

MALI - HIV RESISTANCE

«MALIRESIST»

Pr. Vincent CALVEZ

Introduction

- Démarrage Mars 2009
- Partenaires financiers
 - ❖ Fondation Privée Anne Lury et Université de Chicago
 - ❖ ARVD
 - ❖ CHAIN FP7
 - ❖ Cellule Sectorielle de lutte contre le Sida au Mali (CSLS)
 - ❖ APHP – Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
 - ❖ Esther
 - ❖ Solthis

Introduction

- **Situation du VIH sur le plan politique au Mali**

- IMAARV : Début des ARVs en 2001

- HCLS - Cellule sectorielle de lutte contre le sida

« Prise en charge globale de tous les patients fréquentant les services de santé »

- En Juillet 2004, Gratuité des ARVs pour tous les patients VIH faisant du Mali le 3^{ème} pays après le Sénégal et la Malawi.

- **21 000** patients sous traitement ARV au Mali en Juin 2008.

- **27 245** patients sous traitements en fin Dec 2009

HIV drug resistance after the use of generic fixed-dose combination stavudine/lamivudine/nevirapine as standard first-line regimen

Anne-Geneviève Marcelin^{a,b}, Bernard Jarrousse^b, Anne Derache^a, Madina Ba^c, Marie-léa Dakouo^d, Alioune Doumbia^e, Ibrahima Haidara^e, Almoustapha Maïga^{b,e}, Guislaine Carcelain^{a,b}, Gilles Peytavin^{a,f}, Christine Katlama^{a,b} and Vincent Calvez^{a,b}

Early failures to stavudine/lamivudine/nevirapine used as a generic fixed-dose combination in Mali showed resistance mutations in 50% of cases (mostly **M184V et Y181C** . No thymidine analogue mutations were seen, suggesting that most nucleoside reverse transcriptase inhibitors could be used in a second-line regimen. This highlights the importance of the accessibility of HIV-RNA assays for monitoring treated patients in resource-poor countries to detect early virological failure in order to preserve future therapeutic options.

Pas de TAMs

Les autres inhibiteurs nucléosidiques peuvent être utiliser en second ligne

Level of viral load and antiretroviral resistance after 6 months of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor first-line treatment in HIV-1-infected children in Mali

Table 3. Levels of HIV VL and profiles of resistance mutations in children with VL > 50 copies/mL at 6 months

Child no.	HIV-1 VL (copies/mL)	RT mutations	PMTCT
5499	86	NA	-
5630	96	no mutation	-
5546	100	ND	-
5674	120	no mutation	-
5534	140	NA	-
5578	150	no mutation	-
5590	360	no mutation	-
5597	450	no mutation	-
5536	530	ND	-
5653	580	M184I, K103N	-
5627	640	NA	-
5599	880	no mutation	+
5593	2200	M184V, K103N, Y181C	-
5588	2700	M184V, V106A	-
5519	2900	M184V, K103N	-
5628	3000	no mutation	+
5494	4600	M184V, Y181C	-
5533	5100	M184V, K103N	-
5574	7600	M184V, G190A	-
5531	7700	K70R, M184V, Y188L	-
5568	17000	M184V, K101E/Q, Y181C	-
5676	31000	M184V, Y188L	-
5582	37000	M184V, K103N, G190A	-
5609	51000	D67N, Y181C	-
5636	58000	M184V, V106A	-
5621	63000	L210W, K103N	-
5492	71000	M184V, Y188L	+
5505	100000	M184V, K103N	-
5665	150000	M184V, V106A, G190A	-
5518	170000	M184V, K103N	-
5513	260000	no mutation	-
5632	270000	M184V, K103N	-
5516	280000	ND	-
5495	460000	M184V	-
5626	1 300000	K103N	-
5600	2 500000	M184V, K103N, Y181C, G190A	+
5538	2 600000	ND	+

VL, viral load; RT, reverse transcriptase; PMTCT, prevention of mother-to-child transmission; NA, no amplification; ND, not done.



CENTRE DE FORMATION ET DE RECHERCHE SUR LE VIH/SIDA
 FACULTÉ DE MÉDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO STOMATOLOGIE (FMPOS)
UNIVERSITE DE BAMAKO / NIAID - USA
 TEL: 222 67 86 FAX : 222 75 13

Praticiens responsables : Pr. Anatole TOUNKARA et Dr. Almoustapha I. MAIGA

GENOTYPE de RESISTANCE du VIH – 1

PATIENT		PRESCRIPTEUR	PRELEVEUR
Nom : Age : Adresse /Ml. : No. Dossier : Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	TAMPON DU SERVICE Signature :	Nom : TB : Centre/Service :	Nom : Date : Heure:

Type de Prélèvement : 1 tube EDTA de 7 ml (bouchon violet)

MOTIF DE LA DEMANDE

- Primo-infection (Séro-conversion récente)
- Découverte / Naïf (ve) de traitement
- Grossesse :
- Autre à préciser :
- Génotype avant 1^{ère} ligne
- Echappement : 1^{ère} ligne 2^{ème} ligne
 3^{ème} à 5^{ème} ligne > 5 lignes
- Protocole : non oui, lequel ?
- Statut VIH1 VIH1 + VIH2
 VIH2

RENSEIGNEMENTS :

Traitement anti-VIH actuel : depuis le :

Traitement précédent : du au

Fenêtre thérapeutique : du au

Dernier suivi pharmacologique si disponible : le J. J.

Dernière charge virale : Résultat Date :

Dernière valeur CD4 : Résultat Date :

Intolérance sévère aux ARV :

Co-infection active: VHC VHB TB Autres :

Remarques:

TOUTES MOLECULES ANTIRETROVIRALES PRESCRITES AUPARAVANT (historique) :

- | | | |
|----------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| ρ AZT (Retrovir®) | ρ Saquinavir (Invirase®) | ρ Efavirenz (Sustiva®) |
| ρ DDI (Videx®) | ρ Ritonavir (Norvir®) | ρ Nevirapine (Viramune®) |
| ρ 3TC (EpiVir®) | ρ Indinavir (Crivivan®) | |
| ρ FTC (Coviracil®) | ρ Lopinavir /r (Kaletra®) | |
| ρ ABC +/- (Ziagen / Kivexa®) | | |
| ρ D4T (Zerit®) | | ρ Autre : |
| ρ CBV (Combivir®) | | |
| ρ TZV (Trizivir®) | | |
| ρ TDF +/- FTC (Viread / Truvada) | | |
| ρ D4T + 3TC + NVP (Triomune®) | | |

Résultat (1)

- Total de patients recrutés : 107 patients
- 62 patients en échec de 2^{nde} ligne
- 45 patients en échec de 1^{ère} ligne
- 107 patients Séquencés
 - 8 patients non amplifiés après séquençage (faible CV ou qualité des prélèvements)
 - 96 rendus aux cliniciens
 - 93 patients VIH-1
 - 3 patients VIH-2 séquencés à Bichat à Paris

Caractéristiques des patients

Homme 30%

Femme 70%

Age median 31 ans

CD4 median 57 cell/mm³

CV median 111,358 cp/ml

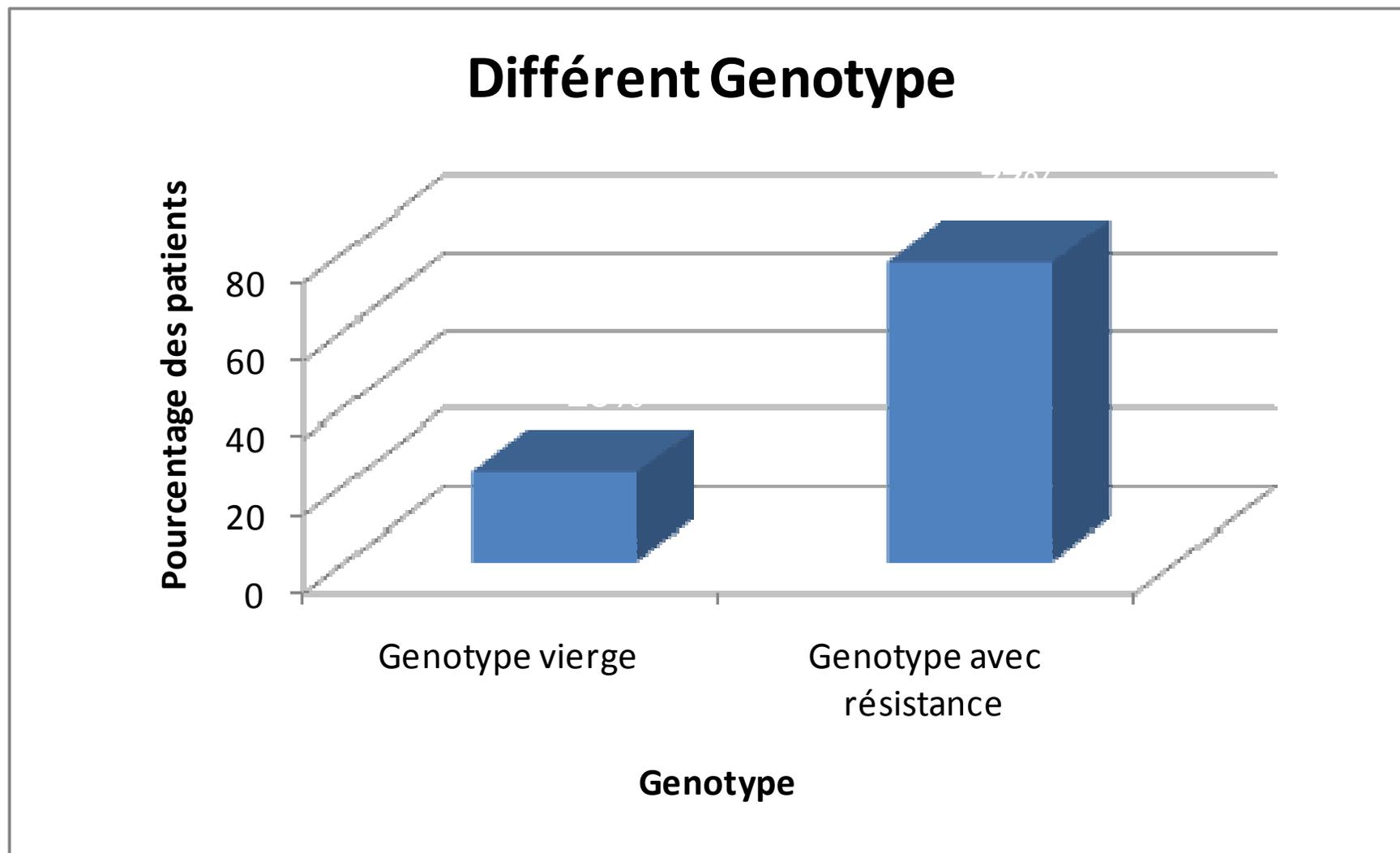
Traitements ARV de 1^{ère} ligne

Traitements ARV	Effectif	Pourcentage (%)
3TC/D4T/NVP	18	40,0
3TC/AZT/NVP	8	17,8
3TC/AZT/EFV	6	13,3
3TC/D4T/EFV	7	15,6
3TC/D4T/IDV	3	6,7
DDI/D4T/IDV	1	2,2
DDI/D4T/NVP	2	4,4
Total	45	100

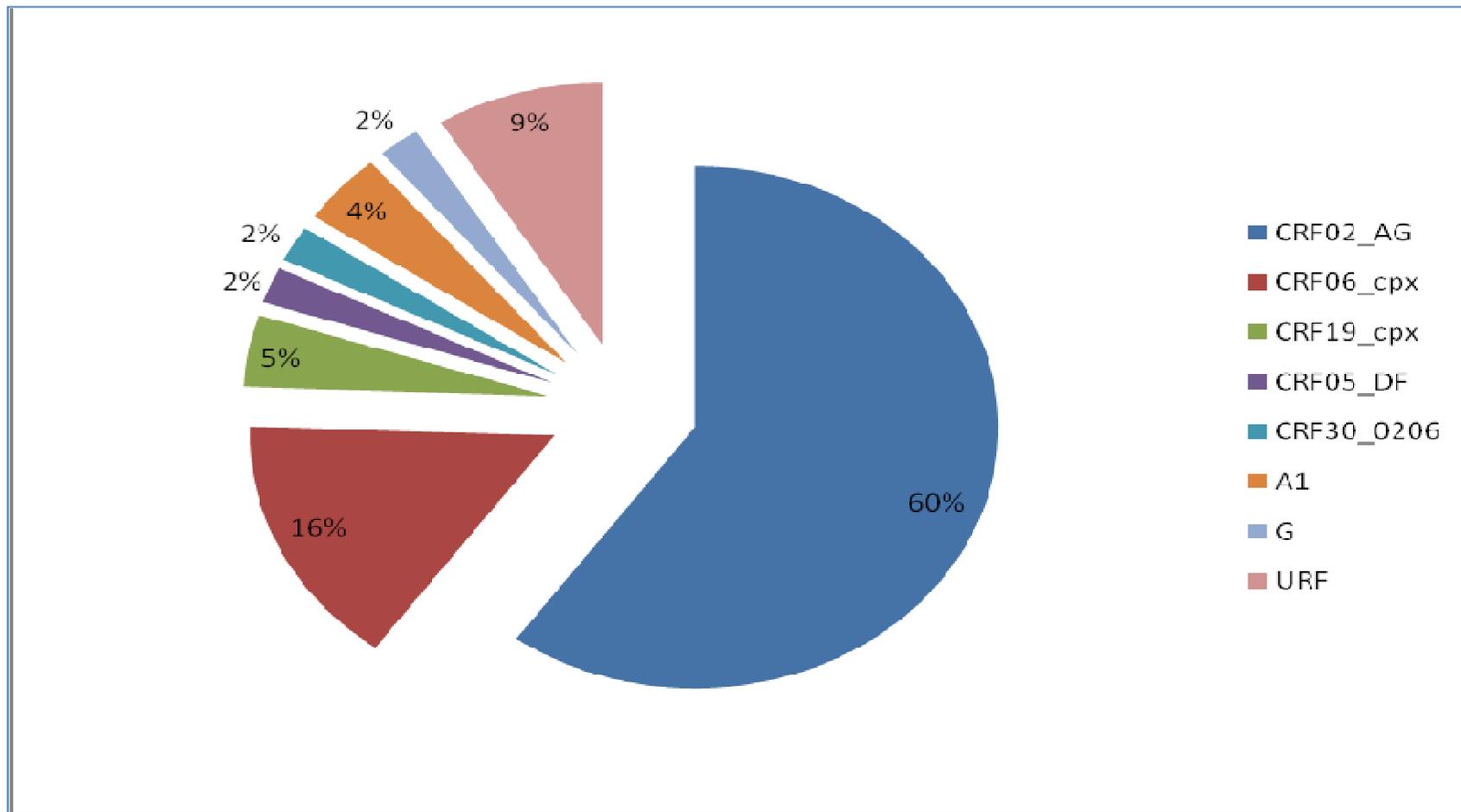
Traitements ARV de 2^{ème} ligne

Traitements ARV	Effectif	Pourcentage (%)
ABC/DDI/LPV/r	24	40
3TC/TDF/LPV/r	16	26
3TC/AZT/LPV/r	7	11
ABC/TDF/LPV/r	7	11
ABC/DDI/IDV/r	3	5
3TC/TDF/IDV/r	2	3
3TC/ABC/LPV/r	2	3
3TC/D4T/LPV/r	1	2
Total	62	100

Différents Génotypes de Résistance

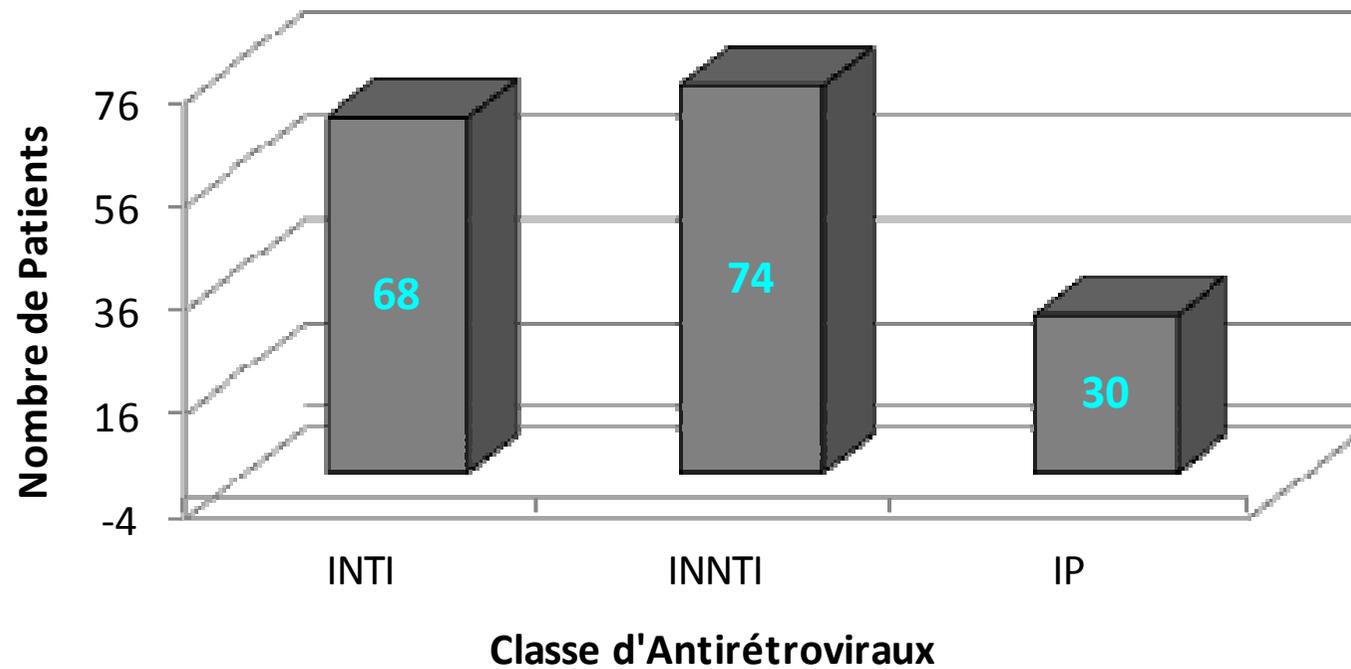


Diversité Génétique du VIH au Mali

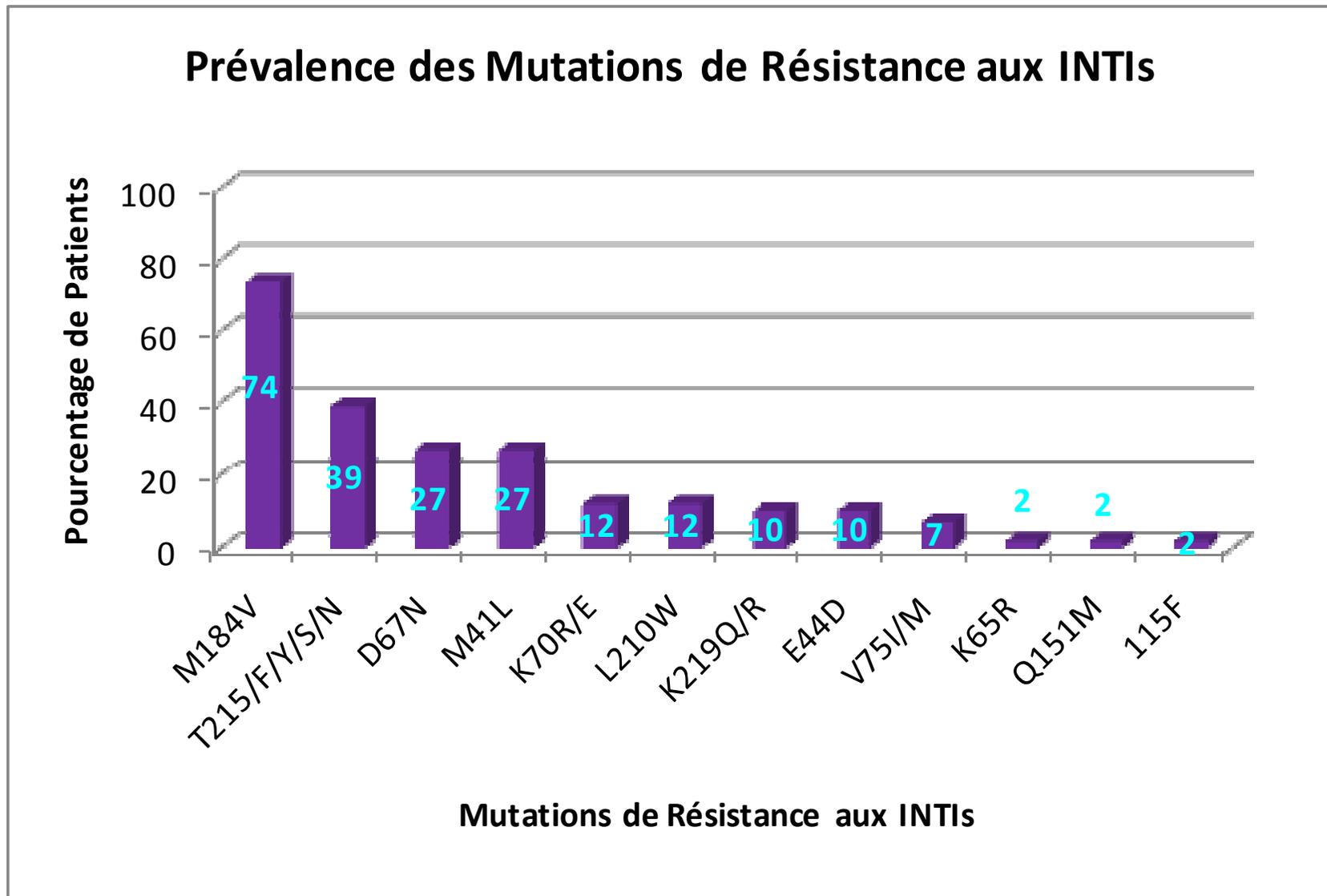


Résultats 2

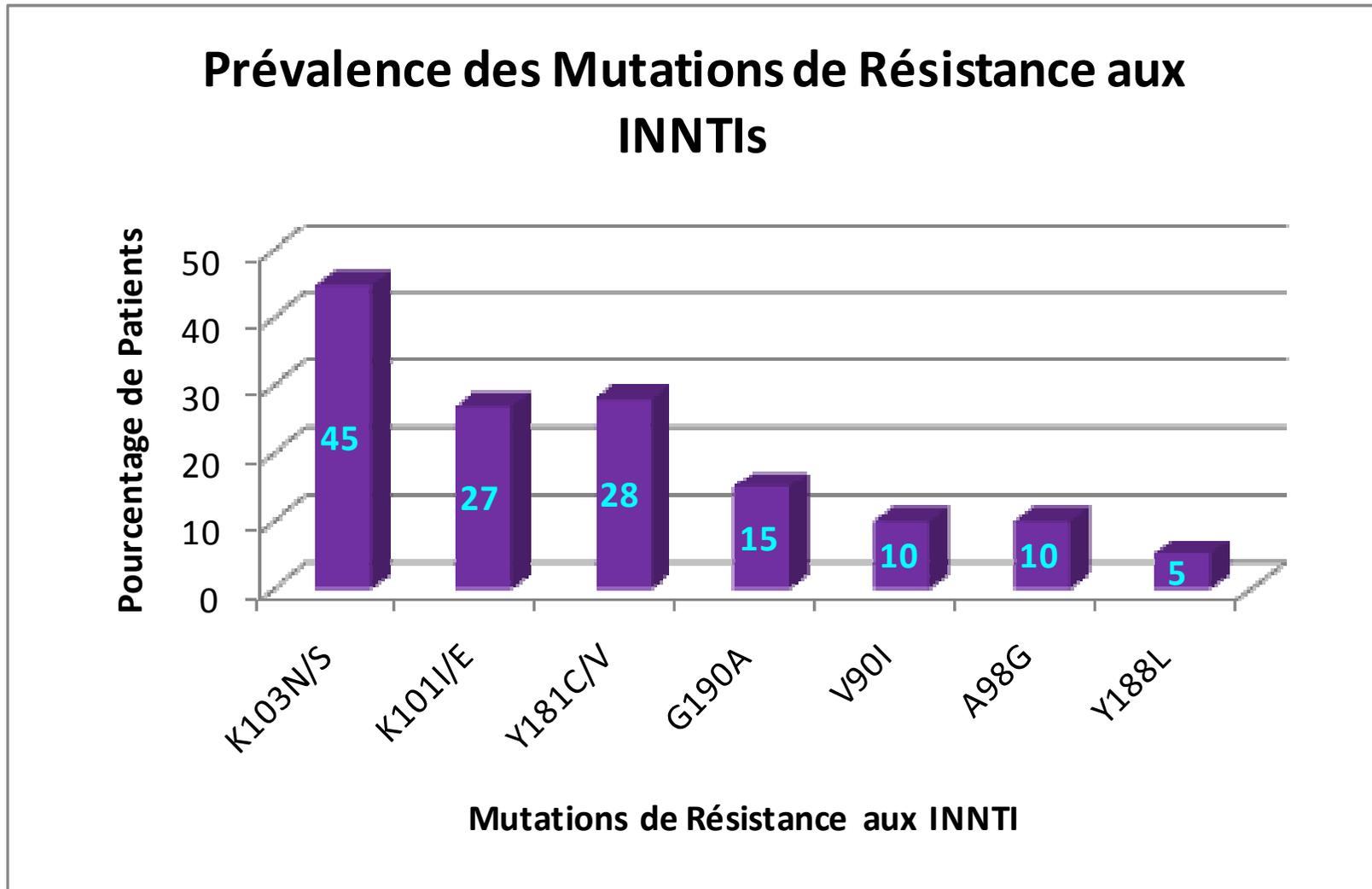
Prévalence des mutations de Résistance par classe d'ARV



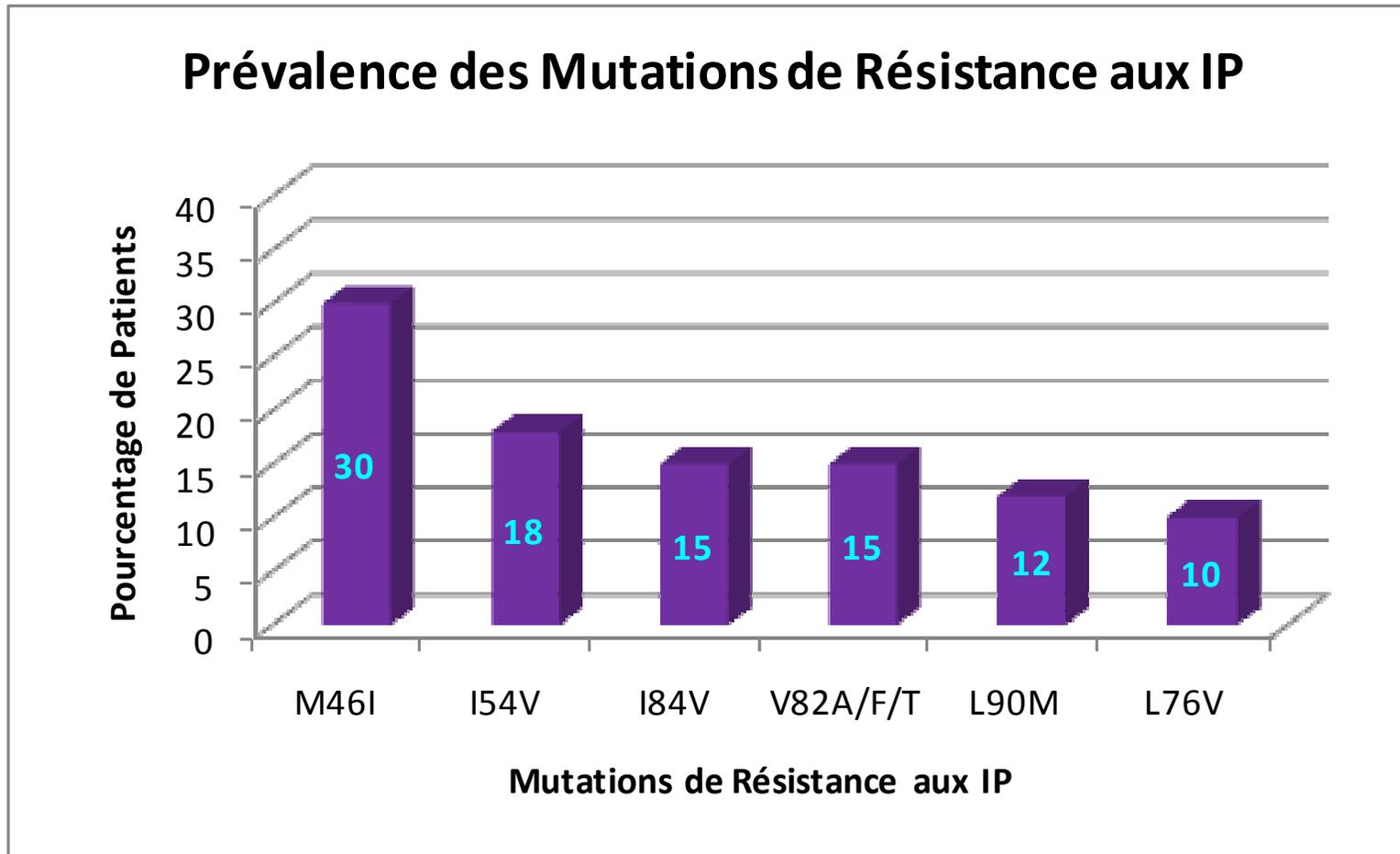
Résultats 3



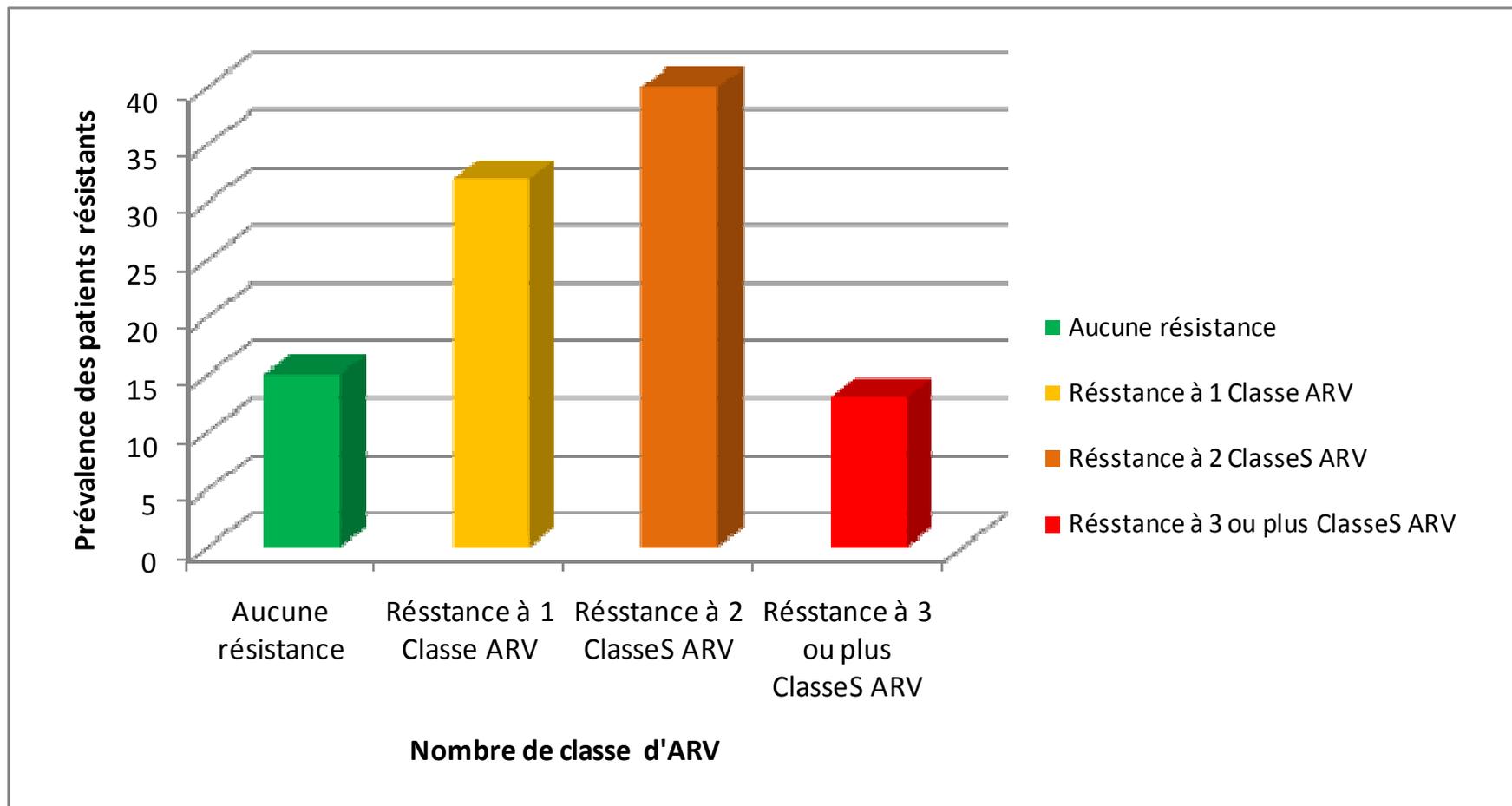
Résultats 4



Résultats 5



Résistance par classe d'ARV



Conclusion

- ✓ **15 %** de patients avec souches sauvages
- ✓ **12%** de patients n'ont aucune alternative de traitement sur l'arsenal thérapeutique au Mali
- ✓ Le CRF02_AG reste le sous-type le plus prédominant au Mali
- ✓ Attention à l'émergence de nouvelles mutations de résistance comme la Q151M sous les inhibiteurs nucleosidiques et la L76V sous IP.
- ✓ Disponibilité de nouvelles molécules ARVs : Raltégravir, l'Etravirine et le Darunavir

Perspectives 2010

- 250 tests de résistance pour la routine
- Résistance primaire Bamako, Ségou et éventuellement Sikasso.
 - Les échantillons de Bamako sont déjà disponibles.
 - Les échantillons de Ségou seront collectés bientôt

Démarrage en Mars 2009



Djeneba Fofana

Zaina Ait-Arkoub

Almoustapha Maiga

Grand Merci!

Pitié-Salpêtrière - Service de Virologie

Pr Vincent Calvez

Dr Anne-Geneviève Marcelin

Zaina Ait-Arkoub

Pitié-Salpêtrière – Service Mdies Infect

Pr Christine Katlama

Dr Roland Tubiana

Northwester University Chicago

Pr Robert Murphy

CSLS – Mali

Dr Aliou Sylla

Dr Ousmane Traore

Dr Souleymane Ag Aboubacrine

Dr Aminata TRAORE

Laboratoire AIGI : Algiman et Dr Tekete

INRSP: Pr Bougoudogo et Dr Malick

Acteurs Maliens

Pr Anatole Tounkara, Almoustapha MAIGA,
Djeneba Fofana

Pr Hamar A Traore, Pr Mamadou Dembele,
Pr Daouda Minta, Pr MAIGA Ibrahim

Pr Moussa Maiga, Dr Mohamed Haidara,
Dr Yaya Ballayra, Dr Maiga Aboubacrine

Pr Mariam Sylla, Dr Hadizatou Coulibaly,
Dr Touré Safiatou

Dr Mamadou Cisse, Dr Nayé Diallo,
Dr Alou Coulibaly, Dr Tiefing Konaté

Dr Fodie Diallo, Dr Sangaré Ibrehima
Dr Mariam Sanokho, Dr Traoré Daouda

