

Recherche Virologique



Projet ANRS-12186

Évaluation de l'échec virologique et résistance aux ARV chez des patients VIH positifs pris en charge dans les programmes et structures nationaux (7 pays)

Objectif principal



Burkina Faso,
Cameroun, Côte
d'Ivoire, Sénégal,
Thaïlande, Togo et
Vietnam

**Evaluer l'efficacité
virologique et la fréquence
de résistances aux ARV en
cas d'échec virologique
après 12 et 24 mois chez
les patients traités en
première ligne**

Objectifs spécifiques

- **Déterminer la proportion de patients ayant une cv indétectable après 12 et 24 mois de traitement**
- **Déterminer la fréquence de virus résistants et le type de mutations sélectionnées chez les patients ayant une cv détectable (>1000)**
- **Déterminer les facteurs associés aux échecs virologiques et l'apparition des mutations de résistance**
- **Etudier les mutations sélectionnées en fonction des ARVs reçus et des différents sous-types/CRF**

Méthodologie

Population d'étude

- **Critères d'inclusion**

- 600 Patients adultes consentants sous première ligne

- depuis 12 ± 2 mois (10-14 mois)

- 24 mois ± 2 mois (22-26 mois)

- **Critères d'exclusion**

- Patients de moins de 18 ans,

- Patient qui n'étaient pas naïfs d'ARV au début de leur traitement de première ligne

- Patients infectés avec HIV-1 groupe O ou HIV-2.

Traitement des échantillons

- **Quantification de la cv plasmatique**

La charge virale est quantifiée par une méthode utilisée en routine dans le service, pour tous les échantillons: **Sénégal m2000 (ABBOTT)**

- **Déterminer la fréquence de virus résistants et le type de mutations sélectionnées chez les patients ayant une charge virale détectable**

- **cv >1000 copies/ml, un génotypage pour la recherche de mutations de résistance est réalisé dans les gènes de la protéase (gène complet) et de la RT (au moins les 300 premiers codons)**

- **La méthode utilisée est la technique ANRS**

Traitement des échantillons

- Les séquences nucléotidiques sont corrigées manuellement avec le logiciel DNASTar
- Les séquences nucléotidiques corrigées sont traduites en acides aminés, et comparées aux séquences de référence
- L'interprétation des mutations de résistance est faite en utilisant les dernières mises à jours des 3 algorithmes disponibles:
- ANRS(<http://www.hivfrenchresistance.org/tab2007.html>)
- Stanford(http://hivdb6.stanford.edu/asi/deployed/hiv_central.pl?program=hivdb)
- Rega(http://www.kuleuven.be/regacev/links/rega_algorithm/index.htm)

Détermination des facteurs associés aux échecs virologiques et l'apparition des mutations de résistances

Traitement

- date début HAART, type de traitement, combinaison ARV, traitement de substitution si changement et les raisons du changement, arrêt de traitements et raisons de cet arrêt, etc.

- Des données indirectes sur l'adhérence par interview sur les 30 derniers jours (
 - sur les examens biologiques (les CD4 et charge virale, valeurs et fréquence des examens, ...))

Détermination des sous types et recombinaux viraux

Gestion et analyse des données

- **Toutes les données sont saisies dans base de adaptée Voozano**
- **Les fiches papiers de renseignements cliniques remplis par les sites sont saisies et vérifiées au niveau de la coordination générale de l'étude pour l'analyse finale des données**
- **Un numéro d'anonymat unique est attribué à chaque patient inclus dans l'étude.**

Etat d'avancement du projet

Bilan fin mars 2010

Pays	CE	1 ^e crédits		Nombre total de patients inclus		Nombre total de DBS préparés	Nombre total de CV réalisées	Nombre total de génotypage	Nb saisies database (Saisie1/Saisie 2)
		Début inclusions		M12 (cible:300/ pays sauf	M24 (cible:300/pay s)	M24 (cible:300/pay s)			
Burkina-Faso	OUI	OUI	OUI (11/2009)	81	78	78	128	0	159 (79/80)
Cameroun	OUI	OUI	OUI (11/2009)	130	155	152	285	22	250 (150/100)
Côte d'Ivoire	OUI	OUI	fait (ERV)	NA	300	M36 dans ce cas	300	M24 en cours à Paris	Données dans base access à importer
Sénégal	OUI	OUI	OUI	57	45	39	100	9	55
Togo	OUI	OUI	OUI (08/2009)	165	131	78	244	En cours à Mpl	49 (26/23)
Thaïlande	4/5	OUI	OUI (12/2009)	51	40	61	65	0	46 (27/19)
Vietnam	OUI	OUI	OUI (12/2009)	152	227	144	379	0	34 (30/4)
Total				636	976	552	1 501	31	

- Inclusions et mesures CV progressent bien sur les 6 pays devant réaliser des inclusions : 1 612 patients inclus (**40% de l'objectif**), 636 M12 et 976 M24, et 1 501 CV (36%).
- DBS préparés pour 552 patients (30% de l'objectif).
- Points à surveiller : cumul de retard dans le génotypage des résistances (**importance du rendu des résultats à temps aux cliniciens**) et la saisie informatique des données.

Etat d'avancement Sénégal (Mai 2010)

Répartition des patients

Nombre total de patients
inclus: **174**

- **M12= 94**
 - 61 femmes
 - 32 hommes
- **M24= 80**
 - 54 femmes
 - 24 hommes
- **DBS=68**

Selon les sites

- **CTA : N = 133**
 - 71 M12
 - 62 M24
- **CRCF : N = 17**
 - 8 M12
 - 9 M24
- **Roi Baudouin N=23**
 - 14 M12
 - 9 M24

Etat d'avancement Sénégal (Mai 2010)

• **Charge virale effectué : 119**

➤ **CV supérieur à 1000 = 14 soit 11,76%**

- 8 M12+6M24

➤ **Génotypage effectué = 14**

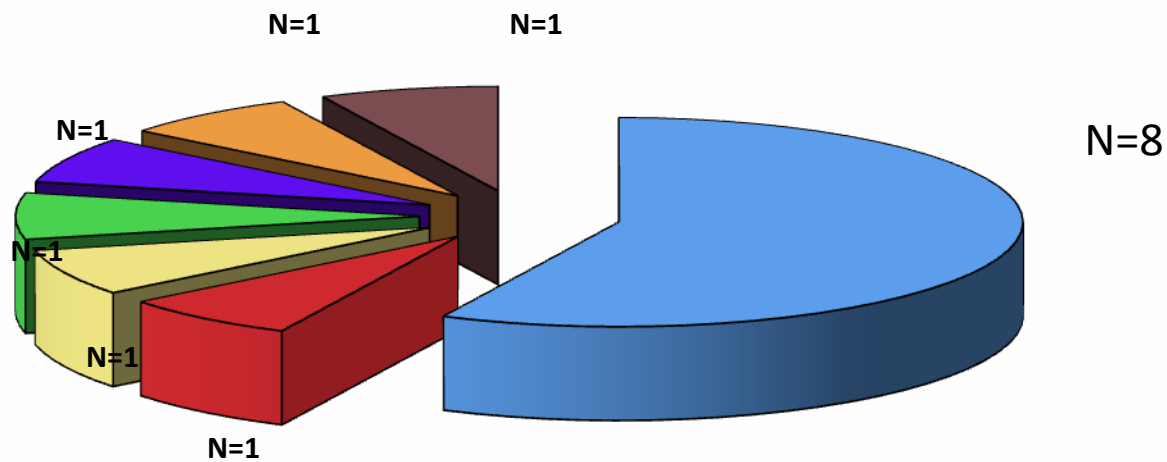
➤ **CV > 1000 sans mutations résistance : 4**

➤ **Echantillons résistants = 10 soit 8.4%**

➤ **de fiches saisis dans la database: 125**

Etat d'avancement du projet au Sénégal

- Répartition des sous-types séquencés



■ CRF02_AG ■ D ■ REC A3/D/A3 ■ A3 ■ A ■ CRF13-cpx ■ C

Etat d'avancement du projet au Sénégal

Traitement	Nbre	Mutations	Résistance observées
Combivir+NVP	6	M184V,K103N,G190 A	3TC/FTC+EFV/NVP
Combivir+EFV	1	M184V,K103N,T215 ST	3TC/FTC+ AZT/D4T +EFV/NVP
	1	K103N	EFV/NVP
D4T+3TC+NVP	1	M184V,Y181C,H221 Y	3TC/FTC+EFV/NVP
TDF+3TC+EFV	1	K103R,G290A,K101 E	EFV/NVP

Remerciements

- **Equipe Sénégal**
- **LBV**
 - Coumba TOURE-KANE
 - Halimatou DIOP-NDIAYE
 - Nafissatou LEYE
 - Malick Diouara
 - Souleymane MBOUP
- **CTA**
 - Ndeye Fatou Ngom Gueye et son équipe
- **CRCF**
 - Ibrahima Ndiaye
- **C S Roi Baudouin**
 - Baly Ouatarra
- **Equipe France**
 - **IRD Montpellier**
 - Nicole Vidal
 - Martine Peeters
 - Eric Delaporte
 - **ANRS**