial de l'Agenda pour le développement durable de 2030 visant à mettre fin à l'épidémie du SIDA d'ici 2030. Il définit un cadre d'action aux états membres et aux autres parties prenantes et décrit un ensemble d'interventions et de ressources afin de minimiser l'émergence et la transmission de la résistance aux ARV, d'assurer le traitement le plus efficace possible pour toutes les PVVIH et de contribuer à la réalisation des objectifs 90-90-90. Il fait partie intégrante du Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens (RAM) (Global Action Plan on Antimicrobial Resistance) et s'articule autour de 5 objectifs stratégiques (**Figure 24**) :

1. Prévention et réponse : Mettre en œuvre des interventions à fort impact pour prévenir et répondre à la résistance du VIH aux médicaments ;

2. Suivi et surveillance : Obtenir des données de qualité sur la résistance du VIH à partir d'enquêtes périodiques ; étendre la couverture et la qualité des tests de routine de la CV et des tests de résistance ; contrôler la qualité des prestations de services ;

3. Recherche et innovation : Encourager une recherche pertinente et innovante, conduisant à des interventions qui auront le plus grand impact de santé publique sur la réduction de la résistance ;

4. Capacité des laboratoires : Renforcer la capacité et la qualité des laboratoires pour soutenir et étendre l'utilisation du suivi de la CV et renforcer les capacités de suivi de la résistance dans les pays à faible et moyen revenu ;

5. Gouvernance et mécanismes d'habilitation : Veiller à ce que des mécanismes de gouvernance et d'habilitation (sensibilisation, responsabilisation des pays, action coordonnée et financement durable) soient en place pour soutenir l'action en matière de résistance.

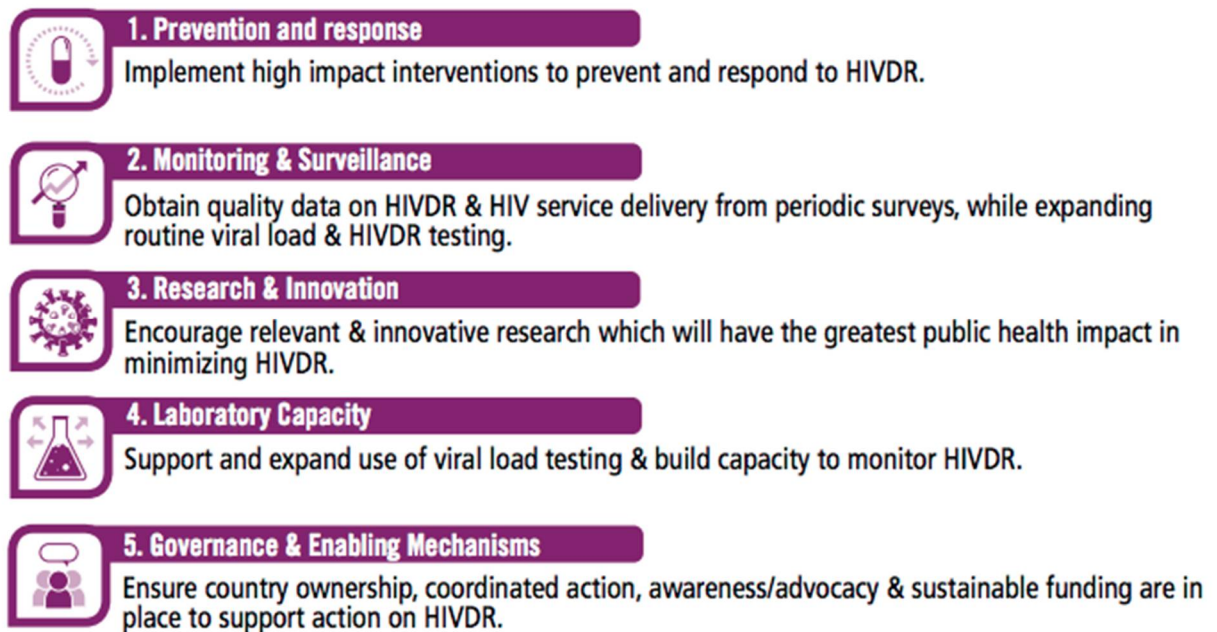


Figure 24 : Les cinq objectifs stratégiques du Plan d'Action Mondial sur la résistance du VIH aux médicaments (2017-2021) ²⁸⁶

3.3. Le cadre d'action pour la lutte contre la résistance aux ARV :

Le cadre d'action présente les objectifs stratégiques avec des suggestions d'actions pour les membres de la communauté mondiale. Celui-ci doit être adapté aux niveaux régionaux et nationaux et les actions doivent être hiérarchisées, en collaboration avec les partenaires concernés. Le cadre servira de base au suivi de la mise en œuvre du PAM sur la résistance aux ARV.

3.3.1. Objectif stratégique 1 : Prévention et réponse

Pays :

- Renforcer les facteurs liés aux patients, aux cliniques et aux programmes associés à la résistance et permettant de la prévoir et favoriser les environnements qui permettent la responsabilisation des cliniques.
- Revoir et mettre à jour régulièrement les politiques nationales, les directives et protocoles sur l'utilisation des ARV (y compris pour le TAR, la PrEP et la PEP), les laboratoires et la prestation des services liés au VIH, en se basant sur les directives de l'OMS.
- Adopter des modèles de prestation de soins dans le cadre d'une stratégie de "traitement pour tous" (treat all) afin de garantir un approvisionnement ininterrompu en ARV et de maximiser la rétention dans les services de soins et l'adhésion au traitement, en particulier au sein des groupes vulnérables tels que les adolescents, les femmes enceintes et allaitantes et les populations clés.
- Surveiller et assurer la qualité des services et programmes de PrEP pour prévenir l'émergence de la résistance.
- Renforcer les connaissances des travailleurs de la santé et du personnel de laboratoire en matière d'interprétation et d'utilisation des résultats de la CV.

- Mettre en œuvre des actions visant à améliorer la qualité des services de délivrance des ARV afin de prévenir l'émergence de résistance.
- Si la prévalence nationale de la résistance pré-thérapeutique aux INNTI est $\geq 10\%$, agir en suivant les directives de l'OMS sur la réponse de santé publique à la PDR.
- Si des niveaux sous-optimaux de suppression de la CV sont détectés dans la population :
 - Mettre en place une enquête nationale pour vérifier si les niveaux de PDR sont une explication possible des faibles niveaux de suppression de la CV, et si l'ADR est transmise à un niveau significatif.
 - Examiner les indicateurs d'alerte précoce (IAP) et d'autres indicateurs de qualité pour déterminer les raisons possibles des faibles niveaux de suppression de la CV et de l'émergence de la résistance (par exemple: la gestion de l'approvisionnement en médicaments ARV, l'adhésion thérapeutique ou autres...).
 - Examiner les niveaux de couverture des tests de CV programmés de routine ; surveiller le respect des délais de réalisation et l'utilisation appropriée des résultats de la CV pour faire passer les individus à un ART de deuxième ligne si cela est indiqué ; évaluer si la fréquence de passage d'un ART de première ligne à un ART de deuxième ligne est inférieure à celle prévue.
 - Si les niveaux de PDR chez les nourrissons naïfs sont élevés, appliquer les recommandations de l'OMS pour initier les enfants de moins de 3 ans à un traitement à base d'IP (en supposant que ce n'est pas déjà une pratique courante dans le pays).

Partenaires internationaux et nationaux :

- Aider les pays à renforcer l'utilisation des tests de CV de routine (et des tests de résistance, le cas échéant), à améliorer le conseil en matière d'observance et de rétention et à améliorer les chaînes d'approvisionnement en médicaments ARV pour éviter les ruptures de stock.
- Soutenir les efforts de renforcement des ressources humaines et institutionnelles pour améliorer la qualité des programmes et des services de lutte contre le VIH.
- Participer aux dialogues menés par les pays pour examiner et trianguler toutes les sources de données, afin de caractériser et de soutenir la réponse requise pour traiter la résistance au ARV.
- Soutenir les initiatives locales afin de caractériser les bonnes pratiques et d'intensifier les interventions efficaces et durables.

Communauté et PVVIH :

- Plaider pour la nécessité d'une prestation de service TAR de qualité pour prévenir l'émergence de résistance.
- Plaider en faveur de la nécessité de corriger rapidement les lacunes programmatiques, lorsqu'elles sont identifiées à travers les IAP et d'autres indicateurs de qualité, et de l'utilisation opportune des résultats de la CV et des résultats de surveillance de la résistance pour y répondre efficacement.
- Promouvoir et fournir des services visant à améliorer l'adhésion au TAR et à la PrEP ainsi que le maintien des patients dans le système de soins.

- Créer une demande pour les tests de CV et de résistance (le cas échéant) au sein des PVVIH, des familles et des organisations non gouvernementales, et veiller à ce que les cliniciens et les programmes répondent à cette demande.

Chercheurs :

- Générer des données probantes concernant les interventions de santé publique qui ont le plus grand impact sur la prévention et la réponse à la résistance, afin de les utiliser pour la prise de décision nationale et internationale, entre autres en ce qui concerne l'adhésion au traitement, le maintien dans le système de soins et la PrEP.
- Développer des modèles mathématiques qui facilitent l'analyse et l'adaptation de la réponse à la résistance dans le pays.

Les donateurs bilatéraux et multilatéraux :

- Veiller à ce que des ressources adéquates soient allouées pour soutenir la stratégie nationale de prévention et de réponse à la résistance.

L'OMS :

- Veiller à ce que les orientations normatives sur l'utilisation des ARV à des fins de prévention et de traitement soient régulièrement mises à jour et diffusées, et intégrer les nouvelles données sur la résistance aux nouvelles classes de médicaments.
- Surveiller la mise en œuvre des recommandations pour la réponse de santé publique à la résistance du VIH aux ARV.

3.3.2. Objectif stratégique 2 : Suivi et surveillance

Pays :

- Veiller à ce que le suivi de la résistance du VIH soit coordonné par le programme national de lutte contre le SIDA et lié aux plans nationaux de lutte contre la RAM et la tuberculose multi-résistante.
- Afin d'informer les politiques nationales et internationales, produire régulièrement des estimations de la résistance du VIH représentatives au niveau national en suivant une approche standardisée et des méthodes validées.
- Diffuser rapidement les résultats des enquêtes sur la résistance du VIH dans les pays et à l'OMS pour une évaluation de santé publique en temps opportun.
- Contrôler la qualité de la prestation de services par la collecte d'IAP de résistance et d'autres indicateurs au moyen des systèmes de suivi et d'évaluation disponibles.
- Évaluer si les données sur la CV et la résistance du VIH disponibles en routine sont de qualité, exhaustives et de couverture suffisantes pour pouvoir informer les estimations nationales sur la résistance à travers les différents groupes d'âge (enfants, adolescents, jeunes adultes), les sous-populations (femmes enceintes et allaitantes) ou les populations clés.

Partenaires internationaux et nationaux :

- Soutenir les pays dans la mise en œuvre de routine de la surveillance de la résistance en utilisant des méthodes standardisées.

- Exploiter les capacités existantes au niveau des programmes lorsque cela est possible, et renforcer les capacités institutionnelles pour mettre en œuvre un suivi et une surveillance efficace de la résistance.
- Veiller à ce que les enquêtes sur la résistance du VIH et le suivi des programmes (y compris les IAP) soient financés comme étant une composante essentielle du programme de TAR, et à ce que les ministères de la santé dirigent le suivi de la résistance.
- Éliminer les obstacles à un partage efficace des données entre les programmes nationaux, l'OMS et les partenaires.

Communauté et PVVIH :

- Plaider pour la mise en œuvre d'un suivi de routine de la résistance aux ARV, pour un suivi régulier des IAP et d'autres indicateurs de qualité des soins, et pour la génération régulière d'estimations nationales de la résistance.

Donateurs bilatéraux et multilatéraux :

- Veiller à ce que les enquêtes sur la résistance et le suivi des indicateurs associés à celle-ci soient régulièrement financés et mis en œuvre selon les normes convenues.

L'OMS :

- Veiller à ce que la surveillance et le suivi de la résistance du VIH aux ARV soient liés de manière stratégique et programmatique à la surveillance et au suivi plus larges de la RAM et de la résistance à la tuberculose.

- Élaborer des directives pour la surveillance de la résistance du VIH (pour l'enquête périodique et pour générer des estimations nationales en utilisant les données des programmes de routine), et évaluer périodiquement la nécessité d'une mise à jour en fonction des nouvelles données et des leçons tirées de la mise en œuvre.
- Établir la norme et développer un cadre action pour évaluer l'utilisation de la CV de routine et des données du programme de résistance, dans le but d'informer la prévalence et les tendances nationales de la résistance.
- Faciliter la surveillance des mutations qui peuvent avoir un impact sur l'efficacité de la PrEP dans les populations utilisant des ARV pour prévenir la transmission du VIH.
- Développer des méthodes pour évaluer la prévalence et les schémas de résistance chez les personnes qui échouent au TAR de deuxième ligne.
- Renforcer les bases de données nationales et internationales de surveillance de la résistance du VIH pour soutenir les recommandations nationales et internationales de haut niveau en matière de santé ; fournir une assistance technique pour renforcer la qualité du stockage et de la gestion des données.
- Rendre compte régulièrement des niveaux mondiaux et régionaux de la résistance et de ses tendances.
- Aider les pays à surveiller régulièrement les IAP de résistance en utilisant les systèmes de suivi et d'évaluation disponibles (lorsque cela est possible), et à effectuer la surveillance de la résistance.

3.3.3. Objectif stratégique 3 : Recherche et innovation

Pays :

- Identifier les questions de recherche importantes pour la santé publique dans le contexte local et aider à promouvoir des interventions fondées sur des faits (evidence-based) visant à améliorer la performance des programmes de prévention de la résistance aux ARV.
- assembler toutes les informations de recherche pertinentes relatives à la résistance du VIH et présentant un intérêt pour la santé publique du pays dans une base de données nationale appartenant au programme national de lutte contre le SIDA.

Communauté et PVVIH :

- Plaider pour des investissements adéquats dans la recherche et l'innovation en matière de résistance aux ARV.
- Travailler avec les programmes nationaux et les institutions de recherche pour s'assurer que la recherche respecte les normes éthiques et intègre les perspectives de la communauté.

Donateurs bilatéraux et multilatéraux :

- Donner la priorité au soutien financier des travaux de recherche ayant une importance et un impact sur la santé publique pour le programme national.
- Assurer un investissement adéquat dans la recherche et le développement d'outils de prévention du VIH, y compris les vaccins et les diagnostics, en plus des nouveaux médicaments ARV.

Chercheurs :

- Mener des recherches sur la science de la mise en œuvre, y compris des études de rentabilité, afin d'identifier les approches de prestation de services qui permettront de prévenir le plus efficacement l'émergence de résistance.
- Mettre au point des tests simples et abordables, axés sur la santé publique, qui combinent la CV et le test de résistance à partir de différents types d'échantillons (ex : taches de sang et liquide) afin d'effectuer des tests à proximité ou au point de service.
- Développer des approches simples, abordables et axées sur la santé publique pour les tests de résistance à haut débit et des algorithmes pour l'interprétation des résultats de ces tests.
- Évaluer la résistance du VIH dans les groupes vulnérables, tels que les femmes enceintes et allaitantes, les enfants et les adolescents, et les populations clés.
- Évaluer la prévalence et les schémas de résistance chez les personnes qui échouent au TAR de deuxième ligne afin de soutenir la mise en place d'un algorithme de substitution amélioré.
- Définir l'impact clinique des mutations de résistance et comment interpréter de manière optimale les données génotypiques, en particulier pour les VRM et les mutations qui émergent avec les nouveaux ARV, y compris les II.
- Mener des recherches sur l'effet des ARV injectable à longue durée d'action sur la résistance du VIH.

- Élaborer un modèle mathématique pour éclairer la prise de décision sur les interventions visant à prévenir et à répondre à la résistance aux ARV, au niveau mondial et local.
- Évaluer les foyers où la résistance est transmise au sein de zones géographiques ou de populations bien définies, et identifier des stratégies de prévention ciblées et appropriées.

L’OMS :

- Adopter un processus de priorisation de la recherche en collaboration avec les institutions de recherche et les réseaux d'experts.
- Mener un débat mondial sur les visions communes d'un programme de recherche prioritaire pour la résistance aux ARV.
- Faciliter le programme de recherche lié à l'application du NGS : séquençage de nouvelle génération ; établir des seuils cliniquement pertinents pour signaler la présence de VRM ; et établir des orientations en matière d'assurance qualité pour le NGS.

5.3.3.4 Objectif stratégique 4 : Capacité des laboratoires

Pays :

- Intégrer les tests de résistance dans les stratégies des laboratoires et les plans nationaux relatifs à la RAM.
- Renforcer les services de laboratoire nationaux et l'assurance qualité pour les tests de CV, y compris la communication rapide des résultats afin d'assurer les soins cliniques.
- Renforcer les services des laboratoires nationaux pour les tests de résistance, en utilisant la technique du sang séché sur papier buvard

(Dried Blood Spot : DBS) et les tests de résistance de la région de codage de l'intégrase.

- Désigner un laboratoire national apte à effectuer des tests de résistance et soumettre une demande d'adhésion au réseau de laboratoires de l'OMS.
- Étendre la couverture, la qualité et l'utilisation des tests de CV et de résistance ; étendre l'utilisation des tests de CV au point de service (POC).

Partenaires internationaux et nationaux :

- Intégrer le renforcement des laboratoires de dépistage de la résistance dans les efforts de renforcement des capacités des laboratoires dans le cadre du programme de sécurité sanitaire mondiale.
- Aider les pays à développer leurs capacités nationales en matière de tests de CV de qualité ; s'engager à investir davantage dans le développement et l'extension des technologies "POC" pour la mesure de la CV lorsqu'elles sont disponibles.
- Soutenir la réalisation des tests de résistance afin d'assurer sa surveillance dans les pays qui n'ont pas les ressources ou les capacités nécessaires.

Communauté et PVVIH :

- Plaider pour que des tests de CV de qualité soient accessibles pour tous les individus à travers le pays, et pour l'utilisation de tests de résistance chez les individus échouant au TAR de deuxième ligne, lorsque cela est possible.

Donateurs bilatéraux et multilatéraux :

- Allouer des ressources adéquates pour rendre les tests de CV accessibles à toutes les personnes qui en ont besoin.
- Allouer des ressources pour soutenir l'adhésion au réseau de laboratoires de l'OMS, pour au moins un laboratoire désigné dans chaque pays afin de soutenir la surveillance.

L'OMS :

- Identifier les possibilités d'une intégration efficace de la résistance du VIH aux ARV dans des stratégies et plans nationaux plus larges relatifs à la RAM et au renforcement des laboratoires, y compris l'utilisation de systèmes de santé et de plateformes de laboratoire partagées.
- Encourager les pays à désigner un laboratoire pour le dépistage de la résistance aux ARV, renforcer les capacités et postuler pour devenir membre du réseau de laboratoires de l'OMS.
- Étendre la surveillance de la résistance aux ARV pour inclure la région qui code pour l'intégrase.
- Fournir une assistance technique aux pays afin de générer des résultats de tests de résistance et de CV de qualité et d'intensifier les tests de résistance en utilisant la DBS.

3.3.4. Objectif stratégique 5 : Gouvernance et mécanismes d'habilitation

➔ Plaidoyer et communication :

Pays :

- Veiller à ce que les décideurs soient conscients de l'impact potentiel de la résistance aux ARV sur les objectifs mondiaux et la durabilité des programmes de lutte contre le VIH.
- Engager les partenaires, y compris la société civile, à mettre en œuvre des stratégies de communication au niveau national pour améliorer la compréhension et la prise de conscience du risque d'émergence de la résistance du VIH à tous les niveaux.
- Veiller à ce que les synergies de communication nationales soient liées au plan d'action mondial de l'OMS sur la RAM, à la stratégie mondiale du secteur de la santé sur le VIH et aux directives consolidées sur l'utilisation des ARV pour le traitement et la prévention de l'infection par le VIH, ainsi qu'au programme de sécurité sanitaire mondiale.
- Renforcer les connaissances des individus et des professionnels de santé sur le risque d'émergence de la résistance aux ARV.

Partenaires internationaux et nationaux :

- Intégrer le langage de résistance dans tous les documents techniques pertinents, les documents d'orientation et les outils à utiliser dans les communications de routine avec les pays soutenus.
- Plaider pour un rôle central de la surveillance, de la prévention et de la réponse à la résistance du VIH au sein du programme national de lutte contre le SIDA.

Communauté et PVVIH :

- Plaider, par l'intermédiaire du programme national de lutte contre le SIDA, en faveur de la nécessité de combattre la résistance du VIH aux ARV.
- Renforcer l'engagement communautaire et les connaissances en matière de prévention et de lutte contre la résistance du VIH.

L'OMS :

- Aider les pays à développer une analyse de la rentabilité de la lutte contre la résistance aux ARV et à la relier au plan d'action national de la RAM.
- Communiquer efficacement l'importance de la lutte contre la résistance auprès de différents publics, afin d'accroître la sensibilisation et l'engagement vis à vis de cette problématique.
- Améliorer la sensibilisation des partenaires et des donateurs aux recommandations de l'OMS en matière de surveillance et de lutte contre la résistance du VIH.

➔ Un financement durable :

Pays :

- Identifier et allouer des ressources nationales pour financer les activités liées à la résistance du VIH en tant que composante essentielle des programmes de TAR.
- Inclure le coût de tous les éléments de prévention, de suivi et de réponse à la résistance dans les plans stratégiques nationaux de lutte contre le VIH, y compris les engagements de financement des

gouvernements locaux, les accords de coopération du PEPFAR (Plan d'Urgence Présidentiel de Lutte contre le SIDA) et les demandes de subventions du Fonds mondial.

Partenaires internationaux et nationaux :

- Mobiliser un financement durable pour soutenir les stratégies de prévention, de réponse et de suivi de la résistance du VIH aux niveaux mondial, national et local.
- Veiller à ce que des ressources adéquates soient allouées aux stratégies nationales de lutte contre la résistance à partir du budget national relatif au VIH, du Fonds mondial, des plans opérationnels nationaux du PEPFAR ou d'autres sources de financement.
- Assurer un financement adéquat pour soutenir la recherche, le développement de produits et l'innovation en matière de résistance du VIH aux médicaments (y compris les travaux liés aux diagnostics, aux nouveaux médicaments ARV et au développement de vaccins).

L'OMS :

- Identifier les possibilités, avec le réseau de l'OMS sur la résistance du VIH et d'autres parties prenantes, de mobiliser des fonds pour soutenir et coordonner la prévention, la surveillance et la réponse mondiales à la résistance du VIH aux médicaments.

➔ Coordination, intégration, alignement et prise de responsabilité par les pays :

Pays :

- Renforcer la prise de responsabilité et la coordination du pays par l'élaboration d'une stratégie nationale quinquennale sur la résistance du VIH, comprenant des étapes et un plan de financement. Intégrer cette stratégie dans le plan national de lutte contre le VIH et la relier au plan de lutte contre la RAM.
- Exploiter les synergies avec les programmes nationaux de lutte contre la RAM, la tuberculose, le paludisme et l'hépatite.

Partenaires internationaux et nationaux :

- Soutenir le rôle central du programme national de lutte contre le SIDA dans l'élaboration d'une stratégie nationale de suivi, de prévention et de lutte contre la résistance aux ARV.
- Soutenir l'alignement avec les recommandations de l'OMS sur la prévention, le suivi et la réponse à la résistance du VIH.
- Soutenir la réalisation de tous les éléments du PAM sur la résistance du VIH, notamment en fournissant des ressources et en partageant les données pour les rapports mondiaux.

L'OMS :

- Aider les pays concernés par la voie accélérée « Fast-Track » à mettre en œuvre des actions au niveau national pour surveiller, prévenir et combattre la résistance du VIH, en mobilisant le soutien national.

- Promouvoir et favoriser l'alignement avec le ministère de la santé et les principaux partenaires d'exécution pour un soutien technique coordonné.
- Assurer un dialogue continu entre le monde académique, les programmes nationaux, les décideurs politiques et les donateurs sur la résistance du VIH.
- Héberger un répertoire mondial de données sur la résistance du VIH ; suivre les progrès de la mise en œuvre du PAM par les pays et les organisations ; et évaluer le soutien financier reçu pour les divers éléments du plan. Diffuser des informations par le biais de rapports mondiaux réguliers.

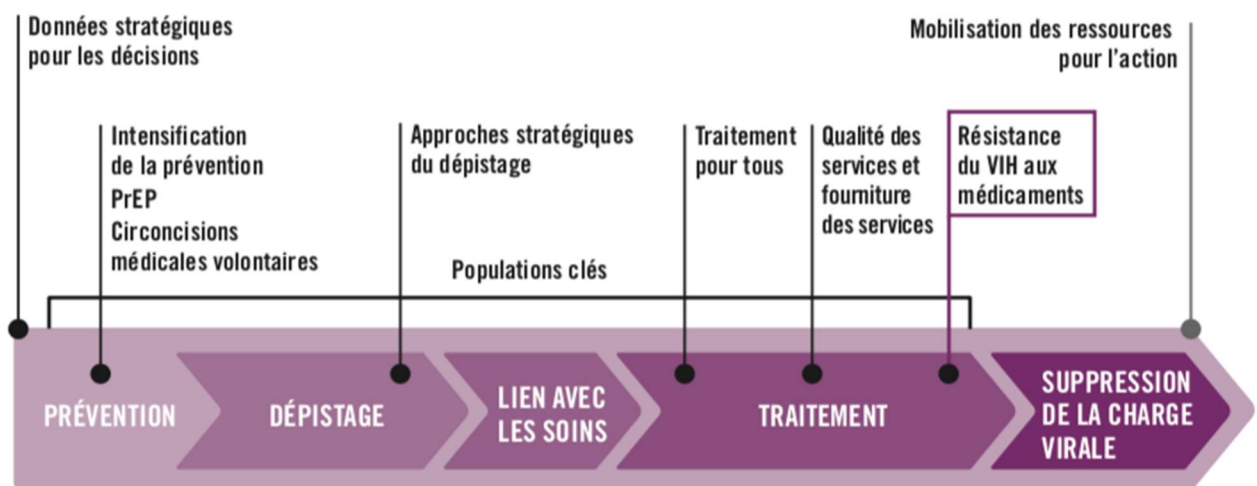


Figure 25 : Continuum du dépistage, de la prévention, du traitement et des soins du VIH ²⁸⁷



L'avènement des thérapies combinées au milieu des années 90 a transformé l'infection à VIH d'une maladie fatale à une maladie chronique et gérable. Cependant, la grande variabilité génétique du VIH, due à ses taux élevés de réplication et de mutations ainsi que ses recombinaisons fréquentes, favorise l'émergence de mutations de résistance face à la pression sélective des médicaments. Cette résistance est un facteur majeur contribuant à l'échec des thérapies antirétrovirales et peut potentiellement compromettre les gains considérables que le TAR a eu dans la réduction de la morbidité et la mortalité des patients infectés par le VIH.

La compréhension des mécanismes de résistance du VIH est essentielle pour pouvoir concevoir des régimes thérapeutiques efficaces pour les individus et les populations. En pratique clinique, le choix du traitement optimal pour un individu nécessite la prise en compte d'un certain nombre de facteurs, notamment la présence d'une maladie avancée, les besoins en matière de puissance, l'observance potentielle, la tolérance et les problèmes d'effets secondaires, les facteurs liés au mode de vie, les interactions potentielles, la présence de conditions médicales complexes, les antécédents de prise d'ARV et les résultats des tests de résistance, génotypique ou phénotypique, actuels et antérieurs. Dans les milieux à ressources limitées, où les tests de résistance génotypique ne sont pas largement accessibles, la surveillance de la résistance transmise et le développement de tests de résistance peu coûteux sont primordiaux. Ainsi, l'amélioration du potentiel de réussite du traitement nécessite une planification préalable.

Aussi, la prévention de l'évolution de la résistance croisée doit être une considération principale lors du choix du régime thérapeutique initial. La puissance, la commodité, la tolérance et la toxicité sont les facteurs les plus

importants qui influencent le succès d'un traitement antirétroviral, tant pour la suppression de la réplication virale que pour la prévention de la résistance. Intervenir à un stade précoce en cas d'échec du traitement peut également aider à prévenir l'évolution de la résistance croisée et à préserver les options de traitements futures.

En outre, il est nécessaire d'améliorer davantage la gestion de l'approvisionnement en ARV, en particulier là où des ruptures de stock ont été rapportées. Il en est de même pour les réactifs au niveau des laboratoires. Pour compléter, la formation du personnel de santé au soutien à l'observance ainsi qu'un accompagnement psycho-social en cas de besoin sont en effet des éléments clés d'une prise en charge réussie. À ce titre, il est intéressant de mettre en place des programmes à l'attention des populations très vulnérables (ex. jeunes filles, personnes handicapées) et discriminées (ex. HSH, travailleuses du sexe).

Actuellement, avec l'expansion continue de l'arsenal thérapeutique : l'introduction de nouvelles classes de médicaments et de composés de nouvelles générations de classes plus anciennes, les professionnels de santé disposent de plus d'options de traitement que jamais et les chances de succès virologique chez les patients résistants sont certainement plus élevées qu'auparavant. Cependant, il existe toujours la possibilité que des mutations spécifiques apparaissent et provoquent des échecs thérapeutiques. De plus, personne ne peut prédire si ces médicaments conserveront leur efficacité pendant les nombreuses années à venir. Par conséquent, le contrôle de l'infection à VIH nécessite une surveillance étendue, ainsi qu'un effort continu de recherche afin de découvrir de nouveaux médicaments dotés de nouveaux mécanismes d'action et de nouvelles cibles thérapeutiques virales.



Résumé:

Titre: Résistance aux antirétroviraux : actualités et perspectives.

Auteur: MAROUANE Amal

Rapporteur: Pr.ABI Rachid

Mots-clés: VIH – Résistance – Traitement antirétroviral.

La communauté internationale s'est engagée à mettre fin à l'épidémie du SIDA d'ici 2030, et a fixé les objectifs 90-90-90 comme étape décisive pour atteindre cet objectif. Selon ces objectifs, d'ici 2020, 90% des PVVIH devraient connaître leur statut, 90% des personnes diagnostiquées devraient recevoir un TAR et 90% de ces personnes devraient atteindre et maintenir une suppression virale.

Cependant, la tentative d'atteindre ces objectifs n'a pas été sans difficultés. En effet, l'extension du TAR a conduit à l'émergence d'une résistance du VIH aux médicaments, qui est la conséquence de mutations du génome viral, entraînant une modification des protéines ciblées par les thérapies antirétrovirales. La réalisation de tests de résistance peut être utile pour détecter la résistance, choisir les schémas thérapeutiques appropriés et, par conséquent, éviter l'échec virologique et la transmission de la résistance. Néanmoins, la résistance est plus susceptible d'être identifiée lorsque le test est effectué au moment de la transmission, étant donné qu'avec le temps, le profil génétique du type sauvage peut devenir prédominant.

L'émergence de la résistance du VIH peut potentiellement compromettre les gains considérables apportés par l'utilisation de combinaisons d'ARV dans le traitement des patients infectés, compromettre les schémas de traitement, augmenter le coût des traitements efficaces, hausser le nombre de décès et menacer la durabilité des programmes de traitement. Ainsi, la compréhension des principes de base de cette résistance est nécessaire non seulement pour guider les décisions cliniques mais aussi pour élaborer des directives de traitement afin de garantir une prestation de service de qualité et la mise en œuvre d'interventions à haut impact, pour que l'émergence de la résistance ne compromette pas la réalisation de l'objectif mondial de mettre fin à l'épidémie du SIDA.

Abstract:

Title: Antiretroviral resistance: update and prospects.

Author: MAROUANE Amal

Supervisor: Pr.ABI Rachid

Keywords: HIV - Resistance – Antiretroviral therapy

The global community, has committed to ending the AIDS epidemic by 2030, and has set the 90-90-90 targets as a milestone to achieve this goal. According to these targets, by 2020, 90% of people living with HIV should know their status, 90% of all people diagnosed receive sustained antiretroviral therapy and 90% of people receiving ART should reach and maintain viral suppression.

However, the attempt to reach these targets has not come without its challenges. Indeed, the scale-up of ART has led to the emergence of HIV drug resistance, which is the consequence of mutations in the viral genome that lead to a change in the proteins targeted by the antiretroviral therapies. Performing resistance testing can be very helpful in detecting resistance, selecting the effective and appropriate therapeutic regimens, and subsequently avoiding virologic failure and the transmission of resistance. Nonetheless, resistance is most likely to be identified when the testing is performed at the time of transmission, because over time the dominant genetic pattern may revert to wild type.

The emergence of HIV drug resistance can potentially compromise the considerable gains that were brought by the use of combinations of antiretroviral drugs in treating HIV infected patients and undermine ARV treatment regimens, increase the cost of effective treatments, the number of deaths and threaten the sustainability of treatment programs. Thus, understanding the basic principles of HIV drug resistance is necessary not only in guiding clinical decisions but also in the development of treatment guidelines to ensure a delivery of a quality ART service and the implementation of high impact interventions, so that the emergence of drug resistance would not jeopardize the attainment of the global goal of ending the AIDS epidemic.

ملخص

العنوان : مقاومة مضادات الفيروسات القهقرية : مستجدات وآفاق.

المؤلف : أمال مروان

المشرف : الأستاذ رشيد عابي

الكلمات الأساسية : فيروس العوز المناعي البشري - المقاومة - العلاج المضاد للفيروسات القهقرية.

لقد التزم المجتمع الدولي بالقضاء على وباء الإيدز بحلول عام 2030، و حدد الأهداف 90 - 90 - 90 كمعلم رئيسي لتحقيق هذه الغاية. وفقا لهذه الأهداف، يجب أن يعرف 90% من الأشخاص المصابين بفيروس العوز المناعي البشري حالتهم ، وأن يتلقى 90% من الأشخاص الذين تم تشخيصهم علاجًا مستدامًا بمضادات الفيروسات القهقرية ، ويجب على 90% من الأشخاص الذين يتلقون العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية الوصول و المحافظة على نسب جيدة من كبت الأحمال الفيروسية .

غير أن محاولة تحقيق هذه الأهداف لم تأتي دون تحديات. ففي الواقع، أدى توسيع نطاق العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية إلى ظهور مقاومة لهذه الأخيرة، وهذا ناتج عن ظهور طفرات في الجينوم الفيروسي تؤدي إلى تغيير في البروتينات التي تستهدفها هذه العلاجات. يمكن أن يكون إجراء اختبار المقاومة مفيدًا جدًا في اكتشافها، و اختيار الأنظمة العلاجية الفعالة و المناسبة، و بالتالي تجنب فشل العلاج و انتقال المقاومة. و مع ذلك، يبقى الكشف عن وجود مقاومة أكثر ترجيحًا عند إجراء الإختبار في وقت الإنتقال، لأنه بمرور الوقت قد يصبح النمط الجيني البري سائدًا .

يمكن أن يؤدي ظهور المقاومة لأدوية فيروس العوز المناعي البشري إلى إلحاق أضرار بالمكاسب الكبيرة التي تحققت جراء استخدام توليفات الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية في علاج المرضى المصابين بفيروس الإيدز و أن يضر بنظم العلاج، و يزيد من تكلفة العلاجات الفعالة، و يسبب تزايدًا في عدد الوفيات و يهدد استدامة برامج العلاج. وبالتالي ، فإن فهم المبادئ الأساسية لمقاومة فيروس العوز المناعي البشري ضروري ليس فقط لتوجيه القرارات السريرية ولكن أيضًا لتطوير إرشادات العلاج لضمان تقديم خدمة عالية الجودة وتنفيذ تدخلات عالية التأثير، حتى لا يضر ظهور المقاومة بتحقيق الهدف العالمي المتمثل في القضاء على وباء الإيدز .



Bibliographie

- [1]. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis Pneumonia -- Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981;30(21):250-252.
- [2]. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1981;30(25):305-308.
- [3]. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An Outbreak of Community-Acquired Pneumocystis carinii Pneumonia: Initial Manifestation of Cellular Immune Dysfunction. *N Engl J Med.* 1981;305(24):1431-1438. doi:10.1056/NEJM198112103052402
- [4]. Remembering the Early Days of 'Gay Cancer' : NPR. Accessed May 28, 2020. <https://www.npr.org/templates/story/story.php?storyId=5391495>
- [5]. NEW HOMOSEXUAL DISORDER WORRIES HEALTH OFFICIALS - The New York Times. Accessed May 28, 2020. <https://www.nytimes.com/1982/05/11/science/new-homosexual-disorder-worries-health-officials.html>
- [6]. Brennan RO, Durack DT. GAY COMPROMISE SYNDROME. *Lancet.* 1981;318(8259):1338-1339. doi:10.1016/S0140-6736(81)91352-0
- [7]. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982;31(27):365-367.
- [8]. Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982;31(37):507-514.
- [9]. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (80-).* 1983;220(4599):868-871. doi:10.1126/science.6189183
- [10]. Pincock S. Françoise Barré-Sinoussi: shares Nobel Prize for discovery of HIV. *Lancet.* 2008;372(9647):1377. doi:10.1016/S0140-6736(08)61575-5
- [11]. Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell.* 1985;40(1):9-17. doi:10.1016/0092-8674(85)90303-4

- [12]. Brun-Vezinet F, Barre-Sinoussi F, Saimot AG, et al. DETECTION OF IgG ANTIBODIES TO LYMPHADENOPATHY-ASSOCIATED VIRUS IN PATIENTS WITH AIDS OR LYMPHADENOPATHY SYNDROME. *Lancet*. 1984;323(8389):1253-1256. doi:10.1016/S0140-6736(84)92444-9
- [13]. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* (80-). 1986;233(4761):343-346. doi:10.1126/science.2425430
- [14]. Guyader M reille, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature*. 1987;326(6114):662-669. doi:10.1038/326662a0
- [15]. J C, A H, JA L, et al. What to call the AIDS virus? *Nature*. 1986;321(6065):10. doi:10.1038/321010a0
- [16]. Fiche d'information 2019 — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida | ONUSIDA. Accessed May 29, 2020. <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
- [17]. Antiretroviral Drug Discovery and Development | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Accessed May 29, 2020. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/antiretroviral-drug-development>
- [18]. Onusida. *En Finir Avec Le Sida - Progresser Vers Les Cibles 90-90-90 - Synthèse.*; 2017.
- [19]. 19. Progresser vers les cibles 90-90-90 afin d'en finir avec le sida - Le Courrier du VietNam. Accessed May 30, 2020. <https://lecourrier.vn/progresser-vers-les-cibles-90-90-90-afin-den-finir-avec-le-sida/575121.html>
- [20]. Jahn A, Floyd S, Crampin AC, et al. Population-level effect of HIV on adult mortality and early evidence of reversal after introduction of antiretroviral therapy in Malawi. *Lancet*. 2008;371(9624):1603-1611. doi:10.1016/S0140-6736(08)60693-5
- [21]. Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349-e356. doi:10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- [22]. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-299. doi:10.1016/S0140-6736(08)61113-7

- [23]. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: Comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(5):492-500. doi:10.1097/COH.0000000000000298
- [24]. Bennett DE. The requirement for surveillance of HIV drug resistance within antiretroviral rollout in the developing world. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(6):607-614. doi:10.1097/QCO.0b013e3280109ff1
- [25]. Gupta RK, Jordan MR, Sultan BJ, et al. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naïve individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: A global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet*. 2012;380(9849):1250-1258. doi:10.1016/S0140-6736(12)61038-1
- [26]. Preventing and Responding to HIV Drug Resistance in the African Region: Regional action plan 2019-2023 | WHO | Regional Office for Africa. Accessed November 16, 2020. <https://www.afro.who.int/publications/preventing-and-responding-hiv-drug-resistance-african-region-regional-action-plan-2019>
- [27]. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. Taxonomy and Sequence Relatedness of Retroviruses. Published online 1997.
- [28]. Tözsér J. Comparative studies on retroviral proteases: Substrate specificity. *Viruses*. 2010;2(1):147-165. doi:10.3390/v2010147
- [29]. Rua R, Gessain A. Origin, evolution and innate immune control of simian foamy viruses in humans. *Curr Opin Virol*. 2015;10:47-55. doi:10.1016/j.coviro.2014.12.003
- [30]. De Leys R, Vanderborght B, Vanden Haesevelde M, et al. Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of west-central African origin. *J Virol*. 1990;64(3):1207-1216. doi:10.1128/jvi.64.3.1207-1216.1990
- [31]. Simon F, Maucière P, Roques P, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med*. 1998;4(9):1032-1037. doi:10.1038/2017
- [32]. Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med*. 2009;15(8):871-872. doi:10.1038/nm.2016

- [33]. Rambaut A, Robertson DL, Pybus OG, Peeters M, Holmes EC. Phylogeny and the origin of HIV-1. *Nature*. 2001;410(6832):1047-1048. doi:10.1038/35074179
- [34]. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med*. 2012;18(3):182-192. doi:10.1016/j.molmed.2011.12.001
- [35]. Lau KA, Wong JLL. Current trends of HIV recombination worldwide. *Infect Dis Rep*. 2013;5(SUPPL.1):15-20. doi:10.4081/idr.2013.s1.e4
- [36]. HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs). Accessed July 20, 2020. <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html#CRF78>
- [37]. Damond F, Worobey M, Campa P, et al. Identification of a highly divergent HIV type 2 and proposal for a change in HIV type 2 classification. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(6):666-672. doi:10.1089/0889222041217392
- [38]. Ayoub A, Akoua-Koffi C, Calvignac-Spencer S, et al. Evidence for continuing cross-species transmission of SIVsmm to humans: Characterization of a new HIV-2 lineage in rural Côte d'Ivoire. *AIDS*. 2013;27(15):2488-2491. doi:10.1097/01.aids.0000432443.22684.50
- [39]. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Hiv-2 molecular epidemiology. *Infect Genet Evol*. 2016;46:233-240. doi:10.1016/j.meegid.2016.08.010
- [40]. Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, et al. HIV-2 CRF01-AB: First circulating recombinant form of HIV-2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54(3):241-247. doi:10.1097/QAI.0b013e3181dc98c1
- [41]. Flint J, Enquist L., Racaniello VR SA. *Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control*. (ASM Press, ed.); 2009.
- [42]. E F-B, M R, B S, S B. HIV Virology and Pathogenetic Mechanisms of Infection: A Brief Overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1). doi:10.4415/ANN_10_01_02
- [43]. Rambaut A, Posada D, Crandall KA, Holmes EC. The causes and consequences of HIV evolution. *Nat Rev Genet*. 2004;5(1):52-61. doi:10.1038/nrg1246
- [44]. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1590. doi:10.1056/NEJMra0706737

- [45]. Li JZ, Kuritzkes DR. Clinical implications of HIV-1 minority variants. *Clin Infect Dis*. 2013;56(11):1667-1674. doi:10.1093/cid/cit125
- [46]. Ganser BK, Li S, Klishko VY, Finch JT, Sundquist WI. Assembly and analysis of conical models for the HIV-1 core. *Science* (80-). 1999;283(5398):80-83. doi:10.1126/science.283.5398.80
- [47]. Huraux J-M. *Traité de Virologie Médicale*. 28 juillet. (Editions Estem, ed.); 2003.
- [48]. Krebs FC, Hogan TH, Quiterio S, Gartner S, Wigdahl B. *Lentiviral LTR-Directed Expression, Sequence Variation, and Disease Pathogenesis*. Accessed June 3, 2020. www.hmc.psu.edu/wigdahl
- [49]. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(8):484-496. doi:10.1038/nrmicro3490
- [50]. Freed EO. HIV-1 replication. *Somat Cell Mol Genet*. 2001;26(1-6):13-33. doi:10.1023/A:1021070512287
- [51]. Wieggers K, Rutter G, Kottler H, Tessmer U, Hohenberg H, Kräusslich H-G. Sequential Steps in Human Immunodeficiency Virus Particle Maturation Revealed by Alterations of Individual Gag Polyprotein Cleavage Sites. *J Virol*. 1998;72(4):2846-2854. doi:10.1128/jvi.72.4.2846-2854.1998
- [52]. Adamson CS, Freed EO. Novel approaches to inhibiting HIV-1 replication. *Antiviral Res*. 2010;85(1):119-141. doi:10.1016/j.antiviral.2009.09.009
- [53]. Goodsell DS. Illustrating the machinery of life: Viruses. *Biochem Mol Biol Educ*. 2012;40(5):291-296. doi:10.1002/bmb.20636
- [54]. Karn J, Graeble MA. New insights into the mechanism of HIV-1 trans-activation. *Trends Genet*. 1992;8(11):365-368. doi:10.1016/0168-9525(92)90284-B
- [55]. Karn J, Stoltzfus CM. Transcriptional and posttranscriptional regulation of HIV-1 gene expression. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(2):a006916. doi:10.1101/cshperspect.a006916
- [56]. Romani B, Engelbrecht S, Glashoff RH. Functions of Tat: The versatile protein of human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol*. 2010;91(1):1-12. doi:10.1099/vir.0.016303-0

- [57]. Debaisieux S, Rayne F, Yezid H, Beaumelle B. The Ins and Outs of HIV-1 Tat. *Traffic*. 2012;13(3):355-363. doi:10.1111/j.1600-0854.2011.01286.x
- [58]. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature*. 2002;418(6898):646-650. doi:10.1038/nature00939
- [59]. Kogan M, Rappaport J. HIV-1 Accessory Protein Vpr: Relevance in the pathogenesis of HIV and potential for therapeutic intervention. *Retrovirology*. 2011;8. doi:10.1186/1742-4690-8-25
- [60]. Strebel K. HIV accessory proteins versus host restriction factors. *Curr Opin Virol*. 2013;3(6):692-699. doi:10.1016/j.coviro.2013.08.004
- [61]. Dubé M, Bego MG, Paquay C, Cohen ÉA. Modulation of HIV-1-host interaction: Role of the Vpu accessory protein. *Retrovirology*. 2010;7. doi:10.1186/1742-4690-7-114
- [62]. Foster JL, Garcia JV. Role of Nef in HIV-1 Replication and Pathogenesis. *Adv Pharmacol*. 2007;55:389-409. doi:10.1016/S1054-3589(07)55011-8
- [63]. Larrouy L, Brun-Vézinet F, Descamps D. Mutations au niveau des sites de clivage de gag et du changement de cadre de lecture gag-pol du VIH-1 et réponse virologique à un traitement par inhibiteurs de protéase. *Virologie*. 2010;14(2):119-128. doi:10.1684/vir.2010.0289
- [64]. Seitz R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemotherapy*. 2016;43(3):203-222. doi:10.1159/000445852
- [65]. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: Cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8). doi:10.1101/cshperspect.a006866
- [66]. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: Functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science (80-)*. 1996;272(5263):872-877. doi:10.1126/science.272.5263.872
- [67]. Telesnitsky A, Goff S. *Reverse Transcriptase and the Generation of Retroviral DNA*. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997. Accessed June 8, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21433342>
- [68]. Sundquist WI, Kräusslich HG. HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(7). doi:10.1101/cshperspect.a006924

- [69]. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol*. 2005;34(4):233-244. doi:10.1016/j.jcv.2005.09.004
- [70]. Pasternak AO, Lukashov V V., Berkhout B. Cell-associated HIV RNA: A dynamic biomarker of viral persistence. *Retrovirology*. 2013;10(1). doi:10.1186/1742-4690-10-41
- [71]. Deng HK, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*. 1996;381(6584):661-666. doi:10.1038/381661a0
- [72]. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*. 1996;381(6584):667-673. doi:10.1038/381667a0
- [73]. Berson JF, Long D, Doranz BJ, Rucker J, Jirik FR, Doms RW. A seven-transmembrane domain receptor involved in fusion and entry of T-cell-tropic human immunodeficiency virus type 1 strains. *J Virol*. 1996;70(9):6288-6295. doi:10.1128/jvi.70.9.6288-6295.1996
- [74]. Ruelas DS, Greene WC. XAn integrated overview of HIV-1 latency. *Cell*. 2013;155(3):519. doi:10.1016/j.cell.2013.09.044
- [75]. Redel L, Le Douce V, Cherrier T, et al. HIV-1 regulation of latency in the monocyte-macrophage lineage and in CD4+ T lymphocytes. *J Leukoc Biol*. 2010;87(4):575-588. doi:10.1189/jlb.0409264
- [76]. Van Lint C, Bouchat S, Marcello A. HIV-1 transcription and latency: An update. *Retrovirology*. 2013;10(1):67. doi:10.1186/1742-4690-10-67
- [77]. Dahl V, Josefsson L, Palmer S. HIV reservoirs, latency, and reactivation: Prospects for eradication. *Antiviral Res*. 2010;85(1):286-294. doi:10.1016/j.antiviral.2009.09.016
- [78]. Adler MW. Development of the epidemic. *BMJ*. 2001;322(7296):1226. doi:10.1136/bmj.322.7296.1226
- [79]. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006;368(9534):489-504. doi:10.1016/S0140-6736(06)69157-5

- [80]. Baggaley RF, Dimitrov D, Owen BN, et al. Heterosexual Anal Intercourse: A Neglected Risk Factor for HIV? *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(SUPPL.1):95-105. doi:10.1111/aji.12064
- [81]. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV... : AIDS. Accessed June 20, 2020. https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/1998/08000/Mechanisms_and_timing_of_mother_to_child.4.aspx
- [82]. Newell ML. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. *Bull World Health Organ*. 2001;79(12):1138. Accessed June 20, 2020. [/pmc/articles/PMC2566720/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12566720/)
- [83]. Newell ML. Current issues in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(1):1-5. doi:10.1016/j.trstmh.2005.05.012
- [84]. Thorne C, Newell ML. Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(3):247-252. doi:10.1097/00001432-200406000-00013
- [85]. Clinical Prevention Guidance - 2015 STD Treatment Guidelines. Accessed June 21, 2020. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/clinical.htm#risk>
- [86]. HIV/AIDS. Accessed June 21, 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- [87]. Special Populations - 2015 STD Treatment Guidelines. Accessed June 21, 2020. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/specialpops.htm>
- [88]. OMS | Les personnes les plus exposées au risque d'infection à VIH ne bénéficient pas des services de santé dont elles ont besoin. *WHO*. Published online 2014.
- [89]. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* (80-). 2014;346(6205):56-61. doi:10.1126/science.1256739
- [90]. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(1):45-56. doi:10.1016/S1473-3099(10)70186-9

- [91]. Mourez T, Simon F, Plantiera JC. Non-M variants of human immunodeficiency virus type. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(3):448-461. doi:10.1128/CMR.00012-13
- [92]. Locatelli S, Peeters M. Cross-species transmission of simian retroviruses: How and why they could lead to the emergence of new diseases in the human population. *AIDS.* 2012;26(6):659-673. doi:10.1097/QAD.0b013e328350fb68
- [93]. Lemey P, Pybus OG, Bin W, Saksena NK, Salemi M, Vandamme AM. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(11):6588-6592. doi:10.1073/pnas.0936469100
- [94]. Robbins KE, Lemey P, Pybus OG, et al. U.S. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Epidemic: Date of Origin, Population History, and Characterization of Early Strains. *J Virol.* 2003;77(11):6359-6366. doi:10.1128/jvi.77.11.6359-6366.2003
- [95]. UNAIDS Annual Report 2009 | UNAIDS. Accessed June 26, 2020. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2010/20100609_2009_annual_report_en.pdf
- [96]. UNAIDS data 2019 | UNAIDS. Accessed June 26, 2020. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>
- [97]. *2009 AIDS Epidemic Update.* Accessed June 26, 2020. www.unaids.org
- [98]. Situation épidémiologique du VIH / SIDA au Maroc. Published online 2018:2018.
- [99]. UNAIDS. Country factsheets MOROCCO | 2018 HIV and AIDS Estimates Adults and children living with Country factsheets TANZANIA | 2018 HIV testing and treatment cascade People living with HIV Coverage of adults and children. *Un aids.* Published online 2018:1-6. <https://aidsinfo.unaids.org/%0D>
- [100]. Chaix F, Goujard C. Actualités sur les traitements de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Rev Med Interne.* 2009;30(6):543-554. doi:10.1016/j.revmed.2008.12.014
- [101]. Hemmige V, Flash CA, Carter J, Giordano TP, Zerai T. Single tablet HIV regimens facilitate virologic suppression and retention in care among treatment naïve patients*. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV.* 2018;30(8):1017-1024. doi:10.1080/09540121.2018.1442554

- [102]. WHO | WHO HIV drug resistance report 2012. Accessed July 10, 2020. <https://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/>
- [103]. Gilbert PB, DeGruttola V, Hammer SM, Kuritzkes DR. Virologic and regimen termination surrogate end points in AIDS clinical trials. *J Am Med Assoc.* 2001;285(6):777-784. doi:10.1001/jama.285.6.777
- [104]. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2000;356(9239):1423-1430. doi:10.1016/S0140-6736(00)02854-3
- [105]. HIV/AIDS Treatment Guidelines | AIDSinfo. Accessed July 13, 2020. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- [106]. Rossetti B, Montagnani F, De Luca A. Current and emerging two-drug approaches for HIV-1 therapy in ART-naïve and ART-experienced, virologically suppressed patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(7):713-738. doi:10.1080/14656566.2018.1457648
- [107]. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.*
- [108]. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science (80-).* 1997;278(5341):1295-1300. doi:10.1126/science.278.5341.1295
- [109]. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med.* 1999;5(5):512-517. doi:10.1038/8394
- [110]. Menéndez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance: Overview and recent developments. *Antiviral Res.* 2013;98(1):93-120. doi:10.1016/j.antiviral.2013.01.007
- [111]. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(4). doi:10.1101/cshperspect.a007161
- [112]. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. *N Engl J Med.* 1987;317(4):185-191. doi:10.1056/NEJM198707233170401

- [113]. Salvetti M. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *Ther Umschau*. 1988;45(4):276. doi:10.1056/nejm198707233170402
- [114]. Koczor CA, Lewis W. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor toxicity and mitochondrial DNA. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(12):1493-1504. doi:10.1517/17425255.2010.526602
- [115]. Carr A. HIV Protease Inhibitor-Related Lipodystrophy Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2000;30(Supplement 2):S135-S142. doi:10.1086/313854
- [116]. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: A multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371(9622):1417-1426. doi:10.1016/S0140-6736(08)60423-7
- [117]. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of hiv-infected patients: A double-edged sword? *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1519-1527. doi:10.1681/ASN.2012080857
- [118]. Das K, Arnold E. HIV-1 reverse transcriptase and antiviral drug resistance. Part 1. *Curr Opin Virol*. 2013;3(2):111-118. doi:10.1016/j.coviro.2013.03.012
- [119]. Ren J, Bird LE, Chamberlain PP, Stewart-Jones GB, Stuart DI, Stammers DK. Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(22):14410-14415. doi:10.1073/pnas.222366699
- [120]. Tebit DM, Patel H, Ratcliff A, et al. HIV-1 Group O Genotypes and Phenotypes: Relationship to Fitness and Susceptibility to Antiretroviral Drugs. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(7):676-688. doi:10.1089/aid.2015.0318
- [121]. Baba M, Tanaka H, De Clercq E, et al. Highly specific inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by a novel 6-substituted acyclouridine derivative. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;165(3):1375-1381. doi:10.1016/0006-291X(89)92756-3

- [122]. Pauwels R, Andries K, Desmyter J, et al. Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives. *Nature*. 1990;343(6257):470-474. doi:10.1038/343470a0
- [123]. Zhan P, Chen X, Li D, Fang Z, De Clercq E, Liu X. HIV-1 NNRTIs: Structural diversity, pharmacophore similarity, and implications for drug design. *Med Res Rev*. 2013;33(SUPPL. 1). doi:10.1002/med.20241
- [124]. FDA Approval of HIV Medicines | AIDSinfo. Accessed July 13, 2020. <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/infographics/25/fda-approval-of-hiv-medicines>
- [125]. Ren J, Bird LE, Chamberlain PP, Stewart-Jones GB, Stuart DI, Stammers DK. Structure of HIV-2 reverse transcriptase at 2.35-Å resolution and the mechanism of resistance to non-nucleoside inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(22):14410-14415. doi:10.1073/pnas.222366699
- [126]. Hughes A, Barber T, Nelson M. New treatment options for HIV salvage patients: An overview of second generation PIs, NNRTIs, integrase inhibitors and CCR5 antagonists. *J Infect*. 2008;57(1):1-10. doi:10.1016/j.jinf.2008.05.006
- [127]. (No Title). Accessed July 14, 2020. <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/EDURANT-pi.pdf>
- [128]. 128. Ferretti F, Boffito M. Rilpivirine long-Acting for the prevention and treatment of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(4):300-307. doi:10.1097/COH.0000000000000474
- [129]. (No Title). Accessed July 14, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210806s000lbl.pdf
- [130]. (No Title). Accessed July 14, 2020. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/d/delstrigo/delstrigo_pi.pdf
- [131]. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, et al. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* (80-). 1990;248(4953):358-361. doi:10.1126/science.2183354
- [132]. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(8):484-496. doi:10.1038/nrmicro3490

- [133]. De Clercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(4):307-320. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.10.010
- [134]. Rabi SA, Laird GM, Durand CM, et al. Multi-step inhibition explains HIV-1 protease inhibitor pharmacodynamics and resistance. *J Clin Invest*. 2013;123(9):3848-3860. doi:10.1172/JCI67399
- [135]. Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir: Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35(4):275-291. doi:10.2165/00003088-199835040-00002
- [136]. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva JF, et al. Cobicistat Compared With Ritonavir as a Pharmacoenhancer for Atazanavir in Combination With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(3):338-340. doi:10.1097/QAI.0000000000000598
- [137]. Vitoria M, Hill AM, Ford NP, Doherty M, Khoo SH, Pozniak AL. Choice of antiretroviral drugs for continued treatment scale-up in a public health approach: What more do we need to know? *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1). doi:10.7448/IAS.19.1.20504
- [138]. Kwong J. New drug treatment options for HIV antiretroviral therapy. *Nurse Pract*. 2020;45(3):28-38. doi:10.1097/01.NPR.0000653948.44968.cc
- [139]. Carr A. HIV Protease Inhibitor-Related Lipodystrophy Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2000;30(Supplement 2):S135-S142. doi:10.1086/313854
- [140]. Hughes CA, Robinson L, Tseng A, MacArthur RD. New antiretroviral drugs: A review of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and resistance profile of tipranavir, darunavir, etravirine, rilpivirine, maraviroc, and raltegravir. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(15):2445-2466. doi:10.1517/14656560903176446
- [141]. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science (80-)*. 2000;287(5453):646-650. doi:10.1126/science.287.5453.646
- [142]. Craigie R. The molecular biology of HIV integrase. *Future Virol*. 2012;7(7):679-686. doi:10.2217/fvl.12.56

- [143]. Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Subjects With Raltegravir-Resistant HIV Type 1 Infection: 24-Week Results of the VIKING Study. Accessed July 18, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563307/>
- [144]. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1499-1510. doi:10.1016/S0140-6736(17)31917-7
- [145]. Murray MI, Markowitz M, Frank I, et al. Satisfaction and acceptability of cabotegravir long-acting injectable suspension for prevention of HIV: Patient perspectives from the ECLAIR trial. *HIV Clin Trials*. 2018;19(4):129-138. doi:10.1080/15284336.2018.1511346
- [146]. Del Mar Gutierrez M, Mateo MG, Vidal F, Domingo P. Drug safety profile of integrase strand transfer inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(4):431-445. doi:10.1517/14740338.2014.897327
- [147]. Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy - PubMed. Accessed July 18, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100116/>
- [148]. Wild C, Greenwell T, Matthews T. A Synthetic Peptide from HIV-1 gp41 Is a Potent Inhibitor of Virus-Mediated Cell—Cell Fusion. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993;9(11):1051-1053. doi:10.1089/aid.1993.9.1051
- [149]. Matthews T, Salgo M, Greenberg M, Chung J, DeMasi R, Bolognesi D. Enfuvirtide: The first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(3):215-225. doi:10.1038/nrd1331
- [150]. Zhu X, Zhu Y, Ye S, et al. Improved Pharmacological and Structural Properties of HIV Fusion Inhibitor AP3 over Enfuvirtide: Highlighting Advantages of Artificial Peptide Strategy. *Sci Rep*. 2015;5. doi:10.1038/srep13028
- [151]. Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, et al. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment- experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(5):558-564. doi:10.1097/QAI.0b013e3181ee3d82

- [152]. Antiretroviral salvage therapy for multiclass drug-resistant HIV-1-infected patients: from clinical trials to daily clinical practice - PubMed. Accessed July 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21799536/>
- [153]. Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: Scientific principles and clinical applications. *Drugs*. 2012;72(9). doi:10.2165/11633630-000000000-00000
- [154]. Geretti AM. HIV-1 subtypes: Epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(1):1-7. doi:10.1097/01.qco.0000200293.45532.68
- [155]. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995;373(6510):123-126. doi:10.1038/373123a0
- [156]. Meyer PR, Matsuura SE, Mohsin Mian A, So AG, Scott WA. A mechanism of AZT resistance: An increase in nucleotide-dependent primer unblocking by mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Mol Cell*. 1999;4(1):35-43. doi:10.1016/S1097-2765(00)80185-9
- [157]. Roberts JD, Bebenek K, Kunkel TA. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. *Science (80-)*. 1988;242(4882):1171-1173. doi:10.1126/science.2460925
- [158]. Delviks-Frankenberry KA, Lengruber RB, Santos AF, et al. Connection subdomain mutations in HIV-1 subtype-C treatment-experienced patients enhance NRTI and NNRTI drug resistance. *Virology*. 2013;435(2):433-441. doi:10.1016/j.virol.2012.09.021
- [159]. Maiga AI, Penugonda S, Katile D, et al. Connection domain mutations during antiretroviral treatment failure in Mali: frequencies and impact on reverse transcriptase inhibitor activity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(3):293-296. doi:10.1097/QAI.0b013e31826a4b34
- [160]. Muniz CP, Soares MA, Santos AF. Early selection of resistance-associated mutations in HIV-1 RT C-terminal domains across different subtypes: Role of the genetic barrier to resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10):2741-2745. doi:10.1093/jac/dku214
- [161]. Von Wyl V, Ehteshami M, Demeter LM, et al. HIV-1 reverse transcriptase connection domain mutations: Dynamics of emergence and implications for success of combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):620-628. doi:10.1086/655764

- [162]. Delaugerre C, Valantin M-A, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. *AIDS*. 2001;15(16):2189-2191. doi:10.1097/00002030-200111090-00016
- [163]. Clavel F, Hance AJ. HIV Drug Resistance. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1023-1035. doi:10.1056/NEJMra025195
- [164]. Shafer RW, Rhee SY, Pillay D, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. *AIDS*. 2007;21(2):215-223. doi:10.1097/QAD.0b013e328011e691
- [165]. Van De Vijver DA, Wensing AMJ, Angarano G, et al. The calculated genetic barrier for antiretroviral drug resistance substitutions is largely similar for different HIV-1 subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(3):352-360. doi:10.1097/01.qai.0000209899.05126.e4
- [166]. Brenner BG, Oliveira M, Doualla-Bell F, et al. HIV-1 subtype C viruses rapidly develop K65R resistance to tenofovir in cell culture. *AIDS*. 2006;20(9):F9-F13. doi:10.1097/01.aids.0000232228.88511.0b
- [167]. Coutsinos D, Invernizzi CF, Xu H, et al. Template Usage Is Responsible for the Preferential Acquisition of the K65R Reverse Transcriptase Mutation in Subtype C Variants of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Virol*. 2009;83(4):2029-2033. doi:10.1128/jvi.01349-08
- [168]. Garforth SJ, Lwatula C, Prasad VR. The lysine 65 residue in HIV-1 reverse transcriptase function and in nucleoside analog drug resistance. *Viruses*. 2014;6(10):4080-4094. doi:10.3390/v6104080
- [169]. Huang A, Hogan JW, Luo X, et al. Global comparison of drug resistance mutations after first-line antiretroviral therapy across human immunodeficiency virus-1 subtypes. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(2). doi:10.1093/ofid/ofv158
- [170]. Villabona-Arenas CJ, Vidal N, Guichet E, et al. In-depth analysis of HIV-1 drug resistance mutations in HIV-infected individuals failing first-line regimens in West and Central Africa. *AIDS*. 2016;30(17):2577-2589. doi:10.1097/QAD.0000000000001233

- [171]. Darwin C. *The Origin of Species by Means of Natural Selection, or, The Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life.*; 2014. doi:10.5962/bhl.title.87916
- [172]. Wargo AR, Kurath G. Viral fitness: Definitions, measurement, and current insights. *Curr Opin Virol.* 2012;2(5):538-545. doi:10.1016/j.coviro.2012.07.007
- [173]. Fraser C, Lythgoe K, Leventhal GE, et al. Virulence and pathogenesis of HIV-1 infection: An evolutionary perspective. *Science* (80-). 2014;343(6177). doi:10.1126/science.1243727
- [174]. Buckheit RW. Understanding HIV resistance, fitness, replication capacity and compensation: Targeting viral fitness as a therapeutic strategy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004;13(8):933-958. doi:10.1517/13543784.13.8.933
- [175]. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and Immunologic Consequences of Discontinuing Combination Antiretroviral-Drug Therapy in HIV-Infected Patients with Detectable Viremia. *N Engl J Med.* 2001;344(7):472-480. doi:10.1056/NEJM200102153440702
- [176]. Ferguson AL, Mann JK, Omarjee S, Ndung'u T, Walker BD, Chakraborty AK. Translating HIV Sequences into Quantitative Fitness Landscapes Predicts Viral Vulnerabilities for Rational Immunogen Design. *Immunity.* 2013;38(3):606-617. doi:10.1016/j.immuni.2012.11.022
- [177]. NRTI Resistance Notes - HIV Drug Resistance Database. Accessed September 15, 2020.
<https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NRTI/#69Wainberg1999>
- [178]. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, et al. 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2019;27(3):111-121. Accessed September 14, 2020. www.iasusa.org.
- [179]. Johnson VA, Calvez V, Günthard HF, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. *Top Antivir Med.* 2013;21(1):6-14. Accessed September 14, 2020. www.iasusa.org.

- [180]. De Luca A, Dunn D, Zazzi M, et al. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral treatment-exposed individuals in Western Europe. *J Infect Dis.* 2013;207(8):1216-1220. doi:10.1093/infdis/jit017
- [181]. Frost SDW, Nijhuis M, Schuurman R, Boucher CAB, Brown AJL. Evolution of Lamivudine Resistance in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Individuals: the Relative Roles of Drift and Selection. *J Virol.* 2000;74(14):6262-6268. doi:10.1128/jvi.74.14.6262-6268.2000
- [182]. Gallant JE. The M184V mutation: What it does, how to prevent it, and what to do with it when it's there. *AIDS Read.* 2006;16(10):556-559. Accessed September 14, 2020. <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/the-m184v-mutation-what-it-does-how-to-prevent-it-and-what-to-do--4>
- [183]. Pingen M, Sarrami-Forooshani R, Wensing AM, et al. Diminished transmission of drug resistant HIV-1 variants with reduced replication capacity in a human transmission model. *Retrovirology.* 2014;11(1).
- [184]. Winand R, Theys K, Eusébio M, et al. Assessing transmissibility of HIV-1 drug resistance mutations from treated and from drug-naive individuals. *AIDS.* 2015;29(15):2045-2052. doi:10.1097/QAD.0000000000000811
- [185]. Castro H, Pillay D, Cane P, et al. Persistence of HIV-1 transmitted drug resistance mutations. *J Infect Dis.* 2013;208(9):1459-1463. doi:10.1093/infdis/jit345
- [186]. Jain V, Sucupira MC, Bacchetti P, et al. Differential persistence of transmitted HIV-1 drug resistance mutation classes. *J Infect Dis.* 2011;203(8):1174-1181. doi:10.1093/infdis/jiq167
- [187]. Marcelin AG, Charpentier C, Wirden M, et al. Resistance profiles of emtricitabine and lamivudine in tenofovir-containing regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(6):1475-1478. doi:10.1093/jac/dks047
- [188]. Tang MW, Rhee SY, Bertagnolio S, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutations associated with first-line stavudine-containing antiretroviral therapy: Programmatic implications for countries phasing out stavudine. *J Infect Dis.* 2013;207(SUPPL.2):S70. doi:10.1093/infdis/jit114
- [189]. Iyidogan P, Anderson KS. Current perspectives on HIV-1 antiretroviral drug

resistance. *Viruses*. 2014;6(10):4095-4139. doi:10.3390/v6104095

- [190]. Marcelin A-G. *Resistance to Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*. Mediscript; 2006. Accessed September 16, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249766>
- [191]. Gopalakrishnan S, Montazeri H, Menz S, Beerenwinkel N, Huisinga W. Estimating HIV-1 Fitness Characteristics from Cross-Sectional Genotype Data. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(11):1003886. doi:10.1371/journal.pcbi.1003886
- [192]. Hu Z, Giguel F, Hatano H, Reid P, Lu J, Kuritzkes DR. Fitness Comparison of Thymidine Analog Resistance Pathways in Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Virol*. 2006;80(14):7020-7027. doi:10.1128/jvi.02747-05
- [193]. Marcelin AG, Delaugerre C, Wirden M, et al. Thymidine Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors Resistance Mutations Profiles and Association to Other Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Resistance Mutations Observed in the Context of Virological Failure. *J Med Virol*. 2004;72(1):162-165. doi:10.1002/jmv.10550
- [194]. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Martinez-Picado J, et al. Rate of accumulation of thymidine analogue mutations in patients continuing to receive virologically failing regimens containing zidovudine or stavudine: Implications for antiretroviral therapy programs in resource-limited settings. *J Infect Dis*. 2009;200(5):687-697. doi:10.1086/604731
- [195]. Invernizzi CF, Coutsinos D, Oliveira M, et al. The preferential selection of K65R in HIV-1 subtype C is attenuated by nucleotide polymorphisms at thymidine analogue mutation sites. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(10):2192-2196. doi:10.1093/jac/dkt204
- [196]. Charpentier C, Eholié S, Anglaret X, et al. Genotypic resistance profiles of HIV-2-treated patients in West Africa. *AIDS*. 2014;28(8):1161-1169. doi:10.1097/QAD.0000000000000244
- [197]. Charpentier C, Camacho R, Ruelle J, et al. HIV-2EU - Supporting Standardized HIV-2 Drug-Resistance Interpretation in Europe: An Update. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1346-1347. doi:10.1093/cid/civ572

- [198]. Abecasis AB, van Laethem K, Theys K. Lack of evidence for the selection of E138 mutations by first-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients infected with HIV-1 non-B subtypes. *AIDS*. 2015;29(8):987-988. doi:10.1097/QAD.0000000000000627
- [199]. Louis JM, Aniana A, Weber IT, Sayer JM. Inhibition of autoprocessing of natural variants and multidrug resistant mutant precursors of HIV-1 protease by clinical inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(22):9072-9077. doi:10.1073/pnas.1102278108
- [200]. PI Resistance Notes - HIV Drug Resistance Database. Accessed September 17, 2020. <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/PI/>
- [201]. Zhang YM, Imamichi H, Imamichi T, Lane HC, Falloon J, Vasudevachari MB, et al. Drug resistance during indinavir therapy is caused by mutations in the protease gene and its Gag substrate cleavage sites. *J Virol*. 1997; 71(9):6662-70
- [202]. Hare S, Vos AM, Clayton RF, Thuring JW, Cummings MD, Cherepanov P. Molecular mechanisms of retroviral integrase inhibition and the evolution of viral resistance. *Proc Natl Acad Sci*. 2010 Nov 16;107(46):220057-62.
- [203]. Mesplède T, Wainberg MA. Is Resistance to Dolutegravir Possible When This Drug Is Used in First-Line Therapy? *Viruses*. 2014 Aug 27;6(9):3377-85.
- [204]. Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: Mechanisms of action and resistance pathways. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):619-627. doi:10.1093/jac/dkl027
- [205]. Poveda E, Soriano V. Resistance to entry inhibitors. In: *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice, London: Mediscript*. Mediscript; 2006:Capítulo 4. Accessed September 18, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249775>
- [206]. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 Recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):266-285. doi:10.1086/589297
- [207]. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WWY, et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005;191(3):339-347. doi:10.1086/427192

- [208]. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, et al. Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS*. 2007;21(6):721-732. doi:10.1097/QAD.0b013e3280141fdf
- [209]. Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, et al. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(11):1503-1511. doi:10.1097/01.aids.0000131358.29586.6b
- [210]. Cossarini F, Spagnuolo V, Gianotti N, Carbone A, Lazzarin A, Castagna A. *Management of HIV Infection after Triple Class Failure*. Vol 36.; 2013.
- [211]. Nakagawa F. Calendar time trends in the incidence and prevalence of triple-class virologic failure in antiretroviral drug-experienced people with HIV in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(3):294-299. doi:10.1097/QAI.0b013e31823fe66b
- [212]. Booth C. Transmitted resistance. In: *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. Mediscript; 2006. Accessed September 20, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249767>
- [213]. Seyler C, Adjé-Touré C, Messou E, et al. Impact of genotypic drug resistance mutations on clinical and immunological outcomes in HIV-infected adults on HAART in West Africa. *AIDS*. 2007;21(9):1157-1164. doi:10.1097/QAD.0b013e3281c615da
- [214]. Changes in viral load in people with virological failure who remain on the same HAART regimen - PubMed. Accessed September 20, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12741625/>
- [215]. Sigaloff KCE, Hamers RL, Wallis CL, et al. Second-line antiretroviral treatment successfully resuppresses drug-resistant hiv-1 after first-line failure: Prospective cohort in sub-saharan africa. *J Infect Dis*. 2012;205(11):1739-1744. doi:10.1093/infdis/jis261
- [216]. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*. 2001;344(7):472-480. doi:10.1056/NEJM200102153440702

- [217]. Ledergerber B, Lundgren J, Sarah Walker A, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*. 2004;364(9428):51-62. doi:10.1016/S0140-6736(04)16589-6
- [218]. Hogg RS, Bangsberg DR, Lima VD, et al. Emergence of drug resistance is associated with an increased risk of death among patients first starting HAART. *PLoS Med*. 2006;3(9):1570-1578. doi:10.1371/journal.pmed.0030356
- [219]. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Clotet B, et al. Detection of HIV drug resistance during antiretroviral treatment and clinical progression in a large European cohort study. *AIDS*. 2008;22(16):2187-2198. doi:10.1097/QAD.0b013e328310e04f
- [220]. Genotypic drug resistance and long-term mortality in patients with triple-class antiretroviral drug failure - PubMed. Accessed September 20, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17926645/>
- [221]. Grover D, Copas A, Green H, et al. What is the risk of mortality following diagnosis of multidrug-resistant HIV-1? *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(3):705-713. doi:10.1093/jac/dkm522
- [222]. Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, et al. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS*. 2005;19(10):1081-1089. doi:10.1097/01.aids.0000174455.01369.ad
- [223]. Van De Vijver DAMC, Wensing AMJ, Boucher CAB. *The Epidemiology of Transmission of Drug Resistant HIV-1*.
- [224]. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): A European multicohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(5):363-371. doi:10.1016/S1473-3099(11)70032-9
- [225]. Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: A systematic review and pooled analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;305(13):1327-1335. doi:10.1001/jama.2011.375
- [226]. Pillay D, Porter K. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of

- HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS*. 2006;20(1):21-28. doi:10.1097/01.aids.0000196172.35056.b7
- [227]. Cambiano V, Bertagnolio S, Jordan MR, Lundgren JD, Phillips A. Transmission of drug resistant HIV and its potential impact on mortality and treatment outcomes in resource-limited settings. *J Infect Dis*. 2013;207(SUPPL.2). doi:10.1093/infdis/jit111
- [228]. Leigh Brown AJ, Frost SDW, Mathews WC, et al. Transmission fitness of drug-resistant human immunodeficiency virus and the prevalence of resistance in the antiretroviral-treated population. *J Infect Dis*. 2003;187(4):683-686. doi:10.1086/367989
- [229]. Pao D, Andrady U, Clarke J, et al. Long-term persistence of primary genotypic resistance after HIV-1 seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(5):1570-1573. doi:10.1097/00126334-200412150-00006
- [230]. Yang W-L, Kouyos RD, Böni J, et al. Persistence of Transmitted HIV-1 Drug Resistance Mutations Associated with Fitness Costs and Viral Genetic Backgrounds. Swansson R, ed. *PLOS Pathog*. 2015;11(3):e1004722. doi:10.1371/journal.ppat.1004722
- [231]. Jain V, Sucupira MC, Bacchetti P, et al. Differential persistence of transmitted HIV-1 drug resistance mutation classes. *J Infect Dis*. 2011;203(8):1174-1181. doi:10.1093/infdis/jiq167
- [232]. Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R, et al. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(2):227-235. doi:10.1097/00002030-200401230-00012
- [233]. Asboe D, Aitken C, Boffito M, et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med*. 2012;13(1):1-44. doi:10.1111/j.1468-1293.2011.00971.x
- [234]. Resistance assays - PubMed. Accessed October 4, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21249776/>
- [235]. Zhang J, Rhee SY, Taylor J, Shafer RW. Comparison of the precision and sensitivity of the antivirogram and PhenoSense HIV drug susceptibility assays. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(4):439-444. doi:10.1097/01.qai.0000147526.64863.53

- [236]. HIV Drug Resistance Explained - POZ. Accessed October 2, 2020. <https://www.poz.com/basics/hiv-basics/hiv-drug-resistance>
- [237]. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D DJ. *Molecular Cell Biology*. 4th Ed. W. H. Freeman.; 2000.
- [238]. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol*. 2008;26(10):1135-1145. doi:10.1038/nbt1486
- [239]. Mackie N, Dustan S, McClure MO, Weber JN, Clarke JR. Detection of HIV-1 antiretroviral resistance from patients with persistently low but detectable viraemia. *J Virol Methods*. 2004;119(2):73-78. doi:10.1016/j.jviromet.2004.02.015
- [240]. Grada A, Weinbrecht K. Next-Generation Sequencing: Methodology and Application. *J Invest Dermatol*. 2013;133(8):1-4. doi:10.1038/jid.2013.248
- [241]. Schmitt MW, Kennedy SR, Salk JJ, Fox EJ, Hiatt JB, Loeb LA. Detection of ultra-rare mutations by next-generation sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(36):14508-14513. doi:10.1073/pnas.1208715109
- [242]. Van Laethem K, Theys K, Vandamme AM. HIV-1 genotypic drug resistance testing: Digging deep, reaching wide? *Curr Opin Virol*. 2015;14:16-23. doi:10.1016/j.coviro.2015.06.001
- [243]. Rhee SY, Jordan MR, Raizes E, et al. HIV-1 drug resistance mutations: Potential applications for point-of-care Genotypic resistance testing. *PLoS One*. 2015;10(12). doi:10.1371/journal.pone.0145772
- [244]. Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, et al. 2014 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2014;22(3):642-650. Accessed October 4, 2020. www.iasusa.org.
- [245]. HIV French Resistance - HIV-1 genotypic drug resistance interpretation's algorithms. Accessed October 4, 2020. <http://www.hivfrenchresistance.org/>
- [246]. HIV Drug Resistance Database. Accessed October 4, 2020. <https://hivdb.stanford.edu/>
- [247]. HIV-GRADE :: Homepage. Accessed October 4, 2020. <https://www.hiv-grade.de/cms/grade/homepage/>
- [248]. Genotipizzazione HIV per farmacoresistenza – Aggiornamento aprile 2001

- [Internet]. Available from:
https://www.dbarca.net/documenti/AntiRetroScan_1x.htm.
- [249]. EuResist Network | Research in HIV | HIV resistance database. Accessed October 4, 2020. <https://www.euresist.org/>
- [250]. RDI - HIV Resistance Database Initiative HIV TRePS. Accessed October 4, 2020. <https://www.hivr.org/>
- [251]. Stürmer M, Doerr HW, Staszewsk S, Preiser W. Comparison of nine resistance interpretation systems for HIV-1 genotyping. *Antivir Ther.* 2003;8(3):239-244. Accessed October 4, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12924541/>
- [252]. Liu L, May S, Richman DD, et al. Comparison of algorithms that interpret genotypic HIV-1 drug resistance to determine the prevalence of transmitted drug resistance. *AIDS.* 2008;22(7):835-839. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f5ff71
- [253]. Frenz D, Boucher CAB, Assel M, et al. Comparison of HIV-1 genotypic resistance test interpretation systems in predicting virological outcomes over time. *PLoS One.* 2010;5(7). doi:10.1371/journal.pone.0011505
- [254]. Sing T, Daumer M. Interpretation algorithms. In: Geretti AM, ed. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. Mediscript; 2006. Accessed October 4, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249777>
- [255]. PhenoSense | Monogram Biosciences. Accessed October 4, 2020. <https://www.monogrambio.com/resources/phenotyping/phenosense>
- [256]. Ohagen A, Devitt A, Kunstman KJ, et al. Genetic and Functional Analysis of Full-Length Human Immunodeficiency Virus Type 1 env Genes Derived from Brain and Blood of Patients with AIDS. *J Virol.* 2003;77(22):12336-12345. doi:10.1128/jvi.77.22.12336-12345.2003
- [257]. Wirden M, Soulie C, Valantin MA, et al. Historical HIV-RNA resistance test results are more informative than proviral DNA genotyping in cases of suppressed or residual viraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(4):709-712. doi:10.1093/jac/dkq544
- [258]. Rodriguez C, Nere MI DV et al. *Ultra Deep Sequencing Detect Minority Resistant Variants Archived in HIV-1 Cellular DNA in Antiretroviral Treatment Well-*

Suppressed Patients. XXV International HIV Drug Resistance Workshop, Boston 2016, Abstract 43.

- [259]. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts - Conseil national du sida et des hépatites virales. Accessed October 5, 2020. <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
- [260]. Drug-Resistance Testing | Laboratory Testing | Adult and Adolescent ARV | ClinicalInfo. Accessed October 6, 2020. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/drug-resistance-testing?view=full>
- [261]. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 Recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):266-285. doi:10.1086/589297
- [262]. 262. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, et al. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev.* 2011;13(2):77-108. Accessed October 6, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21587341/>
- [263]. Morand-Joubert L, Charpentier C, Poizat G, et al. Low genetic barrier to large increases in HIV-1 cross-resistance to protease inhibitors during salvage therapy. *Antivir Ther.* 2006;11(2):143-154. Accessed October 6, 2020. <https://europepmc.org/article/med/16640095>
- [264]. Palmer S, Kearney M, Maldarelli F, et al. Multiple, linked human immunodeficiency virus type 1 drug resistance mutations in treatment-experienced patients are missed by standard genotype analysis. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):406-413. doi:10.1128/JCM.43.1.406-413.2005
- [265]. Johnson JA, Li JF, Wei X, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med.* 2008;5(7):1112-1122. doi:10.1371/journal.pmed.0050158
- [266]. Wang C, Mitsuya Y, Gharizadeh B, Ronaghi M, Shafer RW. Characterization of

- mutation spectra with ultra-deep pyrosequencing: Application to HIV-1 drug resistance. *Genome Res.* 2007;17(8):1195-1201. doi:10.1101/gr.6468307
- [267]. Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH, et al. Low-abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naive patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis.* 2009;199(5):693-701. doi:10.1086/596736
- [268]. Boltz VF, Zheng Y, Lockman S, et al. Role of low-frequency HIV-1 variants in failure of nevirapine-containing antiviral therapy in women previously exposed to single-dose nevirapine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(22):9202-9207. doi:10.1073/pnas.1105688108
- [269]. Goodman DD, Zhou Y, Margot NA, et al. Low level of the K103N HIV-1 above a threshold is associated with virological failure in treatment-naive individuals undergoing efavirenz-containing therapy. *AIDS.* 2011;25(3):325-333. doi:10.1097/QAD.0b013e3283427dcb
- [270]. Haleyur Giri Setty MK, Hewlett IK. Point of care technologies for HIV. *AIDS Res Treat.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/497046
- [271]. Siliciano JD, Siliciano RF. Recent trends in HIV-1 drug resistance. *Curr Opin Virol.* 2013;3(5):487-494. doi:10.1016/j.coviro.2013.08.007
- [272]. Lee HH, Dineva MA, Chua YL, Ritchie A V., Ushiro-Lumb I, Wisniewski CA. Simple amplification-based assay: a nucleic acid-based point-of-care platform for HIV-1 testing. *J Infect Dis.* 2010;201 Suppl 1. doi:10.1086/650385
- [273]. Jordan, M.R.; Bennett, D.E.; Bertagnolio, S.; Gilks, C.F.; Sutherland D. World health organization surveys to monitor hiv drug resistance prevention and associated factors in sentinel antiretroviral treatment sites. *Antivir Ther.* 2008;13 Suppl 2:15-23.
- [274]. How AIDS changed everything - MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response (no annexes) by UNAIDS - issuu. Accessed October 23, 2020. https://issuu.com/unaidss/docs/mdg6report_no-annexes_en?reader3=1
- [275]. THE 17 GOALS | Sustainable Development. Accessed October 23, 2020. <https://sdgs.un.org/goals>
- [276]. WHO | Global report on early warning indicators of HIV drug resistance. *WHO.*

Published online 2016. Accessed October 23, 2020.
<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/ewi-hivdr-2016/en/>

- [277]. Boender TS, Hoenderboom BM, Sigaloff KCE, et al. Pretreatment HIV drug resistance increases regimen switches in sub-saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2015;61(11):1749-1758. doi:10.1093/cid/civ656
- [278]. Ávila-Ríos S, García-Morales C, Matías-Florentino M, et al. Pretreatment HIV-drug resistance in Mexico and its impact on the effectiveness of first-line antiretroviral therapy: a nationally representative 2015 WHO survey. *Lancet HIV.* 2016;3(12):e579-e591. doi:10.1016/S2352-3018(16)30119-9
- [279]. Lockman S, Hughes MD, McIntyre J, et al. Antiretroviral Therapies in Women after Single-Dose Nevirapine Exposure. *N Engl J Med.* 2010;363(16):1499-1509. doi:10.1056/NEJMoa0906626
- [280]. Lai CC, Hung CC, Chen MY, et al. Trends of transmitted drug resistance of HIV-1 and its impact on treatment response to first-line antiretroviral therapy in Taiwan. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1254-1260. doi:10.1093/jac/dkr601
- [281]. Hamers RL, Schuurman R, Sigaloff KCE, et al. Effect of pretreatment HIV-1 drug resistance on immunological, virological, and drug-resistance outcomes of first-line antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa: A multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(4):307-317. doi:10.1016/S1473-3099(11)70255-9
- [282]. Kityo C, Boerma RS, Sigaloff KCE, et al. Pretreatment HIV drug resistance results in virological failure and accumulation of additional resistance mutations in Ugandan children. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(9):2587-2595. doi:10.1093/jac/dkx188
- [283]. Phillips AN, Stover J, Cambiano V, et al. Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS-associated mortality, new infections, and antiretroviral therapy program costs in Sub-Saharan Africa. *J Infect Dis.* 2017;215(9):1362-1365. doi:10.1093/infdis/jix089
- [284]. WHO | Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. WHO. Published online 2018. Accessed October 23, 2020. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017/en/>
- [285]. World Health Organization (WHO). *HIV Drug Resistance Report.*; 2019.

[http://scholar.google.com/scholar/Who hiv drug resistance report 2012](http://scholar.google.com/scholar/Who+hiv+drug+resistance+report+2012)

- [286]. WHO | Global action plan on HIV drug resistance 2017–2021. *WHO*. Published online 2017. Accessed October 24, 2020. <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-action-plan-2017-2021/en/>
- [287]. OMS | Plan d'action mondial contre la résistance du VIH aux médicaments, 2016-2021. *WHO*. Published online 2016. Accessed October 23, 2020. <http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hiv-drug-resistance-brief-2016/fr/>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 381

سنة : 2020

مقاومة مضادات الفيروسات القهقرية: مستجدات وآفاق

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة أمال مروان

المزادة في 12 أبريل 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فيروس العوز المناعي البشري؛ المقاومة؛ العلاج المضاد للفيروسات القهقرية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد رشيد عابي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال