

# Chapitre III.2

## Faible taux de survenue de souches VIH-1 résistantes aux ARV chez des patients sous traitement antirétroviral au Sénégal

N.C. TOURÉ KANE, L. VERGNE, C. LAURENT, N. DIAKHATÉ, N.F. NGOM GUEYE, P.M. GUEYE, M. DIOUF, P.S. SOW, M.A. FAYE, F. LIÉGEOIS, A. NDIR, M. PEETERS, I. NDOYE, S. MBOUP, E. DELAPORTE

Avec la diffusion de plus en plus importante d'antirétroviraux (ARV) dans les pays du Sud, l'émergence de souches résistantes aux ARV représente un enjeu majeur de santé publique. En effet, les conditions sociales, économiques et sanitaires sont autant de facteurs favorisant une mauvaise observance du traitement et donc, l'émergence potentielle de résistances. Parmi les obstacles majeurs, figurent, entre autres, la faiblesse des programmes antirétroviraux, favorisant une circulation parfois anarchique des molécules, des problèmes d'approvisionnement en médicaments, le manque d'infrastructures, l'insuffisance de personnels formés, le coût des examens biologiques nécessaires au suivi du patient, et les problèmes économiques de ceux-ci.

La diversité génétique du VIH, en particulier en Afrique, est également un facteur potentiellement important favorisant la résistance naturelle ou l'émergence de résistances à certains ARV. En effet, les ARV ont été élaborés, testés et validés à partir de souches occidentales (sous-type B) alors que les souches non-B prédominent dans le monde, notamment en Afrique. L'efficacité du traitement pourrait être influencée par la diversité génétique du VIH. Ainsi, les souches VIH-2 et VIH-1 du groupe O sont naturellement résistantes aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNRT) [5]. Parmi le groupe M, les souches appartenant au sous-type F sont insensibles au TIBO [tetra-hydro-imidazo-benzodiazépin -one et -thione], un INNRT à l'essai [3], et celles appartenant au sous-type G seraient moins sensibles aux inhibiteurs de la protéase (IP) *in vitro* [6]. De plus, les mutations de résistance au nelfinavir du sous-type G ne semblent pas les mêmes que celles du sous-type B [9]. Une étude réalisée en Ouganda suggère que le sous-type D pourrait développer plus rapidement une résistance à la névirapine que le sous-type A, chez des femmes recevant une prophylaxie par la névirapine en dose unique pour prévenir la transmission mère-enfant (HIV-NET012) [7]. D'autre part, de nombreuses mutations mineures, notamment sur le gène de la protéase, ont été mises en évidence chez des patients naïfs de traitement infectés par des souches non-B [13, 17, 18], mais leurs implications biologiques restent encore indéterminées.

L'ISAARV a permis d'emblée de mettre en place un accompagnement social et bio-clinique pour les patients bénéficiant de ces médicaments (cf. Présentation

de l'ISAARV). Les premiers résultats, après 18 mois de traitement des patients naïfs d'ARV, montrent une efficacité virologique, immunologique et clinique de la trithérapie, comparable à celle observée dans les cohortes occidentales, en dépit d'un stade avancé de la maladie et d'une infection par des sous-types non-B [12]. Le suivi des patients à plus long terme représente une opportunité d'analyser le développement des résistances aux ARV en Afrique, dans un groupe de patients bien documenté. En particulier, à partir de ce suivi de cohorte, nous avons étudié la prévalence et les facteurs associés à l'émergence de virus résistants aux ARV ainsi que leur profil de mutations.

## Patients et méthodes

### Patients

Quatre-vingt patients inclus dans l'ISAARV entre août 1998 et février 2001 et disposant d'un suivi virologique minimum de 6 mois, ont été sélectionnés pour cette étude. Soixante-huit étaient naïfs de traitement ARV et douze avaient déjà reçu des ARV avant leur admission dans l'ISAARV.

Après consentement, les patients étaient éligibles s'ils présentaient certains critères sociaux et médicaux. Brièvement, les critères d'inclusion des patients naïfs de traitement étaient d'être asymptomatiques avec un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm<sup>3</sup> et une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml, ou paucisymptomatiques avec un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm<sup>3</sup>, ou encore être au stade sida. Ces critères n'étaient pas requis pour les patients pré-traités. Les patients étaient suivis cliniquement tous les mois dans un des 3 principaux services spécialisés de Dakar. Initialement, le traitement antirétroviral de première intention était basé sur 2 inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT) et un IP, excepté pour les patients paucisymptomatiques ayant une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml, et les patients dont la charge virale et les lymphocytes CD4 étaient déjà contrôlés par une bithérapie avant leur admission dans l'ISAARV qui recevaient seulement 2 INRT. À partir de fin 2000, suivant les recommandations de l'*International AIDS Society* et de plusieurs institutions internationales [2], la trithérapie associant 2 INRT et 1 IP ou 1 INNRT est devenue le traitement de première intention pour les patients naïfs. Quatre INRT (stavudine, d4T ; didanosine, ddl ; zidovudine, AZT ; et lamivudine, 3TC), 1 IP (indinavir, IDV) et 1 INNRT (névirapine, NVP) étaient disponibles. La survenue d'événements indésirables et l'observance ont été évaluées, suivant les critères décrits dans le chapitre précédent.

### Mesure de la charge virale et du taux de CD4

La mesure de la charge virale était déterminée, à partir de plasmas conservés à - 80 °C, par le test Bayer bDNA HIV-1 Quantiplex (Bayer Diagnostics, Emeryville, California, USA) version 2.0 (seuils, 500 à 800 000 copies/ml) initialement, puis avec la version ultra-sensible 3.0 (seuils, 50 à 500 000 copies/ml). Le taux des CD4 était mesuré avec un appareil FACSCount (Becton Dickinson, Mountain View, California, USA) sur prélèvements sanguins fraîchement collectés. Ces 2 paramètres biologiques ont été mesurés à l'initiation du traitement (J0), à M1 (charge virale uniquement), à M6, puis tous les 6 mois.

## Recherche des résistances génotypiques aux ARV

Une partie du gène *pol* codant la protéase et la reverse transcriptase (RT) a été séquencée pour rechercher les mutations associées à des résistances [18]. En résumé, l'ARN était extrait du plasma (QIAamp Viral RNA Mini Kit, QIAGEN, France) et rétrotranscrit en ADN complémentaire (Expand RT, Boehringer Mannheim, Allemagne), puis le gène codant la protéase et la RT était amplifié à partir de cet ADNc par une PCR « nichée », et directement séquencé (ABIPRISM Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit, Applied Biosystems, France). La séquence ainsi obtenue (1800 pb) était ensuite analysée par phylogénie (programme CLUSTAL W) pour déterminer le sous-type génétique de l'isolat [15, 18]. La séquence protéique déduite était alors comparée à une séquence de référence pour détecter les mutations de résistance<sup>1</sup>. Ces mutations sont classées soit en mutations majeures, soit en mutations mineures, suivant leur impact sur la sensibilité antirétrovirale.

Ce test a été réalisé à J0 (pour un échantillon aléatoire de patients naïfs et pour tous les patients pré-traités) puis à chaque rebond de la charge virale durant le suivi. Le rebond viral a été défini par une charge virale supérieure à 1 000 copies/ml, seuil limite du test de génotypage.

## Analyses statistiques

Les données ont été analysées avec les logiciels EPI-INFO 6,04 (Center of Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, USA) et STATA 7,0 (STATA Corporation, College Station, Texas, USA). Le test du Chi 2, et le test exact de Fischer lorsque la taille de l'échantillon était trop faible, ont été utilisés pour comparer la distribution des variables qualitatives entre les groupes. Pour les variables continues, les comparaisons étaient basées sur le test non-paramétrique de Mann-Whitney. Pour les analyses des facteurs associés à l'émergence de virus résistants, les données des patients concernés ont été censurées au moment de l'apparition des résistances. Tous les tests statistiques ont été interprétés avec un seuil de significativité à 5 %, et les intervalles de confiance à 95 % des proportions ont été calculés par la méthode exacte binomiale.

## Résultats

### Caractéristiques des patients à l'inclusion

Le *tableau 16* résume les caractéristiques des 80 patients à l'inclusion. Douze patients avaient déjà reçu des ARV avant leur inclusion dans l'Initiative, pendant une durée médiane de 7,5 mois (écart interquartiles [EIQ], 2-18). Les patients étaient majoritairement d'âge moyen (médiane, 40,5 ans ; EIQ, 32,0-45,5) et 52,5 % d'entre eux étaient des hommes. La plupart était à un stade avancé de la maladie (81,3 % avaient le sida). Cependant, la maladie était mieux contrôlée chez les patients pré-traités que chez les patients naïfs, comme le montrent leur distribution dans les stades CDC, leur charge virale plasmatique plus faible et au contraire leur taux de CD4 et leur indice de masse corporelle plus élevés.

<sup>1</sup> Shafer RW. <http://hivdb.stanford.edu/hiv/>. Stanford HIV RT and protease sequence database.

Tableau 16.  
**Caractéristiques démographiques et cliniques des 80 patients,  
selon leur expérience thérapeutique antérieure**

Caractéristiques	Patients naïfs (n = 68)	Patients pré-traités (n = 12)	p
<b>Démographie</b>			
Sexe - no. (%)			
Masculin	38 (55,9)	4 (33,3)	
Féminin	30 (44,1)	8 (66,7)	0,1
Age médian (EIQ <sup>a</sup> ) - années	42 (32-47)	38 (33-43)	0,4
<b>Données cliniques</b>			
Stades CDC - no. (%)			
Stade A	1 (1,5)	3 (25,0)	
Stade B	20 (29,4)	4 (33,3)	
Stade C	47 (69,1)	5 (41,7)	0,01
Taux de CD4 médian (EIQ <sup>a</sup> ) - cellules/mm <sup>3</sup>	112 (34-217)	237 (148-354)	0,02
Charge virale médiane (EIQ <sup>a</sup> ) - copies/ml	95 740 (22 170-225 200)	1 032 (662-53 360)	< 0,001
Indice de masse corporelle médian (EIQ <sup>a</sup> )	20,6 (18,5-22,6)	23,5 (20,1-26,4)	0,01
Traitement antirétroviral			
2 INRT	9 (13,2)	5 (41,7)	
2 INRT + 1 IP	57 (83,8)	7 (58,3)	
2 INRT + 1 INNRT	2 (2,9)	0 -	0,07
Durée de suivi médiane (EIQ <sup>a</sup> ) - mois	18,4 (11,9-30,0)	30,0 (24,3-32,7)	0,04

<sup>a</sup> EIQ. écart interquartiles.

Généralement, le traitement initial associait 2 INRT et, soit 1 IP soit 1 INNRT. En plus de l'indinavir, 46 patients (57,5 %) ont reçu d4T et ddl, 11 patients (13,8 %) AZT et 3TC, 3 patients (3,8 %) AZT et ddl, 3 patients (3,8 %) d4T et 3TC, et 1 patient (1,3 %) ddl et 3TC. Seulement 2 patients (2,5 %) ont reçu de la névirapine, avec d4T et ddl ou avec AZT et 3TC. Quatorze patients (17,5 %) ont débuté avec une bithérapie à cause soit d'un traitement anti-tuberculeux concomitant incluant la rifampicine, soit d'une bithérapie antérieure efficace pour des patients pré-traités, soit encore d'une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml chez des patients paucisymptomatiques. Parmi eux, 13 patients ont reçu d4T et ddl, et 1 patient AZT et 3TC. La durée médiane du suivi était de 18,4 mois pour les patients naïfs et de 30 mois pour les patients pré-traités.

### **Génotypage du gène *pol* à l'inclusion chez les patients naïfs et pré-traités**

À l'inclusion, seulement 1 des 65 patients naïfs avait une charge virale indétectable (< 500 copies/ml) *versus* 4 des 12 patients pré-traités. Pour 2 patients naïfs infectés par le VIH-1 du groupe O indétectable par les tests commerciaux de charge virale, nous avons utilisé une technique semi-quantitative [16] pour mesurer la charge virale (comprises entre  $2 \cdot 10^3$  et  $2 \cdot 10^4$  copies/ml pour l'un et  $2 \cdot 10^4$  et  $2 \cdot 10^5$  copies/ml pour l'autre).

Sur les 68 souches des patients naïfs à l'inclusion, 41 (60,3 %) ont été caractérisées à J0 sur le gène *pol* codant la protéase et la RT, pour rechercher d'éventuelles résistances à J0. Six des huit patients pré-traités avec une charge virale détectable ont été également étudiés pour optimiser leur traitement, les deux autres patients ne pouvant être analysés car leur charge virale était en dessous du seuil limite de détection du test des résistances génotypiques (< 1 000 copies/ml). La caractérisation du gène *pol* des souches (n = 47) a montré une importante diversité génétique ; la souche recombinante CRF02 était prédominante (53,2 %) mais divers sous-types et autres CRFs co-circulaient : A (10,6 %), C (10,6 %), B (6,4 %), CRF06 (6,4 %), G (4,2 %), D (2,2 %), un recombinant unique U/K (2,2 %) et groupe O (4,2 %).

Sur les souches des patients naïfs, aucune mutation majeure conférant une ou des résistances aux INRT, aux INNRT et aux IP n'a été détectée, excepté pour les 2 souches du groupe O, naturellement résistantes aux INNRT (Y181C). En revanche, de nombreuses mutations mineures ont été observées, notamment sur le gène de la protéase : L10I/V (n = 10), K20M/R/I/V/C (n = 30), M36I (n = 37), K45R (n = 1), D60K/N (n = 2, type O), L63P/A/S/T/N (n = 19), A71V (n = 2, type O), V77I (n = 2), V82I (n = 3, spécifique du sous-type G, et 1 sous-type C), I93L (n = 4 sous-types C) et I93V (n = 2 sous-types G). Le gène de la RT était peu polymorphique : A98S (n = 2 sous-types G), A98G (n = 2 types O), V118I (n = 1), V179I/D/E (n = 7, dont les 2 types O), R211K (n = 20), K219N (n = 1) et G333E (n = 1).

Sur les 6 patients pré-traités dont la charge virale était détectable, la souche d'un seul patient présentait une résistance à des ARV, et plus précisément à l'AZT et une résistance possible au d4T et à l'abacavir, due à la combinaison des mutations suivantes : M41L, D67N, L210W, T215Y. Ce patient avait reçu antérieurement de l'AZT et ddl. Un autre patient présentait la mutation mineure K65R conférant une résistance possible au ddC et ddl, sans doute sélectionnée par son traitement antérieur au ddl. De plus, comme dans la population naïve, de nombreuses mutations mineures ont été observées sur le gène de la protéase (L10I, K20I, M36I, K45R et L63P) et de la RT (V179I, R211K et G333E).

### **Rebond de la charge virale et survenue de résistances génotypiques durant le suivi des patients**

Après un mois de traitement, la charge virale était indétectable (< 500 copies/ml) pour la majorité des patients (77,9 %). Les 2 patients du groupe O ont répondu efficacement à leur traitement (ddl, d4T et IDV), avec une charge virale inférieure à 1 000 copies/ml après 30 mois de suivi. Une résistance génotypique a été recherchée lors de chacun des rebonds virologiques (> 1 000 copies/ml) durant le suivi des patients.

### **Population naïve à J0**

Les échappements virologiques observés chez 30 des 68 patients naïfs sont survenus entre 6 et 36 mois de suivi. Certains de ces rebonds (n = 22) pouvaient s'expliquer soit par un arrêt partiel ou total de traitement dû à des effets secondaires (18 %) ou des incompatibilités liées à certaines maladies opportunistes (27 %), soit par une mauvaise observance du patient (36 %). Chez ces patients,

aucune mutation majeure associée à une résistance n'a été détectée et la charge virale est devenue à nouveau indétectable après la ré-installation du traitement.

En revanche, pour les autres patients, les rebonds virologiques étaient associés à l'émergence de virus résistants. La prévalence de souches résistantes chez les 68 patients naïfs était ainsi de 11,8 % (IC, 5,2-21,9). Le *tableau 17* résume les régimes antirétroviraux des 8 patients ayant développé des résistances et compare les profils de mutations associées à des résistances lors des rebonds virologiques par rapport à ceux à J0 (s'ils étaient réalisables). Les virus résistants ont émergé entre 12 et 30 mois de traitement (médiane, 18,3 mois), avec des profils de mutations conférant des résistances au : 3TC (n = 3), nelfinavir (n = 1), AZT (n = 1), d4T (n = 1), AZT/3TC/IP (n = 1), et indinavir/ritonavir/nelfinavir (n = 1). La résistance la plus fréquemment et sans doute la plus rapidement sélectionnée a été celle au 3TC, après une exposition de 10 à 24 mois à cette molécule (n = 4). La sélection de résistances à plusieurs IP a été observée chez un des 2 sous-types G. Son profil de mutations sur le gène de la protéase était similaire à J0 et à M30, excepté la substitution à la position 82. La mutation naturelle V82I, spécifique du sous-type G, pourrait permettre une sélection plus rapide de la mutation de résistance V82T.

De façon surprenante, 2 des 8 patients ayant des souches résistantes avaient développé des mutations associées à des résistances à des molécules qu'ils n'avaient jamais reçues (AZT, nelfinavir), après une trithérapie de 12 et 18 mois (IDV, ddl, d4T). L'un avait sélectionné un variant conférant une résistance intermédiaire à l'AZT (K70R, K219E) et le second un variant résistant au nelfinavir (A71T, N88D). Pour ces 2 patients, ces mutations étaient absentes à J0.

### **Population pré-traitée à J0**

Six rebonds virologiques ont été observés entre 6 et 30 mois de traitement dont un consécutif à un arrêt de traitement pour lequel aucune résistance n'a été observée. En revanche, les 5 autres patients ont développé des résistances au 3TC (n = 2) et à l'AZT (n = 3) (cf. *tableau 17*). La prévalence des résistances aux ARV dans la population pré-traitée était ainsi de 41,7 % (IC, 15,2-72,3) et les virus résistants ont émergé après un suivi médian de 17,8 mois. L'émergence de la mutation M184V conférant la résistance au 3TC était apparue rapidement entre 6 et 18 mois de traitement chez 2 patients qui en avaient reçu auparavant. Comme dans la population naïve, 3 patients ont développé des mutations (T215Y) associées à la résistance à l'AZT, alors qu'ils ne recevaient pas d'AZT. Cette mutation avait été sélectionnée après 12 mois (74HALD), 18 mois (53HPD) et 36 mois (55HPD) de bithérapie ddl/d4T, mais les 2 derniers patients avaient pris de l'AZT avant J0.

Sur les 12 patients pré-traités, 3 des 5 patients sous bithérapie (ddl/d4T) (60 %) ont développé une résistance contre seulement 2 des 7 patients sous trithérapie (28,6 %).

### **Facteurs associés à l'émergence de virus résistants**

Que ce soit dans la population naïve ou dans la population pré-traitée, les résistances sont survenues après une durée médiane de suivi similaire (18,3 *versus* 17,8 mois), mais elles étaient plus fréquentes chez les patients pré-traités (41.7 % *versus* 11.8 %,  $p = 0.02$ ) (cf. *tableau 18*). La durée de suivi était identique ou

Tableau 17.  
**Traitements administrés, mutations de résistances génotypiques à J0 et lors de rebonds virologiques chez les patients naïfs et pré-traités**

Patients	J0/Rebonds virologiques	Traitements	Mutations sur le gène de la RT										Mutations sur le gène de la protéase						Résistances aux ARV suivants	Sous-type pol						
			M41	K65	D67	K70	V75	A98	V118	M104	L210	R211	T215	K219	L10	K20	M36	L63			A71	G73	V82	I84	N88	
101HALD	J0 M12	AZT, 3TC, IDV							<b>V</b>								A A								3TC	B
34HALD	J0 M24	AZT, 3TC, IDV							<b>V</b>																3TC	CRF02-AG
65HALD	J0 M2 M18	ddl, d4T <sup>a</sup> AZT, 3TC, IDV			R				<b>V</b>				K K K	V V V	   	   							P	3TC	CRF02-AG	
69HPD	J0 M24	ddl, d4T, IDV <sup>b</sup> AZT, 3TC, IDV	L						I	<b>V</b>				<b>Y</b>					P	V	S		<b>V</b>	AZT, 3TC, PIs	A	
42HPD	J0 M18	ddl, d4T <sup>c</sup> ddl, d4T, IDV								<b>T</b>			K K		 	 			N					d4T	CRF02-AG	
46HALD	J0 M18	ddl, d4T, IDV				R							K K	E	 	 								AZT (intermediate)	CRF02-AG	
160HALD	J0 M12	ddl, d4T, IDV											K K		 	P P			T				<b>D</b>	NFV	D	
63HPD	J0 M30	ddl, d4T, IDV						S S							 	 	 	 	P P			I T		IDV, RTV, NFV (AMP)	G	
20HALD*	< J0-J0 M6	AZT, 3TC, IDV AZT, 3TC, IDV										<b>V</b>							V					nt 3TC	B	
21HALD*	< J0-J0 M18	AZT, 3TC, IDV AZT, 3TC, IDV										<b>V</b>												nt 3TC	B	
74HALD*	< J0-J0 M12	ddl, d4T ddl, d4T											K K	<b>Y</b>	 	 								AZT	CRF02-AG	
53HPD*	< J0-J0 M18	AZT, ddl ddl, d4T	L		N				I		W	K	<b>Y</b>		 	 								nt AZT (d4T, ABC)	CRF02-AG	
55HPD*	< J0-J0 M36	AZT, ddC ddl, d4T			N							K	<b>Y</b>	R										nt AZT (d4T, ABC)	D	

Les traitements et leurs durées (en mois) sont indiqués pour chaque patient. Pour les patients pré-traités à l'inclusion (\*), le traitement antérieur (< J0) est également précisé. Les mutations majeures sont en gris.

nt (non testé) : charge virale trop faible pour le test des résistances génotypiques.

ARV utilisés : IDV = indinavir, RTV = ritonavir, NFV = nelfinavir, AMP = amprénavir, IP = inhibiteurs de protéase, AZT = zidovudine, 3TC = lamivudine, ddl = didanosine, ddC = zalcitabine, d4T = stavudine, ABC = abacavir.

<sup>a</sup> patient interrompant le traitement entre M5 et M7. <sup>b</sup> patient interrompant l'IP entre M4 et M6 (bithérapie). <sup>c</sup> patient recevant une bithérapie durant les 5 premiers mois.

Faible taux de survenue de souches VIH-1 résistantes aux ARV

Tableau 18.  
Analyse des facteurs associés à l'émergence de résistances aux ARV chez les patients naïfs et pré-traités avant J0

Caractéristiques	Patients naïfs			Patients pré-traités		
	Résistance (n = 8)	Pas de résistance (n = 60)	<i>p</i>	Résistance (n = 5)	Pas de résistance (n = 7)	<i>p</i>
<b>Démographie</b>						
Sexe - %						
Masculin	62,5	55,0		60,0	14,3	
Féminin	37,5	45,0	1,0	40,0	85,7	0,2
Age médian <sup>a</sup> (EIQ <sup>b</sup> ) - années	32 (29-49)	42 (32-46)	0,4	39 (33-44)	37 (32-43)	0,6
<b>Données cliniques à J0</b>						
Stades CDC - %						
Stade A	-	1,7		20,0	28,6	
Stade B	12,5	31,7		60,0	14,3	
Stade C	87,5	66,7	0,5	20,0	57,1	0,3
Taux de CD4 médian (EIQ <sup>b</sup> ) - cellules/mm <sup>3</sup>	28 (7-92)	124 (55-228)	0,049	308 (223-344)	203 (62-472)	0,3
Charge virale médiane (EIQ <sup>b</sup> ) - copies/ml	108 900 (19 560-155 300)	89 515 (22 845-235 950)	0,9	947 (824-1 000)	1 987 (500-89 720)	0,4
Indice de masse corporelle médian (EIQ <sup>b</sup> )	19,8 (17,9-22,5)	20,6 (18,6-22,8)	0,8	23,6 (19,9-26,6)	23,4 (20,3-26,2)	0,8
<b>Suivi</b>						
Durée de suivi médiane (EIQ <sup>b</sup> ) - mois	18,3 (16,4-23,1)	18,0 (11,7-30,0)	0,9	17,8 (12,4-19,7)	30,0 (6,0-30,1)	0,5
Bithérapie transitoire - %	37,5	26,7	0,7	60,0	28,6	0,6
Observance mensuelle moyenne médiane (EIQ <sup>a</sup> ) %	96,5 (91,5-99,0)	96,0 (91,0-99,0)	0,7	99,7 (81,9-99,8)	99,7 (98,2-99,8)	0,7
Nombre médian d'effets indésirables (EIQ <sup>b</sup> )	0 (0-1)	1 (0-1,5)	0,3	0 (0-1)	1 (0-2)	0,2

<sup>a</sup> à J0. <sup>b</sup> EIQ. écart interquartiles.

inférieure chez les patients ayant développé une résistance au cours du suivi par rapport à ceux qui n'en ont pas développé, permettant ainsi la comparaison des 2 groupes. Bien que seul leur nombre de lymphocytes CD4 soit significativement plus faible, les patients naïfs ayant développé une résistance semblaient à un stade plus avancé de l'infection à l'inclusion que ceux n'ayant pas développé de résistance. Cette tendance n'était pas retrouvée chez les patients pré-traités, mais leur effectif était très faible. Comme on pouvait s'y attendre, une bithérapie temporaire ou permanente était plus fréquemment retrouvée chez les patients ayant développé une résistance. Au contraire, de façon surprenante, l'observance mensuelle moyenne était identique dans les 2 groupes, ainsi que le nombre d'effets secondaires qui peuvent pourtant favoriser une concentration plasmatique plus faible des ARV et empêcher une bonne observance.



## Discussion

Nos résultats montrent que sur les 80 patients recevant des ARV dans le cadre de l'ISAARV, 13 (16,3 %) présentaient des virus résistants après un suivi médian de 24 mois. La sélection des virus résistants était moins fréquente dans la population naïve que dans la population pré-traitée avant leur admission dans l'ISAARV (11,8 % *versus* 41,7 %). Les virus résistants avaient émergé dans les 2 populations à des durées de traitement comparables (médiane, 18,3 et 17,8 mois). La prévalence globale des virus résistants était plus faible que celle retrouvée dans des études préliminaires au Gabon et en Côte d'Ivoire, où plus de 50 % des patients recevant des ARV, principalement en mono- ou bithérapie, avec un suivi biologique quasiment inexistant, sont résistants en moins de 18 mois d'utilisation d'ARV [1, 10, 19]. Ces données observées dans des populations utilisant des ARV de façon plus ou moins contrôlée, sont similaires à celles observées dans notre population pré-traitée, et plus précisément dans le groupe des patients recevant seulement une bithérapie.

Les 23 autres rebonds virologiques observés durant le suivi des patients étaient associés à une interruption de traitement dans la majorité des cas pour raisons médicales (n = 8) ou à cause d'une mauvaise observance du patient (n = 11).

Lors d'une thérapie AZT/3TC, l'émergence de la mutation T215Y conférant une résistance à l'AZT était moins fréquente que l'émergence de la mutation M184V conférant une résistance au 3TC. Cette observation pourrait être en accord avec des études suggérant un effet protecteur de M184V sur l'émergence des mutations associées à la résistance à l'AZT [11].

Deux patients étaient également résistants à plusieurs, voire à tous les IP alors qu'ils n'avaient reçu qu'un IP (IDV), à cause de l'acquisition de mutations conférant des résistances croisées, limitant le choix d'une thérapie alternative.

D'autre part, de façon étonnante, 5 patients (39 %) avaient sélectionné des variants résistants à une molécule qu'ils n'avaient jamais reçue (n = 3) ou pour lesquels le traitement était interrompu depuis 18 ou 36 mois (n = 2). La pression médicamenteuse exercée par ddl/d4T avait sélectionné des virus résistants à l'AZT chez 4 patients, dont 2 n'ont jamais reçu d'AZT. De même, l'indinavir avait sélectionné un virus résistant au nelfinavir chez un patient. Concernant la résistance à l'AZT, le ddl et le d4T ont le potentiel, *in vivo*, de sélectionner des mutations aux codons 41, 67, 70, 210, 215 et 219 (TAM : thymidine analog mutations) associées à la résistance à l'AZT mais cette pression s'avérerait moins puissante que celle exercée par l'AZT lui-même. Les isolats ayant ces mutations ne démontrent pas de résistances phénotypiques au ddl ou au d4T [4, 14]. En revanche, dans notre étude, l'émergence de ces virus était associée à une augmentation de la charge virale, suggérant une résistance phénotypique. Des études phénotypiques et cliniques sont nécessaires pour comprendre la nature des pressions conduisant à cette sélection, et pour analyser comment un avantage de réplication pourrait être conféré par ces mutations. Il est également important de savoir si la sélection de virus résistants à des molécules non administrées serait plus fréquente chez des patients infectés par des souches non-B.

Outre le manque d'efficacité des ARV sur les souches résistantes, un réel problème de santé publique concerne la transmission possible de ces variants résistants. Dans les pays industrialisés, 11 % des individus sont primo-infectés par des isolats résistants à au moins une des 3 classes d'ARV, et de récentes études

suggèrent que cette résistance transmise est en augmentation constante [20]. Dans notre étude, ce problème n'est pas rencontré, aucune souche caractérisée n'étant résistante à J0 chez les patients naïfs, mais les ARV n'ont été que récemment introduits au Sénégal et la taille de notre échantillon était relativement faible.

D'autre part, les isolats non-B ayant une forte prévalence de mutations mineures, notamment sur le gène de la protéase, pourraient développer plus rapidement des résistances que les isolats B. L'équipe de A. J. Frater a étudié l'impact des polymorphismes naturels sur le gène de la protéase et de la RT sur la réussite d'une HAART (*highly active antiretroviral therapy*) chez des patients africains infectés par le VIH-1, avec un an de suivi [8]. Les patients infectés par des sous-types non-B, principalement A, C et D, répondent efficacement aux traitements. De même, dans notre étude, les nombreuses mutations mineures ne semblaient pas influencer l'efficacité du traitement, excepté pour le sous-type G qui pourrait être plus rapidement résistant aux IP, à cause de la mutation naturelle V82I et de nombreuses mutations mineures (n = 4). Cependant, des études à plus long terme sont nécessaires pour déterminer la signification clinique de ces mutations.

Nos études au Sénégal montrent que le traitement ARV peut être mis en place dans des pays en développement, et que la trithérapie, associée à une bonne prise en charge des patients, limite l'émergence de variants résistants. Suite à la réduction du coût des ARV et à la diffusion croissante des génériques, les ARV sont de plus en plus utilisés dans les pays du Sud. Il est important qu'un effort soit rapidement fait pour renforcer la qualité du suivi des patients (formations, infrastructures...) afin de limiter l'émergence de virus résistants. Des outils alternatifs moins sophistiqués et onéreux doivent être développés, notamment pour la mesure de la charge virale et du taux de CD4. Une surveillance continue de la circulation des virus résistants aux ARV doit être organisée pour guider les stratégies thérapeutiques et les politiques de santé.

## Références bibliographiques

1. Adje C, Cheingsong R, Roels TH, *et al.* High prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients receiving antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; 26 : 501-6.
2. Afrique. Traitements antirétroviraux chez les personnes infectées par le VIH. Recommandations actualisées, octobre 2000. ANRS, IMEA, IRD, Société africaine contre le sida, Onusida, PNLS-Sénégal, PLNS-Côte d'Ivoire, IAS (Ed. ANRS, versions française et anglaise).
3. Apetrei C, Descamps D, Collin G, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 subtype F reverse transcriptase sequence and drug susceptibility. *J Virol* 1998 ; 72 : 3534-8.
4. Coakley EP, Gillis JM, Hammer SM. Phenotypic and genotypic resistance patterns of HIV-1 isolates derived from individuals treated with didanosine and stavudine. *AIDS* 2000 ; 14 : F9-F15.

5. Descamps D, Collin G, Letourneur F, *et al.* Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents : *in vitro* phenotypic and genotypic analyses. *J Virol* 1997 ; 71 : 8893-8.
6. Descamps D, Apetrei C, Collin G, *et al.* Naturally occurring decreased susceptibility of HIV-1 subtype G to protease inhibitors. *AIDS* 1998 ; 12 : 1109-11.
7. Eshleman S, Becker-Pergola G, Deseyve M, *et al.* Impact of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on women receiving single-dose nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIV network for prevention trials 012 study). *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 914-7.
8. Frater A, Beardall A, Ariyoshi K, *et al.* Impact of baseline polymorphisms in RT and protease on outcome of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected African patients. *AIDS* 2001 ; 15 : 1493-502.
9. Gomes P, Diogo I, Gonçalves P, *et al.* Different pathways to nelfinavir genotypic resistance in HIV-1 subtypes B and G. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002, Seattle (abstract).
10. Harries AD, Nyangulu DS, Hargreaves NJ, *et al.* Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* 2001 ; 358 : 410-4.
11. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995 ; 269 : 696-9.
12. Laurent C, Diakhaté N, Ngom Gueye NF, *et al.* The Senegalese government' initiative : an 18-month follow-up study. *AIDS* 2002 ; 16 : 1363-70.
13. Perno CF, D'Arminio-Monforte A, Cozzi-Lepri A, *et al.* Mutations at codons 10 and 36 of protease region in absence of primary mutations may correlate with virological outcome in naive patients starting a PI-containing HAART regimen. 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000, San Francisco (abstract).
14. Picard V, Angelini E, Maillard A, *et al.* Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 781-4.
15. Thompson J, Higgins D, Gibson T. CLUSTAL W : improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res* 1994 ; 22 : 4673-80.
16. Van Kerckhoven I, Fransen K, Peeters M, *et al.* Quantification of human immunodeficiency virus in plasma by RNA PCR, viral culture, and p24 antigen detection. *J Clin Microbiol* 1994 ; 32 : 1669-73.
17. Velasquez-Campoy A, Todd MJ, Vega S, *et al.* Catalytic efficiency and vitality of HIV-1 proteases from African viral subtypes. *Proc Natl Acad Sci* 2001 ; 98 : 6062-67.
18. Vergne L, Peeters M, Mpoudi-Ngole E, *et al.* Genetic diversity of protease and reverse transcriptase sequences in non-subtype-B human immunodeficiency virus type 1 strains : evidence of many minor drug resistance mutations in treatment-naive patients. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 3919-25.
19. Vergne L, Malonga-Mouellet G, Mistoul I, *et al.* Resistance to antiretroviral treatment in Gabon : need for implementation of guidelines on antiretroviral therapy use and HIV-1 drug resistance monitoring in developing countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; 29 : 165-8.
20. Yerly S, Kaiser L, Race E, *et al.* Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999 ; 354 : 729-33.

# L'Initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux

Analyses  
économiques,  
sociales,  
comportementales  
et médicales

anRS

Agence nationale  
de recherches sur le sida



# Sommaire

AVANT-PROPOS	
<i>Michel Kazatchkine</i> .....	XI
Présentation de l'ouvrage.....	1
Présentation de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux <i>Ndoye I., Taverne B., Desclaux A., Lanièce I., Egrot M., Delaporte E., Sow P.S., Mboup S., Sylla O., Ciss M.</i> .....	5
L'ISAARV dans le contexte international. Chronogramme .....	20
<b>Partie I. L'accès au traitement</b>	
I.1 Modalités de sélection et profil social des patients <i>Lanièce I., Desclaux A., Sylla O., Taverne B., Ciss M.</i> .....	25
I.2 Accessibilité financière de l'ISAARV et impact microéconomique pour les patients <i>Lanièce I., Desclaux A., Sylla O., Taverne B., Ciss M.</i> .....	41
I.3 Coûts directs du suivi médical à la charge des patients hors antirétroviraux <i>Canestri A., Taverne B., Thiam S., Laurent C., Ndir A., Schiemann R., Landman R.</i> .....	55
I.4 Le système d'approvisionnement et de financement des médicaments antirétroviraux <i>Ciss M., Vinard P., Diop K.</i> .....	67

I.5 La solidarité familiale dans la prise en charge des patients : réalités, mythes et limites <i>Sow K., Desclaux A.</i> .....	79
--	----

**Partie II. L'observance des traitements antirétroviraux et ses déterminants**

II.1 L'observance des traitements antirétroviraux et ses déterminants. Analyse quantitative <i>Lanièce I., Desclaux A., Ciss M., Diop K., Ndiaye B.</i> .....	97
II.2 L'observance des traitements antirétroviraux et ses déterminants. Analyse qualitative <i>Sow K., Desclaux A.</i> .....	109
II.3 Le dispositif d'appui à l'observance de l'ISAARV <i>Desclaux A., Sylla O., Lanièce I., Mbodj F., Ciss M., Diop K.</i> .....	119
II.4 L'adhésion au traitement antirétroviral <i>Sow K., Desclaux A.</i> .....	129

**Partie III. L'efficacité et l'impact du traitement**

III.1 Efficacité et tolérance du traitement antirétroviral dans le contexte de l'Initiative sénégalaise d'accès aux antirétroviraux <i>Laurent C., Ngom Gueye N.F., Diakhaté N., Gueye P.M., Diouf M., Lanièce I., Touré Kane N.C., Ndir A., Abraham B., Liégeois F., Awa Faye M., Mboup S., Delaporte E., Ndoye I., Sow P.S.</i> .....	143
III.2 Faible taux de survenue de souches VIH-1 résistantes aux ARV chez des patients sous traitement antirétroviral au Sénégal <i>Touré Kane N.C., Vergne L., Laurent C., Diakhaté N., Ngom Gueye N.F., Gueye P.M., Diouf M., Sow P.S., Faye M.A., Liégeois F., Ndir A., Peeters M., Ndoye I., Mboup S., Delaporte E.</i> .....	157
III.3 Vivre avec un traitement antirétroviral au Sénégal <i>Sow K., Desclaux A.</i> .....	169
III.4 Accompagnement et soins psychologiques pour les patients sous traitement antirétroviral au Sénégal <i>Bronsard G., Boissy L., Sylla O.</i> .....	179

## **Partie IV. L'impact du programme dans le système de soins**

IV.1 L'impact des traitements antirétroviraux dans le paysage associatif sénégalais de lutte contre le sida

*Mbodj F., Taverner B.* ..... 195

IV.2 La protection sociale et la prise en charge des coûts liés au sida

*Laborde-Balen G., Taverner B.* ..... 207

IV.3 La circulation des médicaments antirétroviraux au Sénégal

*Egrot M., Taverner B., Ciss M., Ndoye I.*..... 221

## **Conclusion**

Bilan de l'ISAARV (1998-2001)

*Lanièce I., Desclaux A., Taverner B., Delaporte E., Ciss M., Sow P.S., Sylla O.*..... 233

Perspectives

*Ndoye I., Lanièce I., Desclaux A., Taverner B., Delaporte E., Ciss M., Sow P.S., Sylla O.*..... 243

Liste des sigles..... 251

Liste des figures ..... 252

Liste des tableaux ..... 254

Acteurs de l'ISAARV ..... 255

Présentation des auteurs ..... 259