

Année : 2021

Thèse N°: 411

LES CARACTÉRISTIQUES IMMUNO-VIROLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES
DE L'INFECTION À VIH-1 CHEZ UNE COHORTE DE PATIENTS SUIVIS
AU CENTRE DE VIROLOGIE ET DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
À L'HÔPITAL MILITAIRE MOHAMED V DE RABAT.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Youssef LAHMOUZ

Né le 07 Juillet 1997 à KHENIFRA

Médecin Interne CHU Ibn Sina de Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots-Clés : VIH-1, Antirétroviraux, Charge virale VIH-1, taux de CD4, COVID-19

Membres du Jury :

Monsieur Rachid HADEF

Président

Professeur de Biologie Médicale

Monsieur Hicham EL ANNAZ

Rapporteur

Professeur de Virologie

Monsieur Abdelhakim OURRAY

Juge

Professeur de Pédiatrie

Madame Hafida NAOUI

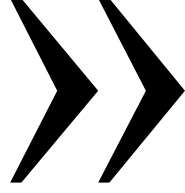
Juge

Professeur de Parasitologie Mycologie

Madame Hakima KABBAJ

Juge

Professeur de Microbiologie



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



ω



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

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 étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

****Enseignant militaire***

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS 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. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la EMPR](#)
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. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
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 EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

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. BOULANOVAR 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](#)

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 Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

****Enseignant militaire***

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. BENABDELJILIL Maria
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 El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
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
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
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

Ophthalmologie
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
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
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*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

****Enseignant militaire***

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

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. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
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. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

****Enseignant militaire***

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 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 *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 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. 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
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
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 *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

****Enseignant militaire***

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 *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

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. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
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
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

****Enseignant militaire***

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. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI EL Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

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 *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

****Enseignant militaire***

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'ammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces

*A l'issu de cette étape des études médicales, je tiens
à remercier tout d'abord le Grand Dieu tout
puissant de m'avoir offrir le courage, la patience et
la force d'accomplir ce travail.*

*A chaque épreuve difficile, je me dis :
« Si Dieu m'a donné cette épreuve c'est que je peux
la surmonter »*

Seigneur, je te dirai toujours MERCI

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROIMOHAMED VI
CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ETAT-MAJOR GÉNÉRAL
DES FORCES ARMÉES ROYALES
ROI DU MAROC ET GARANT DE SON INTÉGRITÉ
TERRITORIALE



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

*À
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que Dieu le garde.

*À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID*



Que Dieu le protège.

*À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE.*



A

*Monsieur le Général de Corps d'Armée
Belkhir EL FAROUK
Inspecteur Général des Forces Armées Royales
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A

*Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Inspecteur du Service Santé
En témoignant de notre grand respect
Et notre profonde considération*



A

*Monsieur le Médecin Général de Brigade
El Mehdi ZBIR*

Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohamed V Rabat

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération et sincère admiration*



A

*Monsieur le Médecin Général de Brigade
BOULAHYA Abdellatif*

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



A

*Monsieur le Colonel Major
Abderrazak SABIR*

Médecin Chef du 3ème Hôpital de Laayoune

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Karim FILALI

Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Elbaaj Mohammed

Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A mon cher père

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect
et l'amour que je vous porte.*

*Tu as toujours été une source d'inspiration, tu as déployé tout moyens
pour m'encourager et de me diriger.*

*Ce travail traduit l'énorme travail que tu as fourni, représente
l'aboutissement des sacrifices et de dévouement tout au long des années
scolaires depuis les études primaires aux études supérieurs, que ce
travail traduit l'énorme gratitude et de reconnaissance.*

*Vous étiez depuis toujours notre idole, héro et exemple, J'espère de tout
cœur vous rendre fier et de rester toujours à la hauteur de vos attentes
mon père, le meilleur des pères.*

*Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, et vous accorder une
longue vie pleine de bonheur et de satisfaction.*

Je vous aime.

A ma mère chérie

*À celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour incessible, à la mère des sentiments fragiles qui m'a béni par ces prières
Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotes a toujours été ma source de force pour faire face à différentes entraves de la vie.*

Je te dédie entièrement ce travail

Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

Je vous aime.

A ma chère épouse,

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureux

Un de mes piliers, ma première supporteur et ma plus grande Force. Merci pour ta présence, ton soutien, et surtout ton amour, merci de n'avoir jamais douté de moi. Tout ce que j'espère, c'est que tu sois fier de moi aujourd'hui.

Je t'aime.

À mes deux chers frères Zakaria et Amine, qui font de mon univers une merveille, je leurs souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

A mon grand père

Pour nous ses petits enfant dont je me fais le porte parole à cet instant, avons toujours eu une grande admiration, pour cet homme qui s'est battu dans le but que sa famille ne manque de rien bien qu'une vie professionnelle physiquement dure. Je me souviendrai a jamais de ces vacances, que j'ai passé autour de lui, dès mon petit âge. Il a laissé toute une richesse a travers son héritage, ses valeurs humanistes, ses idées et ses passions.

A ma grande mère

Grace a elle j'eu la chance d'avoir des livres ouverts, des histoires vivantes, des ressources inépuisables de leçons, d'apprentissage, de sagesse et surtout beaucoup d'amour. Tu as traversé des épreuves des peines des moments de joies, certes tu es toujours là pour pouvoir transmettre ton savoir, tes valeurs. Ma reconnaissance est amplement méritée, que de chance j'ai de t'avoir côtoyée, de t'avoir encore à mes côtés ou encore de t'avoir a jamais dans mon cœur.

A mes chers oncles Jawad, Khalid et Mohamed,

Votre soutien était immense, vous n'avez pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir jusqu'au bout. Que dieu leur donne une joyeuse et longue vie

A mes chères tantes Farida Touria Youssra Bouchra,

Vous n'avez jamais refusé de répondre à mes exigences et de n'épargner aucun effort pour me rendre la vie aussi simple loin de mes parents

A la famille LAHMOUZ

A mes chers amis,

Je tiens à vous exprimer mes profonds sentiments de respect et reconnaissance pour le soutien que vous m'avez apporté. A toute personne qui a un sentiment d'amour et de respect envers moi

Je n'oublie pas de remercier bien sur tout le personnel médicale et paramédicale du pole Anesthésie- Réanimation de leur conseils et connaissances durant ma première période d'internat, spécialement nos deux grands enseignants, le chef du pole le Médecin Colonel-Major Pr BAIT et le Médecin Colonel Pr BALKHI, chef de service de la Réanimation Chirurgicale. Je tiens à exprimer ma gratitude envers nos autres professeurs du service, Pr bakkali, Pr Chouikhi, Pr Al -Fajouji sans oublier l'Enorme Dr Touab. Vous êtes une fierté pour le Pôle.

*J'adresse également des remerciements à tous les enseignants du Centre de Virologie de Maladies Infectieuses et Tropicales en particulier Pr Reggad et Pr Akhouad, qui ont déployé leurs efforts pour m'assurer une formation aussi complète, pour aider et soutenir durant une période critique et compliquée qui coïncidait avec la pandémie COVID-19. Cette période a été aussi marquée par un trio de garde tout simplement éblouissant et impressionnant, fait de mes deux frères et chers amis
Dr Amr Nachite et Dr Youssef Aadi.*

À tous mes collègues de l'AMIR

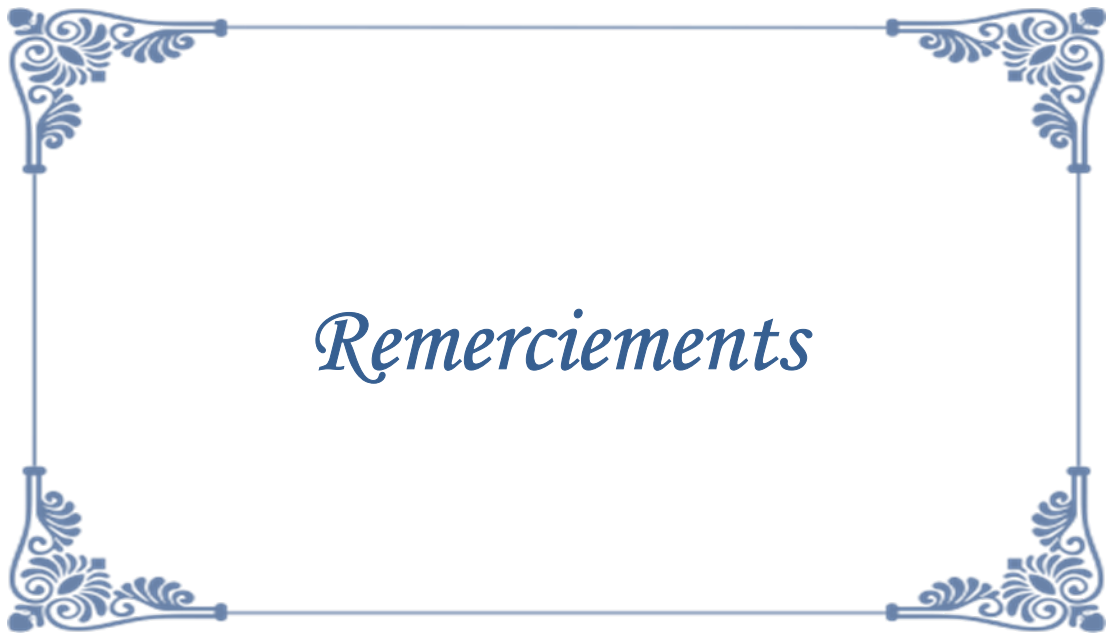
*Quel plaisir que de vous avoir côtoyés ces deux dernières années. Vous
m'inspirez, tous les jours
un peu plus !*

J'ai fait un beau voyage en votre compagnie.

*Chacun d'entre vous m'a appris quelque chose de moi-même et m'a
permis de m'améliorer. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez
apporté.*

Avec tout mon respect et toute mon affection.

*De peur d'en avoir oublié, je souhaite remercier tous ceux qui ont
contribué de près ou de loin à l'aboutissement et l'élaboration de ce
travail ainsi qu'à la réussite de ce parcours universitaire*



Remerciements

À A notre Maître Président de la thèse

Monsieur Le Professeur,

HADEF Rachid :

*Nous sommes très sensibles au grand honneur
que vous nous faites en acceptant avec bienveillance*

de présider le jury

de notre thèse. Veuillez cher Maître, accepter

le témoignage de notre considérable respect.

*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur EL ANNAZ Hicham*

*C'est un grand plaisir de vous avoir comme
rapporteur de thèse*

*Vous m'avez toujours accueilli dans votre bureau
avec chaleur malgré vos engagements*

*Vos qualités étaient pour moi source d'admiration
et d'inspiration*

*Je vous transmets cher Maître mes sincères remerciements pour votre
dévouement et votre accompagnement durant la préparation de ce
travail*

Veillez cher Maître, accepter mon profond respect.

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur OURRAY Abdelhakim*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant
de vous associer à notre jury de
thèse. Vous représentez pour nous l'exemple
du professeur aux grandes qualités
humaines et professionnelles.*

A notre maître et juge de thèse

Professeur NAOUI Hafida

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*Nous vous exprimons notre grande admiration
pour vos hautes qualités morales, intellectuelles
et professionnelles*

*Veillez accepter, chère maître, l'expression
de ma reconnaissance et de ma gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse
Professeur KABBAL Hakima*

Vous avez spontanément accepté de faire partie de notre jury.

*La spontanéité avec laquelle vous avez accepté
de siéger dans ce jury nous sont allés droit au cœur.*



Liste des abreviations

LISTE DES ABREVIATIONS

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ABOPEC : Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide like

ACTG : l'AIDS Clinical Trials Group

ALCS : Association de lutte contre le sida

Anti-CCR5 : Antagonistes du CCR5

AP-1 : Protéine activatrice 1

ARN : Acide ribonucléique

ARV : Antirétroviraux

ATV : Atazanavir

AZT : Zidovudine

CCR5 : chemokine (C-C motif) Receptor 5

CD4 : Cluster de Différenciation 4

CD8 : Cluster de Différenciation 8

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CRF : recombinant circulating form

CV : Charge virale

CXCR4: Chemokine (X-C motif) Receptor 4

CYP : cytochrome P-450

D4T : Stavudine

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DOR : Doravine

DTG : Dolutégravir

EBV : Epstein-Barr virus

ECG : Electrocardiogramme

EFV : Efavirenz

ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay

Env : enveloppe

EVG : Eviltégravir

FDA : Food and Drug Administration

FTC : Emtricitabine

Gène gag : gène group specific antigens

gp 41 : Glycoprotéine 41

gp120 : Glycoprotéine 120

gp160 : Glycoprotéine 160

GSS : genotypic sensitivity score

HAART : highly active antiretroviral therapy

HHV-8 : Herpès-virus humain 8

HMIMV : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

HPV : Human Papillomavirus

HSH : Homo-sexuels hommes

HTLV : Human T-Lymphotropic Virus

IF : Inhibiteurs de fusion

IgG : Immunoglobulines G

INI : Inhibiteurs de l'intégrase

INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase

INTI : Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse

IP : Inhibiteurs de protéase

IST : Infections sexuellement transmissibles

LAV : Lymphadenopathy Associated Virus

Lop/r : Lopinavir/Ritonavir

LT : lymphocyte T

M1 : Premier mois de suivi

M3 : Troisième mois de suivi

M6 : Sixième mois de suivi

MA : matrice

NC : Nucléocapside

Nef : negative factor

Nef : negative factor

NF-Kb : le facteur nucléaire kappa B

NVP : Névirapine

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONUSIDA : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sid

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell

PCR : Polymerase chain reaction

PTME : Prévention de la Transmission de la Mère à l'Enfant

PVVIH : Population vivant avec le virus d'immunodéficience humaine

PWID : People who inject drugs

RAL : Raltégravir

RDV : Rendez-vous

Région U3 : Région Unique en 3'

Région U5 : Région Unique en 5'

Rev : regulator of expression virion

SARS-CoV 2 : Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SNC : Système nerveux central

SP-1 : la protéine de spécificité 1

TAF : Fumarate de ténofovir alafénamide

TAM : Mutations des analogues de la thymidine

TAR : Traitement antirétroviral

Tat : Transactivator of transcription

TDF : Fumarate de ténofovir disoproxil

TROD : Tests rapides d'orientation diagnostique

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

Vif : Viral infectivity factor

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Vpr : Viral protein r

Vpu : Viral protein u

Vpx : Viral protein x



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification taxonomique des Retroviridae	7
Figure 2 : Schéma organisationnel du VIH.....	9
Figure 3 : Organisation du génome du VIH	Erreur ! Signet non défini.
Figure 4 : Relations phylogénétiques des groupes et sous-types de VIH-1	7
Figure 5 : Cycle réplcatif du VIH-1.	24
Figure 6 : Evolution des personnes vivant avec le VIH (adultes et enfants) dans le monde.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 7 : Répartition des personnes nouvellement infectés par le VIH dans le monde	Erreur ! Signet non défini.
Figure 8 : Mortalité liée au sida par région, 2000-2016.....	Erreur ! Signet non défini.0
Figure 9 : Tendances mondiales du VIH en termes de nombre de personnes vivant avec le VIH.....	31
Figure 10 : Histoire naturelle de l'infection à VIH-1.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 11 : Tests diagnostiques de l'infection par le VIH au cours de la primo-infection : positivité des différents marqueurs au cours du temps.....	46
Figure 12 : Algorithme de décision pour le diagnostic biologique de l'infection à VIH	45
Figure 13 : Principales étapes de réalisation des génotypes de résistance.	91
Figure 14 : Comparaison d'une séquence de la RT à la séquence de référence.....	92
Figure 15 : Exemple d'interprétation d'une séquence de RT par l'algorithme Stanford	94
Figure 16 : Caractéristiques générales de la population d'étude en âge et en sexe.....	117
Figure 17 : Caractéristiques immunologiques et virologiques des patients	119
Figure 18 : Évaluation de la réponse immuno-virologique au traitement ARV.....	121

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Statistiques et caractéristiques régionales du virus de l'immunodéficience humaine et du syndrome de l'immunodéficience acquise à la fin de 2016	2 Erreur ! Signet non défini.
Tableau II : Primo-infection : Signes cliniques et biologiques évocateurs.....	39
Tableau III : Classification de l'infection à VIH pour les adultes et les adolescents (CDC 1993)	41
Tableau IV : Classification de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent (OMS)	51
Tableau V : Classification de la maladie à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) proposée en 1993, et définition du SIDA	42
Tableau VI : Bilan paraclinique initial.....	61
Tableau VII : INTI commercialisés en France	678
Tableau VIII : INNTI commercialisés en France en 2014.....	69
Tableau IX : Inhibiteurs d'Intégrase commercialisés en France en 2014.....	71
Tableau X : Inhibiteurs de la Protéase commercialisés en France en 2014	72
Tableau XI : Antagoniste de CCR5 commercialisé en France en 2014.....	73
Tableau XII : Inhibiteur de Fusion commercialisé en France en 2014.....	77
Tableau XIII : Quand initier un traitement antirétroviral chez l'adolescent et l'adulte	74
Tableau XIV : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral Erreur ! Signet non défini.	
Tableau XV : Bilan annuel de synthèse hospitalière	83
Tableau XVI : Essais cliniques des thérapies de seconde ligne pour les patients traités par les ARV	99
Tableau XVII : Essais cliniques des thérapies de sauvetage pour les patients ayant été traités par les ARV	101
Tableau XVIII : Facteurs de risque cardiovasculaires selon l'Afssaps	107
Tableau XIX : les Aspects thérapeutiques de l'infection à VIH-1	120



Table des matières

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION :	2
II-GENERALITES :	5
1. Historique	5
2. L'agent pathogène :	6
2.1. Classification	6
2.2. Structure et organisation du génome	8
2.2.1. Les protéines de structure	10
2.2.2. Protéines régulatrices	11
2.2.3. Protéines auxiliaires	11
2.3. Diversité génétique du VIH	13
2.4. Propriétés Physico-chimiques	15
2.5. Cycle de réplication :	15
2.5.1. Événements précoces de la réplication	15
2.5.3. Transport et intégration nucléaires	18
2.5.4. Étapes tardives de la réplication	19
2.6. Les modes de Transmission	25
3. Épidémiologie	26
3.1. Dans le monde	26
3.2. En Afrique du nord et moyen orient	31
4. Physiopathologie :	34
4.1. Primo-infection et constitution du réservoir	34
4.2. Histoire naturelle de la maladie	35
4.3. Compartimentation du VIH	37
5. Manifestations clinico biologiques de l'infection par le VIH	38
5.1. Primo-infection	38
5.2. Phase asymptomatique	40
5.3. Syndrome d'immunodéficience acquise	40
6. Diagnostic biologique positif	43
6.1. Techniques sérologiques	43
6.1.1. Test de dépistage	43
6.1.2. Test de confirmation : le western blot	45
6.2. Techniques moléculaire	46
6.3. Démarche diagnostic biologique de l'infection à VIH	47
6.3.1. Cas de la primo-infection	47
6.3.2. L'infection à VIH chez l'enfant de plus de 18 mois et chez l'adulte	47
7. Traitement antirétroviral	49
7.1. Les Objectifs de la prise en charge :	49

7.2. Bilan initial.....	50
7.2. Caractéristiques des molécules antirétrovirales	52
7.2.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse.....	52
7.2.3 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	58
7.2.3. Anti-intégrases.....	62
7.2.4. Inhibiteurs de protéase.....	67
7.2.5. Inhibiteurs d'entrée.....	69
7.3. Quand commencer le traitement antirétroviral.....	73
7.4. Choix de la combinaison thérapeutique	74
7.5. Populations spéciales:.....	78
7.5.1. Infection aiguë et prophylaxie.....	78
7.5.2 Infection opportuniste aiguë.....	78
7.5.3. Coinfection avec l'hépatite B.....	79
7.5.4. Coinfection avec l'hépatite C.....	79
7.5.5 Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer	79
8. Gestion du traitement antirétroviral au long cours.....	81
8.1. Surveillance de l'efficacité du traitement antirétroviral (initiation du traitement)	81
8.2. Suivi du patient sous traitement antirétroviral.....	81
8.3. Mesures associées	84
8.4. Échec thérapeutique.....	84
9. Résistance aux antirétroviraux.....	85
9.1. Les différents types de résistance	86
9.2. Mécanismes associées à la résistance aux antirétroviraux.....	87
9.3. Outils de détection de la résistance aux ARV	91
9.4. Gestion de la résistance du VIH aux antirétroviraux.....	96
10. Complications et comorbidités liées au virus de l'immunodéficience humaine et au traitement antirétroviral.....	107
10.1. Risque cardiovasculaire	107
10.2. Lipodystrophie.....	109
10.3 Risque de cancer.....	109
10.4 Risque rénal	110
10.5 Risque hépatique	110
10.6 Risque osseux	111
10.7 Risque neurologique.....	111
MATERIELS ET METHODE.....	112
A. MÉTHODOLOGIE	113
1. Population.....	113
2. Recueil des données	113
B. TRAITEMENT DES DONNÉES.....	114
RESULTATS.....	115
1. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES :	116

2. DONNEES BIOLOGIQUES :	118
3. DONNEES THERAPEUTIQUES :	120
4. EVALUATION DE L'EFFICACITE DU SUIVI :	121
5. IMPACT DU COVID-19 SUR LE SUIVI DES PVVIH:	122
<i>DISCUSSION</i>	123
1. CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES :	124
1.1. L'âge:	124
1.2. Le sexe:	124
2. DONNEES BIOLOGIQUES :	125
2.1. Taux de CD4:	125
2.2. Charge virale:	125
3. DONNEES THERAPEUTIQUES :	125
4. EVALUATION DE L'EFFICACITE DU SUIVI :	126
4.1. Succès immuno-virologique:	126
4.2. Echec immuno-virologique:	126
5. IMPACT DU COVID-19 SUR LE SUIVI DES PVVIH:	126
5.1. Observer le traitement habituel et continuer la surveillance	127
5.2. Convenir avec ses médecins des ajustements possibles pour son suivi et ses rendez-vous	128
5.3. Poursuivre ses efforts sur les règles hygiéno-diététiques et l'accompagnement psycho-social	129
<i>CONCLUSION</i>	130
<i>RESUME</i>	132
<i>REFERENCES</i>	136



I-INTRODUCTION :

L’OMS/Onusida estime que 37,7 millions de personnes vivant avec le virus de l’immunodéficience humaine (VIH) dans le monde en 2018, dont environ 40 % ignorent leur séropositivité et la moitié bénéficient de traitements antirétroviraux [1]. L’épidémie n’a épargné aucun pays, dont les deux tiers de l’ensemble des cas se trouvent dans l’Afrique subsaharienne. Après avoir connu un pic au milieu des années 1990, le nombre de nouvelles infections au VIH a diminué dans la plupart des régions du monde grâce à la mise en œuvre de programmes de lutte contre l’épidémie.

L’infection par le VIH, au départ constamment létale, s’est transformée en infection virale chronique, pour peu que le traitement antirétroviral contrôle la réplication du VIH. Ces traitements, dont le bénéfice majeur individuel est de stopper la multiplication virale et la rendre indétectable constituant ainsi un moyen ultra-efficace pour freiner la transmission du virus. En effet, quel que soit le stade de l’infection et de la profondeur de l’immunodépression toutes les recommandations internationales, y compris celles de l’Organisation mondiale de la santé (OMS), préconisent l’instauration du traitement antirétroviral universel et précoce.

Le début de la pandémie de Covid-19 causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV 2 en Mars 2020 était une urgence de santé publique internationale. Au Maroc, l’augmentation du nombre de cas et de décès liés à la Covid-19, ainsi que l’engorgement des services de réanimation, des mesures d’exception ont été mises en oeuvre avec l’instauration de l’état d’urgence sanitaire et, dès le 23 mars 2020, le confinement de l’ensemble de la population. Ces mesures, qui ont entraîné un fort ralentissement de l’activité économique et dans d’autres plusieurs champs, en l’occurrence le domaine de la santé. Elles ont provoqué une baisse du recours aux soins pour d’autres problèmes de santé que la Covid-19. Cette baisse a été particulièrement vraie pour l’offre de soins du VIH compte tenu de la mobilisation des infectiologues dans la gestion de la crise sanitaire, se traduisant par l’interruption du suivi de la prise en charge au dépend des malades atteint de la Covid-19 ainsi que la fermeture totale ou partielle des centres de dépistage. Ces interruptions de prise en charge du VIH, que ce soit

le suivi des personnes séropositives ou l'offre de dépistage et de prévention, ont pu affecter de manière disproportionnée la santé des PVVIH.

Dans ce contexte que nous avons mené ce travail qui décrit les caractéristiques immuno-virologiques et thérapeutiques d'une cohorte de patients VIH-1 suivis au Centre de Virologie et Maladies Infectieuses de l'HMIMV de Rabat, ainsi que l'impact de la pandémie COVID-19 sur le suivi médical de ces patients durant l'année 2020.



II-GENERALITES :

1. Historique

C'est en 1981 que le Centre américain de contrôle des maladies a signalé des taux inhabituellement élevés de maladies rares, de pneumonie à *Pneumocystis carinii* et de sarcome de Kaposi chez les jeunes homosexuels[2], [3]. La maladie a d'abord reçu le nom de Gay-Related Immune Deficiency (GRID) parce qu'elle semblait n'affecter que les homosexuels. À la fin de l'année, il y a eu des cas de toxicomanes par injection.

Les années ont passé et on s'est rendu compte que la maladie pouvait être transmise sexuellement, des cas d'hémophilie et de transfusions sanguines.

Pour éliminer ce nom erroné, le CDC a inventé le terme Acquired immune deficiency syndrome (AIDS), puis plus tard dans d'autres langues, comme en français : syndrome d'Immunodéficience Acquisée (SIDA)

Deux ans plus tard, grâce à un prélèvement d'adénopathies identifiées comme une maladie opportuniste au stade pré-SIDA, l'équipe de Luc Montagnier de l'institut Pasteur Paris est parvenue à isoler le virus privilégié dont l'activité inverse confirme la présence de rétrovirus [4].

L'apoptose s'est produite et l'ajout de globules blancs à la culture a par la suite relancé l'activité de la transcriptase inverse [5]. Un examen au microscope électronique a permis de visualiser le virus pour la première fois le 4 février 1983. Les résultats ont été publiés dans le numéro du 20 mai de Science, ce nouveau rétrovirus était alors connu sous le nom de Lymphadenopathy Associated Virus (LAV).

À ce stade, le lien entre le LAV et le sida n'est pas clairement établi par l'équipe de Luc Montagnier. Ce dernier, à l'aide de David Klatzmann, ont fini par montrer que ce virus détruit les lymphocytes T4 avec lesquels il est mis en culture [6].

2. L'agent pathogène :

2.1. Classification [17]

Le VIH appartient à la famille des Retroviridae. Il s'agit d'un virus à ARN, défini essentiellement par son mode de répllication. En effet, son génome est rétrotranscrit en ADN viral grâce à une enzyme virale : la transcriptase inverse (TI) ou reverse transcriptase (RT). Cet ADN peut être alors intégré dans l'ADN chromosomique de la cellule hôte sous le nom de provirus. Ce cycle répllicatif est commun à l'ensemble de la famille des Retroviridae.

Il existe 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 (Figure 1) :

- la sous-famille des Orthoretrovirinae qui est composée des genres alpharetrovirus, betaretrovirus, gammaretrovirus, deltaretrovirus, epsilonretrovirus et lentivirus.
- la sous-famille des Spumaretrovirinae qui comprend le genre spumavirus.

Les lentivirus provoquent des maladies à évolution lente mais fatale. In vitro, ces virus sont cytopathogènes, entraînant la destruction des cellules infectées. Le VIH, agent responsable du SIDA, est classé dans ce genre. Deux types de virus ont été identifiés à ce jour: le VIH-1, responsable de la pandémie mondiale, et le VIH-2, présent surtout en Afrique de l'Ouest. Chez les singes, des virus apparentés appelés SIV (Simian Immunodeficiency Virus) ont été isolés à partir de diverses espèces (macaque rhésus, singe vert, mangabey, mandrills, chimpanzé).

Les spumavirus, identifiés chez de nombreux mammifères, sont considérés comme non pathogènes pour leurs hôtes. In vitro, ces virus entraînent une vacuolisation des cellules infectées.

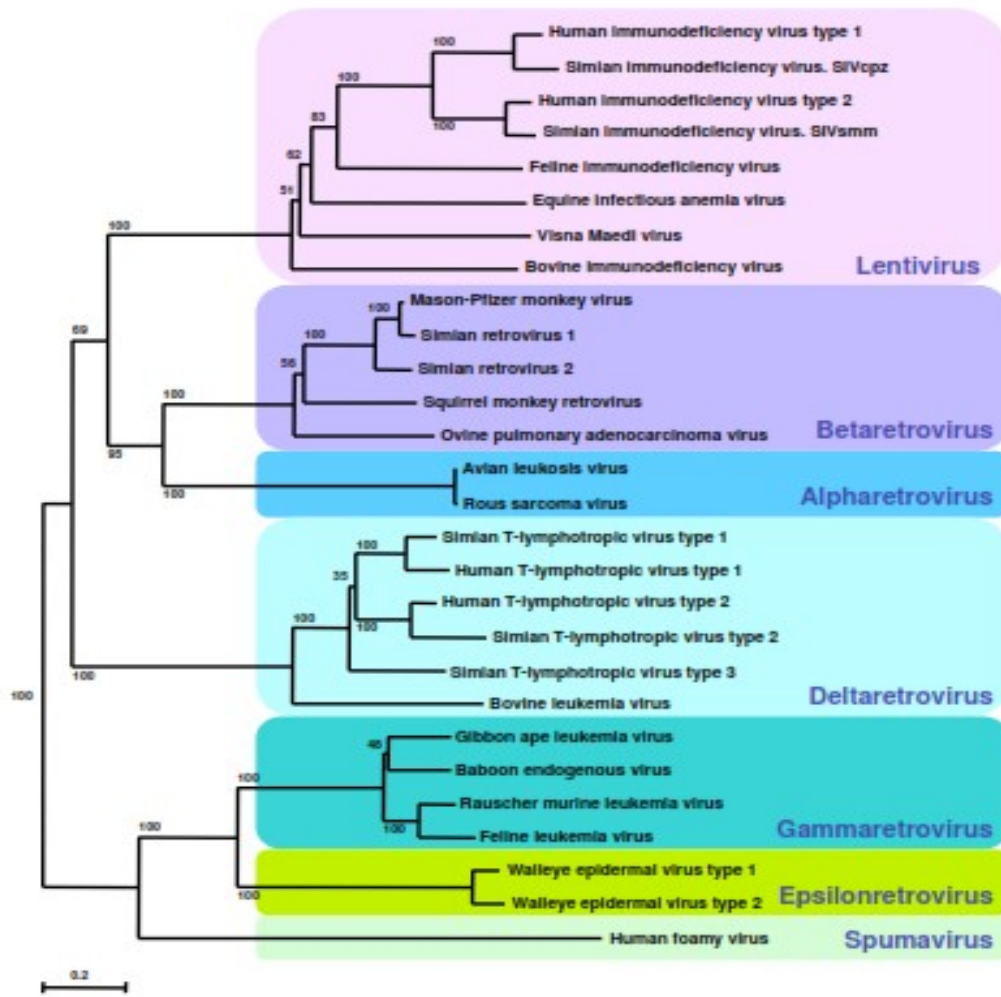


Figure 1 : Classification taxonomique des Retroviridae

2.2. Structure et organisation du génome :

Le VIH est un virus enveloppé à symétrie icosaédrique, de 90 à 120 nm de diamètre, dont le génome est composé de deux copies identiques d'ARN simple brin de polarité positive. La structure de la particule virale du VIH est représentée dans la figure 2.

Le VIH est un virus enveloppé dont l'enveloppe virale est constituée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont immobilisées deux glycoprotéines : la gp120 et la gp41. La molécule gp 41 traverse la bicouche lipidique, alors que la molécule gp120 occupe une position plus périphérique [23]. Elle constitue le récepteur viral de la molécule membranaire CD4 de la cellule hôte. L'enveloppe virale est dérivée de la cellule hôte, il existe donc certaines protéines membranaires de la cellule hôte, y compris les molécules du CMH [1]. Le noyau ou nucléocapside du virus comprend une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéine p24. Le génome viral est constitué de deux copies d'ARN simple brin liés à deux molécules de transcriptase inverse (p 64) et à d'autres protéines enzymatiques [24]. La figure 2 représente un schéma simplifié de la structure du VIH.

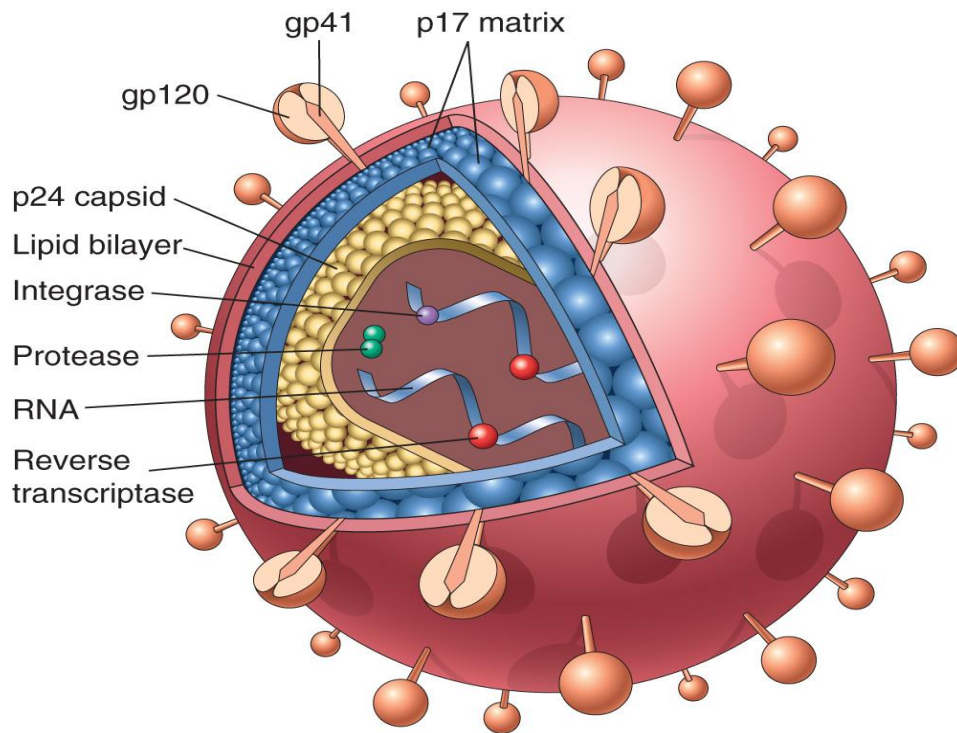


Figure 2: Schéma organisationnel du VIH

L'ARN viral, d'environ 9200 nt, est coiffé en 5' et polyadénylé en 3', est encadré par deux courtes séquences répétées R adjacentes aux séquences uniques U5 et U3 présentes, respectivement, aux extrémités 5' et 3' de l'ARN. La région U3 du LTR 5' contient le promoteur viral. La transcription est initiée à la jonction U3-R du LTR 5' et se termine au signal de polyadénylation localisé dans la région R du LTR 3'. Le génome du VIH-1 (Figure 3) code trois familles de protéines : les protéines de structure, les protéines régulatrices, et les protéines auxiliaires.

2.2.1. Les protéines de structure

Les protéines de structure sont codées par les gènes gag, pol et env partagés par tous les rétrovirus. Le gène gag (group-specific antigen) code pour un précurseur Gag de 55 kDa ou pr55, qui est clivé par une protéase virale pour permettre la formation des protéines suivantes : La matrice est composée de protéines oligomères p17 ou p16, disposées dans la couche interne de l'enveloppe virale. Structurellement, la matrice est utilisée pour ancrer le complexe gp 41/gp120 dans l'enveloppe des particules virales matures. De plus, son rôle est lié à l'importation nucléaire et est donc étroitement lié à l'infectiosité du VIH. La capsid est conique et est apparentée aux lentivirus. C'est un antigène d'intérêt dans le diagnostic de l'infection à VIH (antigénémie p24/p26). Il existe deux nucléocapsides (p8 ou p7), dont chacune contient du ssRNA⁺ et le protège des enzymes virales. De plus, il est indispensable à l'assemblage des particules virales en fin de cycle.

Le gène pol (polymérase) code pour le précurseur Gag-Pol de 160 kDa ou pr160, qui est synthétisé après qu'un rare événement de décalage du cadre de lecture se soit produit pendant la traduction du précurseur Gag. Le clivage du précurseur Gag-Pol par les protéases virales conduit à l'expression d'enzymes virales : la reverse transcriptase (TI) ou reverse transcriptase (RT) catalyse la synthèse d'ADN à partir d'ARN viral. C'est un hétérodimère constitué de deux sous-unités p66 et p51. La protéase (Prot) est une petite enzyme (p11) contenant 100 acides aminés, appartenant à la famille des aspartyl protéases. Le premier clivage catalytique PR s'effectue pendant ou immédiatement après la libération des particules virales. La protéine active se présente sous la forme d'un homodimère. Il clive spécifiquement les liaisons Phe-Pro et Tyr-Pro, qui ne sont pas hydrolysées par les protéases des mammifères. Cette lyse induit la maturation des précurseurs Gag et Gag-Pol, ce qui conduit à la maturation des virions. L'Intégrase IN est une protéine de 32 kDa (p32) qui catalyse l'insertion du génome viral ADN dans le génome de la cellule cible.

Le gène env (enveloppe) code le précurseur glycoprotéique Env ou gp160 qui est clivé par une protéase cellulaire en deux sous-unités : la glycoprotéine d'enveloppe

extramembranaire (SU) gp120 (gp 105 pour VIH-2) et la glycoprotéine d'enveloppe transmembranaire (TM) gp41 (gp36 pour VIH-2).

2.2.2. Protéines régulatrices

Les protéines régulatrices sont codées par les gènes tat (Transactivator of transcription) et rev (Regulation of expression of viral proteins) :

Le gène tat code la protéine Tat (p14) qui régule la transcription du promoteur viral. En se fixant sur l'ARN TAR (Transactivation Responsive element) du 5'LTR induit le recrutement d'un complexe enzymatique dont les acétyl transférase conduisant à la modification de la chromatine au niveau du site d'intégration du provirus, le rendant ainsi accessible à la transcription.

La régulation de la transition entre les phases précoces et tardives de l'expression des gènes viraux est assurée par le gène rev qui code la protéine Rev (Regulation of expression of viral proteins), permettant ainsi le transport nucléaire des ARN longs vers le cytoplasme après interaction avec la séquence d'ARN RRE (Rev Responsive Element) au niveau dans le gène env.

2.2.3. Protéines auxiliaires

Quatre protéines auxiliaires sont codées également par Le génome du VIH. Cependant, Ces protéines dites auxiliaires sont primordiales in vivo à la réplication virale :

La séquence de la synthèse de la protéine Vpr (Viral protein r, p15) est représentée par Le gène vpr. Cette protéine intervient à différentes étapes de la réplication virale: la rétrotranscription, le transport nucléaire de l'ADNc proviral, la transcription ainsi que la traduction chez les cellules infectées permissives représentées à 99% par les LT CD4.

Le gène nef code la protéinée Nef (Negative factor, p27), intervient dans la propagation du virus et l'évolution de l'infection VIH vers le stade SIDA.

Le gène *vif* permet une production massive de la protéine Vif (Viral infectivity factor) dans les cellules infectées. Vif assure la maturation efficace des virions, minimisant la production de virions défectueux.

Le gène *vpu* code la synthèse de la protéine Vpu (Viral protein u) du VIH-1. Il est l'homologue du *vpx* chez le VIH-2. Vpu (p19) est un antagoniste de la tetherine, un facteur cellulaire qui agglutine les virions sur la membrane cellulaire et les empêche de se détacher.

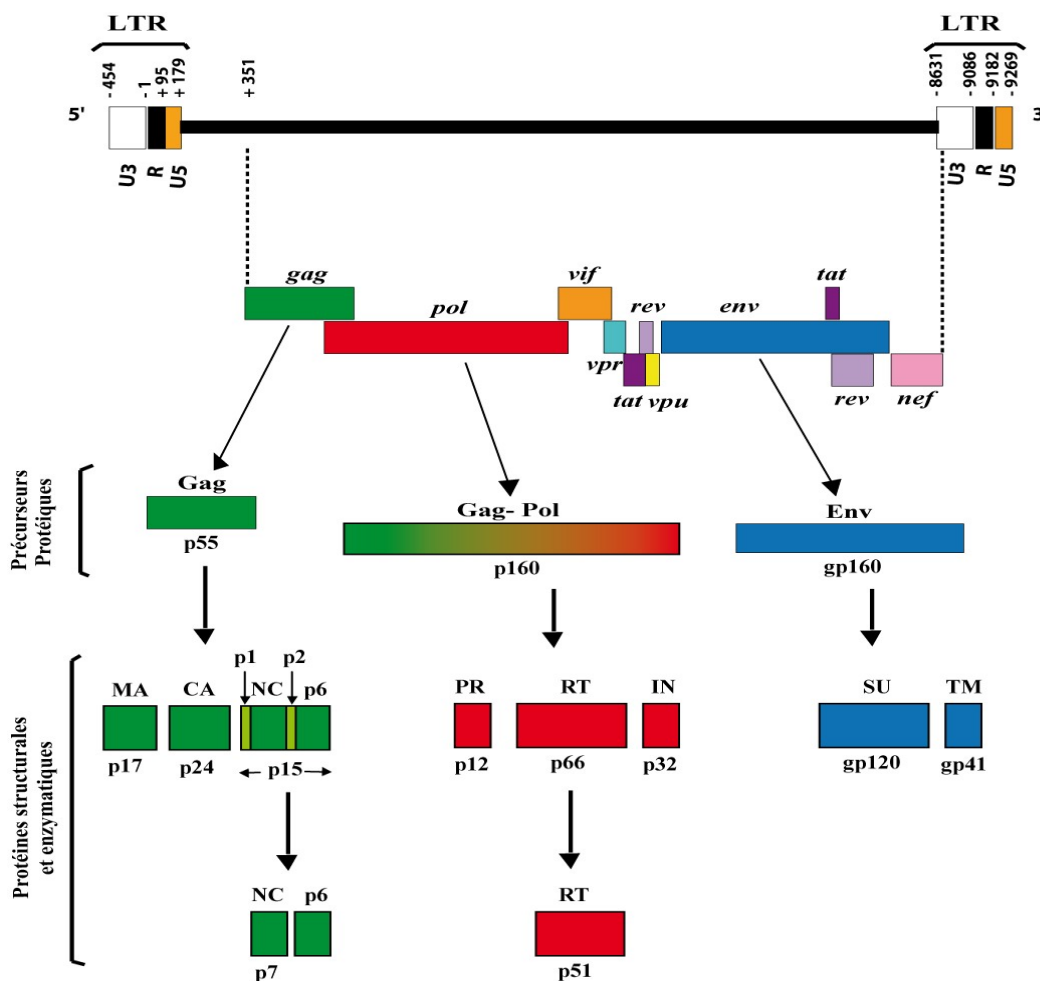


Figure 3 : Organisation du génome du VIH [25]

2.3. Diversité génétique du VIH

Membre de la famille des rétrovirus, qui se caractérise avec une grande variabilité génomique [18] : - 2 types, VIH-1 (le plus répandu) et VIH-2 (essentiellement en Afrique de l'Ouest) – le VIH-1 est lui-même divisé en quatre groupes (Figure 4) :

- M (majoritaire, divisé en 9 sous-types : A-D, F-H, J-K ; le sous-type C dans le monde). Le premier à être découvert et représente la forme pandémique du VIH-1 ; Il a infecté des millions de personnes dans le monde et a été trouvé dans pratiquement tous les pays du monde.
- O : Outlier, découvert au Cameroun. Divisé en 2 sous-groupes H et T qui se différencient au niveau antigénique et génétique par rapport au VIH-1/M. Il a été découvert en 1990 et est beaucoup moins répandu que le groupe M. Il représente moins de 1% des infections mondiales par le VIH-1 et est largement limité au Cameroun, au Gabon et aux pays voisins.
- N : Non O, Non M, découvert en 1998, au Cameroun, encore moins répandu que le groupe O ; seuls quelques dizaines de cas d'infection du groupe N ont été documentés, tous chez des individus du Cameroun
- P : Probable, découvert en 2009 chez une Camerounaise vivant en France. Un dépistage approfondi a été effectué montrant que le groupe P n'a jusqu'à présent été identifié que chez quelques personnes, ce qui suggère que ce groupe est une transmission « sans issue ». Bien que les membres de tous ces groupes soient capables de provoquer une déplétion des lymphocytes T CD4 et le SIDA, ils diffèrent manifestement considérablement dans leur distribution au sein de la population humaine [19], [20].

Les différents sous-types ont la capacité de se recombiner (Circulating Recombinant Forms).

VIH-2 est aussi divisé en 9 groupes : A à I ; Groupes A et B sont épidémiques, Depuis sa première découverte, les taux de prévalence les plus élevés enregistrés en Guinée-Bissau et au Sénégal sans déborder l'Afrique de l'Ouest.

Cependant, le VIH-1 a remplacé de plus en plus le VIH-2 dans la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest. Les charges virales ont tendance à être plus faibles chez les personnes infectées par le VIH-2 que chez les personnes infectées par le VIH-1, expliquant ainsi les taux de transmission plus faibles du VIH-2 et l'absence presque complète de transmissions de la mère à l'enfant. En effet, la plupart des personnes infectées par le VIH-2 ne progressent pas vers le sida, bien que celles qui sont infectées présentent des symptômes cliniques indiscernables du VIH-1. Il est donc clair que l'histoire naturelle du VIH-2 diffère considérablement de celle du VIH-1, ce qui n'est pas étonnant étant donné que le VIH-2 est dérivé d'un lentivirus primate très différent [21], [22].

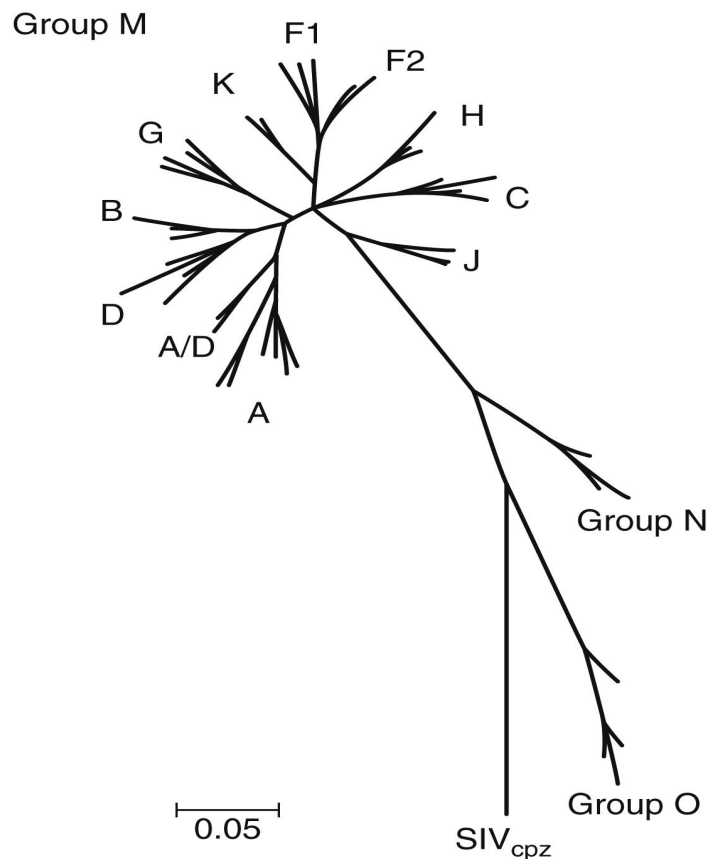


Figure 4 : Relations phylogénétiques des groupes et sous-types de VIH

2.4. Propriétés Physico-chimiques

Le VIH est un virus fragile en dehors des fluides corporels. Il est rapidement inactivé par des réactifs physico-chimiques tels que l'eau de Javel (solution à 10 %), l'alcool (70 %), une exposition à un pH > 10 ou < 6, et un chauffage à 56°C pendant 30 minutes. 0,2% d'hypochlorite de sodium peut également inactiver le VIH en 5 minutes.

2.5. Cycle de réplication :

2.5.1. Événements précoces de la réplication

❖ Fixation et fusion

La réplication du virus est initiée par le contact direct des virions ou des cellules infectées avec des cellules hôtes sensibles [26]. L'infection productive nécessite des interactions spécifiques et essentielles médiées par des complexes trimériques de glycoprotéines Env de surface constitués du VIH sp120 SU lié de manière non covalente au VIH gp41 TM. La phase d'attachement est médiée exclusivement par la glycoprotéine d'enveloppe SU, qui engage deux protéines de surface cellulaire distinctes pour l'attachement, un récepteur et un corécepteur. Le VIH se lie d'abord au CD4, ce qui entraîne un changement de conformation de Env, qui facilite la liaison au corécepteur. En général, les protéines SU utilisent soit le récepteur de chimiokine humain 5 (CCR5), soit le récepteur de chimiokine humain 4 (CXCR4) pour infecter les cellules T CD4 +, mais les virus à double tropisme CCR5/CXCR4 circulent également. Bien que l'infection virale puisse se propager avec CCR5 ou CXCR4 comme coreceptor, l'infection initiale nécessite probablement un virus à tropisme CCR5 [27]. Les populations humaines comptent un nombre important d'individus codant pour un gène CCR5 mutant, qui ne synthétisent pas de CCR5 fonctionnel. L'infection par le VIH de personnes homozygotes pour la mutation du CCR5 est extrêmement rare, ce qui suggère que l'initiation de l'infection nécessite presque toujours des interactions avec le CCR5 [28]. L'inhibition des interactions entre le SU et les corécepteurs a été réalisée par voie pharmacologique, et le maraviroc, un inhibiteur des corécepteurs approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, possède une puissante activité anti-VIH. Malheureusement, le VIH peut muter pour utiliser le récepteur CXCR4 et ainsi ne plus être

traité efficacement par le maraviroc [29]. Un anticorps monoclonal récemment développé, l'ibalizumab, dirigé contre un domaine CD4 extracellulaire, interrompt la liaison Env-CD4 sans bloquer la fonction immunitaire des CD4 ; l'ibalizumab a donné des résultats prometteurs dans les essais cliniques et est approuvé par la FDA pour le VIH multirésistant [30].

L'engagement à la fois du récepteur et du corécepteur entraîne un changement de conformation de la Gp41, qui réorganise sa structure et fournit suffisamment d'énergie pour entraîner la fusion membranaire. La fusion membranaire médiée par la MT peut être inhibée à l'aide d'inhibiteurs peptidiques spécifiques qui se lient à la Gp41 ; un de ces inhibiteurs de fusion peptidique, l'enfuvirtide, est en pratique clinique.

❖ Décapage

Après avoir pénétré dans les cellules CD4, les noyaux du VIH subissent une désenrobage [31]. Le décollement représente un point de contrôle critique de l'activité antivirale innée qui peut fortement limiter l'infectivité. Une protéine hôte inductible par l'interféron, TRIM5-alpha, peut bloquer la désenrobage d'un certain nombre de virus par le biais d'interactions avec le noyau viral ; malheureusement, TRIM5-alpha ne peut restreindre ni le VIH-1 ni le VIH-2. TRIM5-alpha est soumis à une sélection génétique importante, avec l'un des taux de sélection positive les plus rapides de tous les gènes humains. Des études suggèrent que la version actuelle de TRIM5-alpha présente dans les populations humaines pourrait avoir été sélectionnée lors d'une épidémie précédente pour se protéger contre une ancienne infection rétrovirale. Dans ce modèle, qui se résume simplement par la formule « les généraux font toujours la dernière guerre, surtout s'ils l'ont gagnée », le TRIM5-alpha actuel a été sélectionné dans le passé pour prévenir une infection rétrovirale. Malheureusement, l'actuel TRIM5-alpha est incapable de restreindre le VIH, et le décollement a lieu sans interruption dans les cellules humaines. Les exigences, la localisation intracellulaire précise et la cinétique de la désenrobage du VIH restent mal comprises, mais des perturbateurs pharmacologiques du processus (PF74) sont actuellement à l'étude.

2.5.2. Transcription inverse : Réplication du génome viral

Après le désenrobage, le VIH a un nouvel accès aux nucléosides triphosphates, ce qui permet à la transcription inverse d'avoir lieu. Bien que l'on pense traditionnellement qu'elle a lieu dans le cytoplasme, la transcription inverse n'est pas nécessaire pour l'importation nucléaire et le processus peut avoir lieu dans le noyau [32]. Les brins (+) de la matrice de l'ARN du VIH sont complexés avec la transcriptase inverse et un ARNt spécifique lys qui fonctionne comme une amorce située sur un site de liaison d'amorce spécifique près de l'extrémité 5' de l'ARN matrice et de l'ARN du VIH. La transcription inverse est un processus en plusieurs étapes qui synthétise d'abord une copie ADN du génome ARN, puis excise l'ARN de l'hybride ARN-ADN en utilisant une fonction Rnase H de la transcriptase inverse [33]. L'élimination de l'ARN est incomplète et l'ARN résiduel dans une région appelée tractus polypurin sert alors à amorcer le cycle suivant de synthèse de l'ADN. Au cours de la transcription inverse, un certain nombre d'événements de transfert de brins se produisent, ce qui offre des possibilités de recombinaison fréquentes. La transcriptase inverse est très sujette aux erreurs et ne possède qu'une fonction d'édition rudimentaire. Par conséquent, une transcription inverse complète produit environ une mutation par virion synthétisé par cycle de réplication.

Le cycle de réplication du VIH, estimé à 1 ou 2 jours, est relativement court, et la taille de la population répliquante est importante. La combinaison d'une synthèse rapide et sujette aux erreurs dans une grande population répliquante donne lieu à une population génétiquement diverse qui peut répondre rapidement à une pression immunitaire ou médicamenteuse sélective. Ainsi, la réplication rapide et sujette aux erreurs, combinée à la recombinaison, représente un déterminant pathogène important pour le VIH.

La transcription inverse a été la première cible de la thérapie antirétrovirale, et un certain nombre d'inhibiteurs directs et allostériques de la transcription inverse ont été développés. Tous les inhibiteurs de la transcription inverse inhibent la synthèse d'ADN dépendante de l'ARN ou la synthèse d'ADN dépendante de l'ADN. Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse sont des analogues didésoxy des désoxynucléotides qui sont incorporés lors de la copie de la matrice et agissent comme des

terminateurs de chaîne, bloquant la synthèse d'acides nucléiques supplémentaires. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcription inverse se lient à la transcriptase inverse dans un domaine hydrophobe proche du site actif, déformant la structure de l'enzyme et perturbant la synthèse des acides nucléiques.

2.5.3. Transport et intégration nucléaires

L'ADN du VIH nouvellement synthétisé subit une intégration dans le génome de l'hôte. Un complexe composé de la protéine VIH intégrase, de l'ADN VIH nouvellement synthétisé et de protéines associées a été appelé intasome [34]. Des études structurales ont révélé un multimère de molécules d'intégrase liées aux extrémités de l'ADN rétroviral, ce qui rapproche les extrémités de l'ADN, prêtes à s'intégrer dans le génome au cours d'un processus en plusieurs étapes. L'intégration est une cible très efficace pour la thérapie antirétrovirale, et les inhibiteurs qui bloquent le transfert des brins d'ADN du VIH dans le génome de l'hôte sont maintenant des choix antirétroviraux de première ligne dans la pratique clinique.

❖ Évasion précoce de l'immunité intracellulaire : Vif et Vpu

L'infection par le VIH déclenche un ensemble complexe de réponses immunitaires, et plusieurs facteurs viraux ont pour fonction de contrecarrer l'immunité innée et adaptative. Comme décrit précédemment, le VIH est capable d'infecter les cellules humaines parce qu'un mécanisme de restriction par ailleurs efficace, qui bloque le désenrobage par TRIM5-alpha, est incapable de détecter le virus entrant. L'infection entraîne l'activation de deux autres gènes induits par l'interféron, la famille APOBEC (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like) des enzymes d'édition de l'acide nucléique et BST-2 (tetherin). Le VIH code à son tour des fonctions spécifiques pour contrer ces mécanismes antiviraux.

Les protéines de la famille APOBEC, induites par l'interféron, sont des enzymes d'édition des acides nucléiques capables de catalyser l'élimination des groupes amino de la partie cytosine de la cytidine ; lors de la copie, ces cytidines désaminées s'apparient à l'adénosine, et non à la guanine, et le résultat net est l'introduction de multiples mutations G vers A, ce qui entraîne une hypermutation et une inactivation virale complète. L'APOBEC

peut, en l'absence de facteurs viraux, être incorporé dans de nouveaux virions. Par conséquent, lors du cycle d'infection suivant, après que le VIH a pénétré dans une nouvelle cellule hôte, APOBEC procède à l'hypermutation du génome du VIH nouvellement transcrit en sens inverse. Pour bloquer l'inactivation du VIH par l'APOBEC, le produit d'un gène viral, Vif, se lie directement aux protéines APOBEC, les redirigeant vers une dégradation par les voies de l'ubiquitination. Le fait de rediriger APOBEC vers l'élimination plutôt que vers l'incorporation des virions neutralise efficacement une puissante réponse immunitaire innée.

Un deuxième produit de l'induction de l'interféron est l'antigène stromal de la moelle osseuse 2 (BST-2), CD317, ou tetherin. Le BST-2 est attaché à la membrane plasmique à ses extrémités amino et carboxy et est enrichi lors du bourgeonnement des virions. La tetherine peut bloquer directement le processus de bourgeonnement. Les virions nouvellement bourgeonnés peuvent contenir une extrémité de la molécule de tetherin dans la membrane du virion, tandis que l'autre extrémité de la tetherin reste sur la membrane cellulaire, bloquant ainsi efficacement la libération du virion. Pour contrer ce mécanisme de l'hôte, la protéine Vpu codée par le VIH bloque efficacement la tetherine par un certain nombre de mécanismes, y compris la liaison directe et la redirection de la protéine vers la dégradation intracellulaire.

2.5.4. Étapes tardives de la réplication

❖ Transcription et traduction : Exploitation des processus cellulaires pour équilibrer la production de produits génétiques viraux

Une fois l'état proviral établi, le VIH produit l'ARN et les protéines virales en utilisant des facteurs viraux de concert avec les mécanismes cellulaires de transcription et de traduction. Ainsi, le VIH ne se réplique pas en démantelant les fonctions cellulaires mais plutôt en utilisant des interactions spécifiques entre les facteurs de l'hôte, ce qui assure une abondance équilibrée de produits génétiques viraux.

❖ Transcription

Le provirus intégré est exprimé dans le contexte de la chromatine de l'hôte. La partie U3 de la longue répétition terminale du VIH contient des sites de liaison pour des facteurs de transcription communs aux lymphocytes et aux lignées de macrophages et de monocytes, notamment la protéine activatrice 1 (AP-1), la protéine de spécificité 1 (SP-1), le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) et les sites de liaison du facteur nucléaire des cellules T activées (NFAT). La présence du facteur de transcription viral transactivateur de la transcription (Tat) stimule fortement la transcription en se liant à un amplificateur d'ARN spécifique, appelé région transactivatrice (TAR), et en recrutant d'autres facteurs de transcription.

❖ Traitement post-transcriptionnel

Les rétrovirus transcrivent tous leurs gènes à partir d'un promoteur unique. L'ARN du VIH complet est traité pour l'expression des neuf produits géniques et encapsidé comme le génome viral dans les virions. Afin de fournir suffisamment d'espèces d'ARNm pour exprimer toutes les protéines du VIH, le traitement de l'ARN est hautement régulé par l'épissage alternatif et le transport différentiel de l'ARN.

L'ARN complet consiste en un ARNm primaire coiffé d'environ 9,2 kb qui subit un épissage alternatif pour produire trois grandes classes d'espèces d'ARN : L'ARN non épissé de 9,2 kb, responsable de la traduction de gag/pol ; un certain nombre d'espèces d'ARN épissées séparément distinctes de 4,5 kb, responsables de la traduction de vif, vpr et vpu/env ; et des espèces épissées plusieurs fois de 1,8 kb, responsables de tat, rev et nef. Les ARN de 1,8 kb épissés plusieurs fois sont exprimés de manière constitutive, mais les ARNm du VIH non épissés et épissés une seule fois nécessitent un transport spécifique hors du noyau. Le mécanisme de rétention dans le noyau n'est pas clair, mais la présence de séquences régulatrices en cis présentes dans gag/pol et env entraîne une rétention nucléaire. Pour exporter les ARN du VIH non épissés et singulièrement épissés, la protéine virale Rev se lie à une région spécifique de la partie env de l'ARN non épissé et singulièrement épissé, appelée Rev responsive element (RRE). Le RRE est une séquence d'environ 240 nt qui se replie en une structure spécifique à laquelle Rev se lie. Le complexe Rev-ARN engage ensuite l'appareil de transport CRM-1 de l'hôte nucléaire, qui transporte l'ARN hors du noyau. L'engagement des éléments hôtes appropriés aboutit donc à un équilibre entre les espèces d'ARNm de 9,2, 4,5 et 1,8 kb.

❖ Traduction de l'ARNm

Tous les ARN du VIH sont traduits par des ribosomes cellulaires sur le réticulum endoplasmique lisse ou rugueux. L'abondance de plusieurs protéines du VIH est régulée par des mécanismes de traduction et des modifications post-traductionnelles médiées par des mécanismes de l'hôte qui sont critiques pour la fonction des protéines virales. L'ARN complet du VIH sert d'ARN pour l'encapsidation dans le virion et pour la synthèse de Gag/Pol. La protéine Gag est synthétisée sous la forme d'un précurseur polyprotéique de 55 kd en quantités relativement abondantes. La protéine Gag est N-myristoylée, ce qui permet à la protéine de se lier aux membranes cellulaires. Les produits du gène pol sont traduits par des mécanismes de décalage de cadre. Ce mécanisme est relativement inefficace et l'abondance relative des produits génétiques de l'enzyme pol est nettement inférieure à celle des protéines Gag, ce qui permet de contrôler efficacement les niveaux d'enzymes en faveur d'une abondance de protéines structurelles.

Les protéines Vpu et Env du VIH sont traduites à partir d'un ARNm bicistronique de 4,5 kb, ce qui permet une production efficace des protéines Vpu et Env. Comme la Vpu séquestre le CD4 par des interactions directes protéine-protéine sur les membranes intracellulaires, elle empêche les interactions CD4-Env qui arrêteraient l'Env dans la cellule. Ainsi, l'expression coordonnée de Vpu avec Env assure une expression efficace de Env. Env est synthétisée en tant que précurseur gp160 de Env SU et TM, insérée de manière co translationnelle dans la lumière des membranes du réticulum endoplasmique rugueux et glycosylée principalement au niveau d'un certain nombre de sites de N-glycosylation canonique.

Les ARNm multi-épissés codant pour tat, rev et nef sont traduits le plus tôt après l'infection ; Tat et Rev sont transportés vers le noyau, où ils activent la transcription et le transport. Nef remplit un certain nombre de fonctions cytoplasmiques dans l'évasion de l'immunité de l'hôte en liant le MHC-1 et le CD4, les redirigeant loin des membranes plasmiques. Ainsi, à un moment précoce du cycle infectieux, les molécules immunitaires qui aident à identifier et à cibler les cellules infectées par le virus sont dérégulées de la surface cellulaire des cellules infectées, ce qui facilite la réplication du virus.

❖ Transport et assemblage des composants du virus :

Les dernières étapes de la réplication virale sont complexes, mais la dissection des différentes étapes a permis d'identifier un certain nombre d'interactions critiques entre les composants de l'hôte et du virion qui représentent des domaines actifs pour le développement de thérapies utiles.

Les protéines du virion VIH et les espèces d'ARN du virion circulent vers la membrane plasmique, où l'assemblage du virion a lieu. Les précurseurs polyprotéiques naissants Gag et GagPol subissent des modifications co translationnelles qui ciblent Gag sur les membranes [35]. Le Gag possède des propriétés d'auto-assemblage, mais l'assemblage initial correct du noyau du virion en un réseau hexagonal nécessite l'incorporation de l'ARN du virion et de facteurs supplémentaires. L'ARN du virion subit une dimérisation en grande partie par des interactions directes ARN-ARN qui nécessitent des séquences d'ARN spécialisées, appelées séquences psi, dans la région 5' du génome favorisant l'incorporation des seules espèces d'ARN du VIH non épissées. Le précurseur polyprotéique Gag peut se lier directement à l'ARN du VIH, ce qui constitue un mécanisme potentiel de transport vers la membrane cellulaire. Le Gag s'accumule également dans des microdomaines membranaires spécialisés, enrichis en phospholipides saturés de sphingomyéline et en cholestérol, typiques des radeaux lipidiques, et se lie aux composants de la voie des complexes de tri endosomal nécessaires au transport (ESCRT). La voie ESCRT est normalement impliquée dans les processus de remodelage et de scission des membranes intracellulaires nécessaires à des événements tels que la biogenèse des organelles, la formation des lysosomes et la cytokinèse. En recrutant l'ESCRT aux sites d'assemblage du VIH sur la membrane plasmique, le VIH engage une voie hautement spécialisée pour exécuter le bourgeonnement. Des études sur la transmission du VIH ont suggéré que ces événements pouvaient également participer à la transmission du VIH entre cellules au niveau des « synapses virologiques », zones spécialisées de contact entre cellules.

Au cours du processus de bourgeonnement, le VIH subit plusieurs événements de maturation, notamment le traitement protéolytique des protéines précurseurs Gag et GagPol par la protéase du VIH. La protéase est intégrée au précurseur Gag Pol, se sépare du précurseur et procède ensuite à la transformation de Gag et GagPol en protéines constitutives. La transformation est essentielle pour l'infectivité des virions, et les inhibiteurs de protéase sont des agents très efficaces dans le traitement du VIH. Au cours de la transformation, le réseau central commence à se plier en introduisant des pentamères de CA aux points critiques du réseau hexagonal, pliant effectivement la structure en un cône de type fullerène qui encapside l'ARN-tRNA lys dimérique du VIH et les enzymes du VIH. Les inhibiteurs de maturation qui bloquent la transformation en liant Gag au lieu d'inhiber la protéase représentent une nouvelle cible antivirale.

La glycoprotéine précurseur du VIH Env est transformée par une protéase cellulaire de type furine en produits matures, la gp120 (SU) et la gp41, qui sont transportés vers les membranes plasmiques par les membranes de Golgi et post-Golgi. Le récepteur cellulaire CD4 étant également traité par des mécanismes similaires, la liaison intracellulaire Env-CD4 peut empêcher efficacement Env d'atteindre la surface cellulaire. La protéine Vpu du VIH, qui se lie directement et redirige le CD4 vers une dégradation protéolytique, augmente ainsi la proportion d'Env atteignant la surface cellulaire et les sites de bourgeonnement du VIH.

La protéine transmembranaire BST-2/tetherin (Bone marrow stromal cell antigen-2) empêche la libération des particules de VIH-1 en retenant les virions aux membranes des cellules infectées. Les polymorphismes mononucléotidiques de la BST-2/téthérine sont associés à un risque réduit de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant et de progression du SIDA chez l'adulte [36].

De nouveaux facteurs de restriction, les protéines incorporatrices de sérine (SERINC) 3 et 5, ont été identifiées et réduisent l'infectivité des virions. SERINC3 et SERINC5 sont des protéines intégrales de la membrane plasmique qui réduisent l'infectivité lorsqu'elles sont incorporées aux virions pendant le processus de bourgeonnement. La protéine Nef du VIH redirige efficacement les SERINC3/5 de la surface, augmentant ainsi l'infectivité. Ces études révèlent de nouvelles cibles potentielles pour le développement futur d'antiviraux.

La figure 5 représente tous ces éléments précédents en relation avec le cycle de réplication du VIH-1 :

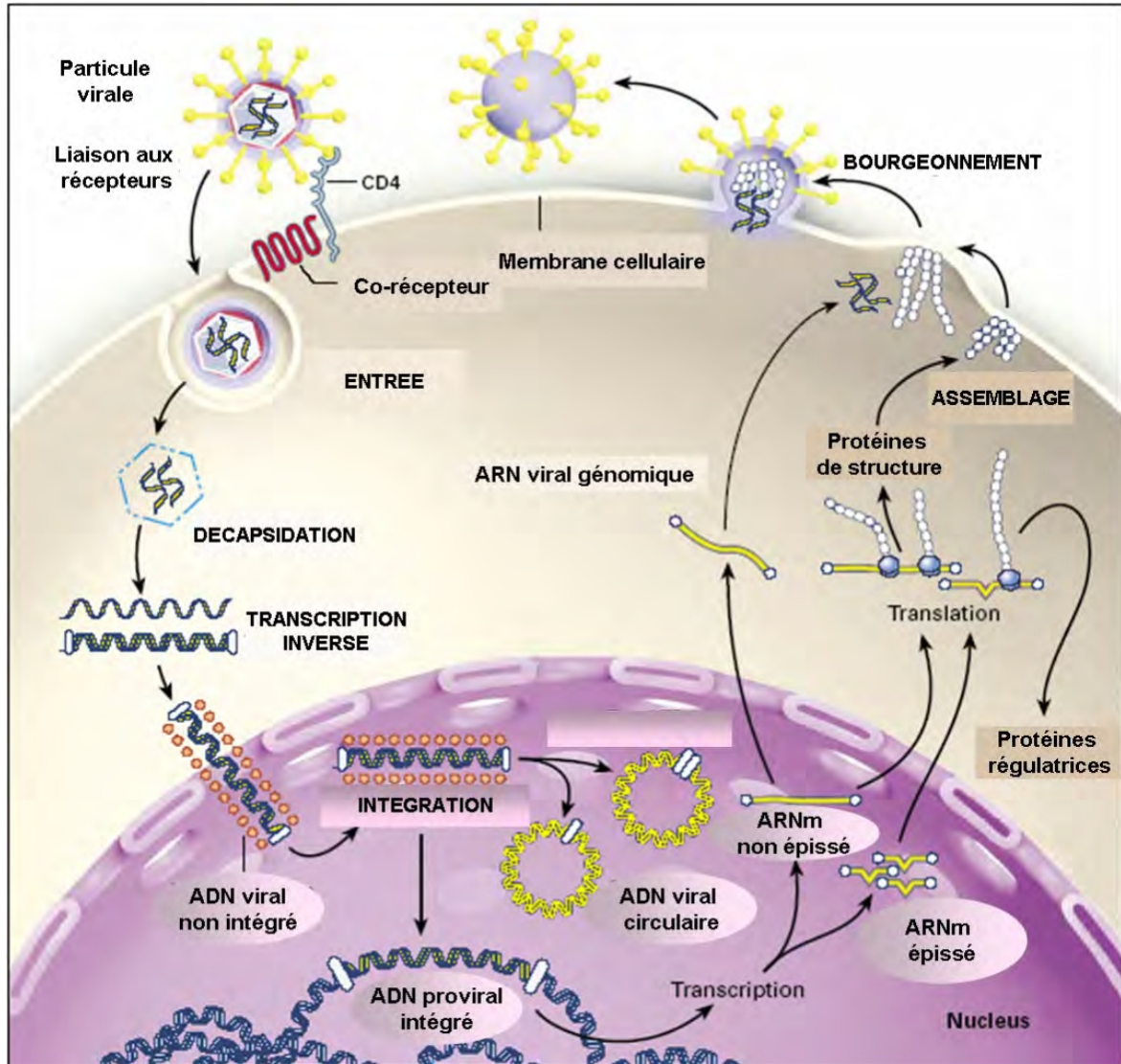


Figure 5 : Cycle répliatif du VIH-1

2.6. Les modes de Transmission

Le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et le lait maternel constituent les principales sources de contamination et qui contiennent des grandes quantités de virus.

❖ Transmission sexuelle

Infection sexuellement transmissible, soit par des rapports hétérosexuels, homosexuels ou oro-génitaux, tous ont un risque potentiel de transmission du VIH ; Parmi les facteurs augmentant le risque, on cite en cas de rapport anal, lésion génitale, saignement, co-existence d'une infection sexuellement transmissible, quantité de virus importante dans les sécrétions génitales reflétée par une charge virale plasmatique élevée [46], [47].

Un traitement antirétroviral bien conduit permet de réduire considérablement la transmission sexuelle du VIH.

❖ Transmission par le sang et ses dérivés

La sérologie VIH est actuellement systématique pour le dépistage lors des dons du sang et d'organes d'où un risque quasi nul lors d'une transfusion sanguine ou transplantation.

Chez les toxicomanes usagers de drogues intraveineuses, le partage de matériel d'injection conduit à une transmission sanguine du VIH.

❖ Transmission mère-enfant

Les passages tardifs transplacentaires (péri-partum) semblent les plus fréquents juste avant ou durant le travail. En post-partum, une contamination ou une sur-contamination par l'allaitement est possible (isolement du virus dans le lait maternel).

Le risque de transmission est plus important en cas d'infection VIH avancée, charge virale plasmatique élevée, accouchement par voie basse [48].

3. Épidémiologie

3.1. Dans le monde

Depuis le début de l'épidémie de VIH dans la première moitié du Xxe siècle, plus de 76 millions de personnes ont été infectées par le VIH et 35 millions de personnes en sont mortes. En 2016, selon les estimations du Programme commun des Nations unies sur le VIH/sida (ONUSIDA), 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH [8]. (Tableau I et figure 6). Les adultes constituaient la majorité des personnes infectées ; les enfants (personnes âgées de moins de 15 ans) représentaient 2,1 millions d'infections. À l'échelle mondiale, les personnes vivant avec le VIH étaient réparties de façon égale entre les sexes, bien qu'il y ait eu d'importantes variations régionales. Par exemple, les femmes représentaient 59 % des adultes vivant avec le VIH en Afrique subsaharienne, contre 35 % en dehors de cette région. L'Afrique subsaharienne continue d'avoir la majorité des personnes vivant avec le VIH et les taux de prévalence du VIH les plus élevés, mais de vastes épidémies sont présentes dans le monde entier (Figure 7 et voir Tableau I). L'augmentation continue de la population des personnes vivant avec l'infection à VIH reflète les effets combinés de la transmission continue du VIH et de l'impact bénéfique de la thérapie antirétrovirale, qui se traduit par une diminution des décès [8].

En 2016, 1,8 million de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH dans le monde, ce qui représente une baisse de 16 % depuis 2010 et un net recul par rapport aux plus de 3 millions d'infections par an enregistrées au pic de l'épidémie dans les années 1990 (voir la Figure 7 et le tableau I). Ces baisses ont été les plus importantes chez les enfants, chez qui les nouvelles infections ont diminué de 47 % depuis 2010 ; les baisses chez les adultes ont été plus lentes, 11 % depuis 2010. Malgré ces progrès, les diminutions restent bien en deçà du rythme nécessaire pour atteindre les objectifs fixés par les Nations Unies pour 2020, à savoir 500 000 infections par an. Les progrès ont été inégaux selon les régions, les plus fortes baisses des nouvelles infections au VIH ayant été enregistrées en Afrique orientale et australe (29 %), alors que l'Europe orientale et l'Asie centrale ont connu une hausse inquiétante de 60 % des nouvelles infections. Les milieux à revenu faible ou intermédiaire représentent plus de 90 %

des nouvelles infections, et l'Afrique subsaharienne compte à elle seule 64 % de toutes les nouvelles infections au VIH dans le monde.

Le principal mode de transmission du VIH dans le monde en 2016 était la transmission hétérosexuelle, bien que les infections continuent de se propager à des taux élevés parmi les populations clés telles que les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et les personnes qui s'injectent des drogues (PWID). Ces populations clés et d'autres continuent de jouer un rôle important dans toutes les grandes épidémies régionales.

En dehors de l'Afrique subsaharienne, les populations clés et leurs partenaires représentaient 80 % des nouvelles infections à VIH en 2015. Dans l'ensemble, les femmes contractent de nouvelles infections à VIH à peu près au même rythme que les hommes.

Cependant, les nouvelles infections chez les jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans étaient 44% plus élevées que chez les hommes, ce qui est particulièrement préoccupant car ce groupe d'âge représentait 34% de toutes les nouvelles infections au VIH en 2016 et fait partie d'une explosion démographique continue de la jeunesse.

Le VIH reste une source majeure de morbidité et de mortalité dans le monde, bien que des progrès importants aient été réalisés dans l'intensification des traitements. Les décès dus au VIH ont diminué, passant d'un pic de 1,9 million de décès en 2005 à 1,0 million en 2016 (Figure 8), probablement en raison d'un meilleur accès au traitement du VIH et d'une diminution des nouvelles infections à VIH. Les disparités entre les sexes en matière de mortalité sont importantes, les décès étant inférieurs de 27 % chez les femmes par rapport aux hommes, probablement en raison d'un meilleur accès au traitement du VIH chez les femmes. La mortalité infantile due au VIH a connu des baisses encore plus marquées, avec 120 000 décès en 2016 contre 210 000 en 2010, soit une baisse de 43 %. Tout comme les réductions des nouvelles infections par le VIH, les baisses des décès dus aux maladies liées au sida ont été les plus prononcées en Afrique orientale et australe. En revanche, des augmentations inquiétantes de la mortalité liée au sida ont été observées au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, ainsi qu'en Europe orientale et en Asie centrale (Figure 8).

Tableau I : Statistiques et caractéristiques régionales du virus de l'immunodéficience humaine et du syndrome de l'immunodéficience acquise à la fin de 2016

REGION	ADULTS AND CHILDREN LIVING WITH HIV/AIDS	ADULTS AND CHILDREN NEWLY INFECTED WITH HIV	MAIN MODES OF TRANSMISSION FOR ADULTS LIVING WITH HIV/AIDS
Eastern and southern Africa	19,400,000	790,000	Hetero
Western and central Africa	5,100,000	270,000	Hetero
North Africa and Middle East	230,000	18,000	Hetero, IDU
Asia and the Pacific	5,100,000	270,000	Hetero, IDU
Latin America	1,800,000	97,000	MSM, IDU, Hetero
Caribbean	310,000	18,000	Hetero, MSM
Eastern Europe and central Asia	1,600,000	190,000	IDU, Hetero, MSM
Western and central Europe and North America	2,100,000	73,000	MSM, IDU, Hetero
Total	36,700,000	1,800,000	

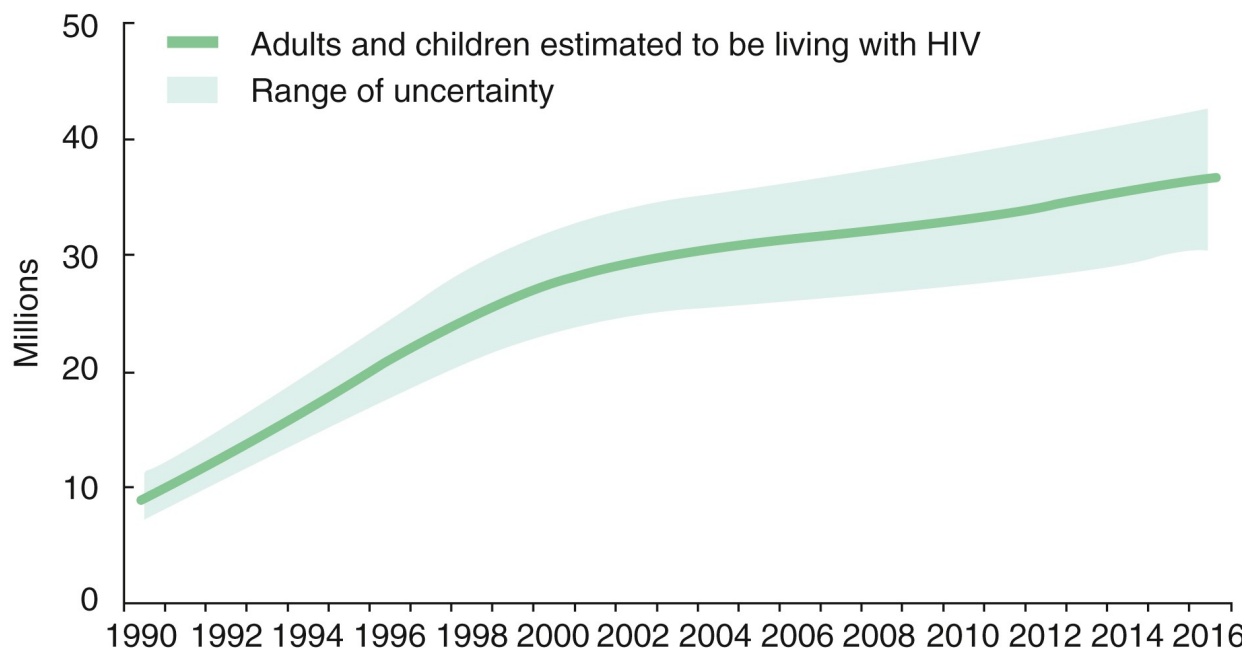


Figure 6 : Evolution des personnes vivant avec le VIH (adultes et enfants) dans le monde

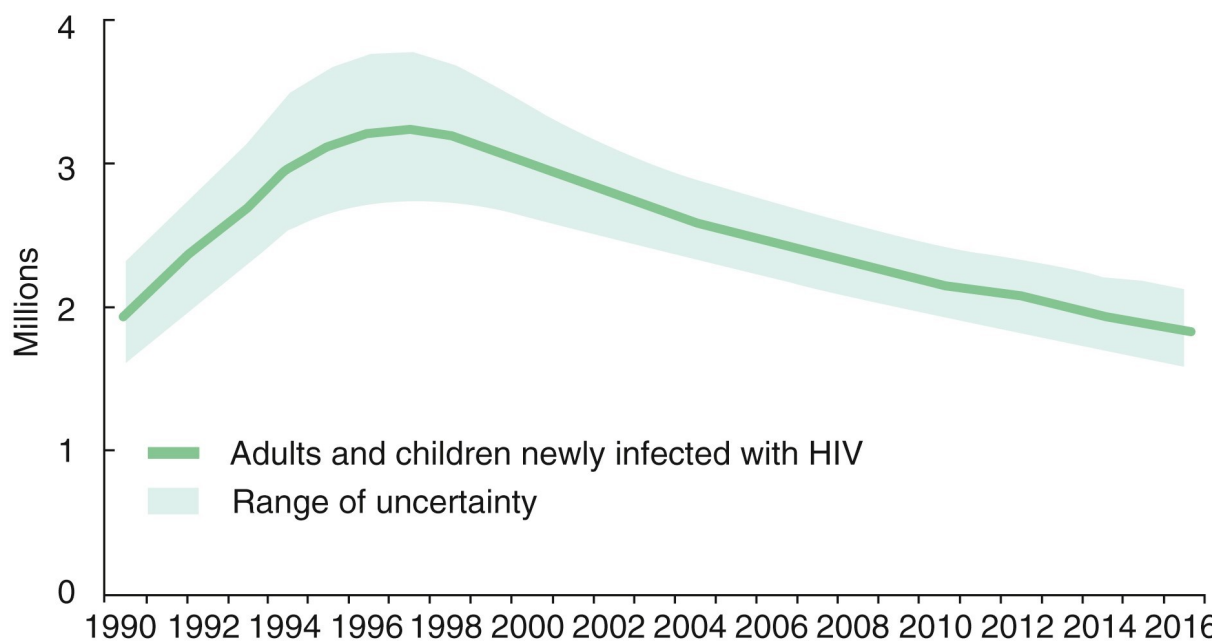


Figure 7 : Répartition des personnes nouvellement infectés par le VIH dans le monde

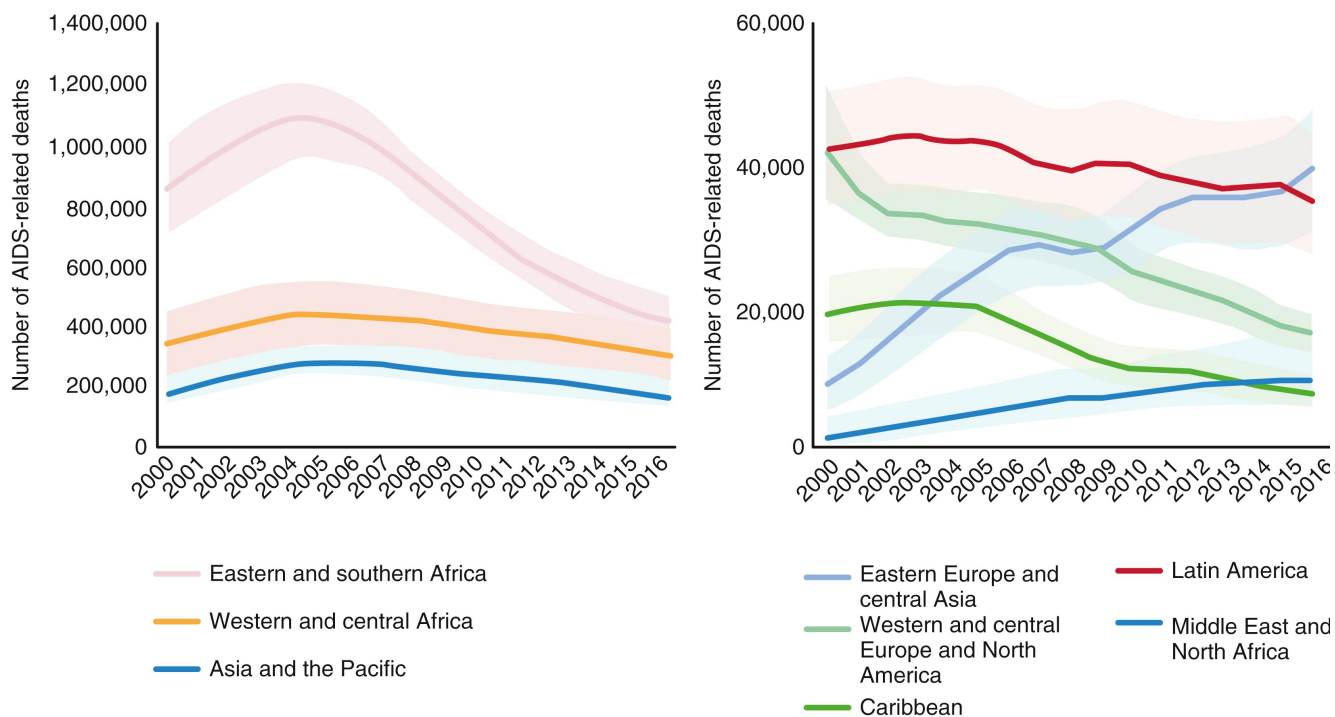


Figure 8 : Mortalité liée au sida par région, 2000-2016

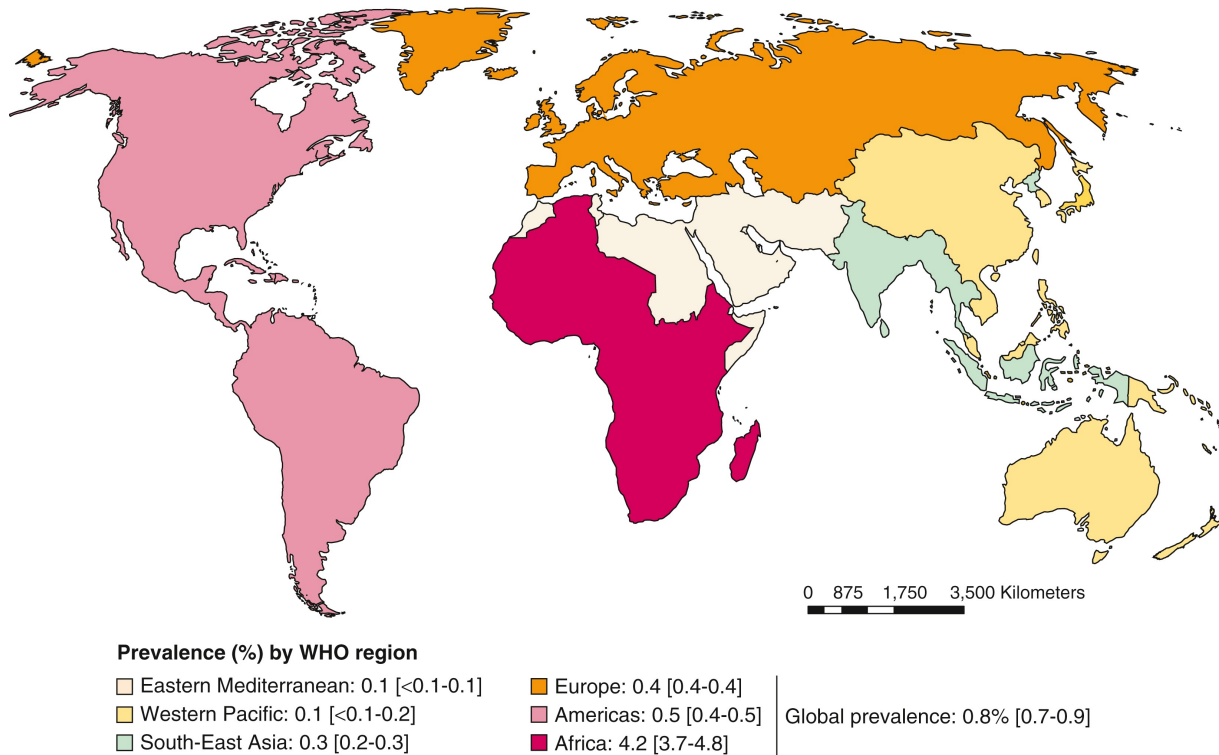


Figure 9: Tendances mondiales du VIH en termes de nombre de personnes vivant avec le VIH

3.2. En Afrique du nord et moyen orient

La région de l’Afrique du Nord et du Moyen-Orient connaît des augmentations continues et régulières des nouvelles infections et de la mortalité liée au sida [11]. De 2000 à 2012, le nombre estimé de PVVIH est passé de 130 000 à 260 000, le nombre estimé de décès liés au sida est passé de 7 300 à 17 000, et le nombre estimé de nouvelles infections par an est passé de 20 000 à 32 000 [7].

Les infections et les décès dus au sida chez les enfants ont également augmenté [10]. Globalement, la prévalence du VIH est plus faible en Afrique du Nord et au Moyen-Orient qu’en Afrique subsaharienne [7]. La circoncision masculine quasi universelle dans la région

de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient et les taux plus faibles de comportements sexuels à risque contribuent probablement à cette faible prévalence du VIH [15].

L'épidémiologie du VIH en Afrique du Nord et au Moyen-Orient a été difficile à suivre en raison des données limitées, mais la surveillance s'améliore. La plupart des pays d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient ont des épidémies concentrées parmi les populations clés. Les recherches actuelles indiquent que les modes les plus importants de transmission du VIH dans la région sont l'utilisation de drogues injectables et les rapports sexuels non protégés, y compris chez les HSH [13]. Bien que les HSH soient stigmatisés et que des chiffres précis soient difficiles à suivre, la recherche a montré que les taux d'infection par le VIH chez les HSH sont plus élevés que dans la population générale.

La consommation de drogues injectables est un mode de transmission important dans toute la région. La consommation de drogues par injection reste stigmatisée et illégale, malgré sa forte prévalence, ce qui conduit à une connaissance limitée de la prévalence précise du comportement à risque et des caractéristiques démographiques des PWID [15].

Malgré la prévalence généralement faible, l'incidence croissante de la mortalité liée au sida indique une réponse inadéquate au VIH en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. Seule la moitié des pays de la région ont mis en place des programmes de PTME, et la couverture du traitement antirétroviral est parmi les plus faibles au monde ; seuls 11 % des personnes ayant besoin d'un traitement antirétroviral étaient sous traitement en 2012[16]. L'écart est encore pire chez les enfants ayant besoin d'un TAR, dont seulement 6 % sont sous traitement. Cet écart de traitement peut être attribué au faible nombre de personnes qui connaissent leur statut VIH et au faible accès au TAR [15]. Dans l'ensemble, l'épidémie montre des signes d'accélération dans cette région.

Au Maroc, le premier cas de VIH a été notifié en 1986 et depuis, le nombre de cas est en nette progression. En 2019, le nombre des nouveaux cas d'infection par le VIH notifiés a été de 1 385 sur l'ensemble du territoire, portant ainsi le nombre des

cas cumulés à 17 000 depuis le début de l'épidémie en 1986. Un total de 41% a été notifié les cinq dernières années.

Près des deux tiers (63%) des cas d'infection par le VIH/sida de tout le pays ont été concentrés dans trois régions, 23% dans la région de Souss-Massa, 20% dans la région de Marrakech-Safi et 20% dans la région de Casablanca-Settat [12]. Grâce à l'extension de l'offre de dépistage, le nombre moyen de nouveaux cas notifiés par an a fortement progressé, passant de 1024cas/an durant la période 2010-2014 et 1388 cas/an durant la période 2014-2018. La majorité des cas notifiés relèvent de la tranche d'âge des 15-44 ans avec une presque égalité entre les sexes dans cette tranche d'âge, alors que les hommes sont moins nombreux dans les tranches supérieures à 45 ans. On note une forte prévalence de l'infection par le VIH chez les personnes à risque tels que les usagers de drogues injectables (14%), les migrants (4.5%), les hommes homosexuels (4.5%), les professionnelles du sexe (2%), les détenus (0.3-1%) et les ouvrières saisonnières (0.4-1%) [40].

Dans les notifications, entre 2015 et 2019, la proportion d'infections au VIH au stade asymptomatique est passée à 63 %. Cette augmentation est notamment due à l'expansion et à la diversification des services de dépistage. 46% des PVVIH signalés en 2019 sont au stade du SIDA. Parmi les cas détectés au stade asymptomatique, la proportion de femmes est plus élevée, en partie parce que les femmes recourent plus fréquemment les services de dépistage du VIH et parce qu'elles ont progressé dans l'élargissement de la portée de l'offre et de dépistage des femmes enceintes dans les campagnes des établissements de santé et du ministère de la Santé. Parmi les cas détectés au stade du SIDA, la proportion d'hommes est encore plus élevée. Ceci reflète la relative inadéquation du dépistage masculin en raison du faible taux de recours à la structure de dépistage ; Les hommes arrivent plus fréquemment dans le système de santé au stade symptomatique.

Un effectif total d'à moins de 1000 en fin 2019 (Spectrum 2020), étant une estimation du nombre des enfants vivant avec le VIH au Maroc. Suivant les estimations moins de 100 infections VIH surviendraient chaque année chez des enfants par transmission mère-enfant (TME).

4. Physiopathologie :

Le VIH-1 possède la capacité d'infecter de manière prépondérante les cellules du système immunitaire de l'organisme, mais aussi certaines cellules des systèmes lymphatique, hématopoïétique et nerveux. Cependant, toutes ces cellules ne présentent pas la même susceptibilité à l'infection.

4.1. Primo-infection et constitution du réservoir

Une fois que le virus a pénétré la muqueuse, le virus est capturé par les cellules dendritiques et transporté vers les organes lymphatiques près de la porte d'entrée, où il infecte les cellules cibles CD4 + T via la connexion directe entre la glycoprotéine gp120. L'enveloppe virale et les récepteurs des cellules CD4 se lient au co-récepteur CCR5 (virus R5) ou CXCR4 (virus R4) [38].

L'intensité de la réplication virale est liée au niveau des pools de virus cellulaires, qui est estimé en quantifiant l'ADN du VIH dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) [39]. Un pic de virémie a été observé entre le 15^e et le 21^e jour après l'infection, et l'ARN viral dans le plasma peut atteindre des millions de copies par millilitre. Ce pic de virémie est suivi d'une phase de réduction spontanée, qui correspond à la clairance virale et induit en même temps une réponse immunitaire innée, suivie d'une réponse immunitaire spécifique.

Par la suite, la réplication du virus est réduite et stabilisée à une valeur de plateau (ou point de consigne) correspondant à l'équilibre entre la production de virus et la clairance. L'intégration du VIH dans les cellules cibles – les lymphocytes T CD4 – se produit au cours de la deuxième semaine d'infection : 4 à 6 semaines après le pic. Le VIH est principalement intégré dans les lymphocytes T à mémoire de longue durée. De nombreux tissus de

l'organisme contiennent des cellules réservoirs, qui sont des réservoirs complets du VIH : sang périphérique, ganglions lymphatiques et tissus lymphatiques (les tissus lymphatiques du tube digestif sont les principaux réservoirs de l'infection par le VIH), reins et système nerveux central Système nerveux, appareil reproducteur, etc [40]. La thérapie antirétrovirale inhibe la réplication du virus, mais ne peut pas éliminer les cellules infectées quiescentes.

Une fois la pression thérapeutique exercée par les médicaments antirétroviraux relâchée, la réplication virale reprendra, y compris chez les patients à très faible pool ADN-VIH [41]

Des études ont montré qu'au fil du temps, la stabilité des séquences virales intégrées dans le génome de la cellule réservoir, et le maintien de la capacité de réplication de ces séquences au fil des années [42]–[44]. De plus, lorsque le génome du VIH acquiert une mutation de résistance moléculaire antirétrovirale, par exemple, en cas d'observance incomplète, la séquence mutée sera intégrée dans la cellule réservoir : ce sont des « mutations archives » dont la présence peut avoir un effet durable. .

La persistance de ces réservoirs explique la pérennité de l'infection et l'échec de toutes les stratégies d'éradication du VIH tentées jusqu'à présent.

4.2. Histoire naturelle de la maladie

Dans les 1 à 4 semaines suivant l'infection initiale par le VIH, la séroconversion peut s'accompagner d'une maladie non spécifique et autolimitée, souvent appelée syndrome rétroviral aigu. Cette maladie a des manifestations variables mais peut inclure de la fièvre, un malaise, des myalgies, des arthralgies, une lymphadénopathie généralisée, une pharyngite et une éruption cutanée. L'éruption associée peut être maculopapuleuse, urticarienne ou de type roséole. Une maladie ressemblant au syndrome de la mononucléose infectieuse aiguë, semblable à celle causée par le virus d'Epstein-Barr ou le cytomégalovirus (CMV), et une méningite aseptique ont été décrites. Le diagnostic d'une infection aiguë par le VIH nécessite un indice de suspicion élevé, ce qui n'est généralement pas le cas sauf si le patient rapporte des antécédents récents d'exposition à haut risque. Durant la phase aiguë de l'infection, les niveaux de virémie sont élevés (dépassant souvent 10 millions de copies/mL), car le VIH se dissémine largement dans l'organisme et les défenses de l'hôte commencent à contrer le virus en circulation par des mécanismes immunitaires à médiation cellulaire et humorale.

Les anticorps contre le VIH deviennent généralement détectables 2 à 4 mois après l'infection. La virémie initiale élevée atteint un plateau, puis commence à diminuer au fur et à mesure que les anticorps neutralisants se forment. La réplication continue est partiellement contrôlée par la réponse immunitaire, ce qui entraîne un niveau de virémie stable. Ce niveau virologique diffère d'un patient à l'autre et constitue l'un des facteurs déterminants de la vitesse de progression de la maladie. Un petit nombre de personnes infectées par le VIH sont capables de contrôler la réplication virale à des niveaux inférieurs à la limite de détection, et elles ont tendance à avoir une évolution plus bénigne de la maladie. Chez ces patients, que les chercheurs appellent les « supprimeurs d'élite », la réplication du VIH se poursuit et l'ARN du VIH peut être isolé des cellules infectées de façon latente au moyen de techniques de laboratoire spécialisées.

Après l'établissement de l'infection par le VIH et la séroconversion, il s'ensuit une période d'infection asymptomatique, pendant laquelle les patients ne présentent aucun signe de suppression immunitaire et les infections opportunistes (IO) sont rares. Cette phase de latence clinique dure en moyenne 8 à 10 ans, d'après les études d'observation réalisées avant la mise en place du traitement antirétroviral. La réplication virale continue entraîne un déclin progressif du nombre de CD4.

En absence du traitement, la phase symptomatique de l'infection par le VIH peut commencer à n'importe quel moment après l'infection, mais les manifestations cliniques deviennent plus probables à mesure que le nombre de CD4 descend plus bas que la fourchette normale de 800 à 1200 cellules/mm³. Par exemple, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (anciennement *Pneumocystis carinii*) (PJP) survient généralement chez les patients dont le taux de CD4 est inférieur à 200 cellules/mm³ ou dont le pourcentage est inférieur à 10 %. La rétinite à CMV survient presque exclusivement chez les patients dont le taux de CD4 est inférieur à 50 cellules/mm³ ou dont le pourcentage est inférieur à 5 %. La candidose muco-cutanée (muguet buccal), le zona, la néphropathie associée au VIH, la neuropathie périphérique, la tuberculose et la pneumonie bactérienne communautaire sont plus fréquentes aux stades précoces de l'infection et sont moins bien prédites par la mesure des cellules CD4⁺. La figure 10 regroupe l'ensemble des phases de l'histoire naturelle de l'infection à VIH en absence du traitement:

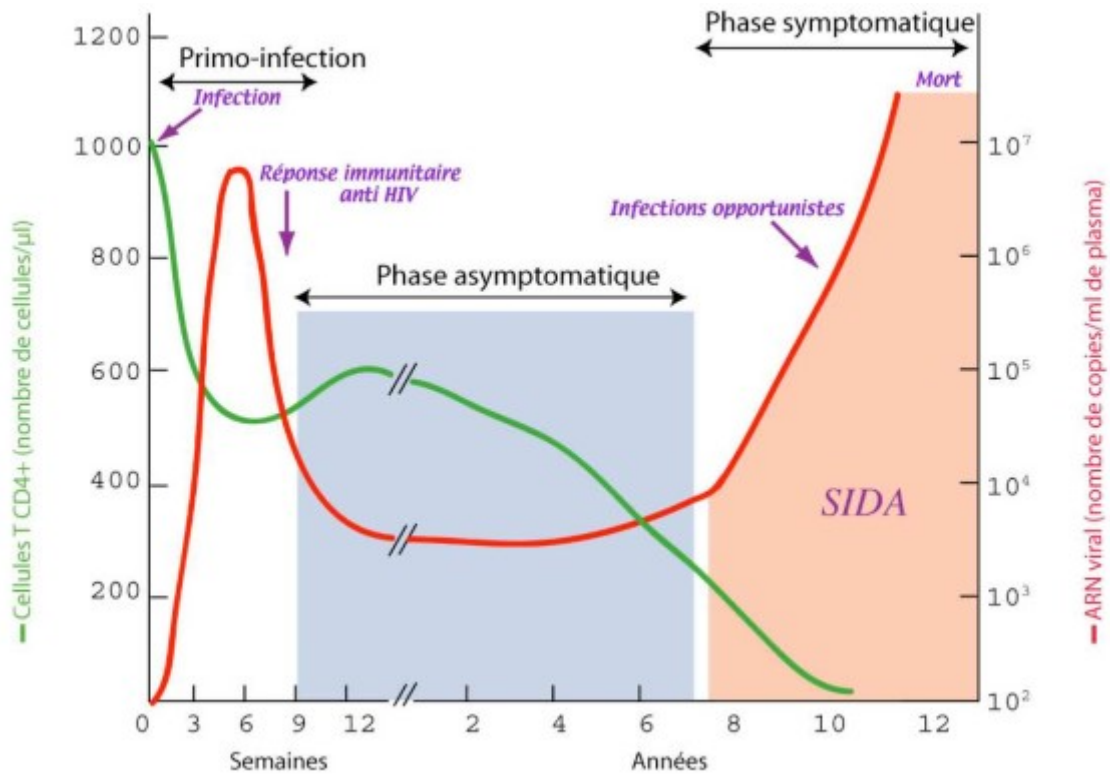


Figure 10 : Histoire naturelle de l'infection à VIH-1 chez des individus ne recevant pas de traitement ARV

4.3. Compartimentation du VIH

En raison de la présence du VIH dans certains compartiments anatomiques du corps, la réplication du virus dans le corps n'est pas uniforme en l'absence et en présence de thérapie antirétrovirale. Les plus étudiés sont le système nerveux central et l'appareil reproducteur masculin. Le virus trouvé dans le liquide céphalo-rachidien ou la biopsie cérébrale post-

mortem peut être différent du virus isolé du sang périphérique. De plus, il a été démontré que la dynamique évolutive des populations virales et des charges virales dans le sang et le sperme peut différer. La compartimentation anatomique (présence de barrières hémato-encéphalique et testiculaire) explique la compartimentation pharmacologique (les médicaments antirétroviraux sont moins perméables à certains compartiments) et virologique (populations virales différentes).

Une étude récente a également démontré une compartimentation au sein du ganglion, où la population est différente de celle du sang périphérique, et la concentration d'antirétroviraux dans le ganglion est beaucoup plus faible [45]. Ce concept fait écho au concept de « refuge » VIH, où le virus n'est pas facilement accessible et donc plus difficile à contrôler par un traitement.

5. Manifestations clinico biologiques de l'infection par le VIH

5.1. Primo-infection

Cette première phase de l'infection est asymptomatique chez environ 50 % des sujets, qui passe souvent inaperçue du fait de la banalité et de l'absence de spécificité des symptômes (Tableau II) [38]. Les symptômes cliniques surviennent dans un délai pouvant varier d'une à six semaines, le plus souvent 10 à 15 jours après la contamination.

Tout syndrome viral aigu persistant (fièvre > 7 jours) associé à une polyadénopathie, à des manifestations cutanéomuqueuses et/ou neurologiques et/ou après toute situation à risque sexuel doit faire penser à une primo-infection VIH.

Tableau II : Primo-infection : Signes cliniques et biologiques évocateurs

Signes cliniques

Syndrome pseudogrippal persistant pendant plus de 7 jours (fièvre, myalgies, céphalées)

Éruption maculopapuleuse plus ou moins généralisé

Pharyngite

Polyadénopathies

Douleurs abdominales, diarrhées

Méningite, mono- ou polyradiculonévrite

Infection opportuniste

Signes biologiques

Leuconeutropénie

Lymphopénie ou hyperlymphocytose avec syndrome mononucléosique

Thrombopénie

Cytolyse hépatique

5.2. Phase asymptomatique

Il s'agit de la phase qui succède à la primo-infection, qui se caractérise par une réplication en continu du VIH avec un pool de LT CD4 qui s'effondre en l'absence de traitement. Elle peut durer plusieurs années, sans manifestation de symptômes particuliers.

5.3. Syndrome d'immunodéficience acquise

La quasi-totalité des patients infectés par le VIH évolue au fil des années vers le stade sida en l'absence de traitement antirétroviral, qui traduit l'expression clinique ultime de l'infection VIH. Cette évolution concerne également les patients perdus de vue, en rupture de traitement, qui ne sont pas rares dans notre contexte marocain.

La durée de l'infection par le VIH-1 et la diversité des tableaux cliniques rencontrés ont très vite conduit à diverses classifications de cette infection. A partir de 1993, le CDC a présenté une classification modifiée de l'infection par le VIH, divisée en trois catégories de sévérité croissante. Celle-ci se fonde sur la numération des lymphocytes T CD4+ ainsi que sur des paramètres cliniques (Tableau III).

Tableau III : Classification de l'infection à VIH pour les adultes et les adolescents
(CDC 1993)

Nombre de lymphocytes T CD4	Catégories cliniques		
	A	B	C
	<i>Asymptomatique Primo-infection Lymphadénopathie généralisée persistante</i>	<i>Symptomatique (sans critères A ou C)</i>	<i>Sida</i>
>500 /mm ³ (>29%)	A1	B1	C1
200-499/mm ³ (14%-28%)	A2	B2	C2
<200 (<14%)	A3	B3	C3

Cette définition par les CDC est devenue la référence internationale. Un patient ne peut appartenir simultanément à deux stades et ne peut jamais revenir à un stade antérieur lors de l'évolution de la maladie.

L'OMS a proposé une classification différente, scindée en quatre groupes, qui est devenue la plus utilisée :

Tableau IV : Classification de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent (OMS)

Stades cliniques	Critères
I	- asymptomatique / adénopathie persistante généralisée -et/ou degré d'activité 1 : patient asymptomatique, activité normale
II	- perte de poids < 10% / manifestations cutanéomuqueuses mineures / zona au cours les 5 dernières années / infections récidivantes des voies respiratoires supérieures - et/ou degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale
III	- perte de poids > 10% / diarrhée > 1mois / fièvre > 1 mois / candidose buccale / leucoplasie chevelue/ tuberculose pulmonaire dans l'année précédente / infection bactérienne sévère : pneumopathie - et/ou degré d'activité 3 : patient alité moins de la moitié de la journée pendant le dernier mois
IV	- herpès cutanéomuqueux > 1mois ou viscéral / mycose endémique généralisée / candidose œsophage, trachée, bronche poumon / mycobactériose atypique généralisée / septicémie à salmonelles non typhiques / tuberculose extrapulmonaire / lymphome / Sarcome de Kaposi / encéphalite à VIH

Cependant, les critères du SIDA diffèrent encore selon les régions du monde, y compris dans les pays où les niveaux sanitaires sont semblables. Ainsi aux Etats-Unis, le SIDA est défini par l'entrée du patient dans une catégorie A3, B3 ou C, alors qu'en Europe seule la catégorie C est considérée comme pouvant entrer dans la définition du SIDA.

La classification de l'infection proposée en 1993 dresse une liste exhaustive des complications directement liées au VIH (Tableau V) [49]

Tableau V : Classification de la maladie à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) proposée en 1993, et définition du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida).

Stade A. Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C

Infection VIH asymptomatique
Lymphadénopathie généralisée persistante
Primo-infection symptomatique

Stade B. Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH ne faisant pas partie de la catégorie C. La liste n'est pas limitative

Angiomatose bacillaire
Candidose oropharyngée
Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
Dysplasie du col de l'utérus (modérée ou grave), carcinome in situ
Syndrome « constitutionnel » : fièvre (> 38,5 °C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
Leucoplasie chevelue de la langue
Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
Purpura thrombocytopénique idiopathique
Salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens
Neuropathie périphérique

Stade C. Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte

Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
Candidose de l'œsophage
Cancer invasif du col
Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire
Cryptococcose extrapulmonaire
Cryptosporidiose intestinale (supérieure à 1 mois)
Infection à CMV (autre que foie, rate ou ganglions)
Encéphalopathie due au VIH
Infection herpétique, ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne, ulcères cutanés chroniques (supérieurs à 1 mois)
Isosporose intestinale chronique (supérieure à 1 mois)
Maladie de Kaposi
Lymphome de Burkitt
Lymphome immunoblastique
Lymphome cérébral primitif
Infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire
Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire)
Infection à mycobactéries, identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire
Pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*
Pneumopathie bactérienne récurrente
Leucoencéphalopathie multifocale progressive

L'infection symptomatique est caractérisée par :

- Signes liés à la réplication virale ou à des atteintes spécifiques du VIH (comme l'encéphalite) ;
- Infections opportunistes expliquées par l'immunodépression sévère telles que des infections opportunistes mineures (comme la candidose œsophagienne) ou majeures (comme la pneumocystose, la toxoplasmose, les affections liées au CMV, la tuberculose ou la cryptococcose) ; ces infections surviennent en général chez des patients dont le nombre de LT CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$;
- Manifestations tumorales (comme la maladie de Kaposi liée à la réactivation du virus HHV-8, ou le lymphome B lié le plus souvent à une activation dérégulée de EBV)

6. Diagnostic biologique positif

6.1. Techniques sérologiques

6.1.1. Test de dépistage

❖ La méthode immuno enzymatique (test Elisa) :

Grâce à des tests immunoenzymatiques de type ELISA de quatrième génération, qui permettent la détection combinée de l'antigène p24 du VIH-1 et des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, une détection d'une infection par le VIH, en théorie, possible dès la troisième semaine post exposition (positivation de l'antigénémie p24), permettant de raccourcir la fenêtre de temps durant laquelle le test peut demeurer négatif après une contamination par le VIH. Cette fenêtre sérologique a un délai de six semaines maximum (Figure 11) [50].

❖ Tests de détection de l'antigène p24 :

L'antigène p24 est un marqueur direct de l'infection à VIH-1. L'intérêt de ce test réside dans le diagnostic d'une primo-infection durant la période où les anticorps sont encore indétectables. Cet antigène est mis en évidence et quantifié par une technique immunologique d'immunocapture où l'anticorps anti-p24 fixé à la phase solide capte l'antigène libre du sérum. La positivité de la réaction doit être confirmée par un test de neutralisation spécifique pour exclure un éventuel faux positif (Figure 11).

❖ Tests combinés antigène-anticorps :

Appelés aussi tests de 4^{ème} génération, ces tests permettent la détection des anticorps et aussi de l'antigène p24 du VIH. Actuellement, la majorité des kits utilisés dans le dépistage du VIH combinent la détection des anticorps et l'antigène de capsid p24. Ils permettent un dépistage précoce, dès les premières phases de l'infection. En cas de test positif, un test de détection de l'antigène p24 confirme alors la suspicion de primo-infection.

❖ Tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) :

L'avènement des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) qui nécessitent qu'une goutte de sang ou un échantillon de salive avec un résultat en moins de 30 minutes, a permis d'envisager de nouvelles stratégies comme le dépistage par une approche associative pour atteindre les populations les plus touchées en dehors des milieux de soin. Les TROD détectent les anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, mais, dans leur grande majorité, pas l'antigène p24, ce qui peut limiter la détection d'une infection précoce [50].

La plupart des tests détectent les anticorps 45 à 60 jours après l'infection. Un test de dépistage positif doit toujours être confirmé par un deuxième test. La chronologie de positivation des différents marqueurs sanguins du VIH est donnée en Figure 11.

6.1.2. Test de confirmation : le western blot

Tout test de dépistage doit être confirmé. Le western blot étant un examen spécifique permet la détection des anticorps dirigés contre les différentes protéines du VIH :

Les glycoprotéines d'enveloppe codées par le gène env (gp160, gp120, gp41), les protéines de la matrice codées par le gène gag (p55, p24, p17) et les protéines enzymatiques codées par le gène pol (p66, p51, p31) [51]. Le critère de positivité consiste en la présence d'anticorps matérialisés visuellement par :

- au moins deux bandes env avec une bande gag ou pol ;
- ou la bande env gp160 associée à la bande gag p24.

La présence sur le western blot de bandes ne remplissant pas les critères de positivité définit un western blot indéterminé qui peut traduire une séroconversion VIH-1 en cours ou une infection par le VIH-2 [50].

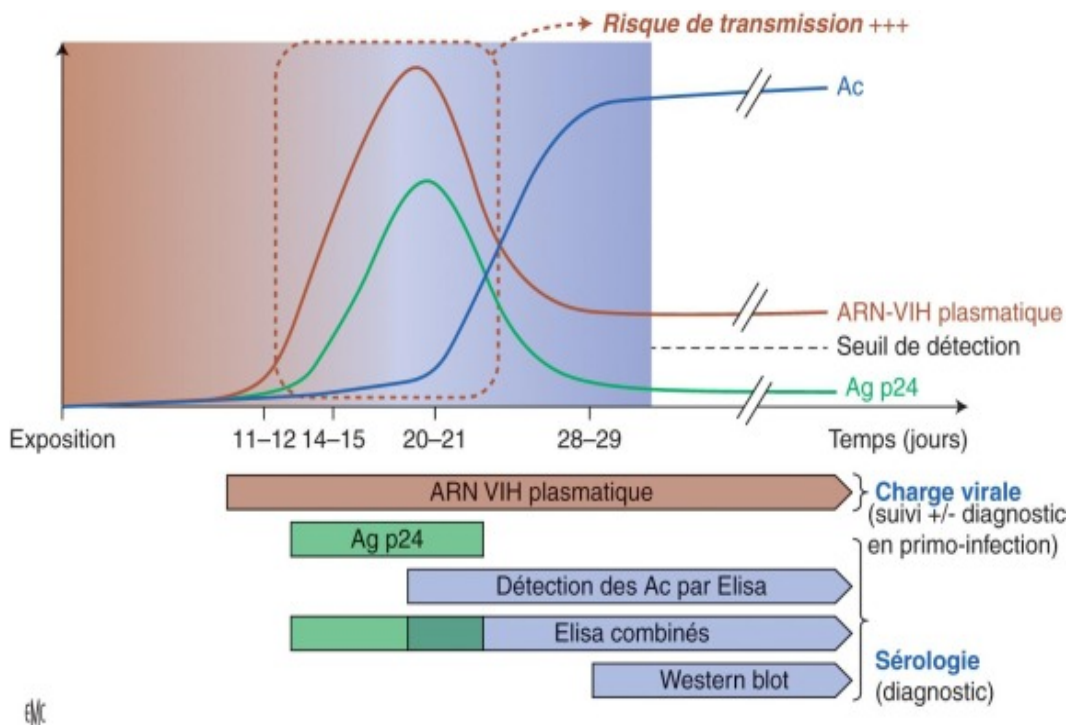


Figure 11 : Tests diagnostiques de l'infection par le VIH au cours de la primo-infection : positivité des différents marqueurs au cours du temps.

6.2. Techniques moléculaire

6.2.1. Quantification de l'ARN viral plasmatique ou charge virale

Ce test mesure la quantité d'ARN virale présente dans le plasma du patient infecté par le VIH. Il est indiqué lors du suivi virologique des patients, pour le diagnostic de la primo-infection et pour le diagnostic du nouveau-né de mère séropositive. La charge virale représente un bon marqueur pour évaluer l'efficacité d'un traitement antirétroviral [99].

Cette technique comporte une étape d'extraction de l'ARN-VIH plasmatique suivie de l'étape d'amplification et de détection qui se fait grâce à la PCR en temps réel. Vu la variabilité de la mesure, estimée à 0,3 Log, il est nécessaire que chez un même patient les mesures soient effectuées avec la même technique. Le résultat est exprimé en nombre de copies/ml ou en log copies/ml. Aucun des tests commerciaux ne permet la quantification du VIH-2 [99].

6.2.2. Amplification de l'ADN proviral par PCR

L'amplification génique permet de détecter l'ADN proviral intégré dans l'ADN cellulaire. Après isolement des PBMC et extraction de l'ADN, celui-ci est amplifié par PCR en temps réel. La détection peut être qualitative ou (semi) quantitative. La PCR-ADN est actuellement utilisée pour le diagnostic de l'infection de l'enfant né de mère séropositive. Cette technique est réservée aux essais thérapeutiques, elle n'est pas encore disponible en routine [99].

6.2.3. Isolement du VIH en culture cellulaire

La culture *in vitro* permet la production de virus infectieux à partir du plasma, ou à partir de cellules (PBMC) infectées par du virus répliquatif ou du provirus intégré. Cette méthode est longue, coûteuse, nécessitant un laboratoire de confinement niveau 3 (P3). Son indication est limitée et réservée à la préparation des stocks viraux pour la caractérisation phénotypiques du virus [99].

6.3. Démarche diagnostic biologique de l'infection à VIH

6.3.1. Cas de la primo-infection

La phase de la primo-infection constitue une certaine limite des tests sérologiques classiques (Elisa combiné avec antigénémie p24, western blot), qui peuvent rester négatifs durant cette phase. Elle constitue une urgence diagnostique, sur le plan individuel (instaurer un traitement antirétroviral très précoce permet de limiter la constitution du réservoir viral et de maintenir la qualité du répertoire immunitaire) et sur le plan collectif (le risque de transmission virale est le plus fort au cours de cette période du fait du pic virémique). Une suspicion clinique et/ou biologique de primo-infection (Tableau II) doit conduire à la réalisation d'une *polymerase chain reaction* (PCR) plasmatique VIH-1 (qui se positive vers j7–j10), et éventuellement à la répétition précoce des tests de dépistage [52].

6.3.2. L'infection à VIH chez l'enfant de plus de 18 mois et chez l'adulte

L'algorithme du diagnostic sérologique de l'infection chronique chez l'enfant de plus de 18 mois et chez l'adulte est représenté sur la figure 12. L'utilisation d'une seule technique sérologique de 4^{ème} génération a été adoptée et l'utilisation de 2 tests pour le dépistage n'est plus nécessaire. Tout test positif doit être confirmé par un WB. Un deuxième prélèvement est nécessaire pour la confirmation par ELISA ou ECLIA si la confirmation a été réalisée sur le premier prélèvement.

En cas de confirmation de l'infection à VIH, un test de différenciation entre VIH-1 et VIH-2 doit être réalisé, parce que la conduite thérapeutique diffère entre patient VIH-1 et VIH-2.

Un WB indéterminé ou négatif doit évoquer soit, une infection à VIH débutante, une infection à VIH-2, un nouveau variant du VIH, une réaction faussement positive en ELISA ou ECLIA, ou une erreur d'identification du tube de prélèvement.

Même si les tests sérologiques sont sensés assurer la détection de tous les types de VIH circulant, certains variant du VIH-1 pouvaient poser des problèmes de diagnostic sérologique

et moléculaire. Il s'agit de variant de groupe O, N et P, ou de sous-types non-B de groupe M. Leur identification révèle des laboratoires spécialisés disposant d'outils de génotypage par biologie moléculaire

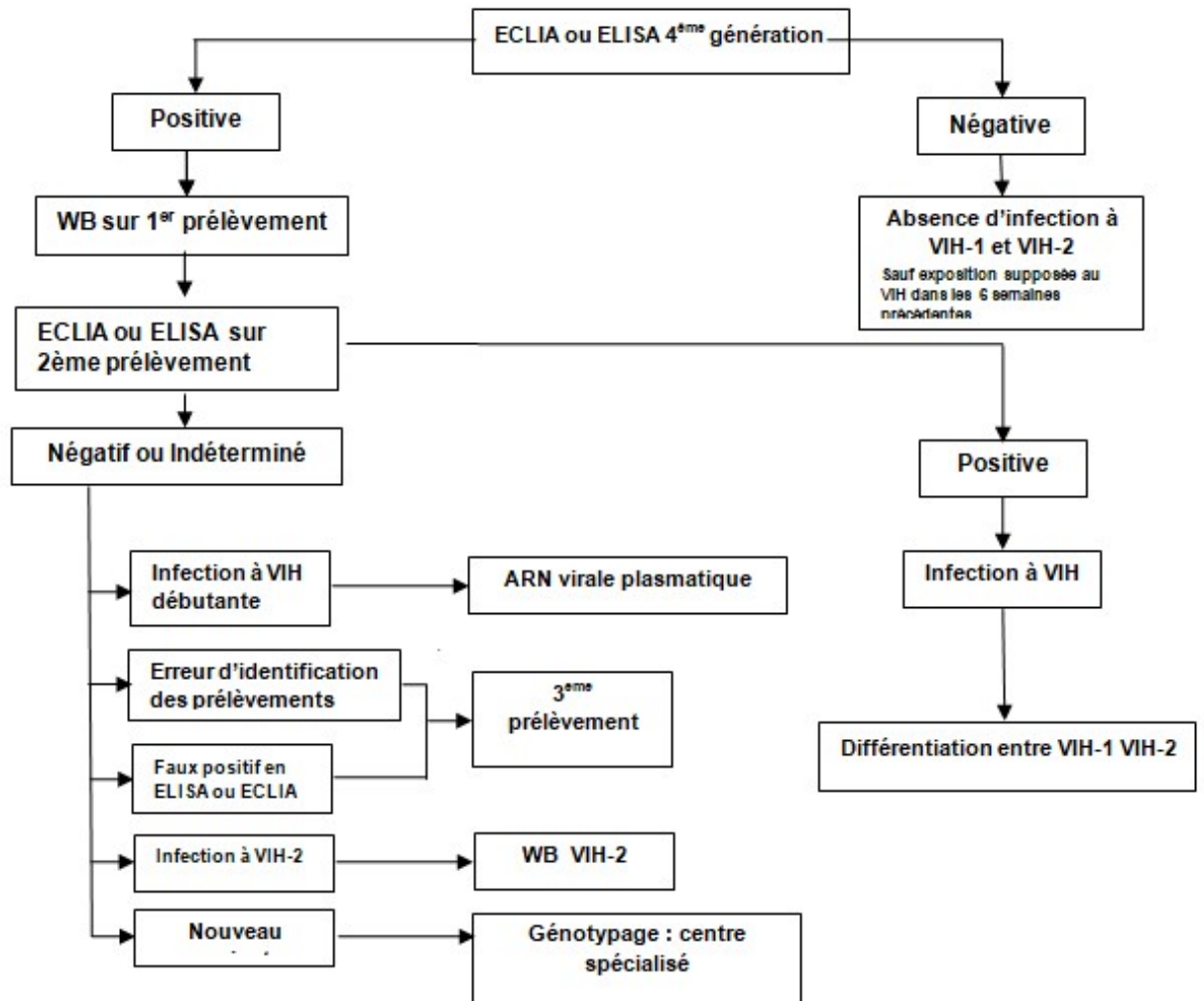


Figure 12 : Algorithme de décision pour le diagnostic biologique de l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois

7. Traitement antirétroviral

Malgré les énormes progrès de la thérapie antirétrovirale, l'infection par le VIH reste une maladie stigmatisante, pleine de conséquences émotionnelles, sexuelles, familiales et professionnelles. L'annonce du diagnostic d'infection par le VIH peut provoquer un choc psychologique qu'il faut maîtriser. La première consultation est une consultation cruciale, conçue pour jeter les bases des soins futurs. Elle commence à tisser des liens de confiance, indispensables à l'adhésion du patient au traitement et au suivi. Les aspects psychosociaux de l'infection doivent être abordés et pris en compte. Quel que soit le nombre de CD4 LT, un traitement antirétroviral est toujours nécessaire maintenant selon toutes les recommandations [53]. Le traitement précoce est le seul garant de la préservation de qualité du système immunitaire, limitation de l'inflammation chronique ainsi pour limiter la chaîne de transmission. Le traitement de l'infection par le VIH a comme ultime objectif d'aboutir au contrôle de la réplication virale, c'est-à-dire de maintenir une charge virale plasmatique indétectable (PCR ARN-VIH < 20 copies/ml) [54]. Le contrôle de la réplication virale permet la restauration immunitaire et la diminution de l'inflammation chronique, l'absence d'émergence de résistance virale et donc la demeure de l'efficacité des molécules administrées, et la réduction massive de la transmission entre individus [55]. Toute interruption s'accompagne d'une reprise de la réplication virale, avec des conséquences délétères.

7.1. Les Objectifs de la prise en charge :

Le principal défi du traitement antirétroviral (ARV) est la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au VIH. Cette réduction est principalement conditionnée par la préservation ou la restauration de la fonction immunitaire. Le concept essentiel du traitement antirétroviral est d'obtenir une suppression durable et maximale de la charge virale afin de ralentir, voire d'arrêter, la progression de la maladie et de restaurer au mieux l'immunité. Le contrôle de la réplication virale est également nécessaire pour éviter la sélection de souches virales résistantes, facteur essentiel de la durabilité de l'effet antiviral. Si l'efficacité immunovirologique est l'objectif principal du traitement ARV, d'autres objectifs doivent être atteints simultanément [129] :

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

7.2. Bilan initial [49], [52], [56] – [58]

Un interrogatoire et un examen clinique est fondamental avant tout examen complémentaire, qui doit être complet et minutieux. Il permettra alors : – de préciser le mode de vie : histoire de la contamination, vie familiale et relationnelle, statut virologique du partenaire, désir d'enfant, activité professionnelle, conditions de ressources et de logement, couverture sociale – de rechercher l'existence de facteurs de risque cardiovasculaires personnels et familiaux : tabagisme à quantifier, diabète, dyslipidémie, antécédents coronariens ; – d'évaluer la consommation d'alcool, de substances illicites, de traitements réguliers prescrits ou non (traitement de substitution, psychotropes...)

– de préciser les antécédents médicaux importants, qui peuvent être potentiellement liés au VIH (épisode fébrile évocateur de primo-infection, zona, tuberculose, amaigrissement, asthénie), des infections sexuellement transmissibles ou une hépatite virale, les vaccinations réalisées

– de rechercher des symptômes, notamment respiratoires, digestifs, neuropsychiques.

L'examen clinique complet doit rechercher en particulier :

– l'enregistrement du poids, des tours de taille et de hanche, des valeurs de tension artérielle

– la recherche d'adénopathies, d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie ; – l'examen de la peau et de la cavité buccale à la recherche de lésions de maladie de Kaposi, d'une candidose buccale, d'une leucoplasie chevelue de la langue ;

– l'examen des organes génitaux et de l'anus (condylomes, ulcérations...).

Le bilan biologique initial à effectuer est présenté dans le Tableau IV la-dessous [59]

Tableau III: Bilan paraclinique initial

<p>Caractérisation de la situation immunovirologique</p> <p>Confirmation sérologique de la séropositivité VIH par test Elisa, puis western blot</p> <p>Dosage de l'ARN viral plasmatique (charge virale)</p> <p>Numération des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺</p> <p>Test génotypique de résistance (transcriptase inverse, protéase, intégrase)</p> <p>Détermination du sous-type viral et du tropisme viral</p>
<p>Bilan préthérapeutique</p> <p>Hémogramme, numération plaquettaire</p> <p>Paramètres hépatiques (transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine)</p> <p>Évaluation de la fonction rénale (créatinine et évaluation du DFG, phosphorémie, dosage du rapport protéinurie-albuminurie/créatininurie)</p> <p>Bilan métabolique (glycémie à jeun, exploration des anomalies lipidiques à jeun)</p>
<p>Dépistage des co-infections et des infections opportunistes</p> <p>Sérologies des virus des hépatites (AgHBs, Ac anti-HBc et anti-HBs, Ac anti-VHC, IgG anti-VHA)</p> <p>Sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL)</p> <p>Sérologie de la toxoplasmose</p> <p>Sérologie du CMV</p> <p>Dépistage de la tuberculose latente (test IGRA, à compléter par une radiographie thoracique en cas de LT CD4 < 200/mm³ ou si le patient provient d'une zone d'endémie tuberculeuse)</p>

7.2. Caractéristiques des molécules antirétrovirales

Nombreux antirétroviraux sont disponibles dans six classes médicamenteuses : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase (INNTI), les inhibiteurs de protéase (IP), les inhibiteurs de l'intégrase (INI) sont les plus utilisés ; enfin les inhibiteurs de fusion (IF) et les antagonistes du CCR5 (anti-CCR5) sont utilisés de façon marginale en 2017 en Europe.

7.2.1. Inhibiteurs de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse fonctionnent en empêchant la synthèse d'ADN à partir de l'ARN viral, étape préalable à son intégration dans le génome de la cellule infectée pour la production de protéines virales. Il existe les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse avec des modes d'action différents.

❖ Analogues nucléosidiques et nucléotidique de la transcriptase inverse

Ce sont des analogues structuraux des nucléosides endogènes. Ils doivent, comme les analogues endogènes, être triphosphorylés par des enzymes intracellulaires d'origine humaine pour être actifs [19]. La transcriptase inverse va les utiliser à la place des analogues endogènes et bloquer l'élongation de l'ADN viral [60]. Actuellement, on distingue 6 analogues nucléosidiques disponibles : la zidovudine et la stavudine (analogues de la thymidine), la lamivudine et l'emtricitabine (analogues de la cytidine), la didanosine (analogue de l'adénosine) et l'abacavir (analogue de la guanosine) Un seul analogue nucléotidique (le ténofovir) est commercialisé. C'est un analogue de l'adénosine qui possède un groupement phosphaté nécessitant pas ainsi une phosphorylation pour être actif. Son mécanisme d'action est identique à celui des analogues nucléosidiques.

Il existe des combinaisons fixes afin de faciliter l'adhésion au traitement, composé de 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique (lamivudine-zidovudine, emtricitabine-ténofovir, abacavir-lamivudine) ou 3 inhibiteurs nucléosidiques (lamivudine-zidovudine-abacavir) ont été développées. Plusieurs molécules appartenant à cette classe sont aujourd'hui utilisées en thérapie et occupent une place importante présenté dans le Tableau V.

Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse sont actifs sur les virus VIH-1 et VIH-2.

La résistance aux analogues nucléosidiques ou nucléotidiques peut être le résultat de deux mutations de la reverse transcriptase : des mutations qui empêchent l'incorporation de certains analogues dans la reverse transcriptase ou des mutations qui favorisent l'excision d'analogues fixés [61]. Certaines mutations provoquent un degré élevé de résistance dès le début, et d'autres doivent se combiner pour produire une résistance significative. Le degré de résistance croisée entre ces molécules varie avec les mutations impliquées ; l'accumulation de mutations augmente la résistance croisée. Les analogues nucléosidiques et nucléotidique n'ont pratiquement aucune interaction médicamenteuse. Cependant, l'association du ténofovir et la didanosine (avec des concentrations élevées) est déconseillée car elle s'accompagne d'un risque plus élevé de toxicité [62] et d'une moindre efficacité virologique et immunologique [63]. Par ailleurs, les associations zidovudine-stavudine et didanosine-stavudine sont déconseillées, la première en raison d'un antagonisme, la seconde en raison d'un risque accru de toxicité mitochondriale.

❖ **Lamivudine-Emtricitabine**

La lamivudine [(-)2',3'-didéoxy-3'-thiacytidine ; 3TC] est un analogue de la cytosine ayant une activité contre le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB). L'emtricitabine (2',3'-didéoxy-5-fluoro-3'-thiacytidine ; FTC) est chimiquement apparentée à la lamivudine. Compte tenu de leurs activités et toxicités similaires, ces médicaments sont abordés ensemble. Il est toutefois important de noter que ces médicaments ne doivent pas être utilisés ensemble en clinique. La lamivudine et l'emtricitabine peuvent être prises avec ou sans nourriture et nécessitent des réductions de dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Ces médicaments ont des effets inhibiteurs minimes sur l'ADN pol- γ .

La lamivudine ou l'emtricitabine fait partie de l'ossature de presque tous les régimes antirétroviraux actuellement recommandés. L'emtricitabine est disponible dans plusieurs associations à dose fixe avec d'autres médicaments antirétroviraux, notamment le ténofovir, l'éfavirenz, la rilpivirine et l'elvitegravir. La lamivudine est disponible en coformulation avec l'abacavir, avec la zidovudine, ou avec l'abacavir et la zidovudine. Des comparaisons entre la

lamivudine et l'emtricitabine suggèrent que les deux médicaments sont cliniquement équivalents [64]. En général, les régimes avec une base d'INTI emtricitabine-ténofovir disoproxil fumarate (TDF) ont donné de meilleurs résultats que les régimes avec une base de zidovudine-lamivudine [64].

La lamivudine et l'emtricitabine sont tous deux bien tolérés. Des céphalées, des nausées, de la fatigue et des neutropénies ont été signalées. Il convient d'être prudent lors de l'arrêt de la lamivudine ou de l'emtricitabine chez les patients co-infectés par le VHB car un rebond du VHB et une aggravation de l'hépatite peuvent se produire.

Une résistance de haut niveau à la lamivudine et à l'emtricitabine, jusqu'à 1000 fois, est conférée par une mutation ponctuelle en position 184 dans le gène RT (M184V). Cette mutation s'accompagne d'un coût d'adaptation pour le VIH qui se traduit par une réduction de 0,3 à 0,6 log₁₀ des taux plasmatiques d'ARN du VIH [65], [66]. Ce coût d'adaptation du VIH est souvent exploité cliniquement en poursuivant le traitement à la lamivudine ou à l'emtricitabine chez les patients porteurs du virus présentant la mutation M184V. La mutation M184V peut également hypersensibiliser le VIH à l'inhibition par la zidovudine, restaurer la sensibilité à la zidovudine en présence de mutations des analogues de la thymidine (TAM) et retarder ou empêcher l'émergence des TAM [66].

❖ Abacavir

L'abacavir-(1S, cis)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentène-1-méthanol (ABC) - est un analogue synthétique de la guanosine administré par voie orale à raison de 300 mg deux fois par jour ou de 600 mg une fois par jour. Un dysfonctionnement hépatique léger nécessite une diminution de la dose à 200 mg deux fois par jour ; l'utilisation de l'abacavir chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré à sévère est contre-indiquée. L'utilisation de l'abacavir avec la ribavirine ou le ganciclovir peut augmenter la probabilité de toxicités mitochondriales, hépatiques et pancréatiques. L'abacavir n'est pas un substrat ou un inhibiteur du complexe enzymatique du cytochrome P-450 (CYP), peut être pris avec ou sans nourriture et est métabolisé principalement par glucuronidation. L'abacavir est disponible sous forme d'associations à dose fixe avec la lamivudine, et avec la lamivudine et la zidovudine.

Jusqu'à récemment, l'abacavir-lamivudine était généralement classé comme une association nucléosidique alternative pour les patients naïfs de traitement antirétroviral. Cependant, des directives récentes incluent désormais certaines associations contenant de l'abacavir-lamivudine dans les régimes initiaux recommandés [67]–[69].

L'AIDS Clinical Trials Group (ACTG), qui a comparé le TDF-emtricitabine à l'abacavir-lamivudine, en association avec l'éfavirenz ou l'atazanavir boosté par le ritonavir (atazanavir/r), ont démontré une réduction des réponses virologiques chez les participants dont la charge virale initiale était supérieure à 100 000 copies/mL et qui ont été randomisés pour recevoir l'abacavir-lamivudine. Chez les participants dont la charge virale initiale était inférieure à 100 000 copies/mL, des délais similaires jusqu'à l'échec virologique ont été observés pour les INTI à base d'abacavir-lamivudine ou de TDF-emtricitabine lorsqu'ils étaient utilisés en association avec l'éfavirenz ou l'atazanavir/r.

L'abacavir est un faible inhibiteur de l'ADN pol- γ et présente peu de toxicités associées aux mitochondries. L'effet indésirable aigu le plus important de l'utilisation de l'abacavir est un syndrome d'hypersensibilité potentiellement fatal. La présence de fièvre, de douleurs abdominales et d'éruptions cutanées, généralement dans les 2 semaines suivant le début de l'abacavir, impose généralement l'arrêt du médicament. Ce syndrome a été lié à la présence de l'allèle HLA-B*5701, présent chez 5 à 8 % des populations blanches atteintes du VIH. Le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 a conduit à une réduction des réactions d'hypersensibilité diagnostiquées cliniquement et confirmées immunologiquement, et le dépistage est désormais recommandé avant d'envisager un traitement par abacavir [70]. Les patients qui sont HLA-B*5701 positifs ne doivent pas recevoir d'abacavir. Les données d'une vaste étude de cohorte ont soulevé des inquiétudes quant à l'augmentation des taux d'infarctus du myocarde chez les patients prenant de l'abacavir [71]. Une association entre l'abacavir et le risque d'événement cardiovasculaire a ensuite été corroborée, faiblement corroborée ou réfutée dans une série d'études [72]–[81]. Aucun consensus sur le risque cardiovasculaire associé à l'abacavir n'a encore été atteint. Il convient donc d'être prudent lorsqu'on envisage un traitement par abacavir chez des patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire.

Une sensibilité phénotypique réduite et une résistance à l'abacavir peuvent être conférées par les mutations K65R, L74V, Y115F et M184V du gène RT [82]. La mutation L74V a réduit la sensibilité à l'abacavir de deux fois, la mutation K65R d'environ trois fois et la mutation Y115F de trois fois, tandis que la mutation M184V, prise isolément, n'a pas réduit l'activité de l'abacavir à moins d'être associée à plus de deux MTA [76]–[78]. La combinaison de M184V avec L74V ou K65R a entraîné une diminution de cinq à huit fois de la sensibilité à l'abacavir. Comme c'est le cas pour d'autres INTI, la résistance de haut niveau à l'abacavir accompagne le complexe Q151M et les mutations d'insertion T69.


❖ **Tenofovir**

Le ténofovir est un dérivé nucléotidique de l'adénosine 5'-monophosphate qui, en raison de sa faible biodisponibilité orale, est disponible commercialement sous deux formes de médicaments : le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et le fumarate de ténofovir alafénamide (TAF). Le ténofovir est actif à la fois contre le VIH et le VHB. Le TDF est administré par voie orale à la dose de 300 mg une fois par jour sans tenir compte de l'alimentation et est également disponible sous forme d'associations à dose fixe avec l'emtricitabine, ainsi qu'avec l'emtricitabine et l'efavirenz, la rilpivirine ou l'elvitegravir-cobicistat. Le TAF est disponible en association à dose fixe avec l'emtricitabine ainsi qu'avec l'emtricitabine et la rilpivirine, l'elvitegravir-cobicistat ou le bictegravir. La dose de TDF doit être diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ; le TAF n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique, bien que le TAF n'ait pas été étudié chez les patients présentant une maladie hépatique sévère. Après ingestion, le TDF ou le TAF est hydrolysé en ténofovir, puis phosphorylé et incorporé à l'ADN du VIH, provoquant la terminaison de la chaîne. L'administration de TAF entraîne des concentrations intracellulaires plus élevées et des concentrations plasmatiques plus faibles de ténofovir, par rapport au TDF [87]. Le ténofovir a une faible affinité pour les ADN polymérases cellulaires, y compris l'ADNmt pol- γ . La majorité du ténofovir est excrétée sous forme inchangée dans l'urine par filtration glomérulaire, bien que le médicament soit aussi activement sécrété à travers le tubule rénal. Le ténofovir n'est pas un substrat ou un inducteur des enzymes CYP mais peut réduire les concentrations d'atazanavir ; le ritonavir et l'atazanavir augmentent l'exposition au ténofovir.

Tableau IVII: INTI commercialisés en France en 2014

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	286	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	163	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	212	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Toxicité mitochondriale, lipoatrophie.
	< 60 kg : 250 mg x 1/j	135	
	à jeun		
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j ou 300mg X1/j	146 Ge 81	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Zidovudine Rétrovir®	300 mg x 2/j	198	Risque d'hématotoxicité, myopathie. Toxicité mitochondriale, lipoatrophie.
INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Ténofovir Viread®	245 mg x 1/j au cours d'un repas	366	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
PRÉSENTATIONS COMBINÉES			
Combivir®	1 cp x 2 /j	295	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Zidovudine + lamivudine Gé	1 cp x 2 /j	160	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Trizivir®	1 cp x 2 /j	627	Association zidovudine + lamivudine + abacavir.
Kivexa®	1 cp/j	412	Association abacavir + lamivudine
Truvada®	1 cp/j	520	Association ténofovir + emtricitabine.

Ge : générique

 : disponible au Maroc

7.2.2. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse fonctionnent directement en se liant à la transcriptase inverse au niveau d'une poche hydrophobe située à proximité du site catalytique de l'enzyme [88]. Il résulte alors des modifications allostériques de l'enzyme avec perte de sa flexibilité inhibant sa capacité à synthétiser l'ADN. Cette poche hydrophobe constitue l'endroit où s'effectue les mutations de résistance et qui diminuent l'affinité de l'enzyme pour le médicament. Une seule mutation suffit le plus souvent à conférer une

résistance de haut niveau d'emblée croisée aux 2 molécules actuellement: l'éfavirenz et la névirapine. Les virus VIH-2 et VIH-1 du groupe O sont par ailleurs naturellement résistants aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [81].

Le métabolisme des inhibiteurs non nucléosidiques s'effectue à la fois par certains cytochromes P450, en l'occurrence les CYP3A4 et 2B6, et inducteurs de ces enzymes [90]. Les interactions sont multiples avec les inhibiteurs non nucléosidiques en raison de nombreux médicaments sont métabolisés par les cytochromes P450, qui peut être responsables de modifications des concentrations plasmatiques des inhibiteurs non nucléosidiques ou des médicaments associés. Un dépistage systématique est primordial, en cherchant les interactions possibles et dans certains cas de réaliser des dosages plasmatiques pour adapter les posologies des traitements. Cette classe est représentée par quatre molécules (tableau VI).

❖ Efavirenz

L'éfavirenz est un INNTI qui est administré par voie orale sous forme de comprimé de 600 mg une fois par jour, généralement le soir. L'éfavirenz est également disponible sous forme de coformulation avec le TDF et l'emtricitabine. L'éfavirenz doit être pris à jeun ; un repas riche en graisses augmente la biodisponibilité et la toxicité. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. L'éfavirenz est un substrat majeur des CYP2B6 et 3A4, un inhibiteur modéré des CYP2C9, 2C19 et 3A4 et un inducteur des CYP2B6 et 3A4. L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments agissant sur le CYP3A4 entraîne une forte probabilité d'interactions médicamenteuses. Tous les IP sont des substrats du CYP3A4, et des ajustements de dose spécifiques au médicament sont nécessaires [69]. Il n'y a pas d'interaction significative entre l'éfavirenz et le fluconazole, mais un ajustement de la dose d'éfavirenz est nécessaire en cas de coadministration avec le voriconazole.

L'éfavirenz est maintenant un agent alternatif à utiliser dans les régimes antirétroviraux initiaux selon certains groupes de directives [91], [92]. Des préoccupations existent concernant certaines toxicités de l'éfavirenz liées au SNC et une association possible avec la suicidalité [93].

Comme les autres INNTI, l'éfavirenz peut provoquer des éruptions cutanées et une hépatotoxicité, mais moins fréquemment que la névirapine. Les deux principales toxicités de l'éfavirenz sont les effets indésirables sur le SNC et la tératogénicité. L'éfavirenz peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc, et d'autres antirétroviraux doivent être envisagés chez les patients présentant un risque élevé de torsades de pointes. L'utilisation de l'éfavirenz a été associée à des anomalies du tube neural chez les embryons humains après une exposition au premier trimestre, et des anomalies congénitales du SNC ont été observées chez les primates non humains [94] . Des régimes alternatifs doivent être envisagés chez les personnes sexuellement actives n'utilisant pas de contraception efficace. L'éfavirenz peut être initié chez les personnes qui se présentent pour des soins prénataux après le premier trimestre, ou poursuivi chez les personnes qui se présentent pour des soins pendant le premier trimestre. Une association définitive entre l'utilisation de l'éfavirenz et les anomalies congénitales n'a pas été observée dans une méta-analyse [95] .

Jusqu'à 50 % des patients qui commencent à prendre de l'éfavirenz peuvent éprouver des effets indésirables sur le SNC, bien que ces effets diminuent habituellement au cours des premières semaines de traitement et qu'ils puissent être partiellement améliorés par une prise en soirée. Les effets indésirables sur le SNC comprennent des rêves vifs, de l'insomnie, des étourdissements et des difficultés de concentration. Des hallucinations, une dépression, des idées suicidaires et une psychose ont été signalées moins fréquemment. L'éfavirenz est souvent évité chez les personnes présentant des troubles psychiatriques préexistants. Un taux plus élevé de suicidalité a été observé chez les patients traités par l'éfavirenz dans les études de l'ACTG, association qui n'a pas été constatée par la suite dans les analyses de trois grandes cohortes d'observation ou dans une étude de cohorte rétrospective [93], [94].

La résistance à l'éfavirenz est le plus souvent conférée par la substitution K103N dans la RT, mais toutes les mutations des INNTI aux positions 100, 106, 181, 188, 190 et 225 abrogent l'activité de l'éfavirenz [96]. La mutation Y181C est rarement sélectionnée pendant un traitement à l'éfavirenz. Les tests génotypiques commerciaux standards ne peuvent pas détecter de manière fiable les mutations de résistance présentes chez moins de 20 % de la population virale [97]. Par conséquent, il convient d'accorder une certaine importance à la vérification des antécédents de traitement par les INNTI en tant que guide substitutif de la présence éventuelle de mutations de résistance clés.

Des interactions significatives peuvent se produire avec les traitements antituberculeux, en particulier la rifampicine, bien qu'une vaste étude ait démontré des résultats virologiques comparables chez les patients recevant un traitement concomitant à base d'éfavirenz et un traitement antituberculeux [98]. Comme la névirapine, l'éfavirenz diminue les taux plasmatiques de méthadone et peut précipiter un sevrage aigu [99].

❖ Rilpivirine

La rilpivirine est un INNTI qui est administré par voie orale sous forme de comprimé de 25 mg une fois par jour avec de la nourriture. Elle est également disponible sous forme d'association à dose fixe avec le dolutégravir ou avec l'emtricitabine et le TDF ou le TAF. Les associations à dose fixe contenant de la rilpivirine ont suscité un intérêt accru ces derniers temps, principalement en raison de leur plus petite taille de pilule, un avantage pour certains patients. Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients présentant un dysfonctionnement rénal, y compris les patients nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, ou les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

L'utilisation de la rilpivirine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été suffisamment étudiée. La rilpivirine a une demi-vie de 50 heures et est métabolisée par oxydation hépatique médiée par le CYP3A4 ; aucune inhibition ou induction des isoenzymes du CYP n'a été rapportée. L'absorption de la rilpivirine est sensible au pH gastrique ; les inhibiteurs de la pompe à protons ne doivent pas être coadministrés, et les antagonistes des récepteurs H2 et les antiacides nécessitent un espacement des doses. Les rifamycines et l'éfavirenz diminuent les concentrations de rilpivirine, tandis que les IP et les antifongiques azolés augmentent les taux plasmatiques de rilpivirine. Les taux plasmatiques de rilpivirine supra-thérapeutiques peuvent prolonger l'intervalle QTc cardiaque.


Le 2018 HHS Antiretroviral Guidelines Panel liste l'association à dose fixe de rilpivirine, de ténofovir (TDF ou TAF) et d'emtricitabine comme l'un des schémas initiaux recommandés dans certaines situations cliniques, à utiliser chez les patients naïfs de TAR avec un nombre de cellules T CD4 + supérieur à 200 cellules/mm³ et une charge virale plasmatique inférieure à 100 000 copies/mL [69].

La mutation de résistance aux INNTI associée à la rilpivirine la plus courante est E138K, une mutation qui confère une résistance à tous les INNTI, y compris l'étravirine. Les mutations de résistance aux INNTI K101E, Y181C et V189I peuvent également être sélectionnées par le traitement par la rilpivirine ; la mutation K103N n'a pas été signalée. Les effets indésirables associés à l'utilisation de la rilpivirine comprennent les troubles dépressifs, les céphalées, l'insomnie et les éruptions cutanées. Les éruptions cutanées sont significativement moins susceptibles de survenir avec la rilpivirine qu'avec l'éfavirenz [100].

Tableau V: INNTI commercialisés en France en 2014

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
			Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j au coucher	254 Ge 139	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 ^{er} trimestre.
Etravirine Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	505	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours	56 (14 j)	Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
	puis 200 mg x 2/j	226	
	ou forme LP 400 mg x 1/j	124 Ge 124	
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j au cours d'un repas	270	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.
PRÉSENTATIONS COMBINÉES			
Atripla®	1 cp/j	746	Association ténofovir + emtricitabine + efavirenz.

Ge : générique

 : disponible au Maroc

7.3. Anti-intégrases

Leur mode d'action s'effectue en bloquant l'activité de l'intégrase, enzyme virale permettant l'insertion de l'ADN viral dans le chromosome de la cellule hôte infectée, étape fondamentale à la poursuite de la réplication virale. L'intégrase est également impliquée dans la transcription inverse et dans l'assemblage viral [101]. Lorsque l'insertion de l'ADN viral se bloque au niveau du chromosome de la cellule hôte, il est transformé en ADN viral extrachromosomique circulaire, ADN épisomique. On peut noter l'absence d'enzyme cellulaire humaine de ce type et donc l'absence de toxicité potentielle à ce niveau [102]. Plusieurs molécules appartenant à cette classe sont aujourd'hui utilisées en thérapie et occupent une place importante (tableau VII).

❖ Raltégravir

Le raltégravir est le premier médicament antirétroviral approuvé qui inhibe l'activité catalytique de l'intégrase du VIH. Le raltégravir est administré par voie orale, à raison de 400 mg deux fois par jour avec ou sans nourriture, ou de deux comprimés de 600 mg une fois par jour. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger à modéré ou une insuffisance rénale. Le raltégravir ne semble pas induire ou inhiber le complexe enzymatique CYP, et il est principalement métabolisé par glucuroconjugaison. La prudence est suggérée lorsque le raltégravir et les inducteurs des enzymes de glucuroconjugaison (rifampine, rifabutine, phénytoïne ou phénobarbital) sont utilisés simultanément. En cas de coadministration avec la rifampicine, la dose de raltégravir doit être doublée pour atteindre 800 mg deux fois par jour. Les antiacides qui contiennent de l'aluminium ou du magnésium réduisent l'absorption du raltégravir ; leur coadministration n'est pas recommandée. Les antiacides contenant du carbonate de calcium peuvent être coadministrés avec le raltégravir dosé à 400 mg deux fois par jour mais pas avec 1200 mg une fois par jour.

Le raltégravir est une option thérapeutique recommandée par plusieurs groupes d'experts, lorsqu'il est administré conjointement avec une prodrogue de ténofovir (TDF ou TAF) et l'emtricitabine. [67], [68]

Un régime de raltégravir administré une fois par jour, sous forme de deux comprimés de 600 mg, peut être utilisé chez les patients séropositifs n'ayant jamais été traités ou chez les personnes séropositives dont la fonction virologique est supprimée et qui recevaient un régime contenant du raltégravir deux fois par jour.

Les effets indésirables qui surviennent plus souvent chez les sujets traités par le raltégravir que chez les sujets sous placebo comprennent la fatigue, la rhinopharyngite, les éruptions cutanées, l'infection par le zona, les élévations de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase et l'augmentation des triglycérides. Des augmentations de la créatine kinase, des myalgies et des myopathies proximales ont été associées à l'utilisation du raltégravir

[103], [104]. Des effets secondaires neuropsychiatriques ont été signalés avec le raltégravir (par exemple, dépression et insomnie), mais la relation précise entre le médicament et l'effet doit être étudié plus avant. La résistance du VIH au raltégravir est conférée par des substitutions d'acides aminés qui se produisent à proximité des résidus catalytiques de l'intégrase [102], [105].

Le raltégravir est considéré comme ayant une faible barrière génétique à la résistance ; des mutations uniques (E92Q, Q148H, N155H) confèrent une diminution de 5 à 10 fois de la sensibilité au médicament et contribuent à l'échec virologique [106].

❖ **Elvitegravir**

L'elvitégravir est un INI disponible sous forme d'association à dose fixe de 150 mg d'elvitégravir, 300 mg de TDF, 200 mg d'emtricitabine et 150 mg de cobicistat ou sous forme d'elvitégravir, cobicistat, emtricitabine et 10 mg de TAF. L'absorption de l'elvitégravir est augmentée avec la nourriture ; les associations à doses fixes doivent être prises une fois par jour avec un repas. Le cobicistat est un inhibiteur du CYP3A sans activité antivirale qui est utilisé pour augmenter l'exposition à l'elvitégravir, un substrat du CYP3A4, et qui est analogue au boosting du ritonavir pour les IP. Le renforcement pharmacocinétique porte la demi-vie de l'elvitégravir à 9 heures. L'association à dose fixe d'elvitégravir qui contient du TDF ne doit pas être utilisée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à

70 ml/min et doit être arrêtée lorsque la clairance de la créatinine tombe en dessous de 50 ml/min. L'association à dose fixe d'elvitégravir et de TAF ne doit pas être utilisée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine et entraîne une augmentation de 0,1 à 0,2 mg/dL de la créatinine sérique ; le DFG n'est pas affecté. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'elvitégravir coformulé avec le TAF n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Les associations à doses fixes d'elvitégravir peuvent modifier les concentrations des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP2D6 et CYP3A.

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'elvitégravir coformulé sont les nausées et la diarrhée. Des effets indésirables neuropsychiatriques ont été rapportés chez des personnes recevant des INI, y compris l'elvitégravir [107].

Des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes sont possibles avec les associations à doses fixes contenant de l'elvitégravir et sont principalement dues à la modulation du CYP3A et du CYP2D6 par le cobicistat [108]. Les antiacides réduisent les taux de cobicistat, alors que les antagonistes des récepteurs de l'histamine de type 2 (H2) et les inhibiteurs de la pompe à protons ne le font pas ; l'administration de régimes contenant de l'elvitégravir et d'antiacides doit être séparée de 2 heures.

❖ **Dolutégravir**

Le dolutégravir est un INI qui possède une barrière génétique plus résistante que le raltégravir ou l'elvitégravir, qui ne nécessite pas de renforcement pharmacologique et qui peut être pris avec ou sans nourriture [109]. Chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, le dolutégravir a été administré par voie orale à raison de 50 mg une fois par jour ; une dose de 50 mg deux fois par jour a été étudiée chez des patients ayant déjà reçu un traitement et présentant une résistance génotypique au raltégravir [109], [110]. Le dolutégravir a une demi-vie de 14 heures, est principalement métabolisé par glucuroconjugaison et n'inhibe ni n'induit les isoenzymes du CYP [111]. Le dolutégravir peut inhiber la sécrétion tubulaire de la créatinine, entraînant une augmentation des concentrations sériques de créatinine sans modification de la filtration glomérulaire [112]. Les cations polyvalents peuvent réduire

l'absorption du dolutégravir ; les régimes contenant du dolutégravir doivent être pris 2 heures avant ou au moins 6 heures après des antiacides ou des laxatifs contenant des cations. Le dolutégravir est disponible sous forme de comprimés de 10 mg, 25 mg et 50 mg et sous forme d'une combinaison à dose fixe à prise unique quotidienne de dolutégravir, d'abacavir et de lamivudine, et a été coformulé avec la rilpivirine. Le dolutégravir en association avec l'abacavir-lamivudine ou une prodrogue de ténofovir (TDF ou TAF) avec l'emtricitabine est recommandé comme régime initial pour les patients naïfs d'antirétroviraux, dolutégravir 50 mg avec l'association à dose fixe d'abacavir 600 mg et de lamivudine 300 mg [68], [69].

Chez les femmes séropositives n'ayant jamais été traitées, l'association à dose fixe de dolutégravir, d'abacavir et de lamivudine a démontré une efficacité virologique supérieure à celle d'un régime de TDF, d'emtricitabine et d'atazanavir/r [113]. Chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, le dolutégravir a été administré par voie orale à raison de 50 mg une fois par jour ; une dose de 50 mg deux fois par jour a été étudiée chez des patients ayant déjà reçu un traitement et présentant une résistance génotypique au raltégravir [109], [110].

Le dolutégravir a une demi-vie de 14 heures, est principalement métabolisé par glucuroconjugaison et n'inhibe ni n'induit les isoenzymes du CYP [111]. Le dolutégravir peut inhiber la sécrétion tubulaire de la créatinine, entraînant une augmentation des concentrations sériques de créatinine sans modification de la filtration glomérulaire [112]. Les cations polyvalents peuvent réduire l'absorption du dolutégravir ; les régimes contenant du dolutégravir doivent être pris 2 heures avant ou au moins 6 heures après des antiacides ou des laxatifs contenant des cations. Le dolutégravir est disponible sous forme de comprimés de 10 mg, 25 mg et 50 mg et sous forme d'une combinaison à dose fixe à prise unique quotidienne de dolutégravir, d'abacavir et de lamivudine, et a été coformulé avec la rilpivirine. Le dolutégravir en association avec l'abacavir-lamivudine ou une prodrogue de ténofovir (TDF ou TAF) avec l'emtricitabine est recommandé comme régime initial pour les patients naïfs d'antirétroviraux [68], [69].

Les effets indésirables les plus fréquents du dolutégravir sont les céphalées et l'insomnie. Le dolutégravir a été associé, dans des séries de rapports de cas, à des effets secondaires neuropsychiatriques, bien que le mécanisme précis de ces effets et leur relation avec le dolutégravir nécessitent des investigations supplémentaires [107].

L'utilisation du dolutégravir au cours du premier trimestre de la grossesse peut être associée à un risque d'anomalies du tube neural [114]. Bien qu'une association définitive n'ait pas été établie et que des données supplémentaires de clarification soient attendues, trois groupes d'experts en matière de lignes directrices antirétrovirales du HHS ont conjointement émis des recommandations provisoires sur l'utilisation du dolutégravir chez les personnes atteintes du VIH qui sont enceintes ou en âge de procréer [115]. Un test de grossesse négatif est recommandé avant d'initier le dolutégravir. Les personnes qui reçoivent actuellement du dolutégravir doivent être informées des risques potentiels d'anomalies du tube neural dans les 12 premières semaines après la conception. Pour les personnes sous dolutégravir qui pourraient se trouver dans cette fenêtre de risque, il est recommandé de passer à un traitement antirétroviral ne contenant pas de dolutégravir. Les personnes qui sont enceintes et qui sont à 8 semaines ou plus de leur dernière période menstruelle peuvent commencer ou poursuivre un traitement à base de dolutégravir. Cette mise en garde est basée sur des anomalies du tube neural détectées chez 4 nourrissons nés de 426 femmes au Botswana ; des données provenant de naissances supplémentaires chez 500 femmes ayant utilisé le dolutégravir depuis la conception sont attendues dans un avenir proche [115].

La plupart des principales mutations de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase diminuent la sensibilité au dolutégravir, y compris E92Q, G140S/A et Q148H/R/K. L'exception est Q155H. L'exception est Q155H ; le virus contenant Q155H conserve la sensibilité au dolutégravir in vitro. Dans une étude portant sur 24 patients présentant un virus résistant au raltégravir, 75 % des participants ayant reçu pendant 24 semaines 50 mg de dolutégravir deux fois par jour, avec un régime de fond optimisé, ont atteint des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 inférieurs à 50 copies/mL. La présence de plus de deux mutations de résistance INI au départ était associée à un échec virologique.

Tableau IX: Inhibiteurs d'Intégrase commercialisés en France en 2014

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEUR D'INTÉGRASE			
Raltegravir ISENTRESS®	400 mg x 2/j	612	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1.
Dolutegravir TIVICAY®	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1	612	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).
	Patient avec virus présentant des mutations de résistance aux autres INI : 50mg x 2/j	1224	
PRÉSENTATIONS COMBINÉES			
Stribild®	1 cp/j	980	Association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovirDF. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.

7.4. Inhibiteurs de protéase

Le VIH dépend de son aspartyl protéase pour cliver les polyprotéines Gag et Gag-Pol en leurs composants structuraux et enzymatiques essentiels (RT, intégrase). Il existe de nombreuses aspartyl protéases monomères humaines (par exemple, la rénine, la pepsine), mais c'est la structure homodimérique de la protéase du VIH-1 et du VIH-2 qui se lie sélectivement aux IP et qui est inhibée par ces derniers. Bien que des particules virales puissent encore être formées en présence d'IP, elles sont rendues non infectieuses. En tant que classe, les IP sont métabolisés par voie hépatique via l'isoenzyme CYP3A4. Le ritonavir est un puissant inhibiteur du métabolisme du CYP3A4 ; cette propriété a été exploitée pour augmenter de façon bénéfique, ou "booster", les concentrations plasmatiques d'autres IP en administrant conjointement des doses sous-thérapeutiques de ritonavir. L'inhibition du CYP3A4 peut toutefois entraîner des interactions médicamenteuses avec d'autres classes de médicaments, notamment les immunosuppresseurs, les anti arythmiques, les antimycobactériens, d'autres antirétroviraux, les inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A réductase (statines), la méthadone et les contraceptifs oraux. L'atorvastatine, la

lovastatine, la rosuvastatine et la simvastatine sont soit contre-indiquées avec les traitements antirétroviraux à base d'IP, soit assorties de limites posologiques maximales.

Les IP ont souvent une barrière génétique plus résistante que les INNTI ou les inhibiteurs d'intégrase et nécessitent généralement plusieurs mutations pour perdre substantiellement leur activité antivirale, bien qu'il existe des exceptions (par exemple, le saquinavir, le nelfinavir). Avec la plupart des IP, une mutation majeure (ou primaire) limite l'efficacité antivirale et est suivie d'une ou plusieurs mutations mineures (ou secondaires) qui, à elles seules, n'affectent pas le phénotype de façon spectaculaire mais peuvent améliorer la capacité virale [96].

Les IP renforcés par le ritonavir sélectionnent les mutations de résistance en fonction de l'IP principal et non du ritonavir à faible dose. Les schémas de mutation génotypique associés aux IP peuvent être particulièrement complexes et difficiles à interpréter ; les tests de résistance phénotypique peuvent souvent aider à résoudre ces ambiguïtés cliniques [116].


Il existe peu de données sur les mutations de résistance aux IP sélectionnées au cours d'un traitement par IP boosté chez les patients naïfs de traitement, principalement parce que ces patients échouent généralement en raison d'une résistance à l'INTI de base et non à l'IP boosté.

La monothérapie par IP boostés a été étudiée comme une stratégie visant à limiter les toxicités des médicaments et le coût du régime. Malheureusement, la monothérapie par IP boostés entraîne des taux inférieurs de suppression virale et l'émergence d'une résistance aux médicaments chez les patients naïfs de traitement [117]. La monothérapie par IP boostée est moins efficace que ceux de l'association thérapeutique [118], [119]. Le traitement simultané par double IP boosté par le ritonavir n'a pas non plus démontré d'avantages par rapport à l'approche plus traditionnelle par un seul IP boosté.

Huit antiprotéases sont actuellement disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH : le lopinavir, le fosamprénavir, le saquinavir, l'indinavir, l'atazanavir, le ritonavir, le tipranavir et le darunavir (Tableau VIII). Le lopinavir est commercialisé en association fixe avec le ritonavir (le seul disponible au Maroc). Le tipranavir et le darunavir et en Europe, l'atazanavir, sont actuellement réservés au traitement des patients prétraités [120], [121].

Tableau X: Inhibiteurs de la Protéase commercialisés en France en 2014

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
	Au cours d'un repas pour tous		Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1A1).
Atazanavir/ ritonavir Reyataz [®] / Norvir [®]	300/100 mg x 1/j ou	455/27	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale. Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR.
	400 mg x 1 (sans ritonavir)	455	
Darunavir/ ritonavir Prezista [®] / Norvir [®]	Patient naïf : 800/100 x 1	455/27	Risque de rash.
	Patient prétraité : 600/100 x 2	735/54	
Fosamprénavir/ ritonavir Telzir [®] /Norvir [®]	700/100 mg x 2/j	377/54	Risque de rash.
Lopinavir/ ritonavir Kaletra [®]	400/100 mg x 2/j	476	Douleurs abdominales. Allongement du QT.
Saquinavir/ ritonavir Invirase [®] / Norvir [®]	1000/100 mg x 2/j	399/54	Allongement du QT.
Tipranavir/ ritonavir Aptivus [®] / Norvir [®]	500/200 mg x 2/j	810/108	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile. Interactions médicamenteuses multiples.
PRÉSENTATIONS COMBINÉES			
Eviplera [®]	1 cp/j au cours d'un repas	756	Association ténofovir + emtricitabine + rilpivirine.

 : disponible au Maroc

7.5. Inhibiteurs d'entrée

Les inhibiteurs d'entrée empêchent l'entrée du virus dans les cellules cibles de l'infection [122]. Schématiquement, l'entrée du virus se décompose en 3 phases :

- attachement du virus à la membrane cellulaire ;
- interaction avec les corécepteurs cellulaires CCR5 et CXCR4 ;
- fusion des membranes cellulaires et virales et libération de la nucléocapside (le core viral) dans le cytoplasme de la cellule.

Les inhibiteurs d'entrée peuvent donc agir à ces 3 niveaux. Seul l'enfuvirtide, inhibiteur de fusion, dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché.

7.5.1. Les Inhibiteurs d'attachement

L'ibalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie aux CD4 et inhibe les étapes post-fixation de l'entrée du VIH-1. On ne pense pas que l'ibalizumab interfère avec la fonction normale des CD4 et il n'empêche pas la liaison de la gp120 du VIH-1 aux CD4. L'ibalizumab est administré par voie intraveineuse en une seule dose de charge de 2 g, suivie d'une perfusion intraveineuse de 800 mg toutes les 2 semaines par la suite. L'expérience clinique de l'ibalizumab est extrêmement limitée par rapport aux autres médicaments antirétroviraux.

Les effets secondaires les plus courants observés dans une petite étude étaient la diarrhée, les étourdissements, les nausées et les éruptions cutanées ; des élévations de la créatinine sont survenues. Une autre formulation d'ibalizumab a été administrée par voie intramusculaire, a été bien tolérée et a réduit les charges virales à 1.2 log [123]. L'utilisation de l'ibalizumab doit être limitée aux patients atteints d'un VIH-1 multirésistant qui ne répondent pas à un traitement de sauvetage.

Un autre anticorps monoclonal, le PRO 140, qui se lie au CCR5, a été administré par voie sous-cutanée à des patients atteints d'une infection par le VIH-1 avec CCR5, et il a été signalé qu'il réduisait l'activité moyenne de la charge virale de 1,65 log 10 [124].

7.5.2. Anti-CCR5

Le maraviroc est un antagoniste du CCR5. L'entrée du VIH nécessite que la gp120 virale se lie séquentiellement aux CD4 et à un corécepteur de surface, soit CCR5, soit CXCR4. Le maraviroc est un inhibiteur allostérique de l'interaction gp120-CCR5 qui bloque la fixation du VIH aux cellules cibles et réduit ainsi la réplication virale.

Le maraviroc est généralement administré à raison de 300 mg deux fois par (Tableau IX) ; le médicament n'a pas encore été étudié de manière adéquate chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal ou hépatique. Le maraviroc est un substrat du CYP3A. Cela nécessite une réduction de la dose à 150 mg deux fois par jour en cas de coadministration avec des inhibiteurs du CYP3A tels que les IP (à l'exception du tipranavir boosté par le ritonavir), le kétoconazole ou la clarithromycine, et la dose augmente à 600 mg deux fois par

jour en cas de coadministration avec des inducteurs du CYP3A, tels que l'éfavirenz, la névirapine et certains anticonvulsivants [92]. Tous les patients doivent être soumis à un dépistage de l'utilisation des corécepteurs viraux avant de commencer le maraviroc, et ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des signes de circulation d'un virus utilisant le CXCR4 [125]. Des tests phénotypiques et génotypiques d'utilisation des corecepteurs sont disponibles, bien qu'un test phénotypique ait été utilisé pour déterminer l'utilisation des corecepteurs dans les principaux essais cliniques du maraviroc. Un test de tropisme phénotypique est donc généralement préféré dans la pratique clinique courante.

Une résistance de haut niveau au maraviroc peut se produire par la sélection de substitutions d'acides aminés dans la troisième boucle hypervariable (V3) de la gp120. La variabilité intrinsèque de la séquence de cette région a toutefois empêché l'identification de mutations génotypiques canoniques de résistance. Dans les essais cliniques, la résistance génotypique au maraviroc a été peu fréquente par rapport à l'échappement via la sélection de populations virales minoritaires utilisant le CXCR4 qui circulent en dessous de la limite de détection des tests d'utilisation des corécepteurs. Par conséquent, les changements dans l'utilisation des corécepteurs, plutôt que l'émergence d'une véritable résistance, constituent le principal mécanisme d'échappement virologique au maraviroc. Dans les essais cliniques menés à ce jour, l'arrêt du maraviroc a généralement entraîné une perte de virus détectables utilisant le CXCR4 et la réapparition de populations virales utilisant le CCR5.

Tableau VII: Antagoniste de CCR5 commercialisé en France en 2014

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEUR DE CCR5			
Maraviroc Celsenti®	150 à 600 mg x 2/j	729 à 1458	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le co-récepteur CCR5. Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés.

7.5.3. Inhibiteurs de fusion

Le seul inhibiteur de fusion actuellement disponible est l'enfuvirtide ou T-20, peptide synthétique de 36 acides aminés qui est administré sous forme d'une injection sous-cutanée de 90 mg deux fois par jour ; l'emplacement de l'injection n'affecte pas la biodisponibilité. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (Tableau X). Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative avec l'enfuvirtide n'a été rapportée. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes de l'enfuvirtide, et il n'existe pas d'études formelles chez la femme enceinte permettant d'évaluer le risque fœtal lié à l'utilisation de l'enfuvirtide.

La nécessité d'injections biquotidiennes, ainsi que les effets indésirables qui accompagnent ces injections, ont limité l'utilisation clinique de l'enfuvirtide. Les réactions au site d'injection, qui comprennent la douleur, l'érythème, les nodules, les kystes, l'induration et le prurit, sont observées chez 98 % des patients qui s'injectent de l'enfuvirtide. Des nausées, des diarrhées, de la fatigue et des insomnies ont également été rapportées. La résistance à l'enfuvirtide est conférée par des substitutions d'acides aminés dans la région HR1 de la gp41, le plus souvent aux positions 36, 38, 40 et 43 [127].

Tableau VIII: Inhibiteur de Fusion commercialisé en France en 2014

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEUR DE FUSION			
Enfuvirtide Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1684	Réactions au point d'injection. Myalgies, pneumonies.

7.6. Quand commencer le traitement antirétroviral

Les recommandations concernant le moment d'instaurer un traitement antirétroviral pour l'infection par le VIH ont beaucoup varié au fil des ans. Des données écrasantes plaident désormais en faveur d'un traitement universel pour les personnes séropositives, quel que soit le nombre de CD4. Pour tous les patients, quelle que soit la durée de l'infection ou l'expérience de traitement antérieure, l'objectif du traitement est la réduction de la charge virale plasmatique à moins de 50 copies/mL.

La décision d'instaurer un traitement antirétroviral pour un patient donné doit mettre en balance la charge et la toxicité du régime médicamenteux avec les avantages d'une diminution des morbidités liées au VIH et d'une augmentation de l'espérance de vie (tableau XIII). Bien que les cliniciens soient plus à l'aise pour considérer les conséquences délétères de l'infection par le VIH par rapport à des discrets de numération des CD4 (par exemple, <50, <200, >350 cellules/mm³), il existe un continuum, sans démarcation claire, dans le risque de progression vers le SIDA et de décès sur toute la gamme de numération des CD4 en baisse, de 650 cellules/mm³ ou plus à moins de 50 cellules/mm³ [128]–[130]. Cela inclut des causes de décès qui ne sont généralement pas attribuées à l'infection par le VIH elle-même. [131]–[137]

Tableau VIII: Quand initier un traitement antirétroviral chez l'adolescent et l'adulte ?

Recommend Initiation of Therapy
All patients with HIV, regardless of CD4 count
Conditions Favoring Early Initiation of Therapy
Acute or recent HIV infection, <i>or</i> AIDS-defining conditions, including HIV-associated dementia and AIDS-associated malignancies, <i>or</i> Pregnancy, <i>or</i> HIV-associated nephropathy, <i>or</i> Lower CD4 counts (<200 cells/mm ³), <i>or</i> Acute opportunistic infections, <i>or</i> HIV RNA >100,000 copies/mL, <i>or</i> CD4 decline >100 cells/mm ³ /yr, <i>or</i> Hepatitis B coinfection, <i>or</i> Hepatitis C coinfection

Au fur et à mesure que les risques associés au traitement antirétroviral ont diminué grâce à des combinaisons de médicaments plus puissantes, à une réduction du nombre de comprimés qui améliore l'observance et à de nouveaux médicaments présentant moins de toxicités à court et à long terme, le rapport risque-bénéfice de l'instauration d'un traitement antirétroviral plus tôt dans l'évolution de la maladie s'est déplacé vers l'instauration d'un traitement à un nombre de cellules CD4 plus élevé [138].

La plupart des directives de traitement recommandent désormais un TAR pour tous les patients séropositifs, quel que soit le nombre de CD4 [69]. Le niveau de preuve à l'appui des directives d'initiation du traitement est le plus fort pour les numérations de CD4 inférieures à 200 cellules/mm³. Les patients qui commencent le traitement avec un nombre de CD4 compris entre 200 et 350 cellules/mm³ présentent des taux réduits de décès, d'infections opportunistes et d'événements graves non liés au SIDA, ainsi qu'une augmentation des taux de suppression virologique maximale et d'augmentation du nombre de CD4. [139]–[145]

Entre 350 et 500 cellules/mm³, des études de cohorte et des essais contrôlés randomisés ont démontré une diminution du risque de progression de la maladie liée au VIH, par rapport aux patients qui ont commencé le traitement avec un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³. [146]–[148]

7.7. Choix de la combinaison thérapeutique

Plusieurs facteurs liés au patient et au virus doivent être pris en compte lors du choix du schéma thérapeutique initial (Tableau XIV). Il s'agit notamment des comorbidités existantes (par exemple, maladies cardiovasculaires, rénales ou psychiatriques), des effets indésirables potentiels des médicaments et des interactions avec d'autres médicaments que le patient peut recevoir, de la charge de la pilule, de la grossesse ou du risque de grossesse, de la commodité, des résultats des tests de résistance, de l'accès, du coût et de l'adhésion potentielle du patient [149]. La détermination de la sensibilité aux médicaments de l'isolat du VIH d'un patient est également une étape importante dans l'élaboration d'un régime antirétroviral combiné. Sur la base des résultats des tests génotypiques, il est possible de construire un régime qui maximise la probabilité de suppression virologique tout en minimisant les effets indésirables, les toxicités et la charge de travail du patient. Les associations à doses fixes sont devenues le

pilier des régimes thérapeutiques initiaux et ont simplifié les choix disponibles. La plupart des schémas thérapeutiques aux États-Unis consisteront en une association de deux INTI et d'un INI.

Trois combinaisons à dose fixe de deux INTI sont disponibles dans le commerce : la prodrogue de ténofovir (TDF ou TAF) plus emtricitabine, l'abacavir plus lamivudine et la zidovudine plus lamivudine. Si l'on compare le TAF au TDF, le TAF présente généralement moins de toxicité osseuse et rénale, tandis que le TDF est associé à des taux de lipides plus faibles. L'association zidovudine et lamivudine, qui a longtemps été l'association d'INTI à dose fixe la plus utilisée, a été remplacée par la prodrogue de ténofovir (TDF ou TAF) et l'emtricitabine dans les pays développés comme l'association de deux INTI la plus utilisée.

Des régimes contenant un seul INTI en association avec un INNTI et un IP, ou des régimes épargnant les INTI ont été étudiés, avec des résultats généralement inférieurs.

❖ **Traitement initial à base d'INI, d'INNTI ou d'IP**

Les traitements à base d'INNTI, d'IP et d'INI, associés à un double traitement de fond par INNTI, permettent tous de supprimer efficacement la réplication du VIH-1 et de reconstituer le nombre de cellules CD4. L'utilisation des INNTI dans le traitement initial a été largement éclipsée par le développement réussi de thérapies combinées plus efficaces à base d'IP et d'INI. En général, les régimes à base d'inhibiteurs de l'intégrase se sont révélés non inférieurs (raltégravir et elvitégravir) ou supérieurs (dolutégravir) à certains régimes à base d'INNTI ou d'IP lorsque la tolérance et les résultats virologiques et immunologiques ont été comparés. Bien que le choix d'utiliser un INNTI, un IP boosté ou un INI en association avec deux INTI comme traitement initial doive être individualisé, les options INI sont préférables. [67] – [69].

❖ **Traitement initial à base d'inhibiteur de l'intégrase**

Le traitement à base d'inhibiteurs d'intégrase représente tous les schémas actuellement recommandés par le HHS Antiretroviral Guidelines Panel [69]. Le dolutégravir est administré une fois par jour tandis que le raltégravir est administré une ou deux fois par jour ; le bictégravir est coformulé en un comprimé à prise unique quotidienne. Bien que le raltégravir

et l'elvitégravir n'aient pas été directement comparés en tant que traitement initial dans un essai clinique, le raltégravir peut être envisagé par rapport à l'elvitégravir coformulé à dose fixe dans des contextes où moins d'interactions médicamenteuses, aucune exigence alimentaire et aucune association avec une tubulopathie rénale proximale ou une inhibition de la sécrétion de créatinine sont pertinents. Une étude a démontré la non-infériorité du dolutégravir par rapport au raltégravir [110].

❖ Régimes initiaux à base d'IP

Plusieurs essais cliniques ont évalué les IP à utiliser initialement. Le darunavir/r est préférable dans certains scénarios cliniques, à moins que les patients ne soient intolérants aux effets secondaires associés au ritonavir. L'atazanavir/r, le darunavir/r, le fosamprenavir/r et le saquinavir/r ont tous démontré leur non-infériorité par rapport au lopinavir/r. [114], [150]–[152]. L'atazanavir/r a moins d'effets secondaires gastro-intestinaux et peut induire moins de changements dans les profils lipidiques que le lopinavir/r mais est associé à plus d'hyperbilirubinémie que les autres régimes, une toxicité qui augmente l'abandon du traitement par rapport au darunavir/r. [152], [153]. Le nelfinavir et l'indinavir n'ont plus de rôle important dans le traitement initial.

Tableau IXV: Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral
(en dehors de situations particulières)

2 INTI	INNTI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	AI	Association disponible en un comprimé/j Uniquement si CV < 5 log copies/ml Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas Association à un IPP contre-indiquée
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	efavirenz 600 mg x 1	BI	Association disponible en un comprimé/j Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale.
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	efavirenz 600 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/ml Uniquement si HLA-B*5701 négatif Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	AI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	atazanavir/r 300/100 mg x 1	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale rapprochée Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	BI	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	BI	Association disponible en un comprimé/j Ne pas initier le traitement si clairance de la créatinine < 70 ml/min. Précaution si clairance de la créatinine < 90 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec cobicistat Expérience clinique limitée en 2014
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	raltégravir 400 mg x 2	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir Nécessité de 2 prises quotidiennes

7.8. Populations spéciales:

7.8.1. Infection aiguë et prophylaxie

Les directives actuelles recommandent qu'un individu identifié comme ayant une infection aiguë par le VIH commence un TAR. Le TAR réduit les signes et les symptômes du VIH aigu et prévient également la transmission du VIH. En raison du risque de contracter un VIH résistant aux médicaments, estimé à environ 17 % aux États-Unis, l'ART doit être commencé en attendant les résultats du génotypage du VIH. Les lignes directrices recommandent de commencer un traitement contenant un inhibiteur de protéase, du bictégravir ou du dolutégravir, puis de l'ajuster lorsque les résultats du génotypage sont disponibles.

7.8.2 Infection opportuniste aiguë

Un patient infecté par le VIH non traité qui présente une infection opportuniste aiguë doit être mis sous TAR. Une étude portant sur des patients atteints d'une infection opportuniste traitable diagnostiquée au cours des deux semaines précédentes (la majorité d'entre eux souffrant d'une pneumonie à *Pneumocystis*) les a randomisés pour qu'ils commencent un TAR dans les 48 heures ou qu'ils attendent au moins quatre semaines. Il y a eu beaucoup moins d'événements cliniques (progression de la maladie et décès) dans le groupe qui a commencé le traitement plus tôt. D'autres études portant sur des patients atteints de tuberculose ont également démontré les avantages cliniques d'une mise sous traitement précoce, en particulier chez les patients dont le taux de CD4 était inférieur à 50 cellules/ μ L. Commencer l'ART dans les deux semaines suivant une infection opportuniste est maintenant considéré comme la norme de soins. Cependant, il convient d'être prudent avec les infections opportunistes du SNC (par exemple, la méningite cryptococcique ou tuberculeuse) car certaines études menées dans les pays en développement ont démontré une augmentation de la mortalité chez les patients qui ont commencé le TAR plus tôt.

7.8.3. Coinfection avec l'hépatite B

Si un traitement est instauré pour l'une ou l'autre des infections virales, les deux doivent être traitées de manière optimale : deux médicaments actifs pour l'hépatite B et trois médicaments actifs pour le VIH. Les médicaments antirétroviraux emtricitabine, lamivudine et ténofovir ont une activité contre les deux virus ; ainsi, un régime approprié pour traiter les deux infections serait le ténofovir (l'une ou l'autre formulation), l'emtricitabine (ou la lamivudine) et un troisième médicament antirétroviral. L'arrêt des médicaments ayant une activité contre l'hépatite B peut entraîner une grave poussée d'hépatite.

7.8.4. Coinfection avec l'hépatite C

Le moment optimal pour traiter l'infection par l'hépatite C chez un patient infecté par le VIH n'est pas connu. Les nouveaux inhibiteurs de la protéase de l'hépatite C ne sont pas liés aux inhibiteurs de la protéase du VIH et n'ont aucune activité contre le VIH. Des interactions médicamenteuses importantes peuvent se produire entre les antirétroviraux et les médicaments contre l'hépatite C, et la consultation d'un expert est nécessaire.

7.8.5 Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer

❖ Chez les femmes enceintes

Toute femme enceinte séropositive doit recevoir un traitement antirétroviral, quel que soit son statut immunologique ou virologique, afin d'améliorer sa santé et de prévenir la transmission du VIH au fœtus. Le risque de transmission périnatale est accru chez les femmes enceintes qui présentent une infection précoce par le VIH et une virémie élevée. Les femmes enceintes dont l'infection par le VIH vient d'être diagnostiquée doivent commencer un TAR dès que possible afin de prévenir la transmission périnatale du VIH. L'objectif de l'ART est d'atteindre et de maintenir une suppression virale tout au long de la grossesse. Un test de résistance doit être effectué avant de commencer le TAR, mais le traitement peut être commencé avant de recevoir les résultats du test de résistance. Le régime ART peut être modifié ultérieurement une fois que les résultats des tests de résistance sont disponibles.

En 2019, le département américain de la santé et des services sociaux a annoncé que les données sur les anomalies du tube neural (ATN) chez les nourrissons nés de femmes ayant reçu du DTG autour du moment de la conception ont montré une prévalence d'ATN plus faible que celle initialement rapportée (0,3 %) ; cependant, le taux reste supérieur au taux rapporté pour les nourrissons nés de personnes ayant reçu un TAR ne contenant pas de DTG (0,1 %). Les recommandations actuelles concernant l'utilisation du DTG comprennent la discussion des avantages et des risques des ATN avec les personnes en âge de procréer afin de permettre à la patiente de prendre une décision éclairée sur les soins. Le DTG peut être utilisé comme TAR alternatif chez les femmes en âge de procréer qui essaient de concevoir et celles qui sont sexuellement actives et n'utilisent pas de contraception. Pour les personnes qui utilisent une contraception efficace, la DTG est une option recommandée.

Chez une patiente qui prend déjà un régime contenant de l'EFV, qui se présente pour des soins prénataux au cours du premier trimestre et qui présente une suppression virologique, l'EFV peut être poursuivi. Le risque d'ATN fœtale est limité aux 5 à 6 premières semaines de grossesse, et la grossesse n'est souvent pas reconnue avant les 4 à 6 semaines. Des modifications inutiles du traitement antirétroviral d'une patiente pendant la grossesse peuvent entraîner une perte de la suppression virale avec un risque accru de transmission périnatale.

Chez une patiente enceinte dont la charge virale ARN du VIH est supérieure ou égale à 1000 copies/mL (ou dont la charge virale est inconnue) à l'approche de l'accouchement, la perfusion IV de zidovudine (Retrovir) pendant le travail est recommandée, quel que soit le régime ART de la patiente ou son profil de résistance. Le traitement antirétroviral maternel doit être poursuivi après l'accouchement. Après l'accouchement, la patiente doit continuer à suivre son prescripteur de soins VIH comme cela est recommandé pour les adultes non enceintes.

L'adhésion de la mère au TAR réduit mais n'élimine pas complètement le risque de transmission du VIH dans le lait maternel. La transmission post-natale du VIH peut se produire malgré l'adhésion de la mère au traitement antirétroviral, et il faut conseiller aux patientes d'éviter l'allaitement. On a également signalé des cas de transmission du VIH de la mère à l'enfant par le biais de mères qui pré mastiquaient les aliments et les donnaient à leur enfant.

8. Gestion du traitement antirétroviral au long cours

8.1. Surveillance de l'efficacité du traitement antirétroviral (initiation du traitement)

Une charge virale plasmatique indétectable (< 20 copies/ml) au plus tard six mois après le début du traitement constitue l'objectif du premier traitement antirétroviral. Au cours de cette période, il convient de s'assurer, par des consultations rapprochées, que cet objectif est susceptible d'être atteint, par une mesure de la charge virale plasmatique :

- Au premier mois, la charge virale plasmatique doit avoir baissé d'au moins 2 log 10 copies/ml ;
- Au troisième mois, la charge virale plasmatique doit être inférieure à 400 copies/ml ;
- Au sixième mois, la charge virale plasmatique doit être indétectable. Du fait d'une charge virale très élevée au diagnostic ($> 5 \log 10$ copies/ml) ou d'une immunodépression profonde (LT CD4 $< 200/\text{mm}^3$), cette cinétique peut être pardonnée et retarde l'objectif souhaitable: À M6 est alors une charge virale inférieure à 200 copies/ml, avec une décroissance régulière, et une charge virale indétectable après quatre à six mois supplémentaires.

Au contraire si ces objectifs virologiques intermédiaires ne sont pas atteints, une enquête étiologique doit faire rechercher une mauvaise observance, voire une mauvaise compréhension de l'ordonnance ou encore plus rarement des interactions médicamenteuses ou d'un sous-dosage (recherche par l'interrogatoire et par dosage plasmatique des antirétroviraux) qui doivent être corrigés sans délai.

8.2. Suivi du patient sous traitement antirétroviral

Le suivi doit être effectué chez les patients dont la charge virale est indétectable et dont le nombre de LT CD4 est supérieur à $500/\text{mm}^3$; ensuite, un suivi semestriel est suffisant. L'interrogatoire doit être repris, le contexte de vie et la tolérance du traitement réévalués. Un examen clinique complet doit être réalisé, de même qu'un bilan biologique. Ce suivi peut être

réalisé en alternance par l'infectiologue référent et le médecin généraliste et doit se faire en plus du bilan annuel préconisé (Tableau XV). Il est important de rechercher les co-médications (cardiovasculaires, anticoagulants, psychotropes, antiépileptiques, etc.) qui peuvent engendrer des interactions médicamenteuses délétères. Un bilan de synthèse doit être proposé régulièrement à tous les patients séropositifs pour le VIH et doit être réalisé si possible dans le cadre d'une hospitalisation de jour, dans le meilleur des cas une fois par an. Il consiste à mener un interrogatoire et un examen clinique exhaustifs, à réaliser un bilan biologique complet et à dépister les complications et les comorbidités (Tableau XV) [149].

Tableau XV: Bilan annuel de synthèse hospitalière

<p>Évaluation clinique</p> <p>Analyse du traitement en cours, de la tolérance, de l'observance, de l'efficacité et proposition, si besoin et selon les nouvelles molécules disponibles, de modifications</p> <p>Discussion autour de la situation socioprofessionnelle, de l'entourage, de la vie sexuelle et de couple, du désir d'enfant</p> <p>Recherche d'exposition aux hépatites et aux IST</p> <p>Réévaluation du statut vaccinal</p> <p>Prévention et dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires (sevrage tabagique, activité physique, mesures hygiéno-diététiques, recherche d'un syndrome métabolique et d'une lipodystrophie)</p> <p>Éducation thérapeutique</p>
<p>Bilan biologique</p> <p>Dosage de l'ARN viral plasmatique (charge virale) Numération des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺</p> <p>Hémogramme, numération plaquettaire</p> <p>Paramètres hépatiques (transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine)</p> <p>Évaluation de la fonction rénale (créatinine et évaluation du DFG, rapport protéinurie-albuminurie/créatininurie)</p> <p>Si traitement par ténofovir : phosphorémie et glycosurie</p> <p>Bilan métabolique (glycémie à jeun, exploration des anomalies lipidiques à jeun)</p> <p>Sérologies du VHB (AgHBs, Ac anti-HBc et anti-HBs) et du VHC</p> <p>Sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL)</p> <p>Sérologie de la toxoplasmose si négative précédemment</p> <p>Sérologie du CMV si négative précédemment</p> <p>Si LT CD4 < 100/mm³ : antigénémie cryptococque, PCR CMV si sérologie positive</p>

Dépistage des complications et des comorbidités

Évaluation du risque néoplasique : bilan gynécologique pour les femmes (cancer du col), proctologique pour les homosexuels masculins (cancers HPV-induits), examen cutané (sarcome de Kaposi et cancers de la peau), examen de la cavité buccale (sarcome de Kaposi et cancers ORL), scanner thoracique si symptomatologie respiratoire persistante chez un fumeur (cancers pulmonaires), évaluation de la fibrose hépatique si co-infection par le VHB et/ou le VHC, échographie hépatique et dosage de l'alphafoetoprotéine en cas de cirrhose (carcinome hépatocellulaire), dépistage du cancer de la prostate, du sein et colorectal selon les recommandations émises pour la population générale. Un bilan proctologique doit également être proposé aux femmes présentant des lésions gynécologiques HPV-induites, pour ne pas méconnaître des lésions précancéreuses anales
Dépistages des troubles cognitifs et de la dépression (autoquestionnaires)

Évaluation du risque cardiovasculaire et réalisation d'un ECG

Dépistage de la bronchite pulmonaire chronique obstructive (chez les fumeurs)

Dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie, avec dosage de la vitamine D plasmatique, chez la femme ménopausée, l'homme de plus de 60 ans ou si facteurs de risque (mêmes recommandations qu'en population générale, l'exposition au ténofovir étant un facteur de risque)

Au cours du bilan annuel, le statut immunitaire du patient doit être réévalué et mis à jour. Le plan de vaccination doit être mis à jour (le même que la recommandation en population générale). Il est recommandé de vacciner contre le pneumocoque (vaccin conjugué 13-valent une fois, vaccin polysidique 23-valent une fois au moins deux mois plus tard) et contre la grippe saisonnière. Il est recommandé que les patients non vaccinés reçoivent le vaccin contre la varicelle (deux doses, à quatre à huit semaines d'intervalle). Si vous êtes simultanément infecté par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C, une maladie hépatique chronique, ou un risque d'exposition (homosexuels, toxicomanes, injection intraveineuse et voyage en zone endémique), il est recommandé de recevoir le vaccin contre l'hépatite A sans vaccination préalable. (IgG anti-VHA, vérifier deux mois après l'injection). Lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³, les vaccins vivants atténués (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune) sont formellement contre indiqués et les femmes en âge de procréer doivent être vaccinées avec une contraception efficace.

Les vaccins vivants atténués (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune) sont contre-indiqués en cas de LT CD4 inférieurs à 200/mm³ et doivent être administrés sous contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

8.3. Mesures associées

L'accompagnement individuel de chaque patient est un point crucial qui ne se détache pas de la prise en charge pour assurer une observance optimale et surtout. Les cliniciens peuvent être appuyés par des infirmiers d'éducation thérapeutique, des médiateurs culturels, des psychologues, des assistants sociaux. Une prise en charge globale est fondamentale, et une attention toute particulière doit être donnée aux mesures préventives, en l'occurrence la prise en charge du tabagisme et des addictions (alcool, drogues festives, etc.). Enfin, la vie sexuelle des patients est souvent complexe au regard de l'infection par le VIH et doit être abordée au cours des consultations pour répondre au mieux à toutes les interrogations.

8.4. Échec thérapeutique

Les patients qui reçoivent un traitement antirétroviral et qui n'atteignent pas des taux d'ARN du VIH inférieurs à la limite inférieure de détection ou qui présentent un rebond virologique soutenu risquent de développer des mutations de résistance à leur traitement antirétroviral actuel, en particulier à des taux d'ARN du VIH supérieurs à 500 copies/mL. L'échec virologique est fortement associé à une adhésion sous-optimale au traitement et à une intolérance/toxicité médicamenteuse conduisant à l'auto-interruption du traitement.

Parmi les facteurs susceptibles d'accroître le risque de non-observance du traitement antirétroviral, citons la consommation active de substances, les troubles neurocognitifs et les troubles de la santé mentale. Un logement instable et d'autres facteurs socio-économiques et psychosociaux peuvent rendre l'adhésion au TAR particulièrement difficile. L'incapacité du patient à payer le médicament peut entraîner une adhésion ou une non-adhésion intermittente. Certains patients cesseront de prendre le TAR en raison des effets indésirables de leur traitement. D'autres peuvent ne pas être en mesure d'adhérer à une charge de pilules élevée ou à la fréquence des prises.

Parmi les causes moins fréquentes d'échec du traitement, citons la résistance aux médicaments existante ou nouvellement développée. Les patients atteints du VIH-2 ou de la co infection VIH-1/VIH-2 peuvent présenter une résistance innée à certains schémas thérapeutiques. D'autres peuvent présenter des interactions médicamenteuses indésirables avec d'autres médicaments, une puissance virologique sous-optimale ou une erreur dans leur prescription de médicament.

Si un patient présente un échec virologique, il est important d'en déterminer la cause car il est possible de choisir un régime thérapeutique ultérieur qui favorise une meilleure observance. La prise en charge d'un patient en situation d'échec thérapeutique est souvent complexe ; la consultation d'un spécialiste du VIH peut s'avérer bénéfique.

9. Résistance aux antirétroviraux

On estime que 10^9 à 10^{10} virions de VIH sont produits par jour. Comme la transcriptase inverse du VIH n'a pas de capacité de relecture, les mutations du génome du VIH surviennent spontanément au cours du processus de réplication, en moyenne une fois chaque fois qu'un génome viral est répliqué. Dans le cas d'une infection par le VIH non contrôlée, le taux élevé de réplication du VIH, associé au taux de mutation, génère chaque jour toutes les mutations possibles du génome du VIH. Ainsi, un grand nombre de "quasi-espèces" est créé. Il s'agit de souches de VIH génétiquement apparentées mais distinctes, dont chacune peut potentiellement devenir dominante. Chez la plupart des patients, la souche dominante, avant toute thérapie médicamenteuse, peut se répliquer rapidement et est appelée "type sauvage" sur la base de sa séquence. Ce type sauvage est généralement totalement sensible aux médicaments antiviraux. Un traitement antirétroviral puissant inhibe de manière significative la réplication du VIH, mais un traitement inefficace ou une adhésion inadéquate du patient entraîneront une inhibition sous-optimale de la réplication virale et la sélection de mutations résistantes. On a calculé - et cela s'est vérifié dans la pratique clinique - que la sélection d'une quasi-espèce est hautement improbable en présence de trois médicaments auxquels le virus est sensible. Si seulement un ou deux médicaments auxquels le virus est sensible sont utilisés, la sélection de mutants résistants se produira. L'exception à cette règle est constituée par les IP renforcés qui, en soi, sont caractérisés par une grande résistance au développement de la résistance, puisque de multiples mutations sont nécessaires pour conférer la résistance.

Les mutations qui confèrent un avantage de croissance en présence d'ARV permettront à une quasi-espèce de supplanter les autres et de devenir la souche virale dominante dans la population, et le patient aura un virus "résistant".

La plupart des mutations réduisent également le taux de réplication virale par rapport à celui du virus de type sauvage et peuvent prendre beaucoup de temps avant de devenir la quasi-espèce principale. La résistance aux IP nécessite généralement l'accumulation de plusieurs mutations, ce qui peut prendre des mois, voire des années, pour se produire.

9.1. Les différents types de résistance

9.1.1. La résistance naturelle

La résistance naturelle est une insensibilité totale du virus aux traitements antirétroviraux. C'est le fait par exemple du VIH-1 groupe O ou du VIH-2 qui sont naturellement résistants aux INNTI. Ces deux virus sont naturellement porteurs d'un polymorphisme en position 181 où la tyrosine est remplacée par la cystéine/isoleucine ou la leucine au lieu de la tyrosine en position 188. Les résistances naturelles reflètent simplement le fait que les médicaments antirétroviraux sont élaborés à partir des sous-types B. La différence à l'échelle du génome entre les virus de différents groupes du même type étant déjà significative, il est évident d'observer une très grande différence entre des virus de types différents comme le VIH-1 et le VIH-2. Par exemple, le groupe O du VIH-1 ne présente que 50% d'homologie avec le groupe M. Il n'est donc pas étonnant d'observer de telles conséquences thérapeutiques [154].

9.1.2. Résistance primaire

La résistance primaire est déterminée par la résistance à une ou plusieurs classes d'antirétroviraux observées chez des patients n'ayant jamais été exposés à un traitement ARV. Elle se produit à la suite de la transmission de souches déjà résistantes. Le premier cas de transmission de virus résistant a été observé lors d'un traitement à l'AZT.

Actuellement, la transmission de la résistance est devenue un phénomène répandu en raison de l'utilisation généralisée des ARV [155]. En conséquence, la surveillance de la transmission de la résistance est fortement recommandée par l'OMS dans le but d'une approche globale de la prise en charge du VIH dans les pays à ressources limitées [156].

9.1.3. Résistance secondaire

La résistance secondaire se produit lorsque des mutations de résistance sont sélectionnées sous la pression des médicaments chez un patient recevant un traitement antirétroviral. On note plusieurs facteurs sont susceptibles de favoriser l'émergence de mutations de résistance chez un patient: L'utilisation d'une mauvaise combinaison d'ARV, l'observance du traitement, les interruptions de traitement et les taux plasmatiques insuffisants de médicaments sont autant de facteurs qui influencent l'émergence de mutations de résistance. Les mutations de résistance sont constatées partout où des ARV sont utilisés. La prévalence des mutations de résistance est variable en fonction de la région et de la durée du suivi [157].

9.2. Mécanismes associées à la résistance aux antirétroviraux

L'identification des mutations associées à la résistance aux antirétroviraux a connu un énorme progrès considérable, on dispose actuellement d'une liste concernant les informations relatives à la sensibilité aux médicaments adaptées de l'algorithme Stanford HIVdb pour les mutations de résistance courantes pour les INTI, les INNTI, les IP et les INI, bien qu'il ne s'agisse pas d'une liste exhaustive. L'Organisation mondiale de la santé et l'IAS-USA tiennent également à jour une liste de mutations pertinentes.

9.2.1. Mutations des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les INTI sont des analogues nucléosidiques qui entraînent une terminaison de chaîne lorsqu'ils sont incorporés dans l'ADN viral par l'enzyme transcriptase inverse virale [158]. Cette classe de médicaments présente une faible barrière génétique à la résistance, qui se produit par l'un des deux mécanismes suivants :

- Diminution du taux de liaison des INTI aux nucléotides naturels
- Augmentation du taux d'excision des INTI.

M184V/I, K65R, K70E et L74V sont des exemples de mutations dans la voie discriminatoire, qui ne nécessitent qu'une seule mutation pour provoquer une résistance et entraîner une réduction substantielle de l'aptitude virale [158]. La mutation M184V est souvent la première à apparaître et entraîne une résistance de haut niveau à la lamivudine (3TC) et à l'emtricitabine (FTC). Cette mutation entraîne également une sensibilité accrue à la zidovudine (AZT) et au ténofovir (TDF), ce qui peut s'opposer aux mutations des analogues de la thymidine (TAM). Dans la pratique clinique, le 3TC ou le FTC est généralement maintenu dans le cadre des schémas thérapeutiques, même lorsque M184V est présent, afin de sélectionner intentionnellement un virus moins adapté. 86 K65R, la mutation caractéristique du TDF, entraîne également une réduction de l'aptitude virale et provoque une hyper-susceptibilité à l'AZT [159] [160].

En revanche, les TAM sont sélectionnés par l'AZT et la stavudine (d4T), et fonctionnent par la voie de l'excision. Ces mutations ont un coût d'adaptation virale moins élevé que les mutations discriminatoires des INTI [161]. Les TAM uniques ont peu d'impact sur la sensibilité aux INTI [162]; cependant, le niveau de changement de pli, ou la diminution de l'activité du médicament, est directement corrélé avec un nombre croissant de TAM. En outre, bien que toutes les mutations TAM confèrent une résistance à l'AZT et au d4T, la voie TAM de type I a un impact négatif plus important sur la sensibilité au ténofovir que la voie TAM de type 2 [158].

9.2.2. Mutations des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les INNTI se lient à la poche hydrophobe de la transcriptase inverse, inhibant ainsi la réplication virale [163]. Les mutations conférant une résistance aux INNTI entraînent des modifications de la poche hydrophobe, ce qui diminue la capacité des INNTI à se lier [163]. Par rapport aux IP et aux INI, les INNTI présentent généralement une barrière à la résistance plus faible. La résistance croisée entre les médicaments de cette classe se produit avec la

plupart des mutations des INNTI [163]. Cependant, l'étravirine (ETR) conserve une activité contre les isolats avec K103N, ce qui permet son utilisation dans les régimes de sauvetage [164], [165]. La rilpivirine est également active in vitro contre le virus présentant la mutation K103N, et s'est avérée efficace pour maintenir la suppression virale chez les participants à l'étude qui avaient changé de régime d'IP rehaussé et qui étaient porteurs de cette mutation [166]. De plus, la doravirine (DOR), l'agent le plus récent de cette classe, est active contre les souches virales portant la mutation K103N ou Y181C 92. Les données sur l'utilisation de la DOR chez les patients présentant une résistance aux INNTI sont limitées.

9.2.3. Mutations des inhibiteurs de protéase

Les IP se lient de manière compétitive au site actif de la PR, ce qui empêche le clivage nécessaire des polypeptides viraux requis pour la formation de nouveaux virions du VIH ainsi que pour la maturation et le bourgeonnement cellulaire [158]. À l'heure actuelle, les agents les plus couramment utilisés dans cette classe sont le lopinavir (LPV), l'ATV et le DRV. Le LPV et le DRV doivent être administrés avec des boosters pharmacologiques, tandis que l'ATV améliore l'exposition au médicament et est généralement recommandé. Les mutations conférant une résistance à ces IP entraînent des modifications telles que les IP sont incapables de se lier au site actif [158]. Contrairement aux INTI et aux INNTI, les IP renforcés pharmacologiquement ont une barrière plus élevée à la résistance et nécessitent généralement plus d'une mutation majeure pour entraîner une réduction de la sensibilité. Ainsi, l'échec des régimes à base d'IP, en particulier lorsqu'ils sont administrés dans le cadre du traitement initial, est plus souvent dû à la non-observance qu'à la résistance. [167]–[169]. La résistance croisée au sein de cette classe est variable. Par exemple, la mutation I50L entraîne une résistance à l'ATV seul, alors que les autres IP conservent leur pleine activité [158]. En revanche, les mutations sélectionnées par l'indinavir non boosté, le saquinavir et parfois le nelfinavir peuvent entraîner une large résistance au sein de cette classe. De même, un échec prolongé sous lopinavir/ritonavir chez des patients ayant déjà reçu un traitement peut entraîner une résistance à d'autres IP. Dans ce contexte, seuls le DRV et le tipranavir conservent une activité fiable [152], [170], [171].

Le fosamprénavir (et sa formulation antérieure, l'amprénavir) est structurellement similaire au DRV, et peut donc compromettre l'activité du DRV dans les régimes futurs. Par conséquent, le fosamprénavir n'est plus recommandé

9.2.4. Mutations de l'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase

Les INI se lient au site actif de l'IN, empêchant le transfert du brin d'ADN viral. Les mutations conférant une résistance aux INI entraînent des modifications du site actif, qui empêchent la liaison du médicament [158]. Les INI de première génération, le raltégravir (RAL) et l'élvitégravir (EVG), ont une barrière génétique à la résistance beaucoup plus faible que les INI de dernière génération, le DTG et le BIC, qui nécessitent de multiples mutations pour réduire la sensibilité à un degré cliniquement significatif [158], [161].

La résistance au RAL et à l'EVG peut se développer rapidement dans le cadre d'une adhésion sous-optimale. Il existe également une résistance croisée importante entre RAL et EVG, ce qui empêche l'utilisation séquentielle de ces INI de génération antérieure [158].

La résistance à RAL peut se produire par l'une des trois voies principales : (1) Y143C, (2) Q148H/K/R, ou (3) N155H [172]. L'EVG partage les voies Q148 et N155, mais la résistance à l'EVG peut également se développer en présence de T66A/I/K et E92Q. 99 Parmi ces voies, Q148 est la mutation INI la plus importante et réduit l'activité du DTG et du BIC, surtout lorsqu'elle est associée à d'autres mutations [173].

Bien que le DTG soit actif contre de nombreuses souches qui sont résistantes au RAL et à l'EVG, la résistance au DTG a été documentée [173]. Les données des essais cliniques ont montré l'émergence de la résistance au DTG par la voie Q148 lorsque d'autres mutations INI sont également présentes [173]. La résistance au DTG apparaît également lorsque le DTG est utilisé en monothérapie. [174], [175]. Bien que rares, d'autres voies de résistance au DTG ont été identifiées, notamment G118R, R263K et S230R. [68]– [70].

Les schémas de résistance au BIC sont considérés comme similaires [179] ; cependant, il n'existe actuellement aucune donnée sur son utilisation chez les patients ayant déjà été traités et présentant une résistance aux INI, et il n'est pas inclus dans les directives américaines pour cette population [69].

9.3. Outils de détection de la résistance aux ARV

9.3.1 Tests génotypiques

❖ Technique

Les techniques de routine sont basées sur la méthode de Sanger pour le séquençage. Après amplification RT-PCR, le gène codant pour la protéine cible des médicaments antirétroviraux: RT, protéase, intégrase ou gp41. Le génotypage est effectué à partir de plasma collecté sur EDTA et rapidement décanté. Cette technique comporte différentes étapes, comme le montre la figure 13. Étant donné que seules les mutations non silencieuses sont considérées, la séquence d'acides nucléiques obtenue en analysant les deux brins d'ADN est traduite en acides aminés. Cette séquence est comparée à la séquence de référence (séquence consensus des souches sensibles) (Figure 14). Lorsque des populations doubles coexistent, chaque codon est analysé et classé en codons sauvage, mutant ou mixte.

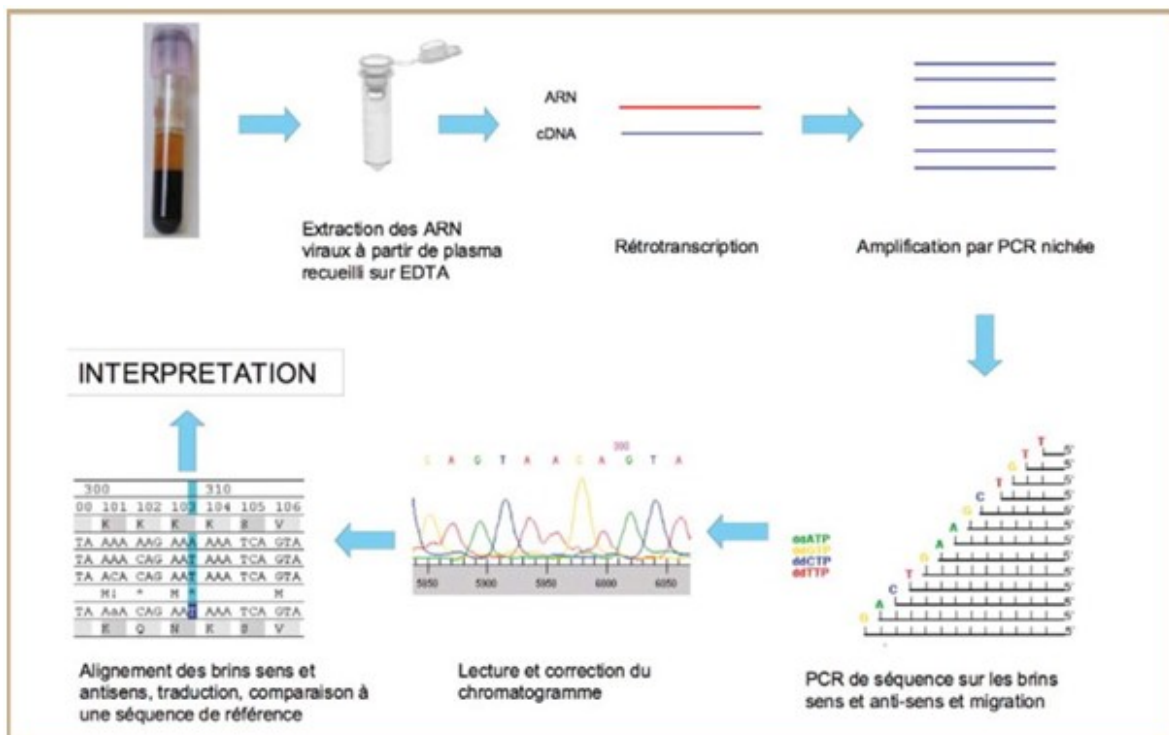


Figure 1: Principales étapes de réalisation des génotypes de résistance.

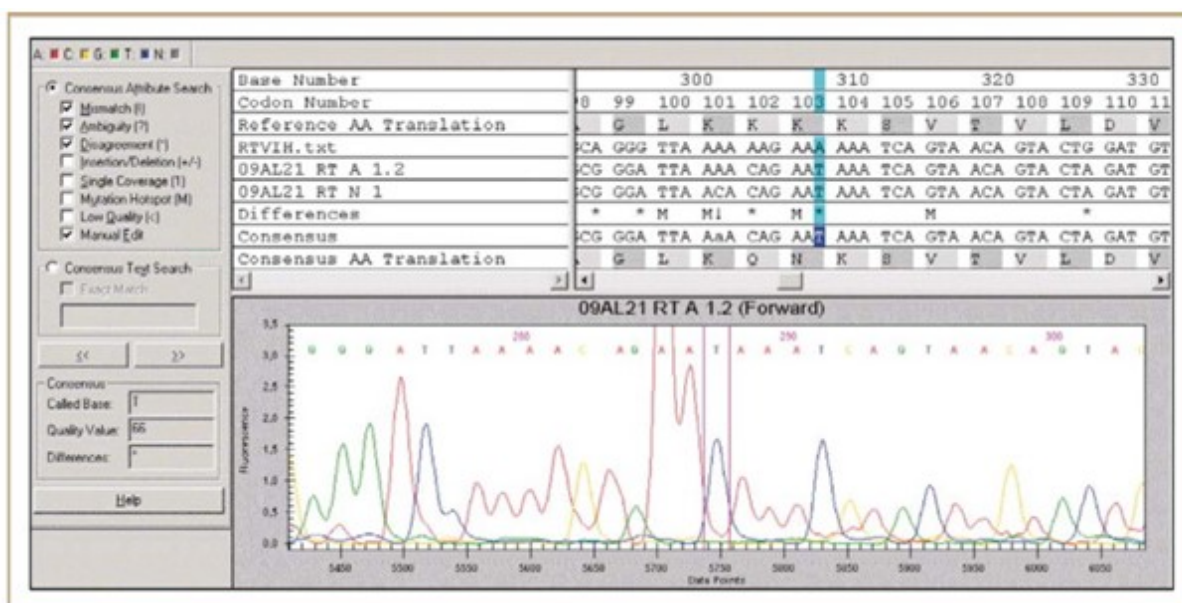


Figure 2: Comparaison d'une séquence de la RT à la séquence de référence. Mise en évidence de la mutation K103N conférant une résistance aux INNTI de première génération.

❖ Interprétation

Les mutations ainsi obtenues sont indispensables à l'interprétation afin de différencier celles dues au polymorphisme du virus de celles responsables de la résistance. Il est important pour le biologiste de disposer des informations cliniques nécessaires à l'interprétation : contexte du test, traitements suivis. Des règles de lecture appelées algorithmes permettent d'évaluer la réponse à un antiviral en fonction des associations de mutations présentes. Les algorithmes sont fondés sur les mutations observées in vitro en présence de l'antiviral et la résistance qu'elles induisent, l'identification de la résistance croisée par la corrélation entre génotype et phénotype des souches caractérisées, et la corrélation entre les profils mutationnels et la réponse virologique chez le patient traité, les mutations induites in vivo n'étant pas toujours les mêmes que celles observées in vitro. Ces algorithmes, dont celui développé par le groupe ANRS AC11 ou par l'Université de Stanford, sont mis à jour régulièrement en tenant compte des nouvelles données de résistance. Les résultats incluent le

sous-type et les mutations de résistance avec leur interprétation par antiviral (résistance, résistance possible ou sensible). Les mutations de polymorphisme sont signalées. Une fois l'interprétation faite, il est possible de calculer le GSS (genotypic sensitivity score) qui représente la somme des médicaments actifs selon l'algorithme utilisé. La prédictivité de ce score pour la réponse thérapeutique a été démontrée dans plusieurs essais [180].

❖ Limites

Il existe certaines limites à la détermination du génotype de résistance du VIH.

Bien qu'il s'agisse de techniques couramment utilisées, elles nécessitent un temps de technicien considérable (20 tests par technicien par semaine), et la qualité des résultats est directement liée à l'expérience du laboratoire. L'ANRS a mis en place un contrôle qualité externe annuel en 2001. Actuellement en charge du CNR, il est réalisé par une cinquantaine de laboratoires français et a montré des résultats améliorés depuis sa création [181].

Une autre limitation inhérente à ce type de test est la nécessité d'avoir une charge virale minimale dans le plasma afin de pouvoir amplifier efficacement la séquence d'intérêt. Cette limite est d'environ 500 à 1000 portions/ml, mais elle peut varier d'une souche à l'autre. En effet, l'amplification de certaines souches est parfois plus difficile.

Il convient également de noter que ce type de test ne permet pas de détecter des mutations dans les groupes minoritaires qui représentent moins de 20 % de la population totale. Il existe certaines techniques pour prouver des mutations dans des groupes minoritaires, telles que la PCR allèle-spécifique [182], les techniques de génotypage clonal et le séquençage à haut débit (pyroséquençage), mais elles sont toujours dans le domaine de la recherche et de l'intérêt de la pratique actuelle et leur intérêt en pratique courante est encore à déterminer et évaluer. Les principales caractéristiques de ces différentes technologies sont résumées dans le tableau II. Concernant les algorithmes d'interprétation, ils ne font pas encore l'objet d'un consensus international, et on peut observer des changements dans l'interprétation des résultats pour certains antiviraux et sous-types [183].

STANFORD UNIVERSITY
HIV DRUG RESISTANCE DATABASE
A curated public database designed to represent, store, and analyze the divergent forms of data underlying HIV drug resistance.

HOME GENOTYPE-RX GENOTYPE-PHENO GENOTYPE-CLINICAL HIVdb PROGRAM

HIVdb: Genotypic Resistance Interpretation Algorithm

Report: Date: 29-Mar-2010 01:40:24 PDT

Seq ID: 6871PR-RT

Summary Data

Sequence includes PR: codons: 1 - 99
 Sequence includes RT: codons: 7 - 246
 There are no insertions or deletions
 Subtype and % similarity to closest reference isolate:

1. PR: B (94.6%)
2. RT: B (91.7%)

Drug Resistance Interpretation: RT

NNRTI Resistance Mutations: M41L, L74V, V118I, M184V, L210W, T215Y
NNRTI Resistance Mutations: K101P, K103N
Other Mutations: V01, P9A, V10F, T275, T39K, K43E, V60I, A98S, D121Y, K122E, I135T, T139M, S162Y, G196E, E203EQKR, Q207E, R211K, L228H

	Nucleoside RTI		Non-Nucleoside RTI
lamivudine (3TC)	High-level resistance	delavirdine (DLV)	High-level resistance
abacavir (ABC)	High-level resistance	efavirenz (EFV)	High-level resistance
zidovudine (AZT)	Intermediate resistance	etravirine (ETR)	Intermediate resistance
stavudine (D4T)	Intermediate resistance	nevirapine (NVP)	High-level resistance
didanosine (DDI)	High-level resistance		
emtricitabine (FTC)	High-level resistance		
tenofovir (TDF)	Intermediate resistance		

Figure 3: Exemple d'interprétation d'une séquence de RT par l'algorithme de Stanford

9.3.2. Autres outils de la détermination de la résistance aux ARV

❖ **Génotypage de l'ADN proviral**

La diffusion variable des molécules antivirales peut engendrer la compartimentation des variants viraux [45]. La détermination du génotype de résistance est réalisable à partir de l'ADN proviral certes il n'a pas été démontré de bénéfice dans le choix du traitement. La prescription de tests génotypiques de résistance sur l'ADN proviral reste donc pour l'instant limitée à des situations particulières.

❖ **Tests phénotypiques**

En marge des tests génotypiques, les tests phénotypiques ne sont pas utilisés en routine mais leur intérêt persiste dans l'évaluation de nouvelles molécules et chez les patients multitraités. Ils consistent en la mesure de la croissance virale en système cellulaire sous l'effet de concentrations croissantes de l'ARV. La concentration inhibant 50 % et 90 % de la multiplication virale est calculée par rapport à une souche de référence sensible. Certaines firmes proposent des tests utilisant des virus recombinants (Antivirogram de Virco, PhenoSense de Monogram ou Phenoscript d'Euofins Scientific) qui facilitent leur réalisation. Cette technique, complexe et longue, n'évalue qu'un antiviral à la fois.

❖ **Tests de tropisme**

La détermination du tropisme viral CCR5 ou CXCR4 est un préalable impératif avant la mise sous inhibiteurs de CCR5. Pour déterminer le tropisme, des tests phénotypiques utilisant des virus recombinants sont utilisés (Phenoscript ® (VIRalliance euofins), Trofile™ (Monogram Biosciences). Ces tests ont les mêmes limites que les tests phénotypiques de détection de la résistance : ils nécessitent une charge virale d'au moins 1 000 copies/mL et ils ne permettent pas de différencier les souches ayant un double tropisme R5/X4 d'un mélange de deux populations distinctes. Leur coût et leur durée de réalisation font que la détermination du tropisme par génotypage de la boucle V3 de la gp120 et par l'utilisation d'algorithmes génotypiques est de plus en plus utilisée. Le génotypage a une concordance de 74 à 81 % avec les tests phénotypiques mais ne permet pas non plus de différencier les virus X4 de virus mixtes. La réalisation de ces tests sur l'ADN proviral cellulaire est à l'étude mais pourrait permettre de discuter le recours aux inhibiteurs du CCR5 chez des patients dont la charge virale est indétectable [25].

❖ **Phénotype virtuel**

Enfin, le phénotype virtuel est une alternative développée par le laboratoire Virco qui consiste en la comparaison des séquences génotypiques avec celles des patients dont le phénotype est connu et enregistré dans une base de données. Le résultat est rendu comme une estimation du phénotype théorique. Il n'est pas recommandé pour la pratique en France. S'il semble bien corrélé au génotype des IP et INNTI, la difficulté d'obtenir des seuils pour le phénotype de certains INTI le rendent moins pertinent pour ceux-ci [45]. De plus, il n'est que progressivement applicable aux nouvelles molécules ou aux génotypes rares en fonction de l'actualisation de la base de données.

❖ **Détermination du quotient d'inhibition génotypique (QIG)**

Le concept de QIG a débuté avec la classe des IP car leur concentration plasmatique peut être modulée et leur barrière génétique est élevée. Le QIG est le rapport de la concentration plasmatique résiduelle de l'IP par rapport au nombre de mutations associées à une résistance à l'IP. Il serait plus prédictif de la réponse virologique que ne le sont séparément les paramètres qui servent à le calculer. Il n'est pas utilisé en routine actuellement du fait d'un manque de standardisation.

9.4. Gestion de la résistance du VIH aux antirétroviraux

De nombreuses mutations de résistance ont des interactions importantes avec d'autres mutations, et il est donc essentiel de considérer le génotype de résistance dans son ensemble. De nombreux rapports commerciaux de tests de résistance s'accompagnent d'un résumé de la sensibilité aux médicaments qui peut aider les prescripteurs à choisir le meilleur schéma thérapeutique. En outre, des algorithmes basés sur des règles, comme la base de données VIH de l'université de Stanford, mentionnée précédemment, permettent aux utilisateurs d'entrer des données ou des séquences de résistance et fournissent une interprétation des résultats [184]. Les prescripteurs doivent également prendre en compte l'ensemble de l'historique des génotypes de résistance d'un individu pour construire un profil de résistance cumulé, en particulier pour les patients qui ont beaucoup d'expérience en matière de traitement [69], en raison de la présence potentielle de virus de résistance aux médicaments archivés et minoritaires, comme nous l'avons vu précédemment.

Lors de la sélection des médicaments actifs d'un nouveau schéma thérapeutique, les prescripteurs peuvent choisir une nouvelle classe de médicaments et/ou des médicaments d'une classe à laquelle la personne a été exposée mais pour laquelle les résultats des tests de résistance n'indiquent pas de résistance croisée. Les régimes doivent inclure au moins 2 agents actifs si possible, bien que 3 soient préférables. Si deux agents actifs ne sont pas disponibles, le traitement antirétroviral doit tout de même être poursuivi, en incluant les INTI, car la résistance à cette classe a été très clairement associée à une réduction de l'aptitude virale, phénomène qui sera abordé plus loin [69]. Les lignes directrices recommandent de ne pas ajouter un seul agent actif à un régime défaillant en raison du risque d'échec d'une monothérapie fonctionnelle [69].

Bien que la résistance aux INTI puisse être présente, il existe des preuves que l'activité résiduelle peut encore apporter un bénéfice clinique. De nombreuses études ont montré un résultat paradoxal dans lequel les taux de suppression virale sont inversement corrélés au nombre d'INTI actifs, lorsqu'ils sont utilisés avec des IP et des DTG. [185]–[187]

Cependant, les régimes contenant des INTI conduisent toujours à de meilleurs taux de suppression virale que la monothérapie par IP ou DTG [188]. Ainsi, les INTI doivent être poursuivis dans les schémas de sauvetage lorsque cela est possible. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, le 3TC ou le FTC sont souvent poursuivis malgré la présence du M184V afin de sélectionner un virus moins adapté. Il a également été démontré que le M184V retarde (mais ne prévient pas) l'émergence des MTA [189], [190]. De plus, la K65R et les TAMs fonctionnent par des voies antagonistes [191]. Ainsi, la poursuite des INTI pour maintenir la K65R ou les TAM peut aider à prévenir de nouvelles mutations du type opposé.

9.4.1. Régimes de deuxième intention

Le Tableau XVI montre les résultats des essais cliniques pour les schémas thérapeutiques de deuxième intention.[3]–[7]. Les directives américaines actuelles proposent des recommandations pour les régimes de deuxième ligne en fonction de l'échec du régime de première ligne. Pour les patients qui ne parviennent pas à suivre un traitement de première ligne à base d'INNTI, les options de deuxième ligne comprennent deux INTI (dont au moins un doit être actif) avec soit un IP renforcé, soit un DTG, soit un IP renforcé associé à un INI. [3], [5]–[7] La même stratégie est recommandée pour les personnes qui échouent à un traitement de première ligne à base d'IP et qui présentent une résistance à l'IP, bien qu'un IP boosté différent doive être utilisé. 4 Si un individu échoue à un régime contenant les INI de première génération RAL ou EVG, un régime contenant de la DTG deux fois par jour peut être utilisé en deuxième ligne avec soit un IP boosté ou 2 INNTI (au moins un actif) si la DTG reste sensible.[8], [9]. Un IP boosté avec 2 INTI est également une option raisonnable. Il est à noter qu'il n'y a pas de données publiées à l'heure actuelle concernant le choix optimal d'un traitement de deuxième ligne pour les patients qui ne répondent pas aux traitements de première ligne à base de DTG ou de BIC.

Tableau XI: Essais cliniques des thérapies de seconde ligne pour les patients traités par les ARV

Study	Citation	Setting	Study Population	Arms	Outcome	Results
Second-line Studies						
HIV STAR	Bunupuradah et al, ¹¹⁴ 2012	Thailand	Virologic failure on 2 NRTIs + 1 NNRTI and PI naïve	LPV/r monotherapy TDF/3TC/LPV/r	Viral suppression at 48 wk	Against LPV/r monotherapy $P < .01$
SECOND-LINE	SECOND-LINE Study Group, ¹¹⁵ 2013	Australia, Asia, Europe, Mexico, South America, Sub-Saharan Africa	Virologic failure on 2 NRTIs + 1 NNRTI and PI and INI naïve	LPV/r + RAL BID Optimized NRTI background + LPV/r	Viral suppression at 48 wk	RAL + LPV/r noninferior to NRTIs + LPV/r
SELECT	La Rosa et al, ¹¹⁶ 2016	Asia, South America, Sub-Saharan Africa	Virologic failure on an NNRTI-based regimen	LPV/r + RAL BID optimized NRTI background + LPV/r	Time to virologic failure at or after week 24	RAL + LPV/r noninferior to NRTIs + LPV/r
EARNEST	Paton et al, ¹¹⁰ 2014	Sub-Saharan Africa	Virologic, immunologic, or clinical failure on 2 NRTIs + 1 NNRTI and PI naïve	LPV/r monotherapy LPV/r + RAL BID 2 or 3 NRTIs + LPV/r	Good HIV control at 96 wk	RAL + LPV/r not superior to NRTIs + LPV/r; PI monotherapy inferior
DAWNING	Aboud et al, ¹¹⁷ 2017	Asia, Eastern Europe, Mexico, South America, Sub-Saharan Africa	Virologic failure on 2 NRTIs + 1 NNRTI	2 NRTIs (≥ 1 active NRTI) + LPV/r 2 NRTIs (≥ 1 active NRTI) + DTG	Viral suppression at 24 wk	Favors 2 NRTIs + DTG $P < .001$

9.4.2. Régimes de sauvetage

Ce paragraphe fait référence aux régimes de sauvetage comme étant des régimes ART qui sont utilisés chez les individus ayant déjà reçu un ART et dont les options de traitement sont limitées. L'échec virologique survenant lors d'un traitement de deuxième intention ou de sauvetage représente un défi en raison de la quantité d'exposition au TAR et de la résistance étendue qui est souvent présente. Le Tableau XVII résume les résultats des essais cliniques portant sur les schémas thérapeutiques de sauvetage. [10]–[16]

La posologie peut différer pour les agents utilisés en cas de résistance. Par exemple, il est conseillé d'administrer le DRV/r et la DTG deux fois par jour lorsque certaines mutations PI et INI sont présentes, respectivement. [3], [9] Pour les personnes qui ont une expérience extrême du traitement, des agents supplémentaires, notamment le maraviroc, l'enfuvirtide et l'ibalizumab (IBA), ont montré des avantages lorsqu'ils sont ajoutés à un régime de base optimisé. [16]–[19] Il est important de noter que le maraviroc ne peut être utilisé que chez les personnes chez qui l'on a découvert que le virus est tropique pour le CCR5. [20]

Récemment, l'IBA, un anticorps monoclonal, a montré son efficacité dans les mutations expérimentales de traitement avec une résistance multiclasse étendue, et son utilisation est maintenant approuvée dans cette population de patients. L'IBA est un nouveau médicament classé comme un inhibiteur post-fixation qui empêche l'entrée du virus. Cependant, une sensibilité réduite à cet agent entraînant un échec virologique a été démontrée dans un essai clinique de phase 3. [21] De plus, l'IBA doit être administré par perfusion intraveineuse, ce qui peut être difficile dans certains contextes. Il est à noter que le traitement des patients présentant une résistance étendue aux médicaments est un domaine qui évolue rapidement, en raison du pipeline de nouveaux médicaments [22] et de nouvelles classes de VIH, tels que les inhibiteurs de translocation de la transcriptase inverse nucléosidique, [23] les inhibiteurs de maturation, et les inhibiteurs d'attachement. [24] Ces nouveaux agents sont susceptibles d'offrir des choix supplémentaires aux patients, de plus en plus rares, qui présentent une résistance multi-classe, tandis que le principe consistant à choisir au moins deux agents actifs appartenant à deux classes distinctes devrait continuer à s'appliquer dans un avenir prévisible. En outre, la poursuite du TAR est toujours préférable à l'interruption ou à l'arrêt du traitement, qu'il y ait ou non des agents actifs disponibles. [25], [26]

Tableau XI: Essais cliniques des thérapies de sauvetage pour les patients traités par les ARV

Study	Citation	Setting	Study Population	Arms	Outcome	Results
Studies of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors						
OPTIONS	Tashima et al, ¹¹⁹ 2015	United States	Virologic failure on a PI-based regimen and exposure or resistance to 3 drug classes	Optimized regimen without NRTIs Optimized regimen with NRTIs	Regimen failure at 48 wk	Regimen without NRTIs is noninferior
Studies of Second-generation Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors						
DUET 1	Madruca et al, ¹²² 2007	Asia, Central America, Mexico, South America, United States	Virologic failure and ≥ 3 primary PI mutations and ≥ 1 NNRTI mutations	NRTIs + DRV/r + ETV \pm enfuvirtide NRTIs + DRV/r + placebo \pm enfuvirtide	Viral suppression at 24 wk	Favors ETV $P = .005$
DUET 2	Lazzarin et al, ⁹⁰ 2007	Australia, Canada, Europe, United States	Virologic failure and ≥ 3 primary PI mutations and ≥ 1 NNRTI mutations	NRTIs + DRV/r + ETV \pm enfuvirtide NRTIs + DRV/r + placebo \pm enfuvirtide	Viral suppression at 24 wk	Favors ETV $P = .0003$
Studies of Protease Inhibitors						
RESIST-1	Gathe et al, ¹²⁰ 2006	Australia, Canada, United States	Virologic failure on a PI-based regimen and exposure to 3 classes (≥ 2 PIs) and	Optimized background + TPV/r Optimized background + LPV/r, IDV/r, SQV/r, or APV/r	Reduction in HIV-1 RNA at 24 wk	Favors TPV/r $P < .0001$

Study	Citation	Setting	Study Population	Arms	Outcome	Results
			≥1 PI mutation			
RESIST-2	Cahn et al, ¹²¹ 2006	Europe, Latin America	Virologic failure on a PI-based regimen and exposure to 3 classes (≥2 PIs) and ≥1 PI mutation	Optimized background + TPV/r Optimized background + LPV/r, IDV/r, SQV/r, or APV/r	Reduction in HIV-1 RNA at 24 wk	Favors TPV/r $P < .0001$
POWER 1	Katlama et al, ⁹⁵ 2007	Australia, Brazil, Canada, Europe	Virologic failure on a PI-based regimen and exposure to 3 drug classes and ≥1 PI mutation	Optimized background + DRV/r Optimized background + control PIs	Reduction in HIV-1 RNA at 24 wk	Favors DRV/r $P < .001$
POWER 2	Haubrich et al, ⁹⁶ 2007	Argentina, United States	Virologic failure on a PI-based regimen and exposure to 3 drug classes and ≥1 PI mutation	Optimized background + DRV/r Optimized background + control PIs	Reduction in HIV-1 RNA at 24 wk	Favors DRV/r $P \leq .003$
POWER 3	Molina et al, ⁹⁷ 2007	Australia, Canada, Europe, South America, United	Virologic failure on a PI-based regimen and exposure	Single arm: optimized background + DRV/r BID	Reduction in HIV-1 RNA at 24 wk	Supports DRV/r BID

Study	Citation	Setting	Study Population	Arms	Outcome	Results
			exposure to 2 classes			
SAILING	Cahn et al, ¹⁰³ 2013	Australia, Canada, Europe, Latin America, Taiwan, South Africa, United States	Virologic failure and resistance to at least 2 classes and at least 1 active drug for background therapy	Background + DTG daily + placebo background + RAL BID + placebo	Viral suppression at 48 wk	DTG superior to RAL $P = .03$
VIKING	Eron et al, ¹¹⁸ 2013	Canada, France, Italy, Spain, United States	Virologic failure and resistance to RAL/EVG and 2 other classes and ≥ 1 available active agent	DTG daily (I) or BID (II) + 10d failing regimen followed by optimized background + DTG daily (I) or BID (II)	Reduction in HIV-1 RNA at 11 d	Favors DTG BID $P = .017$
VIKING-3	Castagna et al, ¹⁰⁰ 2014	Canada, Europe, United States	Virologic failure and resistance to RAL/EVG and 2 other classes and ≥ 1 available active agent	Single arm: 7-d DTG BID functional monotherapy followed by optimized background + DTG BID	Reduction in HIV-1 RNA at 8 d, viral suppression at 24 wk	Supports DTG BID
Studies of Entry Inhibitors						

Study	Citation	Setting	Study Population	Arms	Outcome	Results
		States	to 3 drug classes and ≥ 1 PI mutation			
TITAN	Madruga et al, ¹²² 2007	Global	Virologic failure on combination ART and naive to LPV, DRV, TPV and naive to T-20	Optimized background + DRV/r BID optimized background + LPV/r BID	Viral suppression at 48 wk	DRV/r noninferior to LPV/r
ODIN	Cahn et al, ¹²³ 2011	Asia, Australia, Central America, Europe, North America, South America	Virologic failure on combination ART and no DRV resistance mutations and no exposure to DRV, TPV, or enfuvirtide	Optimized background (≥ 2 NRTIs) + DRV/r daily optimized background (≥ 2 NRTIs) + DRV/r BID	Viral suppression at 48 wk	DRV/r daily noninferior to DRV/r BID without DRV resistance
Studies of Integrase Strand Transfer Inhibitors						
BENCHMRK	Steigbigel et al, ¹²⁴ 2008	Asia, Australia, Europe, North America, South America	Virologic failure and resistance to 3 drug classes and INI naive	Optimized background + RAL BID optimized background + placebo	Viral suppression at 48 wk	Favors RAL $P < .001$
Study 145	Molina et al, ¹²⁵ 2012	Australia, Europe, North America	Virologic failure and resistance and/or	Background with boosted PI + EVG/r PI-containing background + RAL	Viral suppression at 48 wk	EVG/r noninferior to RAL

Study	Citation	Setting	Study Population	Aims	Outcome	Results
TORO 1	Lalezari et al, ¹²⁶ 2003	Brazil, Canada, Mexico, United States	Virologic failure and resistance and/or exposure to 3 drug classes (including ≥ 2 PIs)	Optimized background + enfuvirtide BID optimized background alone	Reduction in HIV-1 RNA at 24 wk	Favors enfuvirtide $P < .001$
TORO 2	Lazzarin et al, ¹²⁷ 2003	Europe, Australia	Virologic failure and resistance and/or exposure to 3 drug classes	Optimized background + enfuvirtide BID optimized background alone	Reduction in HIV-1 RNA at 24 wk	Favors enfuvirtide $P < .001$
MOTIVATE 1 & 2	Gulick et al, ¹²⁸ 2008	Australia, Europe, United States	Virologic failure and resistance and/or exposure to 3 classes and CCR5 tropic HIV-1	Optimized background + maraviroc daily optimized background + maraviroc BID optimized background + placebo	Reduction in HIV-1 RNA at 48 wk	Favors maraviroc
A4001029 Study	Saag et al, ¹²⁹ 2009	Australia, Canada, Europe, United States	Virologic failure and resistance or exposure to multiple classes and dual/mixed-tropic HIV-1	Optimized background + maraviroc daily optimized background + maraviroc BID optimized background + placebo	Reduction in HIV-1 RNA at 24 wk	Against use of maraviroc for non-R5-tropic HIV-1

Studies of Post Attachment Inhibitors

Study	Citation	Setting	Study Population	Arms	Outcome	Results
Ibalizumab	Emu et al, ¹³² 2018	North America, Taiwan	Virologic failure with multidrug-resistant HIV-1	Single arm: ibalizumab Control period: continued failing regimen for 7 d	Decrease in HIV-1 RNA of 0.5 log ₁₀ copies/mL by day 14	Supports Ibalizumab <i>P</i> < .001
Other						
ANRS 139 TRIO	Yazdanpanah et al, ¹³⁰ 2009	France	Virologic failure, RAL, ETR, DRV naive and ≥3 PI and NRTI mutations and ≤3 DRV or NNRTI mutations	Single arm: DRV/r BID + RAL BID + ETR BID ± Optimized background (NRTIs or enfuvirtide)	Viral suppression at 24 wk	Supports DRV/r BID + RAL BID + ETR BID
MULTI-OCTAVE	Grinsztejn et al, ¹³¹ 2018	Africa, Asia, Caribbean, South America	Virologic failure on PI-containing second-line ART	2 NRTIs + PI NRTIs + RAL + DRV/r RAL + DRV/r + ETR	Viral suppression at 48 wk	Supports DRV/r + RAL ± ETR in cases of LPV resistance

10. Complications et comorbidités liées au virus de l'immunodéficience humaine et au traitement antirétroviral

L'amélioration pronostique majeure permise par les combinaisons antirétrovirales efficaces entraîne le vieillissement de la population des PVVIH, qui présentent de nombreuses comorbidités à prendre en charge.

10.1. Risque cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires sont la troisième cause de décès chez les PVVIH en France [192] et le risque d'infarctus du myocarde (IDM) est plus élevé qu'en population générale [76]. L'activation immune persistante au cours de l'infection par le VIH constitue le paramètre le plus spécifique aux patients infectés par le VIH, y compris sous traitement efficace, qui s'ajoute à une fréquence plus importante de facteurs de risque cardiovasculaires dans cette population (tabagisme et consommation de cocaïne notamment) favorisant l'athérosclérose. Le Tableau XVIII regroupe les facteurs de risque cardiovasculaires selon l'Afssaps du mois de Mars 2005.

Tableau XII: Facteurs de risque cardiovasculaires selon l'Afssaps

Age : homme de 50 ans ou plus ; femme de 60 ans ou plus ou ménopausée
Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin
Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin
Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
Hypertension artérielle permanente traitée ou non
Diabète sucré
HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/l (1 mmol/l), quel que soit le sexe
Facteur « protecteur »
HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque

L'exposition aux antirétroviraux peut également être incriminée. Il existe une association entre la prise prolongée d'IP plus de 2 ans et la survenue d'IDM (les études le prouvent pour l'indinavir, le lopinavir et le fosamprénavir, qui ne sont plus recommandés par ailleurs ; cette association est suggérée pour le darunavir mais infirmé pour l'atazanavir) [76], [193], [194].

Il est donc recommandé d'éviter les IP, si possible chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Les autres antirétroviraux (INTI, à l'exception de la didanosine qui n'est plus utilisée, INNTI, INI, anti-CCR5) ne sont pas impliqués à ce jour, les données n'étant toutefois pas toujours disponibles. La prise en charge et la prévention du risque cardiovasculaire chez les PVVIH doit bien entendu comporter un sevrage tabagique, celui-ci doit être une priorité compte tenu de son impact fort sur le risque d'infarctus du myocarde (infarctus du myocarde, réduction du risque de 20%) et des autres risques de complications (cancers...). Le traitement efficace d'une hypertension artérielle, d'un diabète ou d'une dyslipidémie qui restent aussi des facteurs de risque essentiels sans oublier une éducation hygiéno diététique et la pratique d'une activité physique régulière. Il est donc recommandé de ne pas prolonger l'exposition aux « anciens » IP/r des PVVIH présentant un haut risque cardiovasculaire. Le remplacement peut se faire vers un IP potentialisé ou non par le ritonavir de nouvelle génération (atazanavir ou darunavir), vers un INNTI ou vers un INI, en fonction de l'histoire thérapeutique et des mutations de résistance préalablement identifiées. Le suivi cardiologique (consultation d'un cardiologue et réalisation d'un ECG et d'autres explorations complémentaires plus poussées: échocardiographie, épreuve d'effort ou de stress, écho doppler artériels) doit être effectué tous les trois ans en prévention primaire, les patients à plus haut risque de présenter un événement cardiovasculaire en utilisant un traitement ayant démontré son efficacité en termes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire dans la population générale (aspirine, hypolipémiants, antihypertenseurs); tous les ans en cas de diabète ou d'hypertension artérielle compliquée (atteinte cardiaque ou rénale) ; tous les six mois en prévention secondaire. Par ailleurs, une prophylaxie par aspirine à faible dose est recommandée chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

10.2. Lipodystrophie

Il s'agit d'anomalies de la répartition des graisses causées par l'exposition aux antirétroviraux, deux présentations cliniques sont à distinguer: la lipoatrophie est une fonte adipeuse qui intéresse plus volontiers le visage, les fesses et les membres, tandis que la lipohypertrophie est une accumulation de graisse essentiellement au niveau du tronc et du cou [195], [196]. Les deux formes coexistent fréquemment chez un même patient et sont souvent associées à des troubles lipidiques et glucidiques au-delà de l'aspect inesthétique. Ce risque est devenu significativement plus faible par l'abandon de molécules les plus délétères sur le tissu adipeux, comme la stavudine et la zidovudine, et à une prescription plus large d'abacavir et de ténofovir [70]. Enfin, dans la cohorte Aproco, la lipohypertrophie était significativement associée aux troubles métaboliques glucidiques et lipidiques [195]. En premier temps, le changement du schéma thérapeutique est une étape fondamentale sans oublier de demander une charge virale plasmatique dans 2 mois. Puis en second lieu, certaines interventions chirurgicales peuvent être proposées à visée réparatrice tel que l'autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman [197].

10.3. Risque de cancer

Il s'agit de la première cause de décès dans cette population. Les études épidémiologiques récentes montrent une incidence des cancers non classant sida est deux à trois fois supérieure chez les PVVIH qu'en population générale sans modification d'incidence à l'ère des multithérapies par rapport à la période précédente[198]; On peut expliquer cette forte prévalence par l'immunodépression et de l'inflammation chronique qui sont imputables au VIH mais aussi certains facteurs de risque sont surreprésentés chez les PVVIH (tabac, infection par le papillomavirus, le VHB ou le VHC)[199]. Les cancers les plus fréquents sont les cancers broncho-pulmonaires, les lymphomes malins non hodgkiniens, les carcinomes hépatocellulaires, les cancers digestifs, ORL et anaux [199]–[201]. Les cancers classant sida (sarcome de Kaposi, maladie de Hodgkin et tumeur invasive du col utérin) sont en régression à l'air des trithérapies efficaces, mais leur risque de survenue demeure toujours largement augmenté (d'un facteur au moins 20) par rapport à celui de la population générale [202]. Les recommandations de dépistage des cancers associent les mesures prises en population générale à des mesures spécifiques pour les PVVIH.

10.4. Risque rénal

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique est nettement plus élevée chez les PVVIH qu'en population générale [203] qui reste une préoccupation plus récente chez le sujet infecté par le VIH; Si les atteintes rénales spécifiques de l'infection par le VIH tendent à diminuer en fréquence depuis l'utilisation des multithérapies, l'augmentation de la survie des patients et donc le vieillissement de la population et ses conséquences sont des facteurs de risque d'atteinte rénale. On note comme facteurs de risque de la maladie rénale chronique l'âge, le sexe féminin, l'origine afro-caribéenne, les co-infections VHB et VHC, l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, un nombre de LT CD4 bas et l'exposition à l'indinavir, à l'atazanavir et au ténofovir [112], [204]. Le bilan biologique pour l'évaluation globale de la fonction rénale doit être réalisé au moins une fois par an (Tableau 4). Des explorations complémentaires et une consultation de néphrologie doivent être réalisées en cas d'anomalie.

En cas d'insuffisance rénale aiguë ou chronique avec un DFG inférieur à 80 ml/min, le ténofovir doit être utilisé avec précaution, ou monitoré par des dosages plasmatiques, qui devient totalement contre indiqué en cas de DFG inférieur à 50 ml/min. Une adaptation posologique, à guider par des dosages plasmatiques également peut être nécessaire pour les autres antirétroviraux.

10.5. Risque hépatique

Les dysfonctions hépatiques chez les PVVIH sont fréquentes et dues aux co-infections par les virus des hépatites et à la consommation excessive d'alcool, le sexe féminin, l'âge ainsi que la première exposition à un traitement antirétroviral et l'augmentation des CD4 dans les premières semaines de traitement antirétroviral [205]. Il s'agit le plus souvent d'une élévation des enzymes hépatiques associées ou non à un syndrome cholestatique [206]. Tous les antirétroviraux sont susceptibles d'induire des perturbations des paramètres hépatiques, précoces et tardives. Le mécanisme physiopathologique inclut une reconstitution immunitaire, une réaction d'hypersensibilité, une toxicité directe ou mitochondriale, ou d'une stéatose induite [207]. Dans les formes les plus graves et incomprises par les causes classiques, l'avis d'un hépatologue est souhaitable et la modification du traitement peut être indiquée.

10.6. Risque osseux

L'ostéoporose et l'ostéonécrose aseptique sont plus prévalentes chez les PVVIH qu'en population générale [208], La prévalence de l'ostéoporose chez les patients infectés par le VIH varie, selon les études, de 3 à 22%, celle de l'ostéopénie était de 23 à 65%. Les facteurs prédisposant les plus souvent retrouvés sont un nadir de LT CD4 inférieur à 200/mm³ ou le diagnostic au stade sida, la co-infection par le VHC, la corticothérapie et l'exposition aux IP ou au ténofovir [209]. Les recommandations de dépistage par la DMO et de traitement sont les mêmes qu'en population générale, y compris pour la supplémentation en vitamine D. La prévention consiste à maintenir des apports alimentaires suffisants en calcium (800 mg/j) et à éviter l'amaigrissement. Une activité physique régulière en charge (marche) est conseillée toujours. Le tabagisme doit être proscrit et la prescription de corticoïdes au long cours au besoin. Chez la femme non ménopausée, le traitement, lorsqu'elle existe, est discutable lors d'une carence hormonale avec aménorrhée. Cependant, l'indication et le choix d'un tel traitement hormonal doivent être évalués en fonction du risque cardiovasculaire.

10.7. Risque neurologique

Depuis la généralisation des multithérapies antirétrovirales, la forme démentielle sévère de l'encéphalopathie VIH est devenue plus rare, certes la prévalence des troubles neurocognitifs continue à augmenter du fait de l'allongement de la survie des patients et de l'efficacité insuffisante des antirétroviraux sur la neurotoxicité induite par la réplication virale [210]. Malgré le neurotropisme connu du virus, cette notion est discutée. Les comorbidités pourraient expliquer cette plus forte représentation (vieillesse de la population, prise de toxiques, maladies vasculaires, co-infection par le VHC, etc.). La nouvelle classification des troubles neurocognitifs comporte trois niveaux de gravité croissante : déficit neuropsychologique asymptomatique, trouble cognitif léger et démence associée au VIH.

En dehors du VIH lui-même, les traitements antirétroviraux anciens abandonnés actuellement du fait de leur toxicité (stavudine, didanosine, vincristine) étaient culpabilisés d'engendrer une neuropathie périphérique. L'atteinte typique est localisée au niveau des membres inférieurs, elle est douloureuse et essentiellement sensitive et ascendante, objectivée par l'électromyogramme.



*Matériels
et Méthode*

A. MÉTHODOLOGIE

1. Population

Il s'agit d'une étude descriptive qui s'est déroulée au Centre de Virologie et Maladies infectieuses de l'Hôpital militaire Mohamed V pendant une année (juillet 2019-Juillet 2020). La population d'étude était constituée de 95 patients PVVIH suivis dans notre centre. Il s'agit de patients présentant une infection à VIH-1 sous traitement ARV depuis au moins 06 mois. Ce suivi a été réalisé selon les recommandations de l'OMS. Ainsi, tous les malades bénéficiaient d'une consultation et d'un renforcement de l'observance suivi d'une Charge Virale et du taux de CD4 de contrôle chaque 06 mois, qui étaient réalisées dans le laboratoire du centre. Pour notre étude, ces valeurs ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients.

2. Recueil des données

Les paramètres de l'étude étaient les données sociodémographiques (l'âge, le sexe), les données thérapeutiques (la ligne thérapeutique ARV), les données biologiques (la charge virale ARN VIH, le taux de CD4). La ligne thérapeutique était recueillie sur le classeur VIH car sa composition varie selon la situation clinique du patient et ses co-morbidités.

La première ligne de traitement ARV préférentiel en MAROC pour les patients adultes et adolescents infectés uniquement par le VIH-1 était TDF + FTC + EFV à raison de TDF 245 mg + FTC 200 mg + EFV 600 mg les soirs. Le schéma proposé en deuxième ligne associe TDF - FTC - DTG et celui de la troisième ligne associe TDF - FTC - Lop/r. Pour l'évaluation de l'efficacité du suivi, nous avons classé la réponse au traitement ARV en échec immunovirologique noté I-/V- (taux de CD4 < 200/μL et CV ≥ 1000 copies/mL), succès immunovirologique noté I+/V+ (taux de CD4 ≥ 200 cellules/μL et CV indétectable), discordances I+/V- et I-/V+ (taux de CD4 ≥ 200 cellules/μL et CV ≥ 1000 copies/mL : I+/V- ou taux de CD4 < 200 cellules/μL et CV indétectable : I-/V+).

La pandémie Covid-19 n'est pas encore derrière nous que nous pouvons en ressentir les effets. Durant la période de confinement, de nombreux patients séropositifs et plus largement les personnes nécessitant un suivi médical régulier ont dû s'adapter aux mesures de restriction

mises en place par le gouvernement ce qui est le cas pour les malades suivis dans notre service. On a réalisé le taux des patients qui ont été suivis en consultation dans les prochains RDV de 3 mois et de 6 mois.

B. TRAITEMENT DES DONNÉES

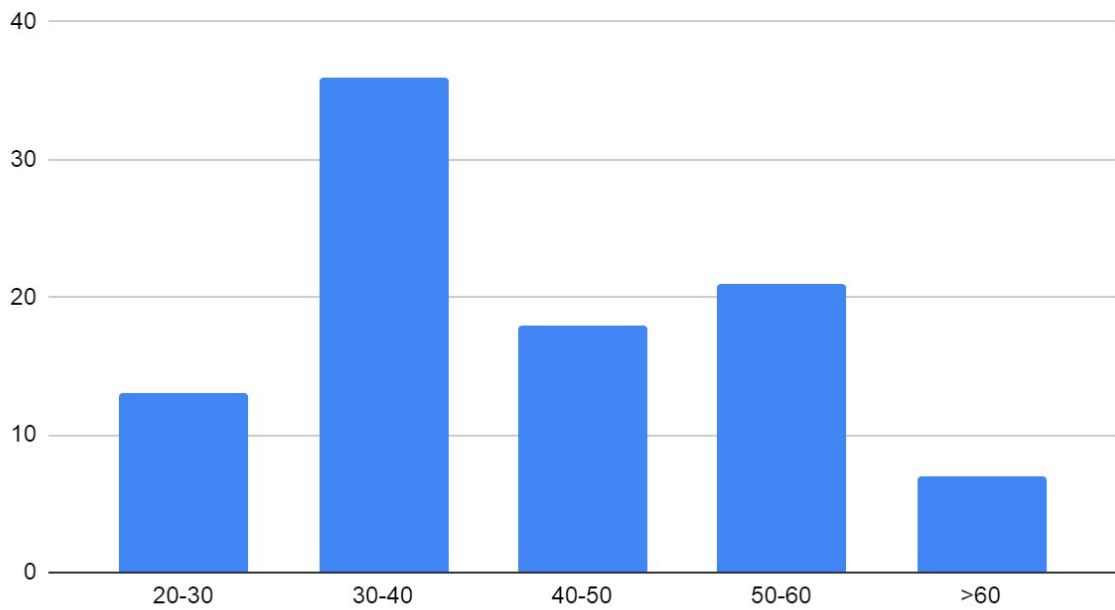
Les données ont été saisies et traitées sur les logiciels Excel et SPSS.



1. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

Dans cette étude, 95 patients ont été inclus. Il y avait une prédominance masculine (68,4%) avec un sex-ratio H/F de 2,1. L'âge médian était de 42 ans (20-65 ans); Les tranches d'âge majoritaires étaient celles situées entre 30 et 40 ans (Figure 15).

Caractéristiques générales de la population d'étude en âge



Répartition des patients VIH selon le sexe

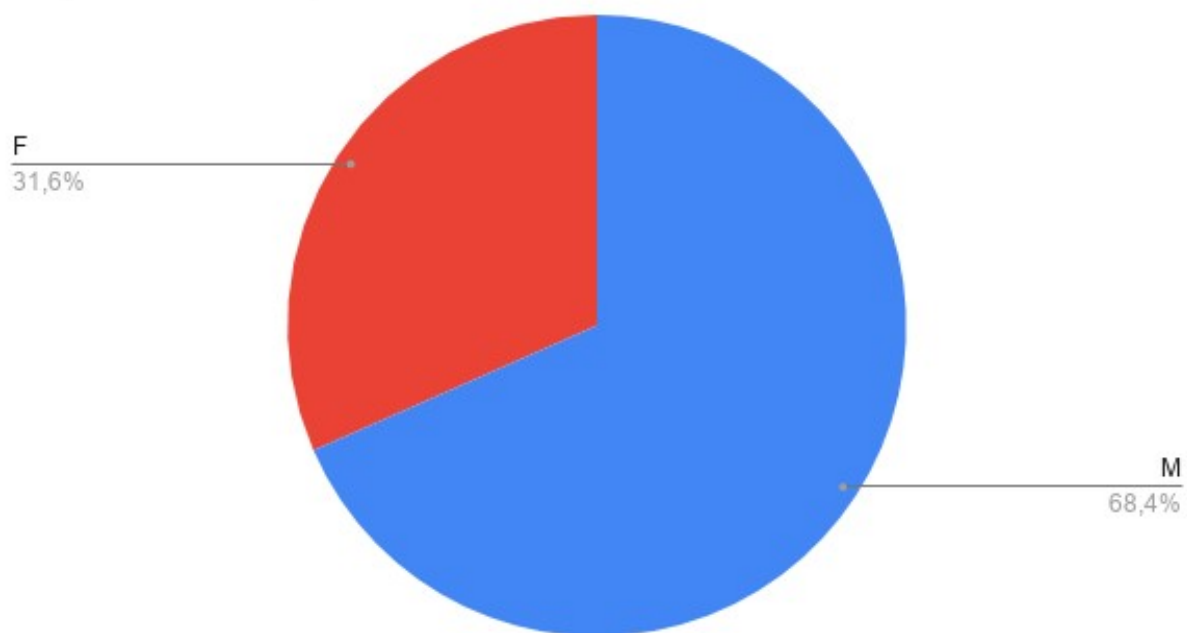
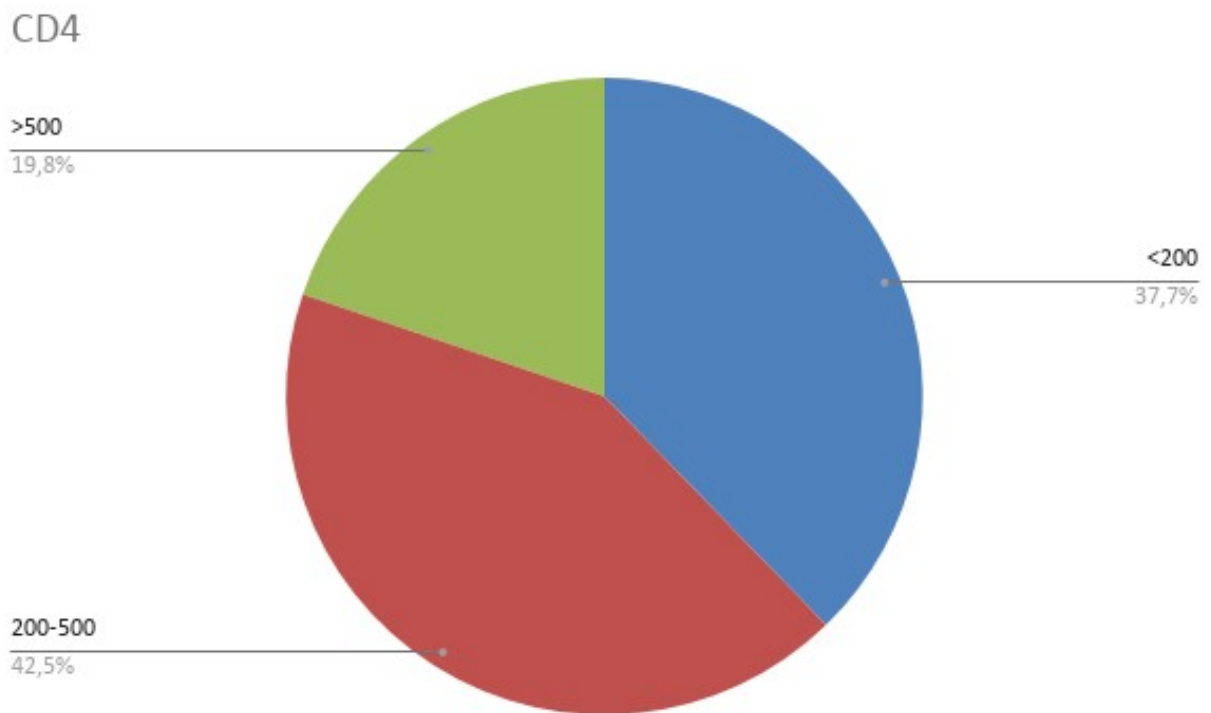


Figure 4: Caractéristiques générales de la population d'étude en âge et en sexe

2. DONNEES BIOLOGIQUES :

Le taux médian de CD4 était de 297 cellules/ μ L (1-1023 / μ L). La majorité des patients avait un taux de CD4 >200 cellules/ml (57,4%), dont 74,5% d'eux ont un taux de CD4 entre 200 et 500. La CV médiane était de 5806 copies/ml et les extrêmes des CV détectables étaient de 21 copies/ml et 307000 copies/ml. On note que 68,8% de la population d'étude avaient une charge virale indétectable. (Figure 16)



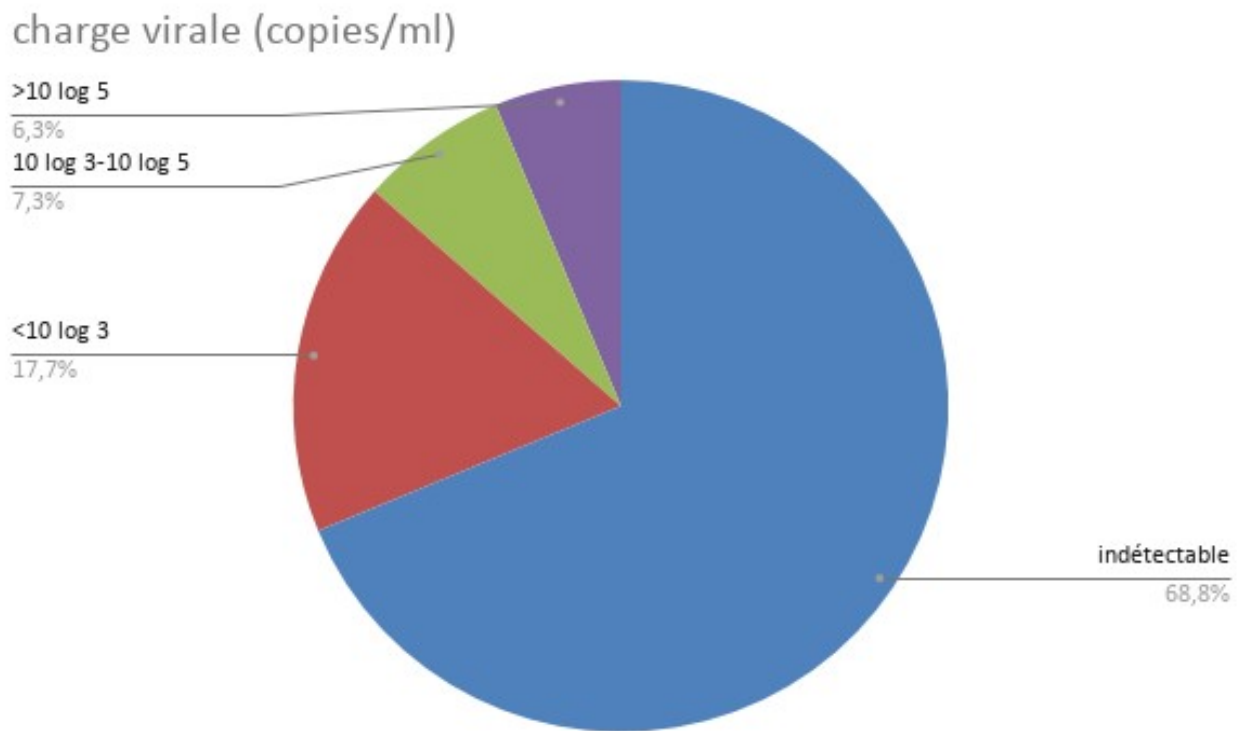


Figure 5: Caractéristiques immunologiques et virologiques des patients

3. DONNEES THERAPEUTIQUES :

Le Tableau XVI montre les aspects thérapeutiques du traitement ARV. L'association de 2 INTI + 1 INNTI (TDF - FTC – EFV) était majoritairement retrouvée dans 85,3 %, après elle succède la combinaison de 2 INTI+INI (TDF - FTC - Dolutégravir) dans 10,5% puis celle de 2 INTI + 1 IP boostée (TDF - FTC - Lop/r) dans 4,2 %.

Tableau XIII: les Aspects thérapeutiques de l'infection à VIH-1

Schémas thérapeutiques	Effectif	%
2 INTI + 1 INNTI (TDF - FTC - EFV)	81	85,3
2 INTI + 1 INI (TDF - FTC - DTG)	10	10,5
2 INTI + 1 IP boosté (TDF - FTC - Lop/r)	4	4,2
Total	95	100

4. EVALUATION DE L'EFFICACITE DU SUIVI :

Concernant l'analyse des résultats simultanés d'ARN VIH-1 et de CD4 présentée dans le Figure 17, les patients en succès immuno-virologique (I+/V+) représentaient 53,7% de l'ensemble des patients contre 11,6% en échec immuno-virologique (I-/V-). En outre, 33% avaient une discordance immuno-virologique soit (I+/V-) soit (I-/V+).

La réponse au traitement ARV

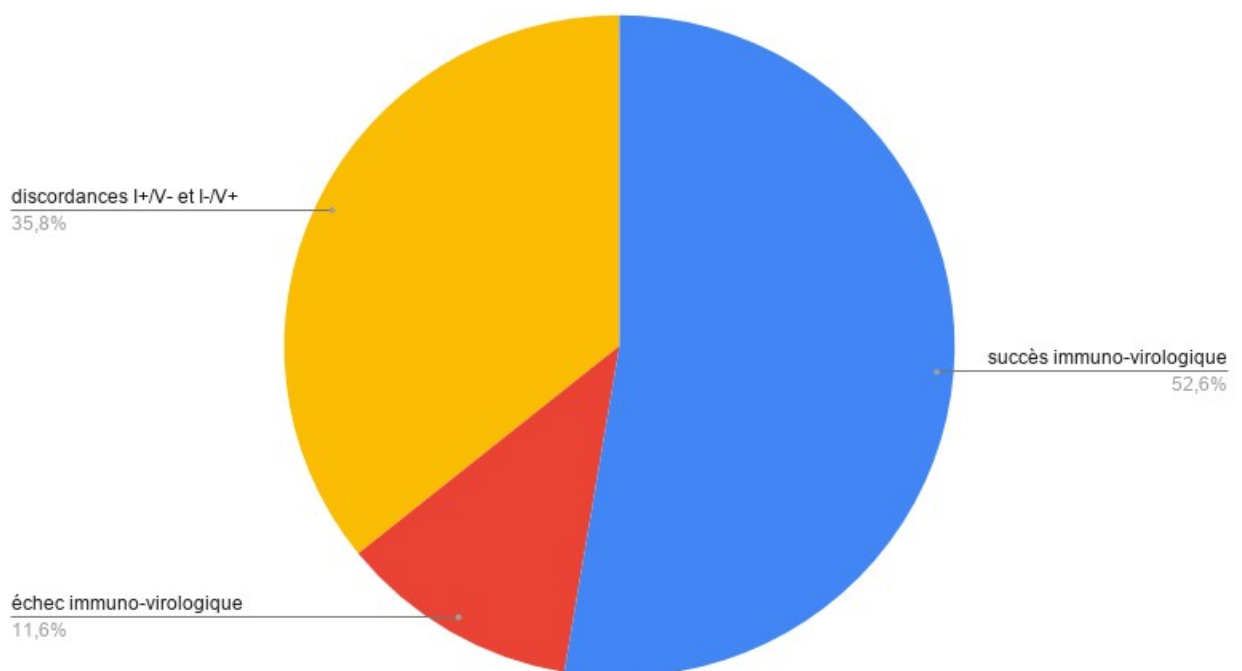


Figure 6: Évaluation de la réponse immuno-virologique au traitement ARV.

5. IMPACT DU COVID-19 SUR LE SUIVI DES PVVIH:

On note que les dates des premiers RDV de nos patients ont été entre Août 2019 et Mars 2020, 91,5% des patients ont été vus en consultation avec une charge virale et taux de CD4. Les dates des deuxièmes RDV ont été entre Novembre 2019 et Juillet 2020, qui coïncidaient avec le début de la pandémie COVID-19, seulement 8 patients de notre population d'étude avec un taux de 8,4% qui ont été suivis en consultation. La plupart d'eux durant la période du déconfinement entre Avril et Juin 2020. Le suivi biologique était réalisé au sein du laboratoire du centre.

Il n'a pas eu une instauration des moyens de téléconsultation (programmes, plateformes...) par le ministère de la santé pour assurer le suivi de nos patients.



Notre étude a pour objectif de décrire le profil épidémiologique et immuno-virologique des PVVIH sous traitement ARV depuis au moins 06 mois suivi au centre de Virologie et de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital militaire Mohamed V sans oublier de montrer l'impact de la pandémie Covid-19 sur leur suivi. Comme toutes les recherches scientifiques, nous avons été confrontés à quelques problèmes tels:

- La difficulté d'archivage qui se justifie par la perte de certaines pages du dossier médical

- La non complétude des bilans biologiques requis dans le suivi. La limite de l'étude est due aux données manquantes notamment concernant le mode de transmission et de révélation de la maladie. Cela est liée au fait que le travail a été fait sur des données du classeur VIH du service.

1. LES CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

1.1. L'âge:

Les tendances d'âge (médiane et tranche) observées étaient proches de celles de Prabhaka et al. (2001) Ouédraogo et al. (2012) et Okome et al. (2007)[211]–[213]. Ces différents résultats sont conformes aux chiffres de L'ONUSIDA pour l'année 2020 (ONUSIDA, 2016 ; ONUSIDA, 2015), cette tranche d'âge correspondant à celle la plus active sexuellement et donc la plus exposée à l'infection par le VIH.

1.2. Le sexe:

Le sexe ratio H/F de la population d'étude était de 2,1 avec. Les études de Dicko (2008) au Mali et Bangoura et al. (2015) en Guinée ont rapporté une prédominance féminine avec un ratio à 0,70 et 0,64 respectivement [214], [215]. Le même résultat est aussi noté dans l'étude de Koné au Côte d'ivoire (2019) avec un ratio à 0,46 [216]. On peut expliquer cette discordance par un manque de dépistage du VIH chez les femmes à la crainte d'une stigmatisation sociale et religieuse.

La vulnérabilité féminine vis-à-vis de l'infection à VIH (OMS 2021), en raison de facteurs biologiques (les zones muqueuses exposées lors des rapports sexuels sont plus étendues chez les femmes que les hommes).

2. DONNEES BIOLOGIQUES :

2.1. Taux de CD4:

Le taux médian de CD4 (297 cellules/ μ L) de notre étude est différent de ceux de Sitana et al. (2009), de Grabar et al. (2000) et de R. Agher (2004) qui ont obtenu respectivement 142 cellules/ μ L et 150 cellules/ μ L et 499 cellules/ml [217]–[219]. En outre, la plupart des patients avait un taux compris entre 200-500 cellules/ μ L (42,5%). Ce résultat est comparable à celui rapporté par Koné (2019) [216].

2.2. Charge virale:

La CV médiane de 5806 copies/mL (0 et 307000 copies/ml) est différente à celle de Sitana (2011) [218] et de Dokekias et al. (2008) au Congo [220] avait obtenu une médiane de 5,33 log₁₀/mL (4,48-5,99 log₁₀/mL). La CV était sous contrôle (charge virale indetectable) pour 68,8% des patients, résultat proche à celui rapporté par Dokekias et al. (2008) (70,8%) [220].

3. DONNEES THERAPEUTIQUES :

La combinaison de 2 INTI + 1 INNTI associant TDF - FTC - EFV était la plus utilisée dans 85,3 %. M.C.Koné au Mali (2004-2011) [216] a retrouvé un résultat différent avec une association de 2 INTI + 1 INNTI dans 95,8% dans deux schémas thérapeutiques: La combinaison de D4T + 3TC + NVP était la plus utilisée (71,9 %) suivie de celle de AZT + 3TC + NVP (22,5 %). Par ailleurs, le protocole associant 2 INTI + 1 IP boosté était retrouvé seulement dans 4,2 %.

Dans une Cohorte réalisé par R.Agher dans tous les CHU de France incluant 6236 patients, l'association de 2 INTI + 1 INNTI était prescrit seulement pour 32% suivi de celle de 2 INTI et 1 IP boosté dans 22% puis celle de Triple nucléosidique dans 20 % et en dernier celle de 2 INTI et 1 IP dans 11% sans oublier d'autres 87 différents aspects thérapeutiques représentant 15% [217].

4. EVALUATION DE L'EFFICACITE DU SUIVI :

4.1. Succès immuno-virologique:

Dans notre étude, le succès immuno-virologique (I+/V+) a été retrouvé dans 53,7% des patients. Le succès immuno-virologique était moins important que celle de M.C.Koné, seulement 29,3% ont obtenu succès immuno-virologique. Cette répartition I+/V+ est différente de celle rapportée par Grabar et al. (2000) en France avec un taux de 47% [219].

4.2. Echec immuno-virologique:

On note un taux de 11,3% ayant un échec immuno-virologique. Un taux faible par rapport à ce qui a été enregistré dans l'étude de M.C.Koné [216] au Mali avec une proportion de 20,5%. Grabar et al. (2000) [219] en France rapporte un taux un peu plus proche (16%) que celui enregistré dans notre étude.

5. IMPACT DU COVID-19 SUR LE SUIVI DES PVVIH:

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait en janvier 2020 que l'épidémie de Covid-19 causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV 2 était une urgence de santé publique internationale. Le 11 mars 2020, désormais elle est requalifiée en Pandémie. En Maroc, devant l'augmentation du nombre de cas et de décès liés à la Covid-19, ainsi que l'engorgement des services de réanimation, des mesures d'exception ont été mises en oeuvre avec l'instauration de l'état d'urgence sanitaire et, dès le 23 mars 2020, le confinement de l'ensemble de la population (Décret-loi n° 2-20-292 du 23 mars 2020). Ces mesures, qui ont entraîné un fort ralentissement de l'activité économique et dans d'autres plusieurs champs, en l'occurrence le domaine de la santé. Elles ont provoqué une baisse du recours aux soins pour d'autres problèmes de santé que la Covid-19. Cette baisse a été particulièrement vraie pour l'offre de soins du VIH compte tenu de la mobilisation des infectiologues dans la gestion de la crise sanitaire, se traduisant par l'interruption du suivi de la prise en charge au dépend des malades atteint de la Covid-19 ainsi que la fermeture totale ou partielle des centres de

dépistage. Ces interruptions de prise en charge du VIH, que ce soit le suivi des personnes séropositives ou l'offre de dépistage et de prévention, ont pu affecter de manière disproportionnée la santé des PVVIH.

Dans la présente étude, on a enregistré un taux de 8,4 % de patients qui ont pu consulter durant l'année 2020, la plupart d'eux ont consulté entre avril 2020 et Juin 2020 coïncidant avec la période d'une légère baisse des mesures d'exception et d'état d'urgence sanitaire.

Ces impacts ont été probablement limités grâce à la mise en place des moyens de téléconsultation et à la délivrance des ordonnances par voie postale, ce qui n'a pas été fait pour les patients suivis dans notre centre.

Dans ce sens, une enquête française réalisée par l'enquête rapport du sexe concernant la qualité de vie et de suivi de la prise en charge des homosexuels VIH durant l'état d'urgence sanitaire, elle montre que 35% des répondants ont renoncé à des soins et 28% ont reporté leur dépistage VIH/IST. De même, 34% des séropositifs ont reporté une consultation de suivi du VIH [221]. Internet et la télévision étaient les principales sources d'information. Les adolescents et les jeunes adultes sont plus enclins à utiliser les plates-formes numériques; les autorités sanitaires pourraient utiliser cette ressource pour diffuser des informations et sensibiliser à la pandémie, ainsi que pour apporter un soutien psychologique aux personnes présentant un risque accru de problèmes de santé mentale.

Trois volets sont nécessaires dans l'espoir de maintenir le suivi continu de PVVIH dans ce contexte de pandémie :

5.1. Observer le traitement habituel et continuer la surveillance

La priorité médicale de chaque patient est de maintenir une charge virale indétectable et un taux de CD4 > 200/mm³ en période d'épidémie comme en dehors, en suivant son traitement de manière régulière et en ne relâchant pas le contrôle biologique de la charge virale et du taux de CD4 en privilégiant si possible leur réalisation dans les laboratoires d'analyses médicales à proximité de leur domicile ou par un prélèvement à domicile si nécessaire.

La poursuite de ce suivi doit permettre de s'assurer du maintien du contrôle virologique et de la tolérance du traitement en cours. Il est possible d'adapter le contrôle biologique de

l'infection chez des patients dont l'état immunovirologique sous traitement est bon : ainsi chez les PVVIH ayant des CD4+ > 500/mm³ depuis au moins un an et un ARN VIH indétectable depuis au moins deux ans, en l'absence de comorbidité et de modification du traitement dans l'année, le bilan intermédiaire peut donc se limiter à la réalisation d'un ARN VIH semestriel (et au contrôle du DFG si prise de tenofovir). Il est recommandé chez ces patients de garder le suivi clinique et thérapeutique au rythme habituel en téléconsultation. Il faut également insister sur le bilan annuel pour dépister tout effet indésirable médicamenteux et co-morbidités, et surtout ne jamais interrompre son traitement.

Des mesures dérogatoires quant à la délivrance trimestrielle des traitements par voie postale est souhaitable en période de confinement comme un moyen efficace pour optimiser l'observance thérapeutique, d'éviter toute interruption thérapeutique et de limiter les déplacements des PVVIH.

5.2. Convenir avec ses médecins des ajustements possibles pour son suivi et ses rendez-vous

Faire le point avec ses médecins (médecins traitants ou spécialistes) permettra de maintenir ou reporter les différentes consultations ou soins nécessaires suivant leur degré d'urgence. Il est à noter que des consultations sont possibles en présentiel ou à distance à l'aide des programmes et de plateformes sur les smartphones ce soit dans les services d'infectiologie ou en médecine générale [222].

Dans le même contexte, le ministère pourra émettre des recommandations quant aux activités qui doivent être maintenues durant la pandémie de COVID-19: Ils doivent assurer la prise en charge et le suivi des accidents d'exposition au VIH en privilégiant la téléconsultation et maintenir une activité de dépistage chez les usagers exposés au VIH. Ils sont tenus d'orienter le patient en cas de diagnostic VIH confirmé vers le centre le plus proche.

Les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie, ainsi que les centres d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues peuvent appliquer également ces recommandations en permettant d'offrir un suivi continu à travers ces

plateformes spécialisées. Une des activités fondamentales à maintenir dans ce cadre de limitation des déplacements, et de personnel confiné ou mobilisé pour le COVID-19, est la distribution de matériel de réduction des risques et des dommages (RDRD) pour les usagers de drogue, en tenant compte des besoins pour une durée plus longue.

Les conseils d'hygiène et de RDRD à appliquer lors de la consommation de substances psychoactives que les professionnels et intervenants de RDRD délivrent aux usagers sont essentiels dans ce contexte.

Des centres d'urgence spécialisés peuvent être élaborés pour les patients ayant des urgences respiratoires et neurologiques pour lesquels un retard de prise en charge peut conduire à de graves complications.

5.3. Poursuivre ses efforts sur les règles hygiéno-diététiques et l'accompagnement psycho-social

Comme en période normale, il est conseillé – dans la mesure du possible – de garder une alimentation équilibrée (ajuster sa consommation de glucides et limiter les graisses saturées et l'alcool), de maintenir son poids, d'avoir une activité physique.

De façon générale, le patient ne doit pas hésiter à demander l'aide de professionnels (médecin ou infirmier habituel, pharmacien, psychologue, etc.) ou des associations, pour être soutenu en cas de difficultés, notamment d'ordre psychologique.

Ce qui concerne toujours l'accompagnement psycho-social des PVVIH, les personnes appartenant à des populations vulnérables (travailleurs/euses du sexe, migrant(e)s, personnes transgenres, patient(e)s ayant des comorbidités psychiatriques ou une addiction...), les risques sociaux accompagnent ou précèdent les risques sanitaires : une attention particulière doit être prêtée à l'éventuelle fragilité psychologique de certaines PVVIH. Le rôle des associations à ce niveau est majeur : au-delà de l'information, du repérage et de l'accompagnement de ces personnes, elles doivent être largement sollicitées par les soignants.



Ces données permettent de décrire la population prise en charge en 2019 dans notre service de virologie et des maladies infectieuses et tropicales. Les critères comparables diffèrent peu des données publiées dans les autres pays.

Comme notre étude révèle que le suivi biologique des patients infectés par le VIH est devenu de plus en plus précis ces dernières années, avec la mesure de la charge virale et du taux de CD4. L'ensemble de ces données permet une optimisation des traitements existants et contribue ainsi, grâce à une prise en charge multidisciplinaire.

Le Maroc est entré le 23 mars 2020 dans le confinement de l'ensemble de la population limitant ainsi l'accès aux soins pour les malades VIH laissant une grande place à la téléconsultation aux dates des rendez-vous initialement prévues pour les patients suivis régulièrement, et avec une infection parfaitement stabilisée. Le suivi biologique dans les laboratoires d'analyses médicales à proximité du domicile des personnes doit être privilégié.



RESUME

Titre : Les Caractéristiques immuno-virologiques et thérapeutiques de l'infection à VIH-1 chez une Cohorte de patients suivis au Centre de Virologie et de Maladies Infectieuses et Tropicales à l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat.

Auteur: LAHMOUZ Youssef

Rapporteur : Pr H. El Annaz

Mots clés : VIH-1, Antirétroviraux, Charge virale VIH-1, taux de CD4, COVID-19

Objectif : Le VIH, virus de l'immunodéficience humaine, issu de la famille des rétrovirus et responsable de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Il a comme cible principale les lymphocytes CD4 en les détruisant d'où une grande vulnérabilité aux infections opportunistes. L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques immuno-virologiques d'une population de patients suivis au CVMIT à l'HMIMV de Rabat, et de mettre en évidence les différents aspects thérapeutiques de la prise en charge chez ces patients.

Résultats : Notre population est de 95 patients infectés par le VIH-1 ayant eu au moins un suivi dans le service pendant 06 mois durant l'année 2019. Les données de cette étude ont été recueillies par le biais du classeur VIH du service. Parmi ceux-ci, 68,4% sont des hommes avec un sex ratio (H/F) à 2,1, d'un âge médian de 42 ans (20- 65 ans) et 85,3% sous première ligne d'antirétroviraux (TNF-FTC-EFV). Le taux médian de CD4 était de 297 cellules/ μ L (1-1023 / μ L) et 57,4% des cas présentaient un taux de CD4>200 cellules/ μ L. La charge virale médiane était de 5806/mL (21 et 307000 copies/mL) et la réplication virale était sous contrôle (charge virale indétectable) était de 68,8%. Il a été observé un 53,7% de succès immuno-virologique (I+/V+) contre 11,6% en échec immuno-virologique (I-/V-) avec 33% avaient une discordance immuno-virologique soit (I+/V-) soit (I-/V+). Une restriction des soins de la population vivante avec le VIH a été observée pendant l'année 2020 (seulement 8,4% des patients VIH ont pu consulter) qui coïncidait avec la pandémie COVID-19, laissant une grande place à la téléconsultation et à la propagation des ordonnances afin d'assurer un suivi continu de PVVIH.

Conclusion : La prise en charge des malades VIH et leur suivi est essentiellement biologique par la mesure de l'ARN viral et taux de CD4. L'initiation d'un traitement antirétroviral de manière précoce garantie d'un succès immuno-virologique, dans le cadre d'un suivi continu grâce à la mise en œuvre des plateformes destiné aux téléconsultations, notamment dans cette période d'état d'urgence sanitaire face à la pandémie du COVID-19.

SUMMARY

Title: Immunovirological and therapeutic characteristics of HIV-1 infection in a cohort of patients followed at the Center of Virology and Infectious and Tropical Diseases at the Mohamed V Military Hospital in Rabat.

Author: LAHMOUZ Youssef

Protractor: Pr H. El Annaz

Key words: HIV-1, Antiretrovirals, HIV-1 viral load, CD4 count, COVID-19

Objective: HIV, human immunodeficiency virus, is a member of the retrovirus family and is responsible for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Its main target is the CD4 lymphocytes, which are destroyed, making it highly vulnerable to opportunistic infections. The objective of this study was to describe the immunovirological characteristics of a population of patients followed at the CVITD at the MVMH of Rabat, and to highlight the different therapeutic aspects of the management of these patients.

Results: Our population is 95 HIV-1 infected patients who had at least one follow-up in the service during 06 months during the year 2019. The data for this study were collected through the department's HIV binder. Of these, 68.4% were men with a sex ratio (M/F) of 2.1, median age of 42 years (20- 65 years) and 85.3% on first-line antiretroviral therapy (TNF-FTC-EFV). The median CD4 count was 297 cells/ μ L (1-1023 / μ L), and 57.4% of cases had a CD4 count >200 cells/ μ L. The median viral load was 5806/mL (21 and 307000 copies/mL) and viral replication was under control (undetectable viral load) was 68.8%. There was a 53.7% immuno-virological success (I+/V+) versus 11.6% immuno-virological failure (I-/V-) with 33% having an immuno-virological discordance either (I+/V-) or (I-/V+). A restriction of care for the population living with HIV(PLWHIV) was observed during the year 2020 (only 8.4% of HIV patients were able to consult) which coincided with the COVID-19 pandemic, leaving a great deal of room for teleconsultation and the propagation of prescriptions in order to ensure continuous follow-up of PLWHIV.

Conclusion: The management of HIV patients and their follow-up is essentially biological through the measurement of viral RNA and CD4 count. The initiation of an antiretroviral treatment in an early way guarantees an immuno-virological success, within the framework of a continuous follow-up thanks to the implementation of the platforms intended for the teleconsultations, in particular in this period of sanitary state of emergency in front of the pandemic of COVID-19.

الخلاصة

العنوان: الخصائص المناعية الفيروسية والعلاجية للعدوى بفيروس نقص المناعة البشرية-1 في مجموعة من المرضى في المستشفى محمد الخامس للتدريب العسكري

المؤلف يوسف لهموز:

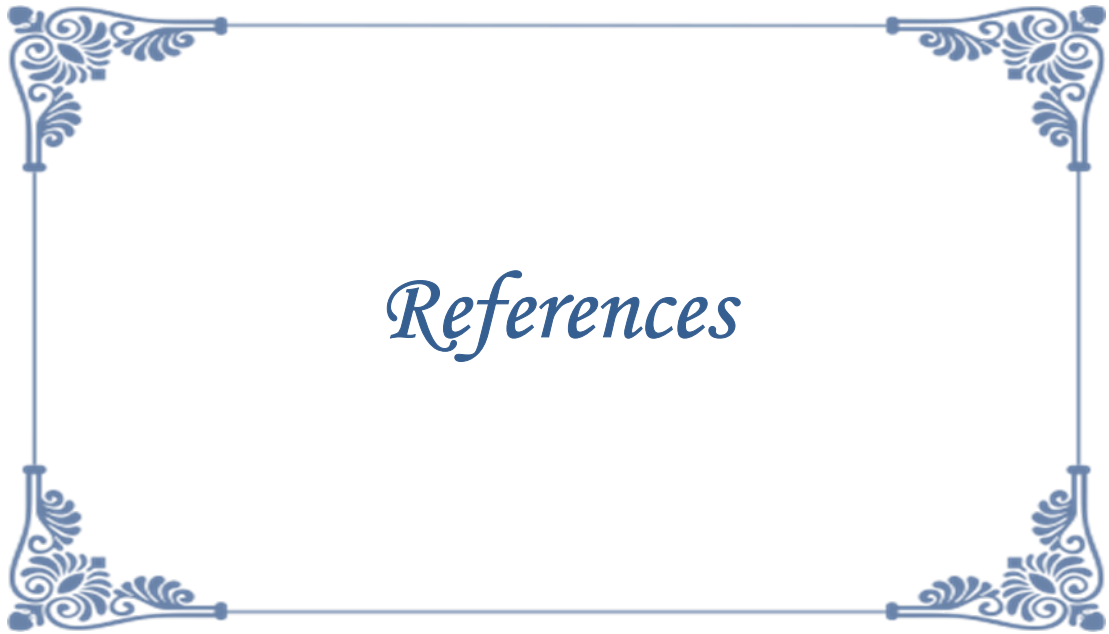
المقرر: البروفيسور ه. العناز

الكلمات المفتاحية: فيروس نقص المناعة البشرية، مضادات الفيروسات القهقرية، الحمض النووي الريبي -HIV، عد 4CD، كوفيد 19.

الأهداف: هو فيروس نقص المناعة البشرية، نابع من عائلة الفيروس الرجعية ومسؤول عن متلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز). (هدفها الرئيسي هو الخلايا الليمفاوية CD4 عن طريق تدميرها ، وبالتالي ضعف كبير للعدوى الانتهازية. كان الهدف من هذه الدراسة هو وصف الخصائص المناعية الفيروسية جموع المرضى الذين يتبعون المستشفى محمد الخامس للتدريب العسكري بالرباط، وتسليط الضوء على الجوانب العلاجية المختلفة للإدارة لهؤلاء المرضى

النتائج: تم تجميع قواعد بيانات الموثق فيروس نقص المناعة البشرية لعام 2019، 95 مريضاً مصاباً بفيروس نقص المناعة البشرية ممن تمت متابعتهم واحدة على الأقل في الجناح لمدة 06 شهراً. ومن بين هؤلاء، 68.4 في المائة من الرجال الذين تبلغ نسبة الجنسين (H/F) إلى 2.1، ويبلغ متوسط أعمارهم 42 سنة (20-65 سنة) و85.3 في المائة تحت الخط الأول من مضادات الفيروسات الرجعية (TNF-FTC-EFV). وكان متوسط معدل 4CD 297 خلية/لتر (1- L/1023) و57.4% من الحالات كان CD4 < 200 الخلايا / L. وكان متوسط السيرة الذاتية 5806/مل (21 و 307000 نسخة / مل) و كان النسخ الفيروسي تحت سيطرة الجسم بنسبة 68.8% (المكتشف غير الفيروسي الحمل). ولوحظ نجاح 53.7% المناعي الفيروسي (I / V) مقابل 11.6% في الفشل المناعي الفيروسي (-I / V) مع 33% كان إما تنافر المناعة الفيروسية (-I / V) أو (-I / V). وأخيراً، كان هناك تقييد على الرعاية الصحية في العالم خلال عام 2020 تزامن مع جائحة "كوفيد-19"، حيث تمكن 8.4% من مرضى فيروس نقص المناعة البشرية من الولوج إلى المستشفى للتتبع حالاتهم.

الخلاصة: سنقول إن إدارة ومتابعة مرضى فيروس نقص المناعة البشرية بيولوجية أساساً من خلال قياس مستويات الحمض النووي الريبي الفيروسي وCD4. بدء العلاج المضاد للفيروسات العكوسة بطريقة دقيقة تضمن النجاح المناعي الفيروسي هذه الفترة من حالات الطوارئ الصحية في مواجهة للتشخيص عن بعد ، ولا سيما خلال وباء كوفيد 19



- [1] « **Huraux JM.** Traité de Virologie: 2006-2007, Paris. »
- [2] « **M. Gottlieb and Al,** “pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men evidence of a new acquired cellular immunodeficiency,” N. Engl. J. Med., 1981. »
- [3] « **R. L. Gottesman,** “Highlights in Public Health,” Morb. Mortal. Weekley Rep. 1961- 1996, vol. 275, no. 11, pp. 80-81-82–83, 1996. »
- [4] « **Barin. F. Retroviridae :** Les virus de l’Immunodéficience Humaine (VIH). In Mammette A. Virologie Médicale collection Azay, édition Presses Universitaires de Lyon 2002 ».
- [5] « **F. Barré-Sinoussi, A. L. Ross, and J. F. Delfraissy,** “Past, present and future: 30 years of HIV research,” Nat. Rev. Microbiol., vol. 11, no. 12, pp. 877–883, 2013. »
- [6] « **A. G. Dagleish, P. C. L. Beverley, P. R. Clapham, D. H. Crawford, M. F. Greaves, and R. A. Weiss,** “The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus,” Nature, vol. 312, no. 5996, pp. 763–767, 1984. »
- [7] « **Global report 2013: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. UNAIDS Web site.** »,
- [8] **Bekker LG, Alleyne G, Baral S, et. al.:** Advancing global health and strengthening the HIV response in the era of the Sustainable Development Goals: the International AIDS Society-Lancet Commission. Lancet 2018; 392: pp. 312-358.
- [9] **Ambrosioni J., Calmy A., Hirschel B.:** HIV treatment for prevention. J Int AIDS Soc 2011; 14: pp. 28.
- [10] « **UNAIDS. Regional fact sheet 2012. Sub-Saharan Africa.** »,
- [11] « **Global HIV/AIDS response: epidemic update and health sector progress towards universal access. Progress report 2011.** »
- [12] **Gray R.H., Kigozi G., Serwadda D., et. al.:** Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. Lancet 2007; 369: pp. 657-666.

- [13] « **HIV/AIDS. Definition of key terms. World Health Organization Web site.** »,
- [14] « **UNAIDS. UNAIDS terminology guidelines (October 2011).** »,
- [15] **Abu-Raddad L.J., Ayodeji Akala F., Semini I.:** Characterizing the HIV/AIDS epidemic in the Middle East and North Africa. Time for strategic action.2010.The International Bank for Reconstruction and Development/The World BankWashington, DC.
- [16] **Middle East and North Africa regional report on AIDS 2011.**
- [17] **Goldman-Cecil Medicine, 362, 2248-2252.e3.**
- [18] « **J. Pepin, The origins of AIDS. 2011** ».
- [19] « **F. Gao et al.,** “Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*,” *Nature*, vol. 397, no. 6718, pp. 436–441, Feb. 1999. »
- [20] « **A. Vallari et al.,** “Four new HIV-1 group N isolates from Cameroon: Prevalence continues to be low.,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 26, no. 1, pp. 109–15, Jan. 2010. »
- [21] « **T. I. de Silva, M. Cotten, and S. L. Rowland-Jones,** “HIV-2: the forgotten AIDS virus,” *Trends in Microbiology*, vol. 16, no. 12. pp. 588–595, Dec-2008. »
- [22] « **S. L. Rowland-Jones and H. C. Whittle,** “Out of Africa: what can we learn from HIV-2 about protective immunity to HIV-1?,” *Nat. Immunol.*, vol. 8, no. 4, pp. 329–31, Apr. 2007. »
- [23] « **R. C. Aloia, H. Tian, and F. C. Jensen,** “Lipid composition and fluidity of the human immunodeficiency virus envelope and host cell plasma membranes,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 90, no. 11, pp. 5181–5185, Jun. 1993 ».
- [24] « **B. P. Roques, N. Morellet, H. de Rocquigny, H. Déméné, W. Schueler, and N. Jullian,** “Structure, biological functions and inhibition of the HIV-1 proteins Vpr and NCp7.,” *Biochimie*, vol. 79, no. 11, pp. 673–80, Nov. 1997. »

- [25] « Hellmund C, Lever AM: Coordination of genomic RNA packaging with viral assembly in HIV-1. *Viruses* 2016; 8: pp. 1-13. »,
- [26] **Bracq L, Xie M, Benichou S, Bouchet J:** Mechanisms for cell-to-cell transmission of HIV-1. *Front Immunol* 2018; 9: pp. 1-14.
- [27] Joseph SB, Swanstrom R: The evolution of HIV-1 entry phenotypes as a guide to changing target cells. *J Leukoc Biol* 2018; 103: pp. 421-431.
- [28] Kou J, **Kuang YQ: Mutations** in chemokine receptors and AIDS. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 161: pp. 113-124.
- [29] **Jiang X, Feyertag F, Meehan C, et. al.:** Characterising the diverse mutational pathways associated with R5-tropic maraviroc resistance: HIV-1 that uses the drug-bound CCR5 coreceptor. *J Virol* 2015; 89: pp. 11457-11472.
- [30] **Bettiker RL, Koren DE, Jacobson JM: Ibalizumab. Curr Opin HIV AIDS 2018; 13: pp. 354-358.**
- [31] **Mamede JI, Cianci GC, Anderson MR, Hope TJ:** Early cytoplasmic uncoating is associated with infectivity of HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: pp. E7169-E7178.
- [32] Dharan A, Bachmann N, Talley S, et. al.: Nuclear pore blockade reveals that HIV-1 completes reverse transcription and uncoating in the nucleus. *Nat Microbiol* 2020; 5: pp. 1088-1095.
- [33] Larsen KP, Mathiharan YK, Kappel K, et. al.: Architecture of an HIV-1 reverse transcriptase initiation complex. *Nature* 2018; 557: pp. 118-122.
- [34] Engelman AN, Cherepanov P: Retroviral intasomes arising. *Curr Opin Struct Biol* 2017; 47: pp. 23-29.
- [35] « Tomasini MD, Johnson DS, Mincer JS, et. al.: Modeling the dynamics and kinetics of HIV-1 Gag during viral assembly. *PLoS ONE* 2018; 13: pp. 1-31. »,
- [36] « Kamada AJ, Bianco AM, Zupin L, et. al.: . *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72: pp. 237-241 ».

- [37] « Mémento Thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique, première. édition p-242. Paris J-M Dariosecq 2005 ».
- [38] « Cohen M.S., Shaw G.M., McMichael A.J., Haynes B.F.: Acute HIV-1 infection. N Engl J Med 2011; 364: pp. 1943-1954 ».
- [39] Rouzioux C., Hubert J.-B., Burgard M., Deveau C., Goujard C., Bary M., et. al.: Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. J Infect Dis 2005; 192: pp. 46-55.
- [40] « Barton K., Winckelmann A., Palmer S.: HIV-1 reservoirs during suppressive **therapy**. Trends Microbiol 2016; 24: pp. 345-355. »,
- [41] « **Calin R., Hamimi C., Lambert-Niclot S., Carcelain G., Bellet J., Assoumou L., et. al.**: Treatment interruption in chronically HIV-infected patients with an ultralow HIV reservoir. AIDS 2016; 30: pp. 761-769. »
- [42] « **Wong J.K., Hezareh M., Günthard H.F., Havlir D.V., Ignacio C.C., Spina C.A., et. al.**: Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. Science 1997; 278: pp. 1291-1295. »
- [43] « **Kearney M.F., Wiegand A., Shao W., Coffin J.M., Mellors J.W., Lederman M., et. al.**: Origin of rebound plasma HIV includes cells with identical proviruses that are transcriptionally active before stopping of antiretroviral therapy. J Virol 2015; 90: pp. 1369-1376. »

- [44] « **Josefsson L., von Stockenstrom S., Faria N.R., Sinclair E., Bacchetti P., Killian M., et. al.**: The HIV-1 reservoir in eight patients on long-term suppressive antiretroviral therapy is stable with few genetic changes over time. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: pp. E4987-E4996. »
- [45] « **Lorenzo-Redondo R., Fryer H.R., Bedford T., Kim E.-Y., Archer J., Pond S.L.K., et. al.**: Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature* 2016; 530: pp. 51-56. »
- [46] « **Grulich A.E., Zablotska I.**: Commentary: probability of HIV transmission through anal intercourse. *Int J Epidemiol* 2010; 39: pp. 1064-1065 ».
- [47] « **Baggaley R.F., White R.G., Boily M.-C.**: HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* 2010; 39: pp. 1048-1063 ».
- [48] « **Warszawski J., Tubiana R., Le Chenadec J., Blanche S., Teglas J.-P., Dollfus C., et. al.**: Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: pp. 289-299. »
- [49] « “Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults,” 1993. »
- [50] « **B. M. Branson**, “The future of HIV testing,” *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 55, no. SUPPL. 2. 15-Dec-2010. »
- [51] « **J. Feinberg**, “Management of newly diagnosed HIV infection.,” *Annals of internal medicine*, vol. 155, no. 7. 04-Oct-2011. »
- [52] « **United States Department of Health and Human Services, United States Department of Health and Human Services (DHHS), and U.S. Department of Health & Human Services**, “What’s New in the Guidelines? | Adult and Adolescent ARV | AIDSinfo,” 2019. [Online]. Available: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-andadolescent-arv/37/whats-new-in-the-guidelines->. [Accessed: 29-Dec-2019]. »

- [53] « **Halperin D.T., Bailey R.C.:** Male circumcision and HIV infection: 10 years and counting. *Lancet* 1999; 354: pp. 1813-1815. »
- [54] « **A. K. Pau, J. M. George, and A.-I. Bcps,** “Antiretroviral Therapy: Current Drugs,” *Infect Dis Clin North Am*, vol. 28, no. 3, pp. 371–402, 2014. »
- [55] « **A. Trickey et al.,** “Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies,” *Lancet HIV*, vol. 4, no. 8, pp. e349–e356, Aug. 2017. »
- [56] « **J. A. Aberg, J. E. Gallant, K. G. Ghanem, P. Emmanuel, B. S. Zingman, and M. A. Horberg,** “Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the infectious diseases society of America,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 58, no. 1, Jan. 2014. »
- [57] « **U.S. Department of Health and Human Services,** “guide for HIV/AIDS clinical care,” 2014. »
- [58] « **“ANTIRETROVIRAL THERAPY - AIDS INItute Clinical Guidelines.”** [Online]. Available: <https://www.hivguidelines.org/antiretroviral-therapy/>. [Accessed: 31-Dec2019]. »
- [59] « **D. R. K. (Author) Paul E. Sax (Author), Calvin J. Cohen (Author),** *HIV Essentials* 2017 8th Edition. 2017. »
- [60] « **Mitsuya H, Broder S.** Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 20 ,30 -dideoxynucleosides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1911-5. »
- [61] **Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. N Engl J Med 2004;350:1023-35.**
- [62] « **Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M et al.** Pancreatic toxic effects associated with coadministration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004;364:65-7 »,

- [63] **Leon A, Mallolas J, Martinez E, De Lazzari E, Pumarola T, Larrousse M et al.** High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *AIDS* 2005;19:1695-7.
- [64] « **Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et. al.:** Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354: pp. 251-260. »,
- [65] « **Maguire M, Gartland M, Moore S, et. al.:** Absence of zidovudine resistance in antiretroviral-naive patients following zidovudine/lamivudine/protease inhibitor combination therapy: virological evaluation of the AVANTI 2 and AVANTI 3 studies. *AIDS* 2000; 14: pp. 1195-1201. »,
- [66] **Kuritzkes DR, Quinn JB, Benoit SL, et. al.:** Drug resistance and virologic response in NUCA 3001, a randomized trial of lamivudine (3TC) versus zidovudine (ZDV) versus ZDV plus 3TC in previously untreated patients. *AIDS* 1996; 10: pp. 975-981.
- [67] « **British HIV Association** guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy. »,
- [68] « **Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et. al.:** Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2016; 316: pp. 191-210. »,
- [69] « Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. United States Department of Health and Human Services. »,
- [70] « **MALLAL SA, JOHN M, MOORE CB et al.** Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*, 2000, 14 : 1309-1316 ».
- [71] « **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: pp. 1417-1426. »,

- [72] **Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et. al.:** No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61: pp. 441-447.
- [73] **Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et. al.:** Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: pp. 20-28.
- [74] « **Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, et. al.:** Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2011; 53: pp. 84-91. »,
- [75] « **Ribaudo HJ, Benson CA, Zheng Y, et. al.:** No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis* 2011; 52: pp. 929-940. »,
- [76] « **Lang S., Mary-Krause M., Cotte L., Gilquin J., Partisani M., Simon A., et. al.:** Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 2010; 24: pp. 1228-1230. »
- [77] « Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22: pp. F17-F24. »,
- [78] **Obel N, Farkas DK, Kronborg G, et. al.:** Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med* 2010; 11: pp. 130-136.
- [79] **Durand M, Sheehy O, Baril JG, et. al.:** Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57: pp. 245-253.
- [80] « **Worm SW, Sabin C, Weber R, et. al.:** Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201: pp. 318-330. »

- [81] « **Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, et. al.:** Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011; 25: pp. 1289-1298. »,
- [82] **Miller V, Ait-Khaled M, Stone C, et. al.:** HIV-1 reverse transcriptase (RT) genotype and susceptibility to RT inhibitors during abacavir monotherapy and combination therapy. *AIDS* 2000; 14: pp. 163-171.
- [83] **Lanier ER, Ait-Khaled M, Scott J, et. al.:** Antiviral efficacy of abacavir in antiretroviral therapy-experienced adults harbouring HIV-1 with specific patterns of resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2004; 9: pp. 37-45.
- [84] **Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et. al.:** Resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. CNA2001 Investigative Group. *J Infect Dis* 2000; 181: pp. 912-920.
- [85] **Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D:** Combination of mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: pp. 1094-1098.
- [86] « **Brun-Vezinet F, Descamps D, Ruffault A, et. al.:** Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. *AIDS* 2003; 17: pp. 1795-1802. »
- [87] **Podany AT, Bares SH, Havens J, et. al.:** Plasma and intracellular pharmacokinetics of tenofovir in patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. *AIDS* 2018; 32: pp. 761-765.
- [88] **Merluzzi VJ, Hargrave KD, Labadia M, Grozinger K, Skoog M, Wu JC et al.** Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science* 1990;250:1411-3.

- [89] « **Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W.** Susceptibility of HIV-2, SIV and SHIV to various antiHIV-1 compounds: implications for treatment and postexposure prophylaxis. *Antivir Ther* 2004;9:57-65 »,
- [90] **von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, Giancarlo GM, Duan SX, Daily JP et al.** Inhibition of human cytochrome P450 isoforms by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Pharmacol* 2001;41:85-91.
- [91] **Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et. al.:** Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292: pp. 191-201.
- [92] **Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et. al.:** Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: pp. 769-781.
- [93] **Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et. al.:** Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014; 161: pp. 1-10.
- [94] « **Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et. al.:** Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002; 16: pp. 299-300. »,
- [95] « **Ford N, Calmy A, Mofenson L:** Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2011; 25: pp. 2301-2304. »,
- [96] **Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et. al.:** Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top HIV Med* 2008; 16: pp. 138-145.
- [97] « **Lecossier D, Shulman NS, Morand-Joubert L, et. al.:** Detection of minority populations of HIV-1 expressing the K103N resistance mutation in patients failing nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: pp. 37-42. »,

- [98] **Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et. al.:** Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008; 300: pp. 530-539.
- [99] « **Calvo R, Lukas JC, Rodriguez M, et. al.:** Pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: pp. 212-214. »
- [100] **Cohen CJ, Molina JM, Casseti I, et. al.:** Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomised trials. *AIDS* 2012; 27: pp. 939-950.
- [101] Palmisano L. Role of integrase inhibitors in the treatment of HIV disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:67-75.
- [102] **Pommier Y, Johnson AA, Marchand C.** Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:236-48.
- [103] **Lee FJ, Amin J, Bloch M, et. al.:** Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination anti-retroviral therapy in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 62: pp. 525-533.
- [104] **Zembower TR, Gerzenshtein L, Coleman K, et. al.:** Severe rhabdomyolysis associated with raltegravir use. *AIDS* 2008; 22: pp. 1382-1384.
- [105] **Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et. al.:** Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: pp. 355-365.
- [106] **Malet I, Delelis O, Valantin MA, et. al.:** Mutations associated with failure of raltegravir treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: pp. 1351-1358.
- [107] **Kheloufi F, Boucherie Q, Blin O, et. al.:** Neuropsychiatric events and dolutegravir in HIV patients: a worldwide issue involving a class effect. *AIDS* 2017; 31: pp. 1775-1777.

- [108] « **Rockstroh JK, Dejesus E, Henry K et al.** A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:483-486. »,
- [109] « **Eron JJ, Clotet B, Durant J, et. al.:** Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013; 207: pp. 740-748. »,
- [110] « **Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et. al.:** Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381: pp. 735-743. »,
- [111] « **Min S, Song I, Borland J, et. al.:** Pharmacokinetics and safety of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: pp. 254-258. »,
- [112] « **Koteff J., Borland J., Chen S., Song I., Peppercorn A., Koshiba T., et. al.:** A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: pp. 990-996. »
- [113] « **Song I, Borland J, Chen S, et. al.:** Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: pp. 1627-1629. »,
- [114] **Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et. al.:** Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369: pp. 1807-1818.
- [115] **AIDSinfo :** Recommendations regarding the use of dolutegravir in adults and adolescents with HIV who are pregnant or of child-bearing potential. *HIV/AIDS News*.

- [116] **Hirsch MS, Gunthard 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: pp. 266-285.
- [117] **Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et. al.:** Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22: pp. 385-393.
- [118] « **Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A:** Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: pp. 417-422. »,
- [119] **Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et. al.:** Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008; 22: pp. F1-F9.
- [120] **Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et. al.:** Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005; 19: pp. 685-694.
- [121] **Collier AC, Tierney C, Downey GF, et. al.:** Randomized study of dual versus single ritonavir-enhanced protease inhibitors for protease inhibitor-experienced patients with HIV. *HIV Clin Trials* 2008; 9: pp. 91-102.
- [122] « **Moore JP, Doms RW.** The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100: 10598-602. »,
- [123] **Perfettini JL, Castedo M, Roumier T, Andreau K, Nardacci R, Piacentini M, Kroemer G.** 2005. Mechanisms of apoptosis induction by the HIV-1 envelope. *Cell death and differentiation* 12 Suppl 1:916-923.
- [124] **Markowitz M, Mohri H, Mehandru S, Shet A, Berry L, Kalyanaraman R, et al.** Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *Lancet* 2005; 365:1031–1038.

- [125] **Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, et. al.:** Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: pp. 1442-145.
- [126] **Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M et al.** Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drugresistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003;348:2186-95.
- [127] « **Kilby JM, Eron JJ.** Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N Engl J Med* 2003;348:2228-38. »,
- [128] **Lodwick R, Porter K, Sabin C, et al** Age- and sex-specific death rates in ART-naïve patients with CD4 count above 350 cells/mm³ compared with the general population. Abstract 141. Presented at the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, February 3-6, 2008.
- [129] « **Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, et. al.:** Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naive individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007; 21: pp. 1717-1721. »,
- [130] **El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et. al.:** CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: pp. 2283-2296.
- [131] « **Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et. al.:** Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: pp. 59-67. »,
- [132] « **Long JL, Engels EA, Moore RD, et. al.:** Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS* 2008; 22: pp. 489-496. »,
- [133] **Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et. al.:** Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148: pp. 728-736.
- [134] « **Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et. al.:** Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: pp. 1723-1735. »

- [135] **Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et. al.:** Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166: pp. 1632-1641.
- [136] **Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et. al.:** Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40: pp. 1559-1585.
- [137] « **Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, et. al.:** Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: pp. 2968-2974. »,
- [138] **von Wyl V, Yerly S, Boni J, et. al.:** Emergence of HIV-1 drug resistance in previously untreated patients initiating combination antiretroviral treatment: a comparison of different regimen types. *Arch Intern Med* 2007; 167: pp. 1782-1790.
- [139] « **Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et. al.:** CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: pp. 183-192. »,
- [140] **Braithwaite RS, Roberts MS, Chang CC, et. al.:** Influence of alternative thresholds for initiating HIV treatment on quality-adjusted life expectancy: a decision model. *Ann Intern Med* 2008; 148: pp. 178-185.
- [141] « **Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, et. al.:** Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts ≥ 350 cells/mm³ does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: pp. 27-35. »,
- [142] « **Palella FJ, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et. al.:** Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4⁺ cell strata. *Ann Intern Med* 2003; 138: pp. 620-626. »,

- [143] « **Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et. al.**: Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count $> 350 \times 10^6 /l$. *AIDS* 2002; 16: pp. 1371-1381. »,
- [144] **Mauskopf J, Kitahata M, Kauf T, et. al.**: HIV antiretroviral treatment: early versus later. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: pp. 562-569.
- [145] « **Sterling TR, Chaisson RE, Keruly J, et. al.**: Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. *J Infect Dis* 2003; 188: pp. 1659-166 »,
- [146] « **Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et. al.**: Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360: pp. 1815-1826. »,
- [147] « **Writing Committee for the CASCADE Collaboration: Timing of HAART initiation** and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med* 2011; 171: pp. 1560-1569. »,
- [148] « **Sterne JA, May M, Costagliola D, et. al.**: Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373: pp. 1352-1363. »
- [149] « **Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts 2006. Paris: Flammarion Médecine-Science; 2006.** ».
- [150] **Eron J, Yeni P, Gathe J, et. al.**: The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: pp. 476-482.
- [151] « **Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et. al.**: Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; 22: pp. 1389-1397. »

- [152] **Molina J.M., Cohen C., Katlama C., et. al.:** Safety and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week results of POWER 3. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: pp. 24-31.
- [153] « **Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et. al.:** Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011; 154: pp. 445-456. »
- [154] **Isaka Y, Miki S, Kawauchi S, Suyama A, Sugimoto H, Adachi A, Miura T, Hayami M, Yoshie O, Fujiwara T, Sato A.** A single amino acid change at Leu-188 in the reverse transcriptase of HIV-2 and SIV renders them sensitive to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Arch Virol* 2001; 146:743-55.
- [155] **Chan PA and Kantor R.** Transmitted drug resistance in non-subtype B HIV-1 infection. *HIV. Ther* 2009; 3:447-465.
- [156] **Bennett DE, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF.** The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *Antivir Ther* 2008; 13(Suppl 2):1-13.
- [157] **Routy JP, Machouf N, Edwardes MD, Brenner BG, Thomas R, Trottier B, Rouleau D, Tremblay CL, Côté P, Baril JG, Remis RS, Sékaly RP, Wainberg MA.** Factors associated with a decrease in the prevalence of drug resistance in newly HIV-1 infected individuals in Montreal. *AIDS* 2004; 18:2305-12.
- [158] **Tang M.W., Shafer R.W.:** HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs* 2012; 72: pp. e1-e25.
- [159] **Boyer P.L., Sarafianos S.G., Arnold E., et. al.:** The M184V mutation reduces the selective excision of zidovudine 5'-monophosphate (AZTMP) by the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2002; 76: pp. 3248-3256.
- [160] **Weber J., Chakraborty B., Weberova J., et. al.:** Diminished replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 isolates harboring the K65R mutation. *J Clin Microbiol* 2005; 43: pp. 1395-1400.

- [161] **Clutter D.S., Jordan M.R., Bertagnolio S., et. al.:** HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol* 2016; 46: pp. 292-307.
- [162] **Ross L., Parkin N., Chappey C., et. al.:** Phenotypic impact of HIV reverse transcriptase M184I/V mutations in combination with single thymidine analog mutations on nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *AIDS* 2004; 18: pp. 1691-1696.
- [163] **Whitcomb J.M., Parkin N.T., Chappey C., et. al.:** Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *J Infect Dis* 2003; 188: pp. 992-1000.
- [164] **Lazzarin A., Campbell T., Clotet B., et. al.:** Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: pp. 39-48.
- [165] **Madruga J.V., Cahn P., Grinsztejn B., et. al.:** Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: pp. 29-38.
- [166] **Porter D.P., Toma J., Tan Y., et. al.:** Clinical outcomes of virologically-suppressed patients with pre-existing HIV-1 drug resistance mutations switching to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in the SPIRIT Study. *HIV Clin Trials* 2016; 17: pp. 29-37.
- [167] **Stockdale A.J., Saunders M.J., Boyd M.A., et. al.:** Effectiveness of protease inhibitor/nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor-based second-line antiretroviral therapy for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018; 66: pp. 1846-1857.

- [168] **Lathouwers E., De Meyer S., Dierynck I., et. al.:** Virological characterization of patients failing darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir treatment in the ARTEMIS study: 96-week analysis. *Antivir Ther* 2011; 16: pp. 99-108.
- [169] **Bangsborg D.R., Acosta E.P., Gupta R., et. al.:** Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006; 20: pp. 223-231.
- [170] **Katlama C., Esposito R., Gatell J.M., et. al.:** Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 2007; 21: pp. 395-402.
- [171] **Haubrich R., Berger D., Chiliade P., et. al.:** Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS* 2007; 21: pp. F11-F18.
- [172] « **Fransen S., Gupta S., Frantzell A., et. al.:** Substitutions at amino acid positions 143, 148, and 155 of HIV-1 integrase define distinct genetic barriers to raltegravir resistance in vivo. *J Virol* 2012; 86: pp. 7249-7255. »,
- [173] **Castagna A., Maggiolo F., Penco G., et. al.:** Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis* 2014; 210: pp. 354-362.
- [174] **Hocqueloux L., Raffi F., Prazuck T., et. al.:** Dolutegravir monotherapy versus dolutegravir/abacavir/lamivudine for virologically suppressed people living with chronic HIV infection: the randomized non-inferiority MONCAY trial. *Clin Infect Dis* 2019;
- [175] **Wijting I., Rokx C., Boucher C., et. al.:** Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017; 4: pp. e547-e554.

- [176] « **Brenner B.G., Thomas R., Blanco J.L., et. al.:** Development of a G118R mutation in HIV-1 integrase following a switch to dolutegravir monotherapy leading to cross-resistance to integrase inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: pp. 1948-1953. »,
- [177] **Pham H.T., Labrie L., Wijting I.E.A., et. al.:** The S230R integrase substitution associated with virus load rebound during dolutegravir monotherapy confers low-level resistance to integrase strand-transfer inhibitors. *J Infect Dis* 2018; 218: pp. 698-706.
- [178] **Cahn P., Pozniak A.L., Mingrone H., et. al.:** Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013; 382: pp. 700-708.
- [179] « **Tsiang M., Jones G.S., Goldsmith J., et. al.:** Antiviral activity of Bictegravir (GS-9883), a novel potent HIV-1 integrase strand transfer inhibitor with an improved resistance profile. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: pp. 7086-7097. »,
- [180] « **Bracciale L., Fanti I., Di Giambenedetto S., et. al.:** Predictors of successful genotype-guided antiretroviral therapy in treatment-experienced individual over calendar years: a cohort study. *J Clin virol* 2009; 46: pp. 290-294. »,
- [181] « **Descamps D., Delaugerre C., Masquelier B., et. al.:** Repeated HIV-1 resistance genotyping external quality assessments improve virology laboratory performance. *J Med Virol* 2006; 78: pp. 153-160. »,
- [182] « **Metzner K.J., Rauch P., Walter H., et. al.:** Detection of minor populations of drug-resistant HIV-1 in acute seroconverters. *AIDS* 2005; 19: pp. 1819-1825. »,
- [183] « **Snoeck J., Kantor R., Shafer R.W., et. al.:** Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus are subtype dependent. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: pp. 694-701. »,

- [184] « **Liu T.F., Shafer R.W.:** Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. *Clin Infect Dis* 2006; 42: pp. 1608-1618. »,
- [185] « **Sension M., Cahn P., Domingo P., et. al.:** Subgroup analysis of virological response rates with once- and twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients without darunavir resistance-associated mutations in the ODIN trial. *HIV Med* 2013; 14: pp. 437-444. »,
- [186] **Boyd M.A., Moore C.L., Molina J.M., et. al.:** Baseline HIV-1 resistance, virological outcomes, and emergent resistance in the SECOND-LINE trial: an exploratory analysis. *Lancet HIV* 2015; 2: pp. e42-e51.
- [187] « **Paton N.I., Kityo C., Thompson J., et. al.:** Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance and outcomes from second-line antiretroviral therapy in the public health approach: an observational analysis within the randomised, open-label, EARNEST trial. *Lancet HIV* 2017; 4: pp. e341-e348. »,
- [188] « **Paton N.I., Kityo C., Hoppe A., et. al.:** Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 2014; 371: pp. 234-247. »,
- [189] « **Kuritzkes D.R., Shugarts D., Bakhtiari M., et. al.:** Emergence of dual resistance to zidovudine and lamivudine in HIV-1-infected patients treated with zidovudine plus lamivudine as initial therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: pp. 26-34. »,
- [190] « **Averbuch D., Schapiro J.M., Lanier E.R., et. al.:** Diminished selection for thymidine-analog mutations associated with the presence of M184V in Ethiopian children infected with HIV subtype C receiving lamivudine-containing therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: pp. 1049-1056. »,
- [191] **Parikh U.M., Zelina S., Sluis-Cremer N., et. al.:** Molecular mechanisms of bidirectional antagonism between K65R and thymidine analog mutations in HIV-1 reverse transcriptase. *AIDS* 2007; 21: pp. 1405-1414.

- [192] « **Roussillon C., Hénard S., Hardel L., Rosenthal E., Aouba A., Bonnet F., et al.:** Causes de décès des patients infectés par le VIH en France en 2010. Étude ANRS EN20 Mortalité 2010. Bull Epidemiol Hebd 2012 »;
- [193] « **Worm S.W., Sabin C., Weber R., Reiss P., El-Sadr W., Dabis F., et al.:** Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. J Infect Dis 2010; 201: pp. 318-330. »
- [194] « **Monforte A., d'Arminio , Reiss P., Ryom L., El-Sadr W., Dabis F., et al.:** Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio- or cerebrovascular disease events. AIDS 2013; 27: pp. 407-415. »
- [195] « **SAVES M, RAFFI F, CAPEAU J et al.** and the Antiproteases Cohorte (APROCO) Study Group. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis, 2002, 34 : 1396-1405. »
- [196] « **THIÉBAUT R, DAUCOURT V, MERCIÉ P et al.** Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection : Aquitaine cohort, France, 1999 en Aquitaine. Clin Infect Dis, 2000, 31 : 1482-1487 ».
- [197] « **LEVAN P, NGUYEN TH, LALLEMAND F et al.** Correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. AIDS, 2002, 16 :1985-1987. »
- [198] « **Bonnet F, Lewden C, May T et al.** Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Cancer, 2004, 101 : 317-324. »
- [199] « **Prise en charge médicales des personnes vivant avec le VIH**, recommandations du groupe d'experts, cancers (août 2017), sous la direction du Pr. Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS ».

- [200] « **Lanoy E., Spano J.-P., Bonnet F., Guiguet M., Boué F., Cadranel J., et. al.:** The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer* 2011; 129: pp. 467-475. »
- [201] « **Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M.:** Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: pp. 59-67. »
- [202] « **Akanmu A.S.:** AIDS-associated malignancies. *Afr J Med Med Sci* 2006; 35: pp. 57-70. »
- [203] « **Mocroft A., Kirk O., Gatell J., Reiss P., Gargalianos P., Zilmer K., et. al.:** Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007; 21: pp. 1119-1127. »
- [204] « **German P., Liu H.C., Szwarcberg J., Hepner M., Andrews J., Kearney B.P., et. al.:** Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61: pp. 32-40. »
- [205] « **SALMON-CERON D, LEWDEN C, MORLAT P et al.** Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients : role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*, 2005, 42 : 799-805. »
- [206] « **DE LEDINGHEN V, DOUVIN C, KETTANEH A et al.** Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 41 : 175-179 ».
- [207] « **COOPER CL, PARBHAKAR MA, ANGEL JB.** Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in individuals coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 2002, 34 : 1259-1263 ».
- [208] « **Amorosa V., Tebas P.:** Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42: pp. 108-114. »

- [209] « **4. BRUERA D, LUNA N, DAVID DO et al.** Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, 17: 1917-1923 ».
- [210] « **Bhaskaran K., Mussini C., Antinori A., Walker A.S., Dorrucchi M., Sabin C., et. al.:** Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 2008; 63: pp. 213-221. ».
- [211] « **Ouedraogo SM, Zoungrana J, Sondo A, Kyelem CG, Koussé S, Hema A, Kaboré FN, SoréI, Bado G, Sawadogo AB. 2015.** Dissociation immunologique chez les patients infectés par le VIH-1 sous traitement antirétroviral à l'hôpital du jour de Bobo-Dioulasso de 2008-2012. Burkina Faso. *Mali Medical*, 4: 58-64. <http://www.rafmi.org/index.php/rafmi/article/view/90> ».
- [212] « **Okome NMML, Okome ER, Obiang NGP, Okome NF.** 2007. Bilan clinico-biologique des patients infectés par le VIH à la fondation JEANNE EBORI de Libreville (2002-2005). *Med. Trop.*, 67: 357-362. <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/367207/> Réf. 367207. ».
- [213] « **Prabhakar B, Asima B, Pavithra HB, Chandrashekhara P, Sures HS. 2001.** Immunologic failure despite virological F. KONE et al. / *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 13(3): 1343-1353, 2019 1353 suppression in HIV séropositive individual on antiretroviral therapy. *Indian J. Sextransm. Dis.*, 32(2): 94-98. DOI: 10.4103/2589-0557.85412 ».
- [214] « **Dicko K.** 2008. Résultats du suivi de patients sous traitement ARV en 2016 au service des maladies infectieuses du CHU du Point G. Thèse de médecine, Bamako, Mali, 92p. <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2009/med/pdf/09M15.pdf> ».

- [215] « Bangoura N, Diouara AAM, Cisse M, Ndiaye HD, Mboup S, Ayouba A, Kane CT. 2015. Quantification de la Charge Virale et tests de résistance du VIH-1 aux ARV à partir d'échantillons DBS (Dried Blood Spots) chez des patients Guinéens sous traitement antirétroviral. *Afr. J. Lab. Med.*, 4(1):1-7. DOI : <http://dx.doi.org/10.4102/ajlm.v4i1.168> ».
- [216] « **F. KONE et al.** / *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 13(3): 1343-1353, 2019 ».
- [217] « **R. Agher et al.** / *Médecine et maladies infectieuses* 35 (2005) 407–410 ».
- [218] « **Sitana AM. 2011.** Suivi des patients sous traitements antirétroviraux dans le service de SMIT à l'hôpital General Peltier de Djibouti. Thèse de Médecine, Djibouti, 103p. <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2011/med/pdf/11M185.pdf>. »
- [219] « **Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Costagliola D, Weiss L. 2000. Réponse immuno-virologique et évolution clinique sous HAART.** *Annals of Interna Médecine*, 133 : 401-410. http://publications.crips.asso.fr/transcriptase/89_1273.htm. »
- [220] « **Dokekias EA, Galiba AFO, Bokilo DLA, Ntsimba P, Nsitou MB, Malanda F, Boukatou BG. 2008.** Evaluation du traitement antirétroviral chez les adultes infectés par le VIH, suivis dans le service d'hématologie du CHU de Brazzaville-Congo. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 101 (2) : 109-112. <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/380311/ Réf. 380311> ».
- [221] **Rahib D, Delagreverie H, Gabassi A, Touré T, Le Thi T, Vassel E, et al.** Profil des utilisateurs du premier kit de dépistage par autoprélèvement du programme MémoDépistages proposé aux HSH multipartenaires en France en 2018. *Bull Epidémiol Hebd.* 2019;(31-32):642-7
- [222] **COVID-19** -Téléconsultation et télésoin. Saint Denis La Plaine: HAS; 2020. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020->

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.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير 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 مرضائي 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 بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة: 2021
أطروحة رقم: 411
**الخصائص المناعية الفيروسية والعلاجية للعدوى بفيروس
نقص المناعة البشرية-1 في مجموعة من المرضى في
المستشفى محمد الخامس للتدريب العسكري**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021/

**من طرفه
السيد يوسف لهموز**

المزاداد في 17 يوليوز 1997 بخنيفرة

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: فيروس نقص المناعة البشرية, مضادات الفيروسات القهقرية, الحمض النووي الريبي -

HIV, عد CD4, كوفيد 19

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد هادف رشيد أستاذ في علم الأحياء الطبي
مشرف	السيد هشام العزاز أستاذ في علم الفيروسات
عضو	السيد عبد الحكيم أوري أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة حفيضة الناوي أستاذة في الفطريات الطفيليات
عضو	السيدة القباح حكيمة أستاذة في علم الأحياء الدقيقة