



Résultats préliminaires et Perspectives virologiques

Axes

- **Diversité génétique**
 - Dynamique
- **Résistance**
 - Primaire
 - Secondaire
 - Variants minoritaires
 - Apport du papier buvard
- **Co-infections**
 - HBV/HCV,
 - HPV et HSV-2

Dynamique de la diversité génétique

- Diversité génétique du VIH

The distribution of HIV-1's subtypes and recombinants is as dynamic as its human host



From F.E. McCutchan.

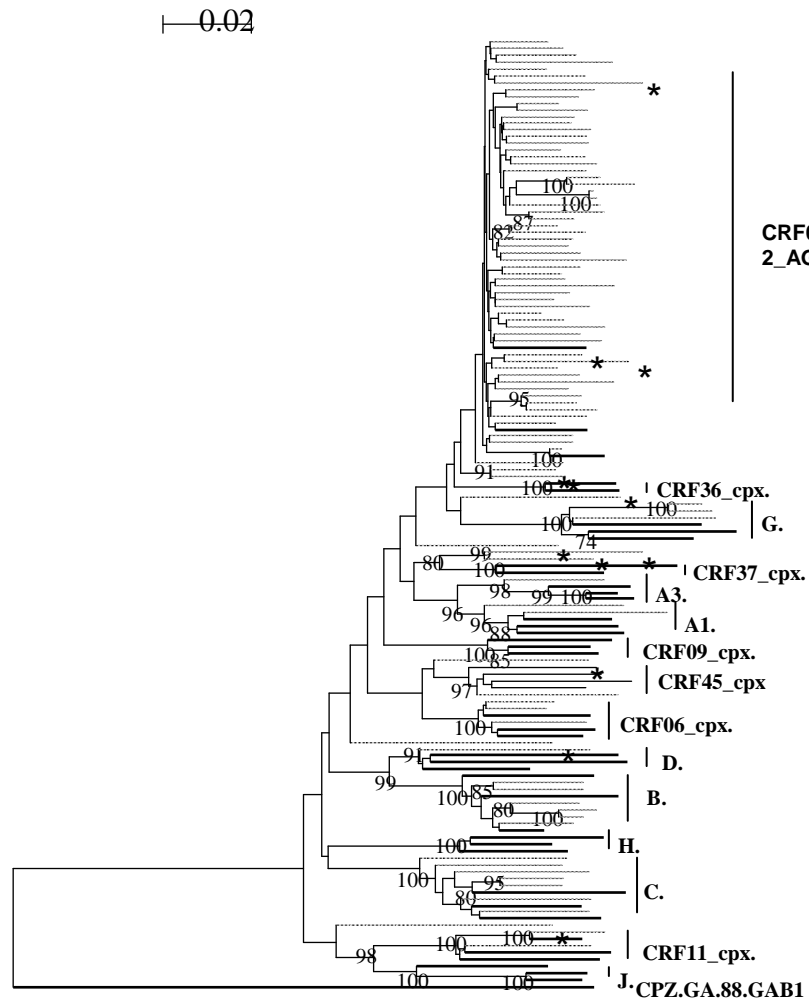
Diversité génétique

- **Décrire la cartographie du pays**
- **Etude sous régionale
(WANETAM)**
 - **Décrire l'évolution**

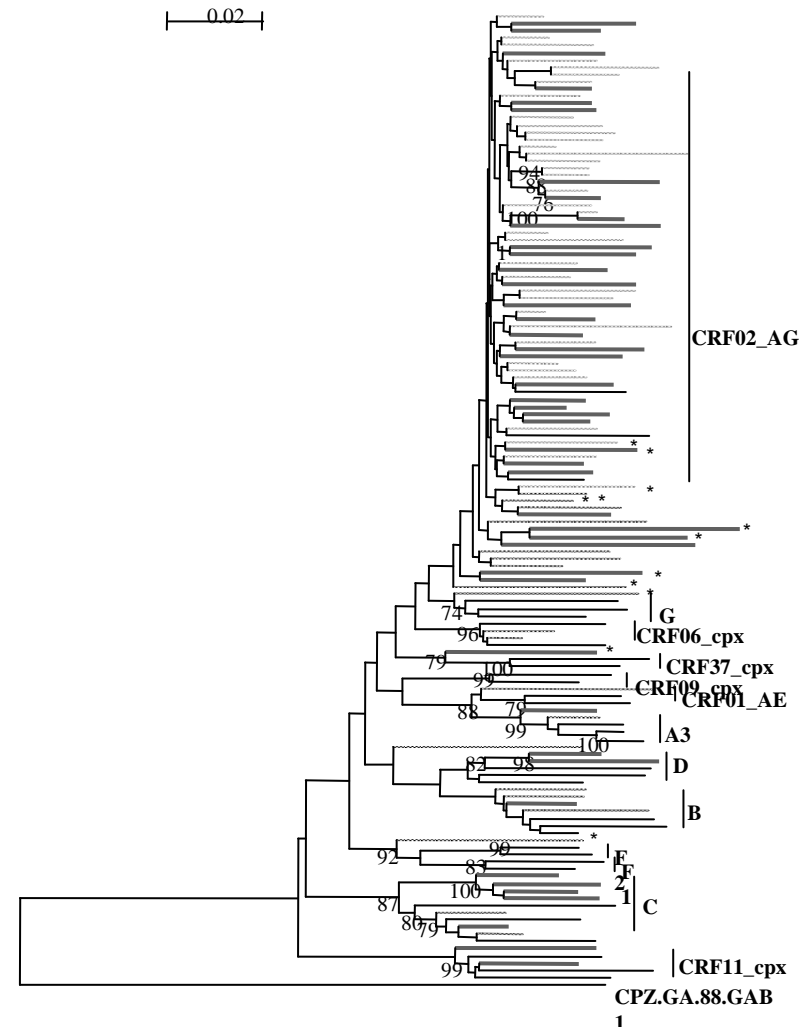
Résistance

- **Primaire**
 - Surveiller la circulation de variants résistants
- **Secondaire**
 - Mettre en place le bilan virologique au moins une fois par an
 - Population adulte
 - Femmes avec ATCD de PTME
 - Population pédiatrique
 - Evaluation outils alternatifs

Résistance primaire



Phylogenetic tree of D0 patients
(1998-2001)



Phylogenetic tree of ARV naive patients
(2003-2005-2007)

Table 1: HIV-1 subtypes and antiretroviral drug mutations in 7 Senegalese naive patients for ARV treatment

<i>Patient id</i>	<i>Inclusion round</i>	<i>Subtype</i>	<i>NRTI*</i>	<i>NNRTI*</i>	<i>PI*</i>
67HPD	1999	C	-	-	M46L
86HPD	1999	C	K65R	-	-
123HALD	1999	CRF02_AG	K219N	-	-
273HALD	2001	CRF02_AG	M41L	-	-
1041SC	1998	CRF11_cpx	V75S	-	-
1889 HALD	2005	CRF02_AG	-	-	G73S
2890 HALD	2007	CRF09_cpx/CRF02_AG	-	-	I54T

*: according to WHO algorithm for SDRM 2009

ARHR, 2010 *in press*

Résistance primaire

- **Couple mère enfant (ATCD PTME)**
 - **Compartmentalisation résistance**
 - Résultats préliminaires /13 échantillons
 - (Résistance Plasma/ Résistance ADN)
 - 10 WT
 - 3 résistants → ADN (proviral)

Résistance primaire

- **Elargir ce suivi au niveau décentralisé**
 - **régions à fort taux d'émigration-Carrefour-touristique**
 - Louga
 - Diourbel – Touba
 - Kaolack
 - Mbour
 - **Régions à prévalence élevée**
 - Kolda
- **Rechercher les variants minoritaires (PTME)**

Résistance primaire

- Développer PCR TR Allèle spécifique → détection et quantification des deux mutations majeures à la résistance à la névirapine (K103N, Y181C) au niveau du gène de la polymérase (*pol*) du CRF02_AG
- - d'étudier l'archivage des mutations de résistance aux INNTI dans le réservoir cellulaire et leur expression plasmatique, chez les nouveaux-nés et nourrissons infectés par le VIH-1 en dépit d'une chimioprophylaxie reçue.

Résistance secondaire

- **Population adulte**
 - Etude transversale sur 74 rebonds virologiques (4,4 %) de 1682 patients sous ARV depuis plus de 12 mois à Dakar.
- **Le génotypage par séquençage de protéase et transcriptase inverse selon les techniques de Viroseq v2.7 ou de l'ANRS (technique AC11).**
- **Interprétation par Viroseq 2.7 ou algorithme de Stanford HIVdb /ANRS.**

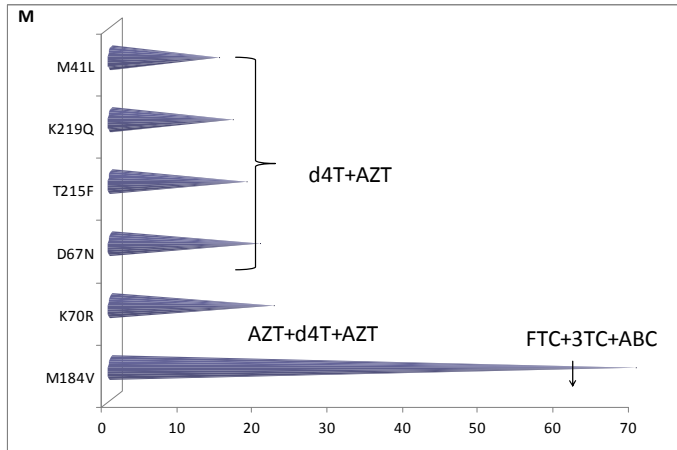
Résistance secondaire

- **Population adulte**

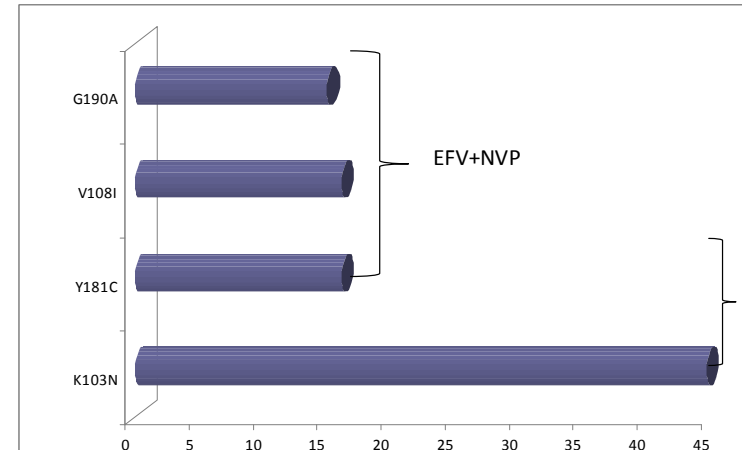
Analyse

56 souches présentent au moins une mutation conférant une résistance soit une prévalence globale de 3,3% (56/1682) et un taux de 75,7% parmi les 74 patients en rebond de charge virale.

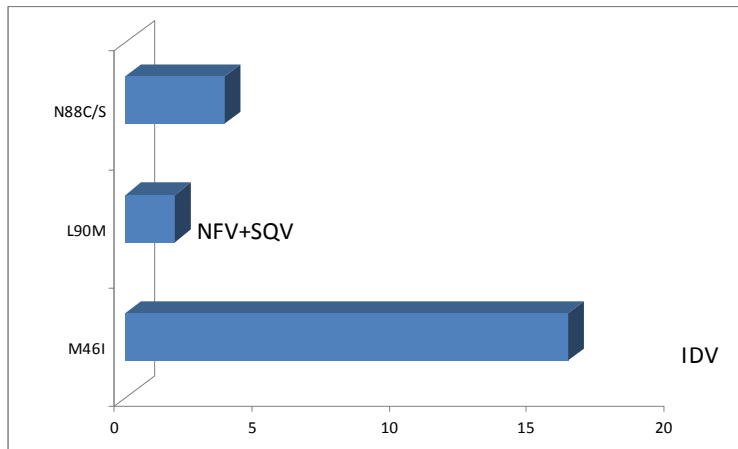
Résistance secondaire



Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse



Les Inhibiteurs non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse



Les Inhibiteurs de Protéase

**12 résistantes 1 classe (21,4%),
37 (66,1 %) 2 classes et
7 (15,5%) 3 classes d'ARV**

Population pédiatrique

- Etude rétrospective
 - Période d'étude: sept 2000 à nov 2008.
 - VIH-1 sous TARV depuis au moins 6 mois
 - Echec virologique: CV \geq 1000 copies/ml
 - Analyse génétique de la résistance
- ➔ 135 patients

Combinaison plus fréquente: AZT/3TC/NVP

Durée de TARV médiane: 24 mois (IQR 6-120)

Population pédiatrique

- Charge virale indétectable: 29 (21.48%)
- CV > 1000 copies/ml : 94 patients
- Patients en échec thérapeutique: 69,62%

Test de résistance pour 50 premiers patients

- . durée médiane de traitement: 35 mois (7-96)
- . combinaison majeure: AZT/3TC/NVP
- . charge virale médiane au moment du test de résistance: 5 (3-7) log copies/ml.

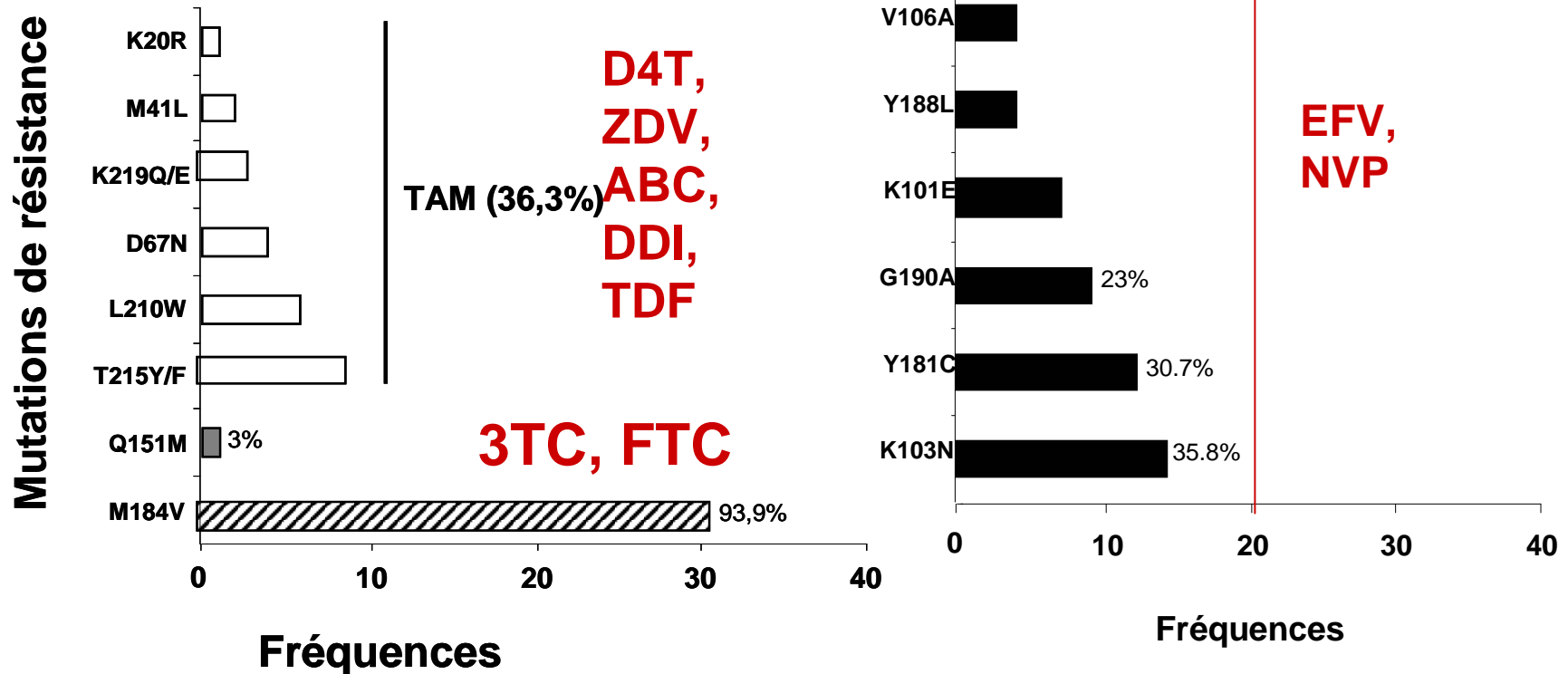
Population pédiatrique

10 enfants / 50 (20%) → WT

40 enfants (80%) → résistance >1 molécule ARV

-33 (82,5%) 2 résistance aux INTI et aux INNTI

3 patients sous NFV aux IP: M46I, N88S, L90M



Résistance secondaire

- Evaluation outils alternatifs
 - Apport du papier buvard dans l'étude de la résistance du VIH-1 aux antirétroviraux en milieu décentralisé au Sénégal
 - **54 DBS** de patients suivis en milieu décentralisé
 - **39** sous traitement ARV de **1^{ère} ligne**
 - **15 naïfs**

Résistance secondaire

- Evaluation outils alternatifs
- Charge virale (n=54: médiane 4,5 log Copies/ml [3log- 5,44log copies/ml])
 - $3\log \leq CV \leq 4\log$ n= 24 patients
 - $4\log \leq CV \leq 5\log$ n= 23 patients
 - $CV \geq 5\log$ n= 7 patients
- Taux d'amplification
48/54 amplifiés soit 88,8%

Résistance secondaire

- **Evaluation outils alternatifs**
- **Résistance chez patients naïfs de TARV (n=15)**
 - Amplification (n=12)
 - Aucune mutation majeure n'a été retrouvée
 - Mutations mineures associées aux IP: L33F et A71V n=2
- **Résistance chez patients sous TARV (n=39)**
 - Médiane de suivi 20 mois [6-60]
 - Amplification (n=36)
 - Résistance à au moins une molécule d'ARV 27 patients
 - Résistance INTI et INNTI 22 patients
 - Résistance INNTI seuls 5 patients

Résistance secondaire

- **Population adulte et pédiatrique**
- **Evaluer le taux de résistance au niveau décentralisé**
 - **régions à longue expérience PEC ARV**
 - **Régions à file active sous ARV importante**
 - **Utilisation du DBS (stratégies de surveillance et de monitoring de la résistance)**

VIH2 : Résistance secondaire

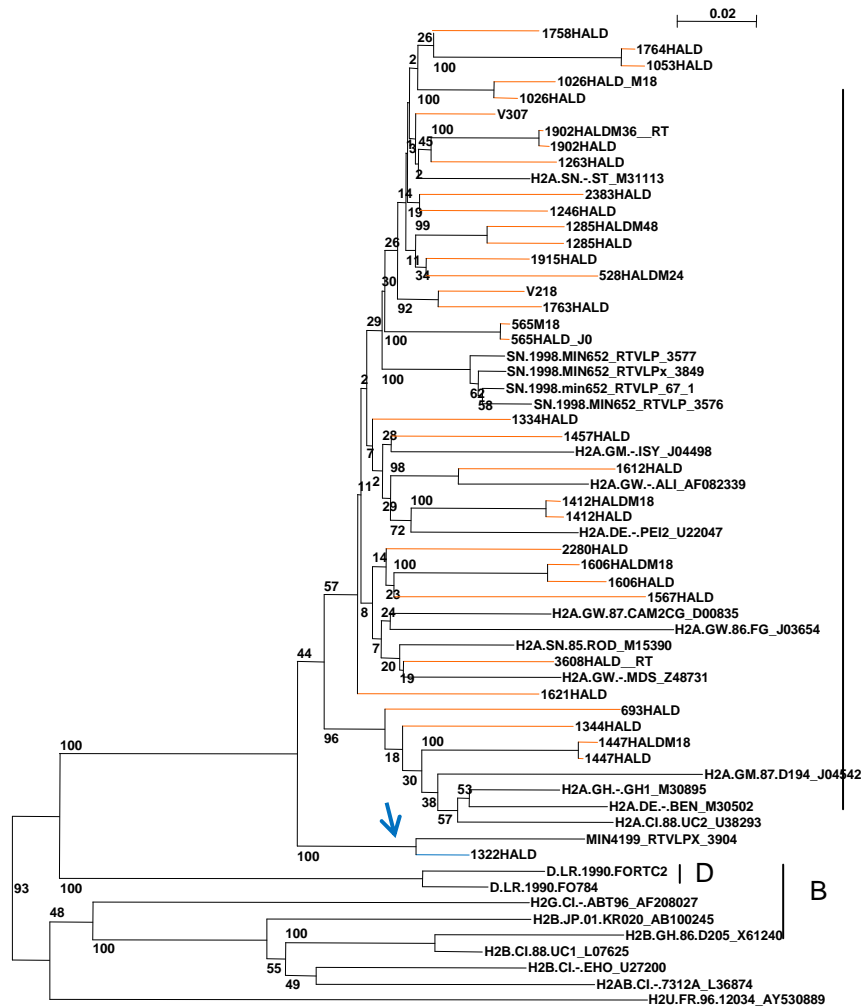
Sénégal : 29 patients dont 24 naïfs et (n=5) et sans point initial (J0)

Algorithme	Mutations	INTI	IP
Stanford	Majeures	<ul style="list-style-type: none"> ✓ M184V (n=9) => résistance 3TC et FTC ✓ Q151M (n=3) => résistance multiple à tous les INTI sauf TDF ✓ S215Y (n=1) => résistance AZT et D4T 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ I46V (n=1), I54M (n=1), I82F (n=1) => résistance IDV et NFV ✓ M76I (n=1) => LPV/r ✓ L90M (n=1) => NFV (seule) et IDV (associée à V71I et T77V)
	Mineures	RAS	<ul style="list-style-type: none"> ✓ V71I (n=1) et T77V en association avec d'autres => Probable résistance IDV, NFV et LPV/r ✓ L99F (n=2) => Probable résistance aux IP

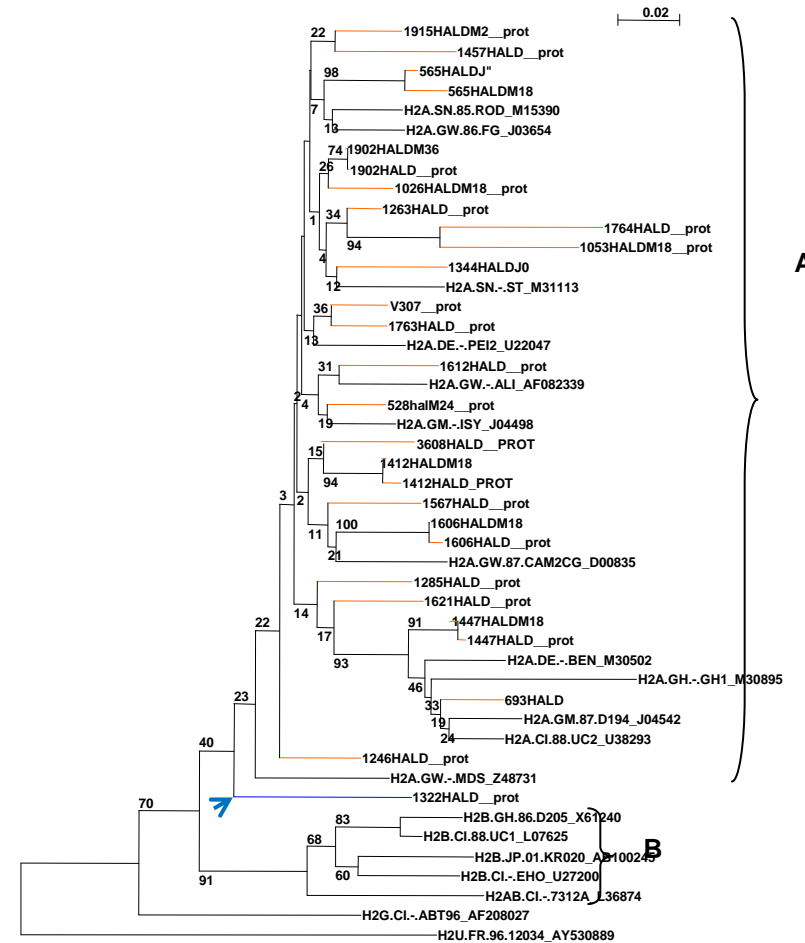
VIH-2 : Résistance primaire

Mutations	Transcriptase Inverse	Protéase
Majeures	RAS	I46V (n=2) et I82F (n=1) => Résistance IDV et NFV (Algorithme de Stanford)
Mineures	E219D	K7R (n=1), V20I (n=1), V71I (n=1), I89V (n=1), L93I (n=2) et L99F (n=2)
Polymorphisme	K64R (n=6), K66R (n=1), N69G (n=1), K82R (n=2), V111I (n=1) et D218E (n=1)	S40D (n=1), S43N/T (n=1), K45R (n=1), K65R (n=1) et N68G (n=1)

VIH-2 : Caractérisation moléculaire des souches



Relations phylogénétiques entre les souches de 1050 pb (TI) de VIH-2 séquencées et les souches de référence : en rouge on a les souches du Sénégal ; en noir, les souches de référence et en bleu la souche inclassable. Les plus proches ont les valeurs de bootstrap les plus élevées.



Relations phylogénétiques entre les souches de 297 pb (Protéase) de VIH-2 séquencées et les souches de référence : en rouge on a les souches du Sénégal ; en noir, les souches de référence. Les plus proches ont les valeurs de bootstrap les plus élevées.

VIH-2

- **Evaluer la résistance chez les patients des zones du sud**
- **Standardiser le suivi virologique avec les partenaires et la sous région.**

Co-infection VIH/VHB

- **Séroprévalence AgHBs = 17%**



- **Estimer les patients répliatifs**
- **Déterminer les génotypes circulants**
- **Déterminer les mutants pré-core**

- HSV-2**
- Epidémies HSV-2 et HIV-1/HIV-2 concentrées et liées au Sénégal : impact sur la propagation de l'infection à VIH
C Toure Kane et Concentrated and linked epidemics of both HSV-2 and HIV-1/HIV-2 infections in Senegal: public health impacts of the spread of HIV International Journal of STD & AIDS (2009)

- HSV-2

- 260 femmes enceintes en 2004
- 628 femmes enceintes et 604 TS en 2006

- femmes enceintes : séroprévalence basse et stable avec respectivement 20% et 13% en 2004 et en 2006.
- TS : séroprévalences HSV-2 86% et du HIV 19% avec une forte association → interactions synergiques entre le HSV-2 et le HIV -1
- Interactions HSV-2 et HIV-2 ???

HSV-2

- **Documenter les facteurs de risque associés à l'excrétion génitale du HSV-2 notamment chez les groupes vulnérable ou la quasi-totalité de la population est infectée par le HSV-2.**
- **Etudier les interactions entre le VIH-2 et l'herpès (région sud)**

Co-infection HPV

- **La prévalence élevée VIH chez les MSM**
- **La fréquence des condylomes dans cette population → étudier les interactions entre HPV et HIV (déterminer prévalence et les caractéristiques moléculaires des différents types de HPV)**

Merci de votre attention