

Lettre à l'éditeur

Résistance du VIH aux Antirétroviraux : Quoi de neuf au Mali ? Quelles perspectives?

HIV Antiretroviral Drug Resistance: What's new in Mali? What is the future?

Maiga AI^{1,2}, Sangare SA¹, Diallo S^{1,3}, Traore B², Fofana DB², Diallo S²

¹Laboratoire d'Analyses Médicales, CHU Gabriel Toure, Bamako, Mali ;

²Unité d'Epidémiologie Moléculaire de la Résistance du VIH aux ARV, SEREFO, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, USTTB, Bamako, Mali

³Centre d'Infectiologie Charles Merieux, Bamako, Mali

Auteur correspondant : Dr Almoustapha Issiaka MAIGA, Unité d'Epidémiologie Moléculaire de la Résistance du VIH aux ARV – SEREFO – Faculté de Pharmacie, Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako. BP : 1805, Tel : +223 2022 6786 Fax : +223 2022 7513 Email : amaiga@icermali.org

Actuellement les traitements antirétroviraux (ARV) ont permis de prolonger la vie des patients et d'améliorer leur qualité de vie. En fin 2014 plus de 10 millions de personnes infectées par le VIH/SIDA étaient sous traitement hautement efficaces selon le dernier rapport de l'ONUSIDA [1]. Au Mali près de trente milles (30.000) patients étaient sous traitement en fin Décembre 2014, soit 30% des patients infectés. De plus, seul 8% des patients sont sous traitement de deuxième ligne ce qui constitue une inquiétude majeure pour un pays qui a commencé les traitements depuis une quinzaine d'année. Les traitements ARV ont permis de maîtriser la dynamique évolutive sur le plan virologique du VIH chez les patients rendant les charges virales plasmatiques indétectables à des seuils établis chez tous les patients, ce qui entraîne une amélioration de l'état immunologique et clinique des patients. Nous savons aussi que ceci limitera les échecs virologiques sous traitement ARV et le développement de la résistance. L'OMS met en place depuis plus d'une dizaine d'année des recommandations pour les pays à

ressources limitées. En 2002, le principal critère de l'initiation d'un premier traitement antirétroviral était basé sur la clinique et le niveau des lymphocytes T CD4 (<200 cellules/mm³). Ces recommandations ont évolué passant en 2010 à un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³. Pendant que les pays comme le Mali s'activent à mettre entièrement en pratique ces directives de 2010, l'OMS a donné des nouvelles recommandations en juillet 2013 où la mise en route du traitement ARV a été rehaussée à un niveau de CD4 inférieur à 500 cellules/mm³ sur la base des études menées en Afrique et dans le reste du monde [2]. Les schémas thérapeutiques ont également évolué vers des combinaisons à dose fixe comme tenofovir/lamivudine/efavirenz en première ligne de traitement ARV. Ces combinaison ont l'avantage d'être simplifiée en terme de nombre de comprimés à prendre ce qui améliore considérablement l'observance aux traitements ARV. En cas d'échec virologique des schémas contenant 2 inhibiteurs nucléosidiques plus un inhibiteur de la protéase sont proposés. Ces recommandations de l'OMS ne se

prononcent pas clairement à propos des traitements de troisième ligne dans un contexte où le suivi biologique est limité et les patients sont probablement restés longtemps en répllication sous traitement ARV ce qui entraîne le développement de la résistance et l'accumulation des mutations de résistance. Ces mutations peuvent limiter les traitements en cours ainsi que les molécules non reçus par le patient à cause de la résistance croisée entre les molécules d'une même famille. Cette résistance croisée est bien illustrée par la résistance du virus aux molécules de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques et de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, comme les analogues de la thymidine. Une récente étude menée au Mali chez des patients sous traitement ARV depuis en moyenne 60 mois (5 ans) montre que la prévalence de la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et non-nucléosidiques était de 78% et 82% respectivement [3]. Les nouvelles molécules Etravirine et Rilpivirine avaient une prévalence de la résistance de 34% et 49% dû à la résistance croisée entre les molécules de première génération des inhibiteurs non-nucléosidiques (Efavirenz et nevirapine). Fort heureusement cette étude ne montre très peu de résistance aux inhibiteurs de la protéase, cependant les auteurs soulignent un choix très limité pour la deuxième ligne chez ces patients pour les autres classes thérapeutiques disponibles au Mali [3]. Une autre étude au Cameroun montre aussi une forte prévalence de la résistance sous traitement en première ligne depuis 36 mois de traitements [4]. De façon globale, les études réalisées en Afrique de l'Ouest et du centre montrent une grande hétérogénéité de la prévalence de l'échec virologique. Une grosse étude

menée en Afrique subsaharienne chez 3935 patients dont 2079 étaient à M12 et 1875 à M24 de leur traitement ARV a montré une prévalence de l'échec virologique de 11,1%, et 12,4% à M12 et M24 respectivement. Parmi les patients en échec virologique 70% et 86,1% avaient des mutations de résistance [4]. Les échecs de deuxième ligne semblent aussi poser des problèmes, ainsi Maiga et al, ont montré qu'au Mali, la prévalence de la résistance chez les patients en échec de deuxième ligne était de 92% et impactait des nouvelles molécules non encore prises par les patients comme le Darunavir (12%) [5, 6]. Très peu de données de résistance restent disponibles sur les échecs de deuxième ligne en Afrique c'est pour cette raison des études supportées par l'ANRS (Agence National de Recherche sur le Sida et les hépatites virales) sont en cours comme THILAO (Third Line Antiretroviral Optimization) pour mieux évaluer la prévalence de cette résistance. Quant à la résistance primaire, elle semble en constante augmentation dans la plupart des pays africains et se situe autour 8 à 10%, ce qui est considérée comme un niveau de résistance modérée, ne nécessitant aucun changement dans les protocoles de prise en charge des patients. Par contre si ce niveau de résistance dépasse 15%, l'OMS recommande l'utilisation des tests génotypiques de résistance avant la mise sous traitement d'après les études coût et efficacité. La dernière étude au Mali sur la résistance primaire montre une prévalence de 7,8% [7, 8, 9, 10].

Conclusion et perspectives: La résistance aux antirétroviraux prend une grande ampleur avec la disponibilité de plus en plus des de ces traitements au Mali, surtout dans un contexte où les laboratoires ont des capacités limitées à

offrir des outils virologiques pour un suivi optimal. Aussi, il est important de mettre l'accent sur un suivi rigoureux au niveau clinique et socio-psychologique des patients pour améliorer l'observance aux traitements ARV. Les pays à ressources limitées comme le Mali doivent mettre en place un laboratoire national fonctionnel disposant d'infrastructures nécessaires pour le suivi virologique des patients. Les maintenances des dizaines d'appareils disponibles coûtent chères et seul un **Hubb national** permettra de résoudre le problème du suivi des échecs virologiques et donc de la résistance aux ARV au Mali.

Références bibliographiques :

1. Rapport ONUSIDA 2014
<http://www.unaids.org/fr/resources/press-centre/pressreleaseandstatementarchive/2014/july/20140716prgareport>
1. **Nouvelles ligne directrice OMS 2013 sur la prise en charge des patients adultes, adolescents et enfants infectés par le VIH.**
http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/new_hiv_recommendations_20130630/fr/
2. Fofana DB, Soulié C, Baldé A, Lambert-Niclot S, Sylla M, Ait-Arkoub Z, Diallo F, Sangaré B, Cissé M, Maïga IA, Fourati S, Koita O, Calvez V, Marcelin AG, Maïga AI. High level of HIV-1 resistance in patients failing long-term first-line antiretroviral therapy in Mali. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Sep;69(9):2531-5. doi: 10.1093/jac/dku153. Epub 2014 May 22.
3. Aghokeng AF¹, Kouanfack C, Eymard-Duvernay S, Butel C, Edoul GE, Laurent C, Koulla-Shiro S, Delaporte E, Mpoudi-Ngole E, Peeters M. Virological outcome and patterns of HIV-1 drug resistance in patients with 36 months' antiretroviral therapy experience in Cameroon. *J Int AIDS Soc.* 2013 Jan 31;16:18004. doi: 10.7448/IAS.16.1.18004.
4. Aghokeng AF¹, Monleau M, Eymard-Duvernay S, Dagnra A, Kania D, Ngo-Giang-Huong N, Toni TD, Touré-Kane C, Truong LX, Delaporte E, Chaix ML, Peeters M, Ayouba A; ANRS 12186 Study Group. Extraordinary heterogeneity of virological outcomes in patients receiving highly antiretroviral therapy and monitored with the World Health Organization public health approach in sub-saharan Africa and southeast Asia. *Clin Infect Dis.* 2014 Jan;58(1):99-109. doi: 10.1093/cid/cit627. Epub 2013 Sep 27.
5. Maïga AI, Fofana DB, Cisse M, Diallo F, Maïga MY, Traore HA, Maïga IA, Sylla A, Fofana D, Taiwo B, Murphy R, Katlama C, Tounkara A, Calvez V, Marcelin AG. Characterization of HIV-1 antiretroviral drug resistance after second-line treatment failure in Mali, a limited-resources setting. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Dec;67(12):2943-8. doi: 10.1093/jac/dks310. Epub 2012 Aug 10.
6. Maïga AI, Penugonda S, Katile D, Diallo F, Fofana DB, Berzins B, Maïga MY, Sylla A, Traore HA, Marcelin AG, Calvez V, Tounkara A, Bellosillo N, Murphy R, Taiwo B. Connection domain mutations during antiretroviral treatment failure in Mali: frequencies and impact on reverse transcriptase inhibitor activity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Nov 1;61(3):293-6. doi: 10.1093/jac/dks310.
7. Maïga AI, Fofana DB, Maïga AC, Diallo F, Ait-Arkoub Z, Daou F, Cisse M, Sarro YD, Oumar AA, Sylla A, Katlama C, Taiwo B, Murphy R, Tounkara A, Marcelin AG, Calvez V. Transmitted antiretroviral drug resistance in newly HIV-infected and untreated patients in

Ségou and Bamako, Mali. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Jan;29(1):182-6. doi: 10.1089/AID.2012.0118. Epub 2012 Aug 27.

8. **Ayoub A, Lien TT, Nouhin J, Vergne L, Aghokeng AF, Ngo-Giang-Huong N, Diop H, Kane CT, Valéa D, Rouet F, Joulia-Ekaza D, Toni TD, Nerrienet E, Ngole EM, Delaporte E, Costagliola D, Peeters M, Chaix ML. Low prevalence of HIV type 1 drug resistance mutations in untreated, recently infected patients from Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Senegal, Thailand, and Vietnam: the ANRS 12134 study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Nov;25(11):1193-6. doi: 10.1089/aid.2009.0142.**
9. **Diouara AA, Ndiaye HD, Guindo I, Bangoura N, Cissé M, Edmond T, Bougoudogo F, Mboup S, Peeters M, Ayoub A, Kane NC. Antiretroviral treatment outcome in HIV-1-infected patients routinely followed up in capital cities and remote areas of Senegal, Mali and Guinea-Conakry. *J Int AIDS Soc*. 2014 Dec 18;17:19315. doi: 10.7448/IAS.17.1.19315. eCollection 2014.**
10. **Politique et Protocoles sur la prise en charge antirétrovirale des patients infectés le VIH au Mali. Novembre 2013**