



## Article Original

## Échec Thérapeutique, Résistance Acquise du VIH et Souches Virales chez les Adultes sous Traitement Antirétroviral de Deuxième Ligne au Cameroun: Étude sur 18 ans (1999-2017) de Monitoring à l'Hôpital Central de Yaoundé

*Profile of HIV drug resistance and viral strains among Cameroonian patients receiving a second-line ART: an 18 year study.*

Lutresse Thome<sup>1</sup>, Serge C. Billong<sup>1,2,3</sup>, Calixte Ida Penda<sup>4,5</sup>, Joseph Fokam<sup>1,3,6</sup>, Désiré Akaba<sup>1</sup>, Anne C. Zoung-Kanyi Bissek<sup>1,3,7</sup>, Edith Bilounga<sup>1</sup>, Ornella Kouanfack<sup>1</sup>, Zéphérin Tsomo<sup>8</sup>, Charles Kouanfack<sup>8,9</sup>, Alexis Ndjolo<sup>1,6</sup>, Magloire Biwole Sida<sup>1</sup>

## RÉSUMÉ

1. Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I, (FMSB/UYI) Yaoundé;
2. Groupe Technique Central, Comité National de Lutte contre le SIDA, Yaoundé, Cameroun ;
3. Groupe de Travail National pour la prévention et la surveillance de la pharmaco-résistance du VIH, Ministère de la Santé Publique (MSP), Yaoundé, Cameroun;
4. Hôpital Général de Douala, Cameroun;
5. Faculté de Médecine et des sciences pharmaceutiques (FMSP), Université de Douala, Douala, Cameroun ;
6. Centre International de Référence Chantal Biya pour la recherche sur la prévention et la prise en charge du VIH/SIDA, Yaoundé, Cameroun ;
7. Hôpital de Jour, Hôpital Central de Yaoundé, Yaoundé, Cameroun ;
8. Division de la Recherche Opérationnelle en Santé, MSP, Yaoundé, Cameroun;
9. FMSP, Université de Dschang, Dschang, Cameroun.

**Auteur Correspondant :** Dr Serge Clotaire Billong  
Tél. 677 12 11 64, Email : [sergebillong@yahoo.fr](mailto:sergebillong@yahoo.fr),  
BP. 15723 Yaoundé, Cameroun.

**Introduction.** Au Cameroun 4,18% des PvVIH sont sous deuxième ligne de traitement antirétroviral (TARV). Face aux options thérapeutiques très limitées en deuxième ligne, il est important d'identifier la typologie des patients à risque d'échec thérapeutique et déterminer le profil de la résistance acquise et des souches VIH. **Méthodologie.** Nous avons mené une étude rétrospective et analytique à l'Hôpital Central de Yaoundé chez des patients sous seconde ligne de TARV suivis entre 1999 à 2017. Les critères d'échec thérapeutique et de résistance ont été définis selon les recommandations de l'OMS. **Résultats.** Parmi 8784 patients sous TARV, 869 (9,89%) étaient sous deuxième ligne parmi lesquels 762 éligibles pour l'étude. Pour 644 (84,5%) échecs thérapeutiques enregistrés, l'échec clinique était de 24,06%, l'échec immunologique de 62,57% et l'échec virologique de 99,84%. Le délai moyen de l'initiation à l'admission en seconde ligne de TARV était de 55 mois. Le taux de résistance acquise était supérieur à 95% aux inhibiteurs non-nucléotidiques de transcriptase inverse, de 93,68% à la lamivudine et emtricitabine, et inférieur à 50% aux inhibiteurs de protéase. Environ 84,5% des virus étaient VIH-1 groupe M, 10,4% VIH-1 groupe O et 0,7% VIH-2. Les facteurs associés à l'échec thérapeutique étaient les suivants : âge, sexe féminin, analphabétisme, stade clinique avancé à l'initiation, non-observance du traitement. **Conclusion.** Le délai de passage en seconde ligne de TARV est rapide, avec un taux élevé de résistance. Les échecs cliniques et immunologiques présentent une faible sensibilité pour détecter l'échec virologique. Les VIH-1 groupes M et O sont les plus fréquents.

**Mots clés :** VIH, échec thérapeutique, Yaoundé.

## ABSTRACT

**Introduction.** In Cameroon, 4.18% patients are receiving a second-line antiretroviral therapy (ART). With limited second-line therapeutic options, it would be convenient to identify the profile of patients failing ART and determine the profile of HIV drug resistance (HIVDR) and viral strains among patients. **Methods.** A retrospective and analytical study was conducted at the Yaounde Central Hospital among patients on second-line ART from 1999 to 2017. Criteria for ART failure and HIVDR were interpreted following WHO recommendations. **Results.** Out of 8784 patients on ART, 869 (9.89%) were receiving a second-line ART of whom 762 were eligible for the study. Regarding ART among the 644 (84.5%) cases recorded, clinical failure was 24.06%, immunological failure 62.57% and virological failure 99.84%, enabling an adequate switch to second line. Mean duration between ART initiation and switch to second-line was 55 months. Rate of acquired HIVDR was >95% to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, 93.68% to lamivudine and emtricitabine, and <50% to protease inhibitors. 84.5% of viruses were HIV-1 group M, followed by HIV-1 groupe O (10.4%) and HIV-2 (0,7%). Factors associated with therapeutic failure were essentially: age, female, analphabetic, advanced clinical stage at ART initiation, non-compliance. **Conclusion.** Switch to second-line ART occurs early, with high rates of HIVDR at failure. Clinical and immunological failures are poor predictive markers of virological failure. HIV-1 groups M and O are the most prevailing strains.

**Keywords:** HIV, antiretroviral therapy, treatment failure, second-line treatment, Yaoundé.

## INTRODUCTION

L'ONUSIDA estimait à 36.7 millions le nombre de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (PvVIH) dans le monde dont 1.8 million de nouvelles infections survenues en 2016 [1]. L'accès croissant des PvVIH au traitement antirétroviral (TARV) au cours de la dernière décennie a permis une réduction substantielle de la morbi-mortalité des patients [2] et une augmentation de l'espérance de vie des PvVIH [3,4]. En juillet 2014 à la 20<sup>ème</sup> conférence de lutte contre le VIH et SIDA, les gouvernements se sont engagés à atteindre les objectifs 90-90-90 [5]. Selon ces objectifs, à l'horizon 2020, 90% des personnes infectées connaîtront leurs statuts, 90% des personnes infectées seront sous TARV et 90% des personnes sous TARV auront une suppression virale. A l'échelle mondiale, il s'agissait donc d'intensifier l'accès au TARV en vue de diminuer de 35% les décès liés au sida. En juin 2017 on estimait à près de 21 millions le nombre de personnes ayant accès au **TARV soit une couverture de plus 50% à l'échelle mondiale**. Bien que le pourcentage de couverture du TARV ait augmenté, la couverture régionale est loin d'être homogène. En 2015 la couverture du TARV était de 24% en Afrique de l'ouest et du centre, et de 47% en Afrique orientale et australe [4-9]. Au Cameroun, la prévalence du VIH est passée de 4.3% en 2011 à 3,4% en 2017 dans la population âgée de 15 à 49 ans [5]. Sur environ 560000 PvVIH estimés au Cameroun, près de 50% étaient sous TARV en 2018 [6]. Les protocoles de première ligne thérapeutique sont constitués d'un inhibiteur non-nucléosidique et deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, alors que les protocoles de seconde ligne sont constitués d'un inhibiteur de la protéase boosté par le ritonavir et de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [9]. Au Cameroun la résistance prétraitement du VIH est estimé à 8% et la résistance acquise se situe entre 50-90% chez les patients Camerounais en échec virologique [5-6]. Avec le passage à échelle de la couverture en TARV, l'émergence de la résistance du VIH au TARV est davantage préoccupante chez les patients en première ligne, qui nécessiteront en effet un passage sous TARV de seconde ligne. Dans les pays à ressources limitées, on estime de 1 à 5% le nombre de patients sous seconde ligne de traitement [7]. Mohammed *et al*, ont retrouvé en Ethiopie un taux de 4.1% PvVIH en deuxième ligne de TARV [8]. Au Cameroun, d'après les données programmatiques du Comité National de Lutte contre le Sida (CNLS) en 2017, 4.18 % de PvVIH était sous seconde ligne de TARV [9] malgré le fait que tous les patients nécessitant un passage en deuxième ligne ne sont probablement pas tous identifiés et enrôlés sous deuxième ligne thérapeutique, ce taux reste en dessous du seuil minimal de 5% pour les pays à longue expérience thérapeutique tel que requis par l'OMS [9]. Ainsi, selon les nouvelles directives de suivi par la charge virale, les cas d'échec virologique seront de plus en plus détectés et mis en seconde ligne, nécessitant de ce fait des évidences pour une prise en charge optimale de cette catégorie de patients dans les pays à ressources limitées comme le Cameroun [7-9]. Dans l'optique de

contribuer à la prévention de l'échec thérapeutique, la présente étude avait pour objectif d'évaluer le taux de réponse clinique, immunologique, virologique et les facteurs associés, ainsi que le profil de la résistance génotypique et la diversité génétique du VIH chez les patients sous TARV de seconde ligne dans le contexte Camerounais.

## MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective et analytique au service Hôpital de Jour de l'Hôpital Central de Yaoundé du 1er octobre 2017 au 30 avril 2018 sur les PvVIH mises sous seconde ligne de TARV pendant la période allant de janvier 1999 à décembre 2017.

L'échantillonnage était consécutif et exhaustif. Les données étaient recueillies des dossiers de tous les PvVIH sous TARV de seconde ligne. Les caractéristiques socio-démographiques (sexe, l'âge, le statut matrimonial), l'historique thérapeutique (année d'initiation au TARV de première ligne, observance au TARV, protocole thérapeutique, le stade clinique, raisons de passage en seconde ligne) et les paramètres biologiques (évolution du taux de CD4 et de la charge virale, et le profil des mutations génotypiques de résistance du VIH aux antirétroviraux) ont été recueillis. Seuls les dossiers des patients sous seconde ligne de TARV disposant les données répondant aux critères de l'étude ont été inclus dans la base de données pour analyse.

Les données collectées ont été interprétées selon les critères de jugement suivants pour chaque variable. L'échec clinique a été défini comme un stade clinique OMS III ou IV, l'échec immunologique a été défini comme un taux de CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup>, l'échec virologique a été défini comme une charge virale > 1000 copies/ml, et la résistance du VIH a été définie comme la présence d'au moins une mutation majeure associée à la résistance aux ARV de première ou de seconde lignes. Après apurement de la base des données, celles-ci ont été analysées à l'aide du logiciel Epi-info version 3.5.4.

### Considérations éthiques et administratives

Le protocole de recherche a reçu une autorisation administrative de la Direction de l'Hôpital Central de Yaoundé, référence N°HCY/DIR/2017, et une clairance éthique du Comité institutionnel d'éthique de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé I, référence N°FMSB/UYI/2017/2018. Les dispositions classiques nécessaires pour garantir la confidentialité des informations recueillies dans les dossiers ont été prises. Seuls les numéros de dossiers des patients étaient enregistrés et l'accès aux données a été sécurisé par un mot de passe crypté.

## RÉSULTATS

Un total de 8784 PvVIH sous TAR étaient suivis à l'Hôpital Central de Yaoundé et 869 (9,89%) étaient en seconde ligne de TARV. Parmi ces derniers, 762 patients ont été inclus dans l'étude dont 84,5 % (644/869) ont bénéficié du changement en seconde ligne thérapeutique suite à un échec thérapeutique contre 15,5% sous ce

protocole thérapeutique suite à d'autres indications cliniques (intolérance aux molécules de première ligne, aménorrhée gravidique) et considérations virologiques (souches virales naturellement résistantes aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse). Plus de la moitié des patients en échec thérapeutique (61%, 465/762) avaient découvert leur statut lors d'une suspicion clinique avant la mise sous TARV de première ligne. Les participants de sexe féminin représentaient 67,7% (sexe ratio F/H de 2/1) ; la tranche d'âge de 20 - 39 ans représentait plus de la moitié de l'effectif soit 59,8% (456/762) et 20,2% (121/762) des participants étaient analphabètes. Selon l'origine des patients dans les 10 régions du pays, le Centre et l'Ouest représentaient respectivement de 42,3% et de 29,1%.

Les protocoles de première ligne de TARV utilisés selon les directives nationales étaient les suivants : D4T (stavudine) + 3TC (lamivudine) + NVP (nevirapine), AZT (zidovudine) + 3TC + NVP, AZT + 3TC + EFV (efavirenz), D4T+3TC+EFV, TDF (tenofovir) + 3TC + EFV, TDF+3TC+NVP, ABC (abacavir) + DDI (didanosine) + EFV, DDI+3TC+NVP. Le protocole de première ligne le plus représenté de 1999 à 2010 était la triomune (D4T+3TC+NVP) et 31,2% (200/644) des patients en échec thérapeutique avaient été initiés sous ce protocole. De 2011 à 2017, les patients en échec avaient majoritairement été initiés sous AZT+3TC+NVP : 27,6% (178/644). le délai entre la mise sous TARV de première ligne et la survenue de l'échec variait de 1 an (44/644) à 14 ans (1/644) avec une médiane de 4 ans (48 mois).

Plus de la moitié des patients en échec thérapeutique (52,01%, 335/644) ne recevait pas de prophylaxie au cotrimoxazole contre les infections opportunistes. Pour 87% (560/644) des patients en échec thérapeutique, une discontinuité du retrait des ARV a été observée et 64,4% (145/225) n'étaient pas observant lors de leur prise de traitement de première ligne.

**Profil clinique.** A l'initiation du TARV de première ligne, 83,1% (535/644) des patients en échec thérapeutique présentaient un stade clinique avancé selon l'OMS. Les principaux signes et symptômes étaient le zona (26,25%), le prurigo (17,32%), la diarrhée chronique (16,40%) et la perte pondérale (8,79%). La tuberculose

(TB) pulmonaire était présente chez 10,24% patients à l'initiation thérapeutique. En dehors de la tuberculose (TB), l'autre comorbidité rencontrée chez les patients en échec thérapeutique était la coinfection au virus de l'hépatite B (1,2%). Au moment de l'échec thérapeutique, 69% (445/644) et 17,8% (115/644) des patients étaient respectivement au stade clinique OMS III et IV, et l'échec clinique représentait 24,06 % des patients réellement en échec thérapeutique (sur la base de la virémie plasmatique). Au moment de l'échec thérapeutique, les principales maladies opportunistes observées étaient la tuberculose pulmonaire (32,14%) et la maladie de kaposi (10,25%).

**Profil immunologique.** La moyenne des CD4 à l'initiation au traitement de première ligne était de 142 cellules/mm<sup>3</sup> et 74,3% (479/644) patients avaient un taux de CD4 <200 cellules/mm<sup>3</sup>. Au moment du diagnostic de l'échec, le taux moyen de CD4 était de 147 cellules/mm<sup>3</sup>, avec 62,57% en échec immunologique reflétant un réel échec thérapeutique (sur la base de la virémie plasmatique).

**Profil virologique.** Parmi les 644 patients en échec thérapeutique de première ligne, 99,84% étaient en échec virologique (charge virale >1000 copies/ml), gage d'un passage en seconde ligne. Le délai moyen entre l'initiation au TARV à la survenue de l'échec thérapeutique était de 55 mois sous première ligne.

Pres d'un tiers de patients (33,1%, 213/644) en seconde ligne ont été initiés au TAR au cours des années 2006 et 2007 dont le premier échec thérapeutique a été enregistré au cours de l'année 2004. Le taux le plus important d'échec thérapeutique a été observé au cours de l'année 2011.

Sous seconde ligne, le régime thérapeutique le plus prescrit était TDF+3TC+LPV/r (lopinavir boosté par le ritonavir) à un taux de 47,8%. Chez ces patients en seconde ligne, 93% (709/762) avaient réalisé l'examen de charge virale plasmatique et avait une charge virale indétectable après six mois de traitement. Concernant l'efficacité des différents protocoles de seconde ligne, la charge virale indétectable a été observé pour le protocole AZT+3TC+ATV/r (atazanavir/r boosté par le ritonavir) à six mois de traitement (66,7%, 10/15).

### Taux de résistance acquise et souches virales

174 patients (27%), en échec thérapeutique avaient fait un test de résistance. Selon les classes pharmacologiques, le taux de résistance du VIH aux inhibiteurs non-nucléosidiques de transcriptase inverse était de: 95,98% à l'efavirenz (EFV) 97,13% à la nevirapine (NVP) et 98,85% à la rilpivirine (RPV) ; la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse était très élevée pour lamivudine (3TC) et emtricitabine (FTC) : 93,68% ; une faible proportion de patients en échec de seconde ligne présentait une résistance aux inhibiteurs de protéase (<50%).

Selon les souches virales isolées chez ces patients, les souches majoritaires de VIH-1 du groupe M étaient d'environ 84,5%, suivies des souches de VIH-1 du groupe O (10,4%), souches de VIH-2 (0,7%) et autres souches virales atypiques.

Facteurs associés à l'échec thérapeutique

Selon le sexe, l'échec thérapeutique était significativement très élevé chez les femmes (68%), les femmes avaient environ 5 fois plus de risque d'être en échec thérapeutique que les hommes (32%) ; p=0,002 (tableau I).

**Tableau I : Association entre le sexe et l'échec thérapeutique**

Sexe	Patients sans échec	%	Patients en échec	%	OR(IC95%)	Valeur-p
Homme	39	(33,0)	208	(32,0)	1,03(0,38-1,38)	0,872
Femme	79	(67,0)	436	(68,0)	5,55(1,39-6,38)	0,002

La non-observance était significativement associée à l'échec thérapeutique (86,6% contre 73,0% en cas de bonne observance ;  $p < 0,0001$ ), traduisant un risque accru d'échec en cas de mauvaise observance (Tableau II).

**Tableau II : Association entre l'observance au traitement et l'échec thérapeutique**

Observance au TAR	Patients sans échec	%	Patients en échec	%	OR(IC95%)	Valeur-p
Non	87	(13,4)	560	(86,6)	0,42	< 0,001
Oui	31	(27,0)	84	(73,0)	(0,26-0,67)	

La non-prise de la prophylaxie contre les infections opportunistes était associée avec deux fois plus de risque d'échec thérapeutique (0,0004), comme indiqué au tableau III.

**Tableau III : Association entre la prophylaxie au cotrimoxazole et échec thérapeutique**

Prophylaxie au cotrimoxazole	Patients sans échec	Patients en échec	OR (IC95%)	Valeur -p
Non	82	335	2,10	0,0004
Oui	36	309	(1,31-2,71)	

En fonction du taux de CD4, les patients ayant un taux de CD4  $< 100$  cellules/mm<sup>3</sup> paraissaient avec un risque d'échec thérapeutique plus élevé au rapport à ceux ayant des taux  $> 100$  cellules/mm<sup>3</sup> (tableau IV).

**Tableau IV : Association entre le taux de CD4 à l'initiation au TARV de première ligne et échec thérapeutique**

Taux de CD4	Patients en échec	%	Patients sans échec	%	OR(IC95%)	Valeur-p
0-49	146	(22,7)	11	(9,3)	13(0,25-15,23)	0,002
50-99	121	(18,8)	9	(7,6)	1,01(0,6-1,98)	0,97
100-199	241	(37,4)	38	(32,2)	0,47(0,22-1,52)	0,03
200	136	(21,1)	60	(50,8)	0,17(0,9-2,1)	0,004

## DISCUSSION

En contexte Camerounais, une évaluation du profil des patients sous seconde ligne de TARV dans un centre de référence permet de générer des évidences applicables sur l'étendue du territoire national et de simuler l'adéquation avec les protocoles ultérieurs de seconde et/ou de troisième ligne pour ce pays de l'Afrique sub-Saharienne. Au 31 décembre 2017 le pourcentage de patients sous TARV de seconde ligne à l'HCY était 9,89% (869/8784), un taux similaire à celui du Centre universitaire d'Abuja au Nigéria (10%) [10] par contre ce taux est d'environ deux fois supérieur à la moyenne nationale au Cameroun [9]. Tout comme le Centre universitaire d'Abuja, l'HCY est un centre de référence au Cameroun. Ce taux élevé d'échec thérapeutique observé à l'HCY pourrait s'expliquer au fait que plusieurs unités de prise en charge du VIH (UPEC) des formations sanitaires de la région du centre leur réfèrent les cas d'échec thérapeutique pour une meilleure prise en charge. De plus, l'accès au plateau technique plus élevé et aux médecins plus expérimentés permettraient un diagnostic plus précoce de l'échec thérapeutique et une prise en charge plus appropriée. Ceci permet toutefois d'être alerté sur une probable prévalence d'échec thérapeutique plus grande à l'échelle nationale que celle enregistrée par les données programmatiques. En effet cette formation sanitaire de référence concentre près d'un quart (25%) des PVVIH sous TARV au Cameroun. Le sexe féminin représentait 68% (436/644) de la population étudiée soit un sexe ratio F/H de 2/1. Ce

ratio est comparable à celui de la population totale de PvVIH au Cameroun qui est de 190/100[9]. Une association significative a été observée entre le sexe et l'échec thérapeutique ( $p=0,002$ ), les patients de sexe féminin étaient 5,5 fois plus à risque de faire un échec thérapeutique. Cette prédominance des femmes sous TARV de seconde ligne a également été observée en Éthiopie [8] et au Nigeria [11] où il a été rapporté respectivement un sexe ratio F/H de 3/2 et 2/1. Ce résultat pourrait s'expliquer par une plus forte prévalence du VIH observé chez les femmes au Cameroun, mais aussi par l'accès croissant des femmes au dépistage grâce aux programmes de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME). Plus de la moitié des patients étaient des adultes jeunes de 29 à 39 ans, une tendance similaire a été observée au Nigéria, [12, 35-39]. Le volume de cette population ayant eu un échec thérapeutique et sous TARV de seconde ligne est donc parallèle à la situation générale des PvVIH au Cameroun. Concernant le niveau d'instruction, 20.3% des patients en échec thérapeutique étaient analphabètes. Cette observation a été faite au Mali ou au Brésil où respectivement 29% et 35% des patients en échec thérapeutique étaient analphabètes [13-14]. L'analphabétisme semble être associé à l'échec thérapeutique en raison probablement de la difficulté du patient à comprendre l'importance de l'adhésion au traitement. Il pourrait toutefois s'agir d'une confusion,

l'analphabétisme étant souvent associé à un faible niveau socioéconomique qui peut être la cause profonde de la non observance en raison des coûts directs du TARV avant l'avènement de la gratuité des ARV et des coûts indirects bien que le TARV soit déjà dispensé gratuitement. Notons que la non observance du TARV est dans notre série la première cause de l'échec thérapeutique. Les données thérapeutiques révèlent que un tiers des patients avaient été initiés au TARV de 2006 à 2007. Cette période correspond à l'instauration en mai 2007 de la gratuité du TARV au Cameroun [15] et met en relief l'évidence du passage à l'échelle du TARV si le traitement est donné gratuitement. Selon la classification de l'OMS [16], la majorité des patients, soit 83.07% (535/644) en échec thérapeutique étaient à un stade clinique avancé au moment de l'initiation au TARV de première ligne. Les stades cliniques avancés présentaient une association statistiquement significative avec l'échec thérapeutique, avec un risque d'échec thérapeutique parallèle au stade clinique du patient à l'initiation au protocole de première ligne. Patrikar *et al.*, en Inde [9] ont rapporté que 71% des patients en échec thérapeutique étaient à un stade clinique avancé à l'initiation au TARV. La tuberculose pulmonaire était présente chez 12.11% des patients à l'initiation du TARV ; tendance inférieure à la moyenne de la coinfection TB/VIH estimée à 38% de la population PvVIH au Cameroun [5]. Ceci pourrait s'expliquer par une mortalité élevée des patients coinfectés TB-VIH en première ligne de TARV [17] ou une réduction de l'infection TB liée à la prise de TARV de première ligne. Une analyse approfondie de la coinfection TB/VIH pourrait permettre de clarifier cette question.

Les patients présentant un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm<sup>3</sup> avait 13 fois plus de risque de faire un échec thérapeutique par rapport aux patients ayant un taux de CD4 supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> à l'initiation au TARV de première ligne. Avant 2009, l'OMS recommandait pourtant l'initiation des PVVIH au TARV à un seuil de CD4 inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> [18]. De l'année 2000 à 2010, chez les patients en échec thérapeutique près d'un tiers avaient été initiés sous D4T+3TC+NVP (triomune) et après l'année 2010 sous AZT+3TC+NV, (27,7%) dû au retrait de la stavudine des protocoles de première ligne en 2010 au Cameroun. Les deux régimes de premières ligne associés à l'échec thérapeutique contenaient les molécules de Nevirapine et de lamivudine ; comme observé par Cajetan Chigozie *et al.*, au Nigeria [19] qui avaient rapporté comme protocoles de premières lignes les plus impliqués la triomune (65,1%), AZT+3TC+NVP (41%) ,TDF+FTC+NVP (11%) ; et la combinaison AZT+3TC+NVP en Inde chez des patients sous seconde ligne de TARV initiés à la trithérapie après 2010. De 2010 à 2011 un plus grand taux d'échec thérapeutique a été observé, respectivement de 12,2% à 15%. Cette période correspond à la décision ministérielle [20] de la réduction du prix de l'examen de la charge virale, entraînant une amélioration de l'accès au diagnostic de l'échec virologique et de changement de TARV basé ou non sur un test de résistance [20-23]. La réalisation de la charge virale comme un examen de routine de suivi du patient a été prise en compte

officiellement dans les directives de prise en charge du VIH au Cameroun en 2014 [10], mais son accès reste encore très limité et le test de résistance peu accessible. L'échec thérapeutique serait plus fréquent au Cameroun, avec une faible capacité des échecs clinique et immunologique à prédire l'échec virologique [9,10]. La réduction du prix de l'examen de charge virale a amélioré la détection de l'échec thérapeutique, notamment de l'échec virologique, suggérant la nécessité d'une gratuité des tests pour une large couverture nationale du suivi virologique. La prédominance des patients analphabètes en échec thérapeutique suggère une éducation thérapeutique plus spécifique et adaptée à leur contexte. Celle-ci devrait être orientée vers la réduction des interruptions thérapeutiques significativement associée à l'échec du TARV [24]. En outre cette étude confirme la nécessité déjà connue du dépistage précoce des patients infectés par le VIH pour une initiation de la thérapie ARV à un stade clinique peu avancé et à un taux de CD4 élevé. Ceci permettrait une meilleure réponse thérapeutique et contribuerait à un meilleur contrôle de la pharmacorésistance du VIH actuellement très élevée [20-23]. L'analyse des souches virales montre un taux non-négligeable de VIH-1 groupe 0, quelques cas de VIH-2 et autres, ce qui souligne l'importance du sérotypage pour une prise en charge plus efficace [23].

**Limites de l'étude :** Le caractère rétrospectif de l'étude limite la disponibilité complète des données. L'observance au traitement a été évaluée par analyse des dossiers des patients, ce qui limite sa fiabilité. peu de patients en échec avaient un résultat de test de résistance, ce qui restreint l'analyse de l'implication de la résistance dans la population des patients sous seconde ligne de TARV au Cameroun.

## CONCLUSION

Les profils de patients les plus fréquemment associés à l'échec du traitement de première ligne TARV étaient ceux présentant les facteurs suivants : l'âge compris entre 20-39 ans, le sexe féminin, l'analphabétisme, le stade clinique avancé à l'initiation au traitement de première ligne, la non-observance au traitement antirétroviral de première intention et l'absence de prophylaxie au cotrimoxazole. Le délai de passage en seconde ligne de TARV était rapide. Les échecs clinique et immunologique présentaient une faible sensibilité pour la détection de l'échec virologique. le VIH-1 groupe M était plus fréquemment associé à l'échec thérapeutique.

## Remerciements

Nous tenons à remercier la direction de l'Hôpital Central de Yaoundé pour nous avoir autorisé de mener l'étude dans cet établissement ainsi que tout son personnel du service Hôpital du jour pour la disponibilité et la facilitation de cette recherche.

## Conflits d'intérêts

L'étude a été entièrement financée par les auteurs et ils ne déclarent aucun conflit d'intérêt.



**Contributions des auteurs**

**Conception de l'étude :** Lutresse Thome, Magloire Sida Biwole, Charles Kouanfack, Serge Clotaire Billong, Edith Bilounga, Ornella Kouanfack ;

**Collecte des données sur le terrain :** Lutresse Thome, Ornella Kouanfack ;

**Analyse et/ou interprétation des données :** Zéphérin Somo, Lutresse Thome, Charles Kouanfack, Serge Clotaire Billong; Calixte Ida Penda, Joseph Fokam, Alexis Ndjolo ;

**Rédaction du manuscrit :** Lutresse Thome

**Révision du manuscrit:** tous les autres auteurs ;

**Approbation de la version finale :** tous les auteurs.

**RÉFÉRENCES**

1. OMS | VIH/sida (2017) principaux repères sur le VIH/sida .Lu le 20 mars 2019, disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. Jahn A, Floyd S, Crampin AC, Mwaungulu F, Mvula H, Munthali F, et al. Population-level effect of HIV on adult mortality and early evidence of reversal after introduction of antiretroviral therapy in Malawi. *Lancet* (London, England). 2008;371(9624):1603-11.
3. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, Chan K, Ford N, Cooper CL, et al. Life Expectancy of Persons Receiving Combination Antiretroviral Therapy in Low-Income Countries: A Cohort Analysis From Uganda. *Ann Intern Med*. 2011;155(4):209.
4. Travaini M, Marge La Lutte Mondiale Contre Le Vih Le Prix De L E DE. couverture antiretrovirale en Afrique. 2016; disponible le 20/03/19 sur: [https://msf.lu/sites/default/files/2016\\_04\\_hiv\\_full\\_report\\_fr\\_link\\_low.pdf](https://msf.lu/sites/default/files/2016_04_hiv_full_report_fr_link_low.pdf)
5. Comité National de lutte contre le SIDA. rapport CNLS 2015. 2015;59. disponible le 20/03/18 sur [http://www.cnls.cm/docs/Estimation\\_et\\_Projections\\_sur\\_le\\_VIH\\_et\\_le\\_Sida\\_au\\_Cameroun\\_2010-2020\\_Rapport\\_2015.pdf](http://www.cnls.cm/docs/Estimation_et_Projections_sur_le_VIH_et_le_Sida_au_Cameroun_2010-2020_Rapport_2015.pdf)
6. ONUSIDA. Cameroun | ONUSIDA. 2016;2. disponible le 20/03/18 sur: <http://www.unaids.org/fr/regionscountries/countries/cameroun>
7. Shankar Subramaniam SP, Subramaniam S, Vasudevan B, Bhatti V, Kotwal A, Basannar D, et al. Profile of HIV Patients on Second Line Antiretroviral Therapy: The Indian Experience. *J AIDS Clin Res*. 2015;6(5):1-5.
8. Ayalew MB, Kumilachew D, Belay A, Getu S, Teju D, Endale D, et al. First-line antiretroviral treatment failure and associated factors in HIV patients at the University of Gondar Teaching Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia. *HIV AIDS* (Auckl). 2016;8:141-6.
9. Comité National de lutte contre le SIDA. rapport CNLS 2016.;51. disponible le 20/03/18 sur: [http://www.cnls.cm/docs/Estimation\\_et\\_Projections\\_sur\\_le\\_VIH\\_et\\_le\\_Sida\\_au\\_Cameroun\\_2010-2020\\_Rapport\\_2015.pdf](http://www.cnls.cm/docs/Estimation_et_Projections_sur_le_VIH_et_le_Sida_au_Cameroun_2010-2020_Rapport_2015.pdf)
10. Ministère de la Santé Publique du Cameroun (2014). Directives Nationales de prévention et de Prise en charge du VIH au Cameroun. disponible le 20/03/18 sur: <http://www.cnls.cm>
11. Osinusi-Adekanmbi O, Stafford K, Ukpaka A, Salami D, Ajayi S, Ndembu N, et al. Long-term outcome of second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014;13(4):366-71.
12. Billong S, Fokam J, Billong E, Tsague G, Marie-Josée E, Fodjo R, et al. Distribution épidémiologique de l'infection à VIH chez les femmes enceintes dans les dix régions du Cameroun et implications stratégiques pour les programmes de prévention. *Pan Afr Med J*. 2015;20.
13. Issa I. Etude de L'Observance Du Traitement Arv Des Patients Suivis à L'Hopital De Gao. Recherche. 2008; 15(10):115-25
14. Silva JAG, Dourado I, Brito AM de, Silva CAL da. Factors associated with non-adherence to antiretroviral therapy in adults with AIDS in the first six months of treatment in Salvador, Bahia State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2015;31(6):1188-98.
15. IRIN (2007)\_ Le gouvernement instaure la gratuité des ARV. disponible le 20/03/18 sur: <http://www.irinnews.org/news/2007/04/26/le-gouvernement-instaure-la-gratuite-C3%A9-des-arv>
16. OMS | Récapitulatif des nouvelles recommandations. WHO. 2014; disponible le 20/03/18 sur: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/intro/rag/fr/index6.html>
17. Jean Joel R. Bigna, Jean Jacques N. Noubiap, Ako A. Agbor, Claudia S. Plottel, Serge Clotaire Billong, André Patrick R. Ayong et al. Early Mortality during Initial Treatment of Tuberculosis in Patients Co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon\_ An 8-Year Retrospective Cohort Study (2006-2013). *PLoS ONE* 10(7): e0132394.
18. Organisation Mondiale de la Santé. Département du VIH/SIDA. Avenue Appia 20 1211 Genève 27 Suisse [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int). disponible le 20/03/18. <http://www.who.int/hiv>
19. 19. Cajetan C. Onyeduma, Michael O. Iroezindua, Chinwe J. Chukwukaa, Chukwujekwu E. Anyaeneb, Frank I. Obic et al. Profile of HIV-infected patients receiving second-line antiretroviral therapy in a resource-limited setting in Nigeria. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. Oxford Academic. 2013;107(10).
20. Dorine Ekwè. Cameroun: Vih/Sida - Le coût des bilans biologiques fait problème. *Le quotidien de mutations*. 2010 juin;5(1).
21. Cao P, Su B, Wu J, Wang Z, Yan J, Song C, Ruan Y, Xing H, Shao Y, Liao L. Treatment outcomes and HIV drug resistance of patients switching to second-line regimens after long-term first-line antiretroviral therapy: An observational cohort study. *Medicine* (Baltimore). 2018 Jul;97(28)
22. Babo YD, Alemie GA, Fentaye FW. Predictors of first-line antiretroviral therapy failure amongst HIV-infected adult clients at Woldia Hospital, Northeast Ethiopia. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187694.
23. Takou D, Fokam J, Teto G, Santoro MM, Ceccherini-Silberstein F, Nanfack AJ, Soso SM, Dambaya B, Salpini R, Billong SC, Gori C, Fokunang CN, Cappelli G, Colizzi V, Perno CF, Ndjolo A. HIV-1 Drug Resistance Testing is Essential for Heavily-Treated Patients Switching from First- to Second-Line Regimens in Resource-Limited Settings: Evidence from Routine Clinical Practice in Cameroon. *BMC Infect Dis*. (2019) 19:246 <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3871-0>.
24. Sisay MM, Ayele TA, Gelaw YA, Tsegaye AT, Gelaw KA, Melak MF. Incidence and risk factors of first-line antiretroviral treatment failure among human immunodeficiency virus-infected children in Amhara regional state, Ethiopia: a retrospective follow-up study. *BMJ Open*. 2018 Apr 5;8(4)