

Suppression de la charge virale et résistance au Dolutégravir après son introduction: étude transversale chez les patients séropositifs à Carnot en République centrafricaine.

V. Carnimeo¹, D. Mbang Massom^{1,2}, MC Sana³, R. R. Kangbie⁴, S. Balkan⁵, L. Sannino⁵, G. Ngaya⁶, V. Opollo⁷, F. Koassi⁵, R. Kananga², E. Poulet¹

¹Epicentre – Paris, France. ²Médecins sans Frontières – France, Mission République Centrafricaine. ³Direction de la de Lutte contre les Maladies Transmissibles. Ministère de la Santé Publique, Bangui, République Centrafricaine. ⁴District Sanitaire de Carnot – Gadzi, Ministère de la Santé Publique, République Centrafricaine. ⁵Médecins sans Frontières – France. Institut Pasteur, Bangui, République Centrafricaine. ⁶Kenya Medical Research Institute, Centre for Global Health Research, Kisumu, Kenya.

Introduction

- La République centrafricaine (RCA) est encore loin d'atteindre les objectifs 95-95-95 pour la prise en charge du VIH. L'introduction du Dolutégravir (DTG) comme traitement de première et deuxième ligne pour tous les patients, conformément aux recommandations de l'OMS, montre des progrès, mais les données en vie réelle sur son efficacité dans le contexte africain sont encore limitées et complètement absentes pour la RCA.
- Depuis 2011, Médecins sans Frontières (MSF) appuie le ministère de la Santé Publique (MSP) de la RCA dans le cadre des soins VIH à Carnot, dans le district de Santé Carnot-Gadzi.
- MSF-Epicentre en collaboration avec le MSP ont mené une étude pour estimer la suppression virale parmi les patients activement suivis dans la cohorte de Carnot, et la résistance associée aux échecs du traitement.
- L'échec virologique a été défini comme une charge virale (CV) de $\geq 1\ 000$ cps (copies)/ml. La résistance aux médicaments (RM) du VIH a été évaluée parmi les patients ayant une CV ≥ 500 cps/ml.

Méthodes

- Schéma d'étude:** Analyse transversale
- Population d'étude:** Personnes vivant avec le VIH-1 (PVVIH), âgées de 5 \geq ans et sous traitement antirétroviral (TARV) depuis au moins 6 mois.
- Site:** Hôpital de District de Carnot (Clinique de Suivi des Maladies Chroniques), soutenu par MSF
- Taille de l'échantillon:** 342 patients
- Méthode d'échantillonnage:** échantillonnage par tirage au sort parmi les patients faisant partie de la cohorte active (2 079 patients)
- Période d'étude:** Avril – Juin 2023 (3 mois)
- Critère d'éligibilité:**
 - Patient âgé de ≥ 5 ans dont le statut séropositif (type VIH-1) est confirmé et documenté à l'inclusion (FUCHIA) dans le programme VIH supporté par MSF
 - Sous TARV depuis au moins 6 mois au moment de l'inclusion
 - Ayant accepté de participer à l'étude et ayant donné son consentement/assentiment

- Visite d'inclusion
- Examen clinique
 - Comptage des CD4
 - Charge virale (plasma)
 - Test de résistance si CV ≥ 500 cps/ml
- Si CV ≥ 500 cps/ml et présence de résistance: évaluation clinique et adaptation du traitement
- Si CV < 500 cps/ml poursuite du même traitement
- Procédures de laboratoires
- Test de la Charge virale VIH-1 (plasma):** analysé via l'automate GeneXpert® XVI modules, (Cepheid, Sunnyvale, USA), avec une plage de quantification de l'ARN-VIH de 40 à 10.000.000 copies/ml. Les tests de la CV ont été réalisés par l'Institut Pasteur de Bangui.
 - Test de résistance génotypique (TRG) (plasma):** Le kit de génotypage Applied Biosystems™ HIV-1 conçu pour génotyper les régions PR, TI et INT du gène pol du VIH-1. Le logiciel ReCALL V 2.2 est utilisé pour générer des séquences consensus. Les séquences ont été analysées à l'aide de l'algorithme de Stanford HIVdb (version 9.4). Les TRG ont été réalisés au laboratoire KEMRI de Kisumu, Kenya.

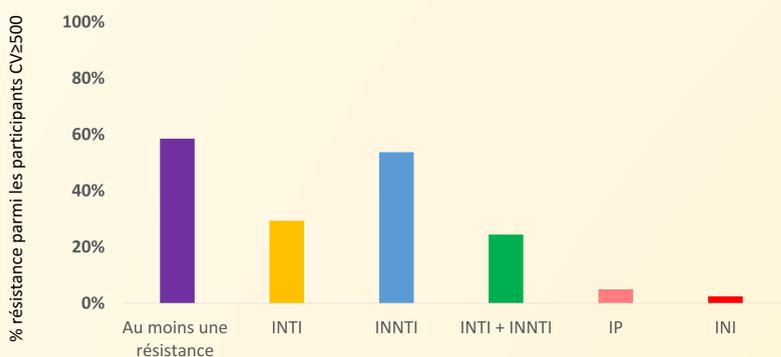
Résultats

1. Caractéristiques des participants à l'inclusion dans l'étude

	Total (N=342)	%
Femmes	232	(67.8)
Enfants (5-17 ans)	20	(5.8)
Temps médian sous TARV, [EI] (mois)	87 [45-119]	
• 6-24 mois	37	(10.8)
• ≥ 25 mois	305	(89.2)
Traitement à l'inclusion :		
• A base de Dolutégravir (DTG)	329	(96.2)
• A base de Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	11	(3.2)
Temps médian sous DTG, [EI] (mois)	19 [16-29]	
Compte CD4, médian [EI] (cellules/ml)	609 [446-842]	
Stade Clinique OMS		
• Stade 1-2	334	(97.6)
• Stage 3	8	(2.4)

- Les participants inclus dans l'étude, dont l'âge médian était de 39 [32-47] ans, étaient cliniquement stables.
- Au moment de l'inclusion dans l'étude, 5 participants ont changé de traitement en passant sous DTG.

3. Distribution des résistances selon chaque classe pharmacologique TARV



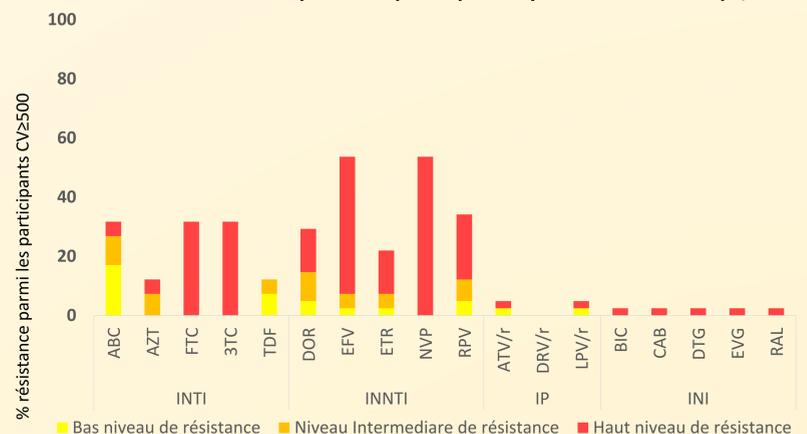
- Parmi les 42 échantillons testés (taux de non-amplification (N=1, 2.4%), un seul échantillon (2.4%) avait une $500 \leq CV \leq 1\ 000$ cps/ml et donc éligible pour le TRG.
- Au moins une résistance aux TARV était présente dans les 58.5 % (24/41) des patients testés.
- 29.3 % présentent une résistance à au moins une molécule INTI
- 53.7 % présentent une résistance à au moins une molécule INNTI
- 24.4 % présentent une résistance à au moins deux classes de molécules INTI + INNTI
- 4.9 % présentent une résistance aux IP et 2.4% aux INI

2. Charge virale à l'inclusion de l'étude

	Total (N=342)	%	IC 95%
Charge virale médiane (pour CV ≥ 40 cps/ml)	786 [97-125 000]		
< 40 cps/ml	250	(73.1)	68-77.7
40-1 000 cps/ml	47	(13.7)	10.3-17.8
• Charge virale $< 1\ 000$ cps/ml	297	(86.8)	82.8-90.2
• Charge virale $\geq 1\ 000$ cps/ml	45	(13.2)	9.8-17.1

Parmi les 342 patients inclus, 92 (26.7 %) présentait une charge virale détectable (CV > 40 cps/ml), tandis que 45 (13.2 %) présentait une virémie correspondant à la définition de l'OMS d'échec virologique (CV $\geq 1\ 000$ cps/ml).

4. Profil de résistance parmi les participants ayant une CV ≥ 500 cps/ml



INTI = inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : ABC = Abacavir, AZT = Zidovudine, FTC = Emtricitabine, 3TC = Lamivudine, TDF = Ténofovir
INNTI = inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : DOR = Doravirine, EFV = Efavirenz, ETR = Etravirine, NVP = Névirapine, RPV = Rilpivirine
IP = Inhibiteurs de la protéase : ATV/r = Atazanavir/ritonavir, DRV/r = Darunavir/ritonavir, LPV/r = Lopinavir/ritonavir
INI = Inhibiteurs d'intégrase : BIC = Bictégravir, CAB = Cabotégravir, DTG = Dolutégravir, EVG = Eviitégravir, RAL = Raltégravir

- Parmi les molécules de la classe INTI : l'ABC/FTC/3TC sont les plus affectés par la résistance (29.3%).
- Les molécules, EFV et NVP de la classe INNTI, malgré un niveau de résistance différent, sont compromises dans plus de la moitié (53.7%) des échantillons analysés.
- Les résistances aux IP et INI bien que présentes en faibles proportions (N=2, 4.9% pour les IP et N=1, 2.4% pour les INI) se caractérisent par une résistance de niveau intermédiaire et haut: les deux patients avec des résistances aux IP avaient des CV respectivement de 500 cps/ml et de 676 000 cps/ml (+ résistance au DTG).
- Parmi les deux patients avec une $40 < CV < 1\ 000$, un était sous deuxième ligne (LPV/r) et avec une résistance de haut niveau au LPV/r tandis que le deuxième sous ABC + 3TC + DTG présentait une haute résistance à l'ABC et intermédiaire au TDF.

Discussion et conclusion

L'étude souligne plusieurs aspects cruciaux: malgré une augmentation significative de l'utilisation des schémas thérapeutiques recommandés à base de DTG, près de 27 % des patients présentent toujours une charge virale détectable, indiquant une suppression virale sous-optimale. Le taux d'échec virologique (13.2 %) demeure raisonnable compte tenu des nombreux défis associés à la prise en charge du VIH dans une région rurale tel que le district de Carnot-Gadzi dans la République centrafricaine (RCA). Il est important de souligner que même si certains patients présentent une faible virémie, compris entre 40 et 1,000 copies/ml, ils représentent un groupe potentiellement à risque d'échec de traitement. Renforcer le soutien aux patients apparaît donc comme une mesure cruciale pour améliorer les résultats thérapeutiques. La présence d'environ 60% de résistance met en évidence le fait que l'échec virologique est lié à un manque d'adhérence aux TARV. Toutefois, le niveau de résistance pour les molécules des classes IP et INI mérite d'être surveillé surtout en raison d'une introduction très récente du DTG qui est considéré comme ayant une barrière génétique très élevée.

PRESENTE A LA 22^{EME} CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LE SIDA ET LES IST EN AFRIQUE (ICASA DECEMBRE 2023 ZIMBABWE)

Remerciements : Nous tenons à remercier tous les participants à l'étude, le personnel de terrain, les équipes de MSF, le ministère de la santé de la République Centrafricaine, et les institutions partenaires (Institut Pasteur de Bangui et le Kenya Medical Research Institut de Kisumu).

L'étude a été financée par Médecins sans Frontières. Pour plus d'informations, contactez : Valentina.CARNIMEO@epicentre.msf.org