

RAPPORT FINAL

PROJET

ÉTUDE DE LA RESISTANCE DU VIH AUX ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH) INITIANT UN PREMIER TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL - TOGO

**Promoteur : PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA ET LES
IST, MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE - TOGO**

Partenaires

- DAT-ONUSIDA, Ouagadougou, Burkina Faso
- CIRBA, Abidjan, Côte d'Ivoire
- UNIVERSITE DE LOME, Faculté des Sciences de la Santé

Investigateurs Principaux

Poste	Nom et Prénoms	Spécialisation	Contact	Attribution
Coordonnateur du PNLS	Pr Anoumou DAGNRA	Médecin biologiste	PNLS. Avenue des armées BP : 424 Lomé Togo Tel 22209439 E-mail : a.dagnra@yahoo.fr	Coordonnateur des différentes étapes de l'enquête
Chef de mission	Dr Thomas D'Aquin TONI	Biologiste Virologue (PhD) Chargé de Recherche en Microbiologie	CIRBA – Abidjan-RCI Adresse : 18 BP 2071 Abidjan 18, Côte d'Ivoire Téléphone : + 225 05 89 81 49 Fax : + 225 21 25 78 38 E-mail: ta_toni@yahoo.com	- Responsable de l'étude de la phase d'élaboration du protocole, de la formation, de collecte des données, d'analyse et d'élaboration des rapports - Analyses biologiques - Représentation de l'équipe - Présentation des travaux et rapport
Expert en épidémiologie	Pr Didier Koumavi EKOUEVI	Médecin Épidémiologiste Spécialiste en Santé Publique (PhD) Enseignant-Chercheur	Département de Santé Publique Faculté des Sciences de la Santé Université de Lomé BP : 4089 Lomé, Togo Tel : +(228) 93136655 Email : didier.ekouevi@gmail.com	Responsables volet élaboration des questionnaires électroniques De la formation des enquêteurs sur cet aspect Suivi de la collecte des données Constitution et nettoyage des bases de données Contribution à l'analyse des données - Contribution à l'élaboration des rapports
Expert en biologie	Pr Mounerou SALOU	Pharmacien biologiste Virologue, (PhD) Enseignant-Chercheur	Faculté des Sciences de la Santé/ Université de Lomé, 04 BP 174 LOME 04 Tel : +228 23209696 Email : mounerous@gmail.com	- Responsables de la composante analyse biologique : - Formation des préleveurs et des techniciens - Suivi collecte des échantillons de sang, organisation acheminement et analyse de laboratoire, validation des résultats de laboratoire - Contribution à l'élaboration des rapports

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	5
1. CONTEXTE	7
2. OBJECTIFS.....	8
2.1. Objectif principal	8
2.2. Objectifs secondaires	8
3. METHODE	9
3.1. Type d'étude.....	9
3.2. Cadre de l'étude	9
3.3. Population de l'étude.....	9
3.3.1. Critères d'inclusion :	9
3.3.2. Critères de non inclusion.....	9
3.4. Recueil de données	9
3.5. Détermination de la taille de l'échantillon	9
3.6. Identification des sites et recrutement	10
3.6.1. Sites cliniques et nombre de patients	10
3.6.2. Recrutement des patients.....	10
3.7. Considérations biologiques	11
3.7.1. Prélèvement.....	11
3.7.2. Mesure de la charge virale	11
3.7.3. Tests génotypiques de résistance (TGR)	11
3.8. Analyses statistiques	11
3.9. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	12
3.9.1. Aspects éthiques	12
3.9.2. Aspects réglementaires	12
3.9.3. Confidentialité.....	12
3.9.4. Information et consentement.....	12
4. RESULTATS	13
4.1. Sites de recrutement	13
4.2. Caractéristiques sociodémographiques.....	14
4.3. Exposition antérieure à des antirétroviraux.....	15
4.4. Prévalence de la résistance primaire avant traitement (PDR).....	15
4.4.1. Prévalence des PDR	15

4.4.2	<i>Profils des génotypes de résistance</i>	16
4.5.	Prévalence des sous types de VIH.....	22
5.	CONCLUSION – RECOMMANDATIONS – PERSPECTIVES.....	23
5.1	Conclusion.....	23
5.2	Perspectives	24
5.3	Validation des données.....	24
5.3	Recommandations aux autorités.....	24
6.	REFERENCES	26
7.	ANNEXES.....	27
7.1.	Notice d'information	27
7.2.	Fiche de consentement.....	29
7.3.	Fiche de recueil de données.....	30
7.4	Equipe projet.....	31
7.5	Rapport de mission.....	32

LISTE DES ABREVIATIONS

ANRS	:	Agence Nationale de la Recherche sur le Sida et les hépatites virales
ARN	:	Acide ribonucléique
ADN	:	Acide Désoxyribonucléique
ARV	:	Antirétroviraux
ATV	:	Atazanavir
AZT	:	Zidovudine
cpx	:	Forme complexe
CV	:	Charge virale
CRF	:	Circulating Recombinant Form
CIRBA	:	Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan
d4T	:	Stavudine
ddI	:	Didanosine
DRV	:	Darunavir
EFV	:	Efavirenz
ETV	:	Etravirine
FTC	:	Emtricitabine
HAART	:	Highly Active Antiretroviral Therapy
IDV	:	Indinavir
INNTI	:	Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase inverse
INTI	:	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP	:	Inhibiteurs de Protéase
LPV	:	Lopinavir
NFV	:	Nelfinavir
NVP	:	Nevirapine
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PECM	:	Centres de prise en charge médicale
PED	:	Pays en voie de développement
PTME	:	Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant
PNLS	:	Programme National de Lutte contre le SIDA et les IST
PVVIH	:	Personnes Vivant avec le VIH
RAL	:	Raltégravir
RPV	:	Rilpivirine
RTV	:	Ritonavir
SQV	:	Saquinavir
SIDA	:	Syndrome de l'immunodéficience acquise
TAR	:	Traitement antirétroviral
TDF	:	Tenofovir
TPV	:	Tipranavir
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine

RAPPORT DE L'ETUDE

1. CONTEXTE

Depuis la découverte du premier cas de VIH au Togo en 1987, le Togo n'a cessé de prendre des mesures pour limiter l'impact de cette infection dans le pays. Ainsi, en novembre 2008, le Gouvernement togolais a décrété la gratuité des antirétroviraux (ARV) aux personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Grâce à cette décision, le nombre de PVVIH sous ARV est passé de 11 000 en 2008 à 43 603 en fin 2015. La décision de la gratuité des ARV est suivie de l'augmentation des centres de prise en charge médicale (PECM) et de dispensation pour rapprocher les services de la population. L'élargissement de l'accès au TAR nécessite l'emploi de schémas thérapeutiques standardisés et simplifiés qui soient en accord avec les normes internationales.

Au cours de ces dernières années, cet élargissement à l'accès au traitement antirétroviral (TAR) de l'infection par le VIH dans les pays aux ressources limitées est devenu une priorité de santé internationale.

Pour assurer le suivi biologique de qualité des PVVIH, deux comptages de Lymphocytes T CD4+ et au moins une charge virale sont théoriquement prévus pour chaque patient par an. Cependant, peu de patients bénéficient de ce suivi de qualité et l'accès à la charge virale reste limité à moins de 5% des PVVIH sous TAR.

Pourtant, les études réalisées au Togo sur les résistances aux ARV, montrent un taux d'échec virologique pouvant atteindre jusqu'à 30% chez les patients sous ARV de première ligne à 24 mois de traitement. Si cette résistance se répand, les ARV utilisés actuellement pour traiter l'infection à VIH peuvent devenir inefficaces. Cependant, pour maximiser l'efficacité réelle à long terme du TAR de première intention et assurer la pérennité des programmes de TAR, il est essentiel de limiter la propagation de la résistance du VIH aux ARV. En conséquence, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande que l'extension du traitement de l'infection à VIH soit toujours accompagnée d'une évaluation rigoureuse de l'émergence et de la transmission de la résistance du VIH aux ARV.

C'est dans ce contexte que le Programme National de Lutte contre le SIDA et les Infections Sexuellement Transmissibles a proposé de mener cette étude.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif principal

L'objectif principal était d'estimer la fréquence de virus résistant chez les personnes VIH-1 positives initiant un premier traitement antirétroviral (traitement de première ligne).

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Déterminer la fréquence de virus résistants
- Décrire les mutations de résistance et les sous-types circulant
- D'estimer la proportion de patients exposés aux ARV avant l'initiation aux ARV
- Apprécier l'impact sur les premières lignes de traitement
- Mettre en place un réseau et une stratégie nationale pour la surveillance de la résistance aux ARV.

3. METHODE

3.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique menée chez des participants initiant un traitement ARV au Togo.

3.2. Cadre de l'étude

Selon les recommandations de l'OMS, l'étude a couvert toutes les six régions sanitaires du Togo.

3.3. Population de l'étude

Il s'agissait de patients infectés par le VIH suivi dans les structures de prise en charge du Togo et qui devaient initier une première ligne de traitement antirétroviral selon les recommandations nationales.

3.3.1. Critères d'inclusion :

- Participants infectés par le VIH-1
- Âgés de 18 ans et plus
- Initiant une première ligne selon les recommandations nationales
- Ayant signé un consentement libre et éclairé pour participer à l'étude

3.3.2. Critères de non inclusion

- Participants infectés par le VIH-2 ou doublement réactifs 1+2

3.4. Recueil de données

Un formulaire de recueil de données été élaboré (Annexe 1) et il comprenait entre autres des items surs : la région, l'âge, le sexe, le statut d'exposition antérieure aux ARV (y compris les programmes de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME), et des hépatites virales B), le stade clinique OMS, le taux de lymphocytes T-CD4⁺, le traitement ARV initier, etc...

3.5. Détermination de la taille de l'échantillon

Au total, 400 patients seront inclus dans l'étude. Pour une prévalence attendue de 5 à 10 %, le nombre de 400 permet d'atteindre une précision de moins de 5% (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>) en utilisant la formule de la précision de l'estimation d'un intervalle de confiance. Le risque alpa est de 5%.

Tableau 1: Nombre d'Echantillons à collecter et nombre de sites

Régions	Nombre d'échantillon	Nombres de sites
Lomé	120	4
Région Maritime	84	3
Région Plateau	62	2
Région Centrale	53	2
Région Kara	49	2
Région des Savanes	31	1
TOTAL	400	14

3.6. Identification des sites et recrutement

3.6.1. Sites cliniques et nombre de patients

Les sites cliniques de l'étude ont été identifiés et validés avec le Programme National de Lutte contre le Sida et les IST de manière à couvrir les 6 régions sanitaires du Togo et selon l'algorithme de l'OMS (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>). La durée du recrutement était de de 6 mois.

3.6.2. Recrutement des patients

Les patients éligibles et ayant donné leur consentement ont été inclus consécutivement dans chaque centre clinique jusqu'à, l'obtention du nombre de patients requis. Les outils de suivi (registres et fiches) ont été élaborés pour un meilleur suivi des patients

3.7. Considérations biologiques

3.7.1. Prélèvement

Un prélèvement sanguin au pli du coude sur des tubes contenant de l'EDTA été réalisée chez les participants à l'étude. Les échantillons ont été identifiés par un numéro unique. Les prélèvements ont été acheminés dans un délai de 6 heures au laboratoire relais ou de référence (Laboratoire Biolim de l'Université de Lomé), le plasma aliquoté et congelé -80°C (où de -20°C à -40°C dans un laboratoire relais pour un mois) jusqu'à la réalisation des analyses de génotypage (TGR).

3.7.2. Mesure de la charge virale

La mesure de la charge virale sera réalisée au Centre de Biologie Moléculaire et d'Immunologie (CBMI) sur 25 des échantillons qui avaient des PCR négatives lors du séquençage.

3.7.3. Tests génotypiques de résistance (TGR)

Les tests génotypiques de résistance (TGR) été réalisés selon une méthode générique et les profils génotypiques déterminées par la méthode de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) disponibles sur le site www.hivfrenchresistance.org. Les TGR été réalisés au Centre Intégré de Recherche Biocliniques d'Abidjan (CIRBA) qui possède une longue expérience (12 ans) pour la réalisation des TGR. Le CIRBA participe au contrôle de qualité annuel de l'ANRS.

3.8. Analyses statistiques

Une base de données électronique a été constituée sur EPIDATA version française 3.1. Les analyses ont été faites avec le logiciel R version 3.3.2. Les résultats de la prévalence ont été présentés sous forme de proportion avec leur intervalle de confiance à 95%. Les Variables quantitatives ont été exprimés sous forme médiane et d'intervalle interquartile (IIQ) et les variables qualitatives sous forme d'effectif et de pourcentage.

3.9. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

3.9.1. Aspects éthiques

Le promoteur et les investigateurs se sont engagés à mener cette étude pilote selon les principes de la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (AMM) (Principes Ethiques Applicables à la Recherche Médicale impliquant des Etres Humains) adoptée par la 64ème Assemblée Générale à Fortaleza en octobre 2013 (Disponible à : <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

3.9.2. Aspects réglementaires

Avant le début de l'étude, le protocole, la notice d'information, la fiche de consentement et tout autre document spécifique de l'essai ont été soumis pour approbation aux Comité Bioéthique pour la Recherche en Santé du Togo (Annexes 1, 2,3).

3.9.3. Confidentialité

Les prélèvements des différents sites ont été anonymisés afin de préserver l'identité des patients avec un numéro d'identification. Les informations médicales individuelles des participants recueillies dans cette étude ont été confidentielles.

3.9.4. Information et consentement

La participation à l'essai est volontaire. Un formulaire de consentement signé a été obtenu avant le remplissage du questionnaire et des prélèvements biologiques. Avant que le formulaire de consentement n'ait été signé, l'investigateur a lu et expliqué la notice d'information au patient.

4. RESULTATS

4.1. Sites de recrutement

Quatre cent dix (N=410) patients ont été inclus dans cette étude entre septembre et octobre 2017. Le recrutement a couvert les 6 régions sanitaires du pays. (Tableau 1). Le nombre de patients recruté variait entre 7 et 47 en fonction de la file active du centre de suivi.

Tableau 2: Sites de recouvrement par régions et nombres d'échantillons par site

Régions	Sites	Nombre d'échantillons	
	N=410	n	%
Lomé	ACS	20	4,88
	CHR LOME-COMMUNE	25	6,10
	CHU SYLVANUS OLYMPIO	43	10,49
	EVT	32	7,80
Région maritime	CHP ANEHO	25	6,10
	CHR TSEVIE	30	7,32
	CMS SP KOUVE	25	6,10
Région plateau	APAS	20	4,88
	CHR ATAKPAME	31	7,56
Région Centrale	CHR SOKODE	30	7,32
	CMS KOLOWARE	15	3,66
Région Kara	AED LIDAW	31	7,56
	CHU KARA	41	10,00
Région des Savanes	ASSO-VIE	20	4,88
	CHR DAPAONG	15	3,66
	VIVRE DANS L'ESPERANCE	7	1,71

4.2. Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques socio démographiques des patients sont résumées dans le tableau 2. L'âge médian des patients était de 38 ans et la population était constituée de 62,44% de femmes. Les premières lignes de traitement initiées en grande majorité étaient le TDF/3TC/EFV dans 93,17% des cas.

Tableau 3: Caractéristiques sociodémographiques des patients

Caractéristiques	N	n	%
Age (ans)			
Médian [IIQ]	410	38	[30-46]
Sexe	410		
Homme		135	32,93
Femme		256	62,44
Non précisé		19	4,63
Première ligne de traitement	410		
AZT/3TC/EFV		9	2,20
TDF/3TC/EFV		382	93,17
TDF/FTC/EFV		4	0,98
Autre		1	0,24
Non précisé		14	3,41
Taux de CD4 (cellules/mm ³)	310		
Médiane [IIQ]		239	[104-400]
Stade OMS	410		
1		118	28,78
2		121	29,51
3		104	25,36
4		27	6,58
Non précisé		40	9,77

IIQ : Intervalle interquartile

4.3. Exposition antérieure à des antirétroviraux

Sept patients (1,70%) qui initient un traitement antirétroviral ont déjà été exposés à des ARV (tableau 3) alors que la proportion de patients qui commencent un TAR pour qui l'exposition antérieure à des ARV est inconnue.

Tableau 4: Exposition antérieure à des antirétroviraux

	N	%
ART	7	1,70%
PTME*	15	5,85%

* Estimé uniquement chez les femmes

4.4. Prévalence de la résistance primaire avant traitement (PDR)

4.4.1. Prévalence des PDR

Parmi les 410 patients, 375, (91%) ont été génotypés et la prévalence de la résistance primaire avant traitement était de 15% pour toutes les classes, Intervalle de confiance à 95%.

Tableau 5: Prévalence de la résistance primaire

	N	%	IC à 95%
Population totale (n=410)	410		
Patients non exposés (n= 403)	403		
Population génotypée	400		
Population avec une PCR Positive	375		
Patients sensibles aux ARV	319		
Patients avec au moins une résistance aux ARV	56		
Résistance aux IP	5		
Résistance aux INTI	18		
Résistance aux INNTI	31		

4.4.2 Profils des génotypes de résistance

L'analyse des génotypes de résistance a montré que 319/375 (85%) patients étaient sensibles à toutes les molécules. **Cinquante-six patients (15%) étaient résistants à au moins une classe d'ARV.**

a) Profile de résistance aux inhibiteurs de la protéase (IP)

Parmi les isolats avec de la résistance (N=56), l'analyse des profils génotypiques de résistance de la protéase a mis en évidence une résistance croisée de 4 (7%) des souches aux IPs couramment prescrits atazanavir (ATV/r) (2%), lopinavir/ritonavir (LPV/r) (5%) (Figure 1). Dans l'ensemble de la population de l'étude, un polymorphisme important entraînant une résistance au saquinavir (SQV) a été observée chez 13% des patients (n=47/375). Le darunavir (DRV) n'est pas affecté dans cette étude. Un polymorphisme important était observé sur la protéase à des codons impliqués dans la résistance, notamment aux codons 10, 20, 36, 63 et 89.

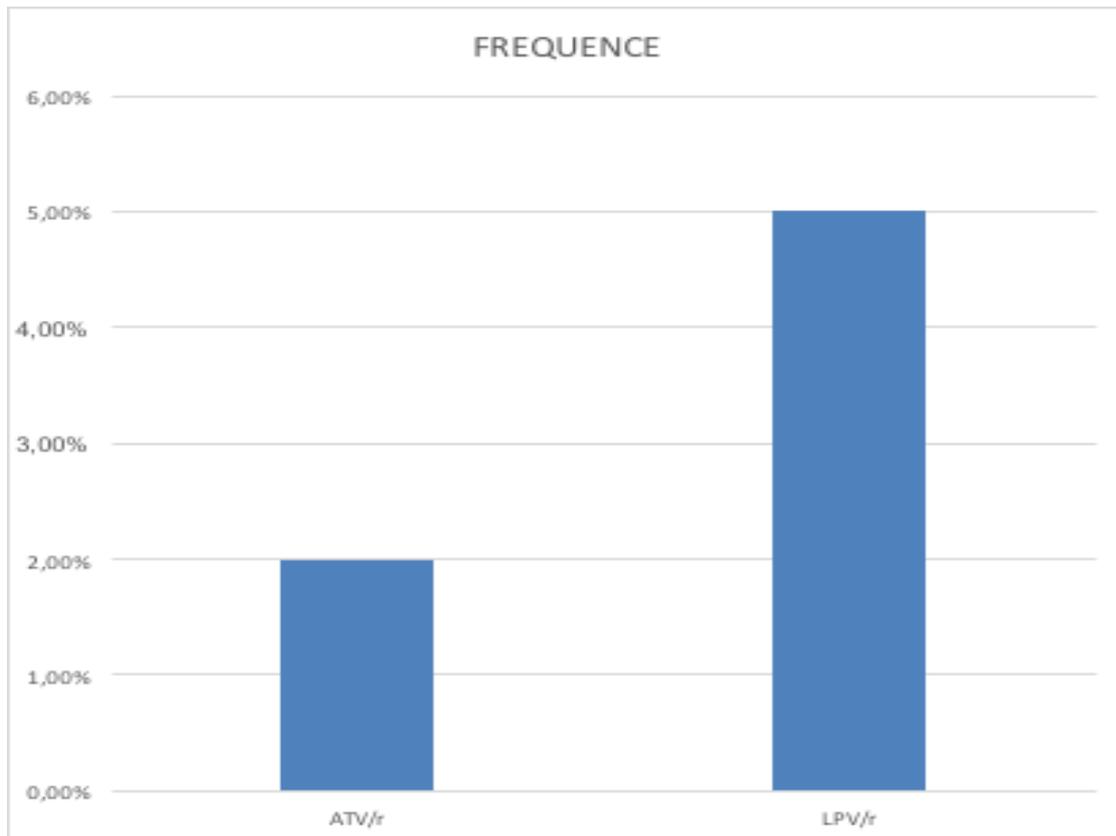


Figure 1 : Fréquences de la résistance aux inhibiteurs de la protéase parmi les Virus résistants (N=4/56).

b) Profiles de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

L'analyse du gène de la transcriptase inverse (TI) a montré une prévalence élevée (14/56, 25%) de la mutation M184V/I spécifique de la résistance à la lamivudine/emtricitabine (3TC/FTC), molécules de base des premières et secondes ligne de traitement ARV (Figure 2). Cette prévalence était suivie par celle des mutations « thymidine analogue mutations » (TAM) avec 16%, les mutations K65R/N (5%) et la mutations Y115F (2%). On note la circulation de mutations TAMs isolées (14%) n'entraînant pas à elles seule une résistance.

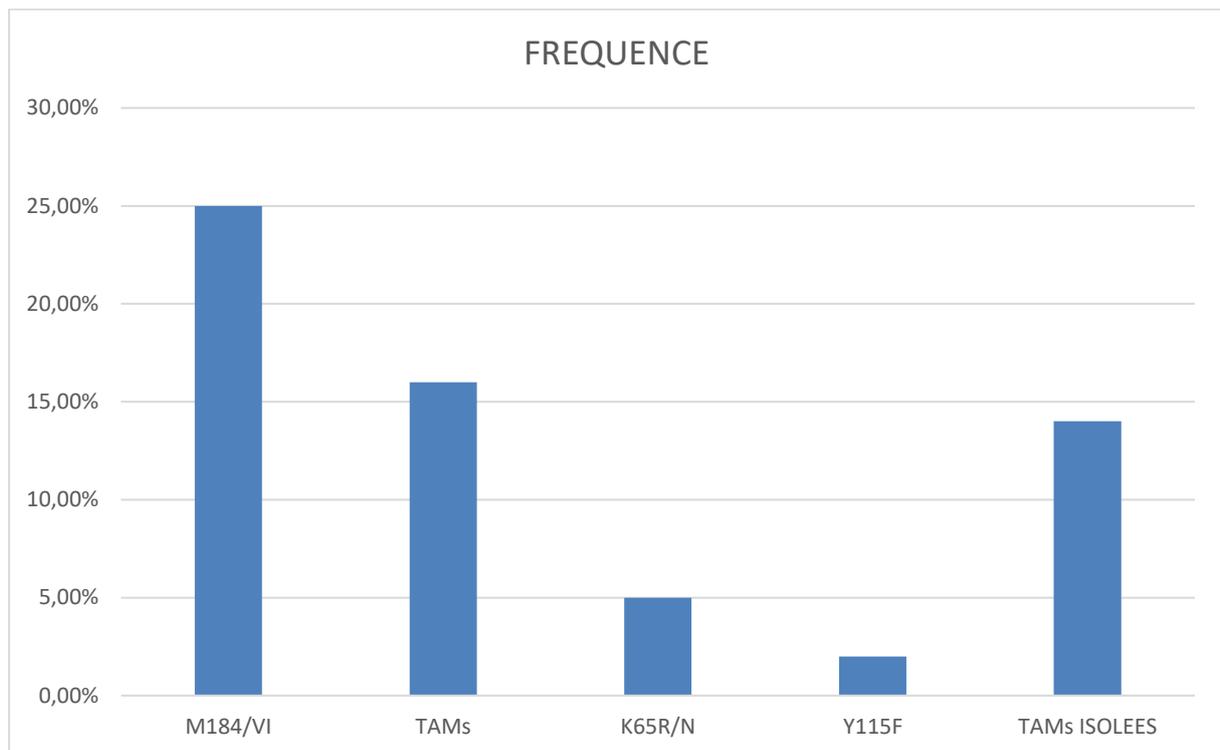


Figure 2 : Fréquences des mutations associées à la résistance aux INTI parmi les virus résistants (N= 56).

Les fréquences élevées de ces mutations de résistance ont eu pour conséquence une prévalence élevée des molécules qui leurs sont associées (Figure 3). La prévalence de la résistance à la 3TC/FTC était la plus élevée (25%). L'accumulation de mutation TAMs et de mutations spécifiques comme la K65R, et le Y115F affectent également les autres INTI. Dix huit (32%) des souches étaient résistantes aux INTI.

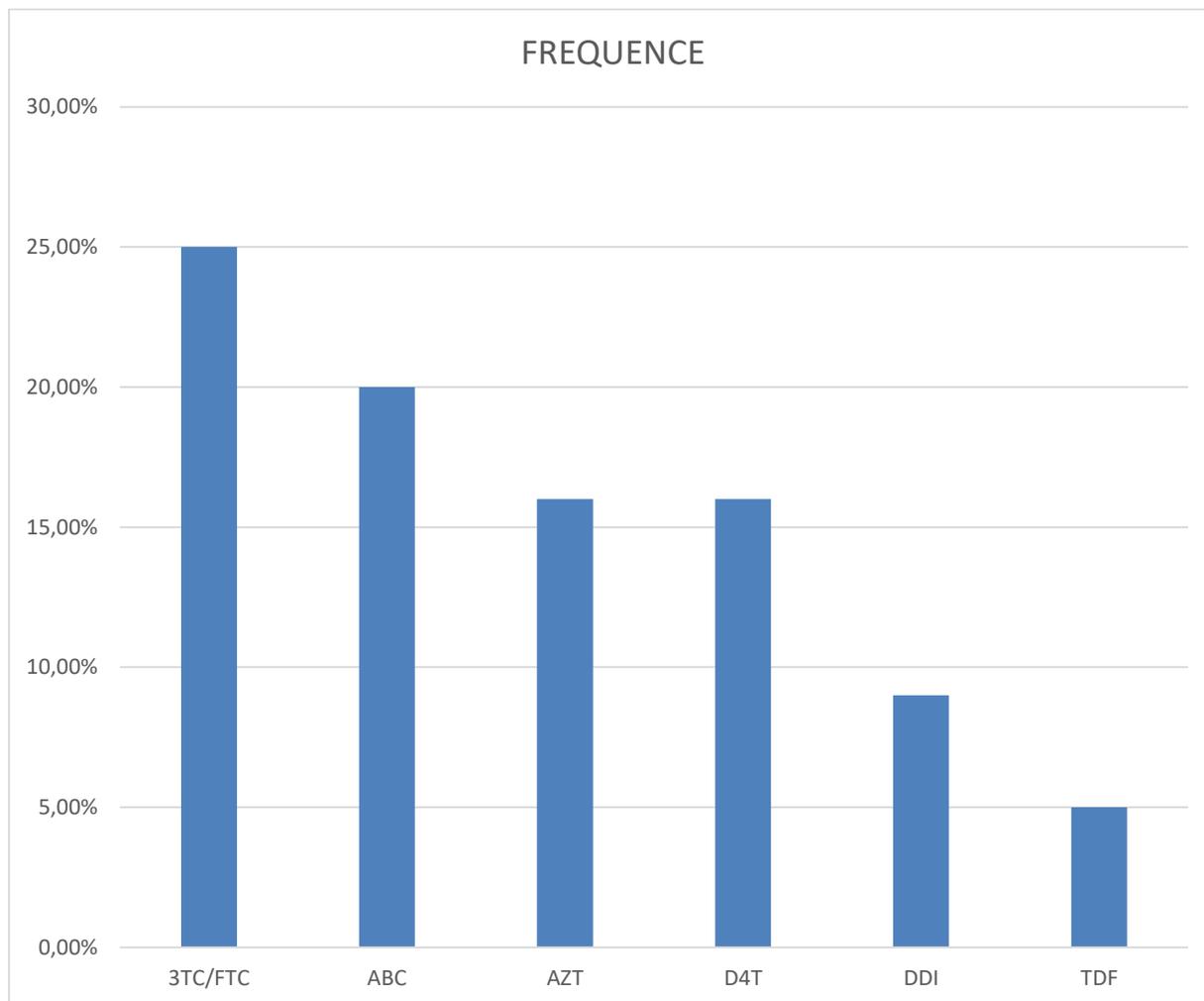


Figure 3 : Fréquences de la résistance aux INTI parmi les virus résistants (N=18/56). INTI: AZT: zidovudine, d4T stavudine; 3TC: lamivudine, FTC: emtricitabine; ABC : abacavir, ddi: didanosine; ABC: abacavir; TDF: tenofovir

c) *Profils de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)*

L'analyse des profils génotypiques de résistances a également révélé une prévalence élevée des mutations de résistance associées aux INNTI (Figure 4).

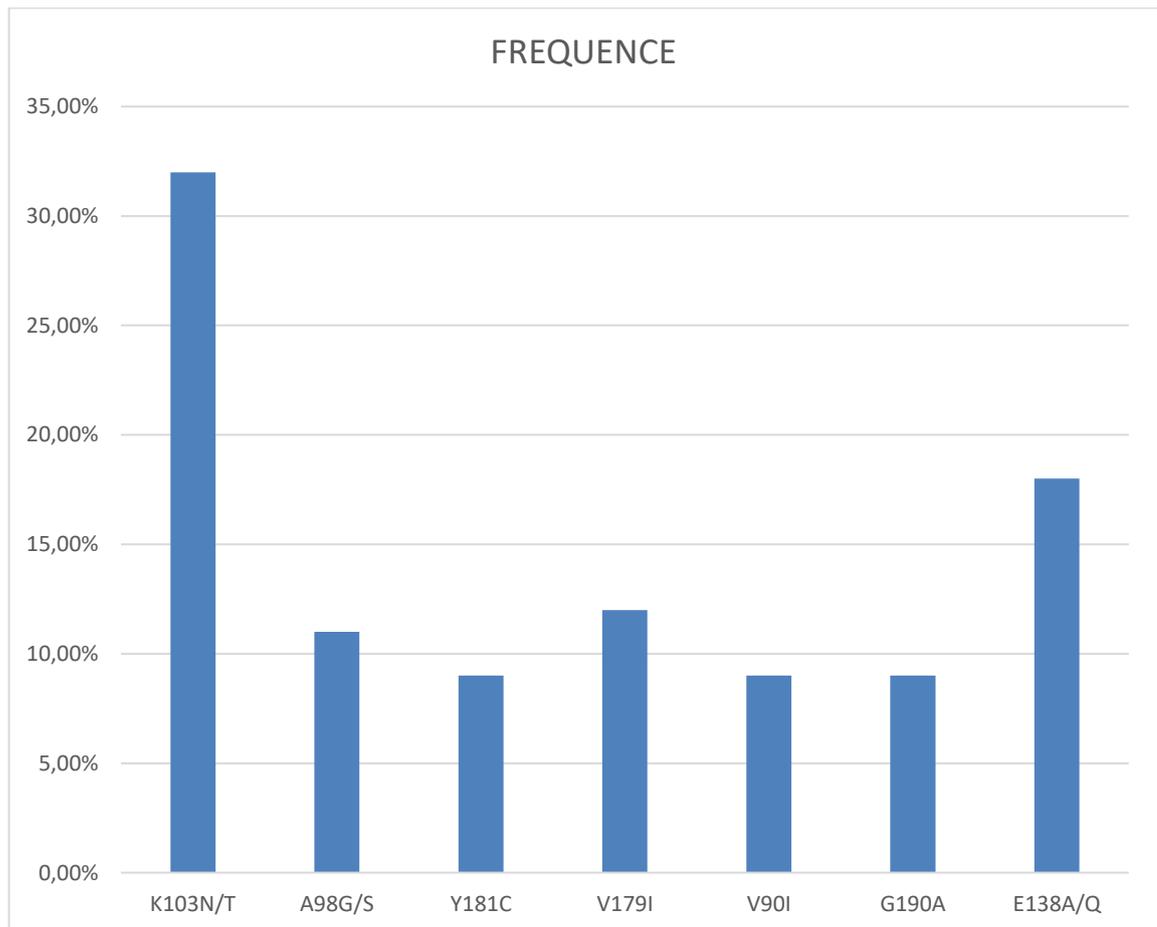


Figure 4 : Fréquences des mutations associées à la résistance aux INNTI parmi les virus résistants (N= 56).

Les INNTI ont une barrière génétique faible. L'accumulation des mutations de résistance affecte la sensibilité aux INNTI de première et de seconde génération comme l'étravirine (ETR) et la rilpivirine (RPV), molécules non disponibles au Togo (Figure 5). La résistance à la névirapine (NVP) et à l'efavirenz, utilisées en première intention, est estimée à 55% des souches chez des patients en échec virologique. Globalement, 31 (55%) souches étaient résistantes aux INNTI.

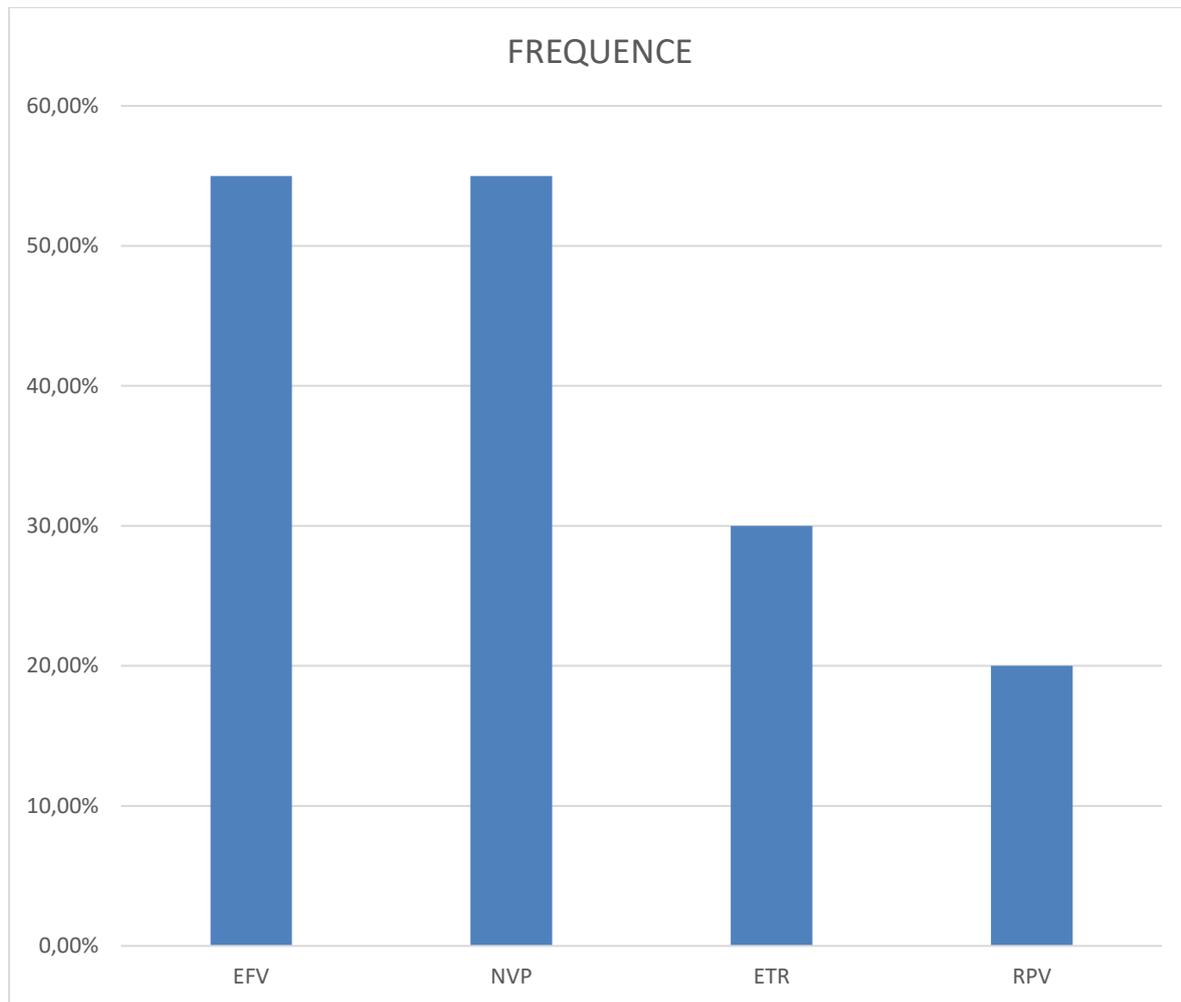


Figure 5 : Fréquences de la résistance aux INNTI parmi les virus résistants (N=56). INNTI: EFV: efavirenz; NVP: nevirapine; ETR: etravirine, RPV : rilpivirine

4.5. Prévalence des sous types de VIH

Sur les 375 qui ont été séquencés, l'analyse phylogénétique des séquences a montré que les souches CRF02_AG (n= 310, 83%) étaient majoritairement représentées. Elles étaient suivies par du sous-type A (n= 22; 6%) et G (n= 22; 6%). On note également la circulation du sous type C (0,5%) et de recombinants complexes CRF02/06 (2%), CRF06_cpx (3%) et CRF09_cpx (0,5%) (Figure 6).

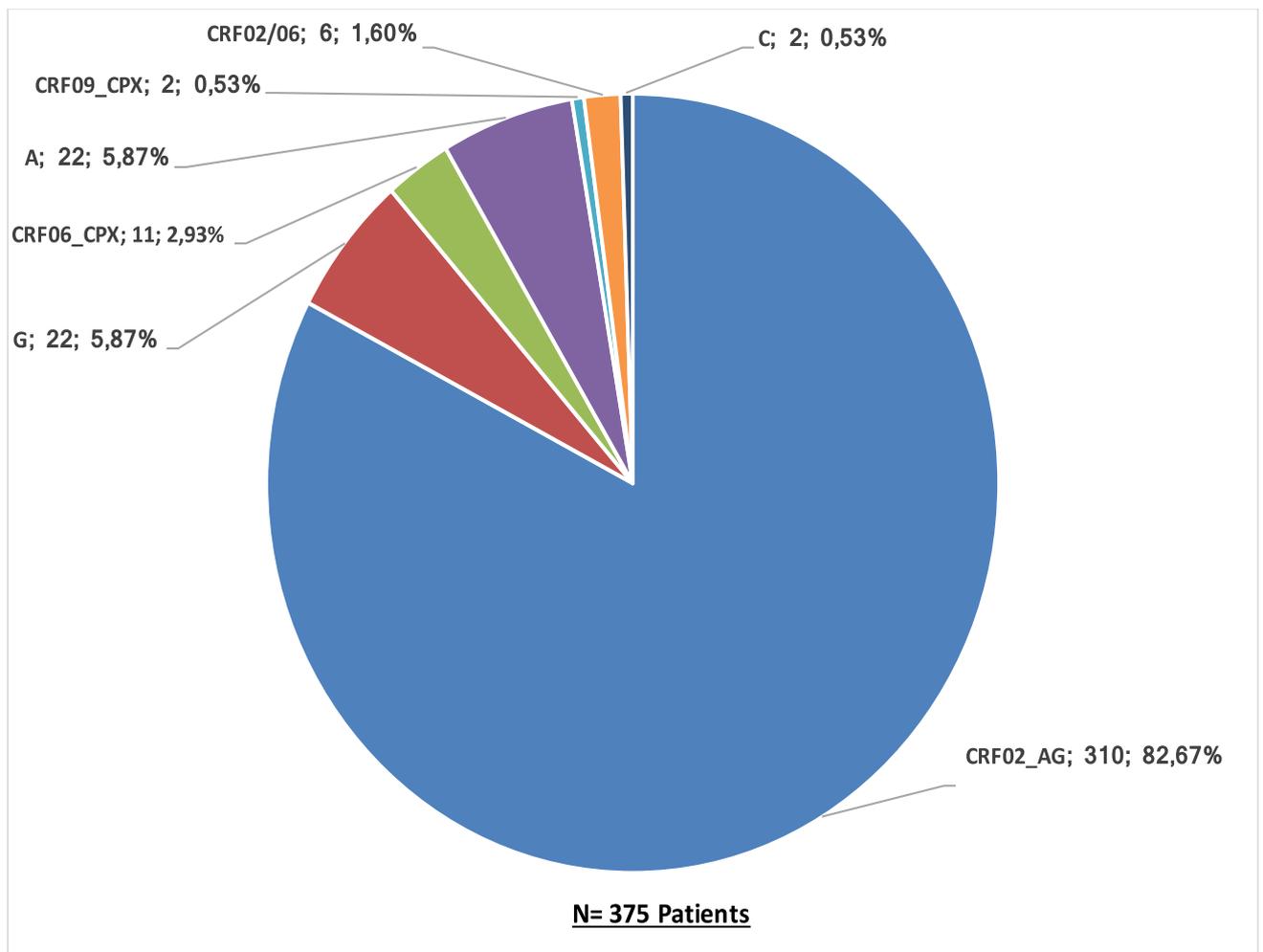


Figure 6 : Distribution des sous types de VIH-1 chez 375 patients infectés AU Togo La circulation de ces sous-types CRF02_AG et recombinants complexes a été décrite au Togo et reste possible dans un contexte de circulation de plusieurs variants.

5. CONCLUSION – RECOMMANDATIONS – PERSPECTIVES

5.1 Conclusion

Les résultats de cette étude ont mis en évidence une prévalence élevée (15%) de la résistance chez les patients devant initier un premier traitement antirétroviral au Togo. Cette résistance concerne les 3 principales classes, majoritairement les INNTI suivie par les INTI et enfin les IPs.

Dans notre étude, les premières lignes de traitement à initier étaient constituées à plus de 91% de la combinaison TDF+3TC+EFV. Les résultats de cette étude montrent que la résistance de ces trois molécules TDF, 3TC, EFV était de 1%, 4% et 8% respectivement dans l'ensemble de la population séquencée.

Selon le dernier Rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la pharmacorésistance du VIH(www.who.org), des tendances préoccupantes des taux de pharmacorésistance sont observées dans les pays à ressources limitées de l'Afrique australe, d'Asie, et d'Amérique Latine. Il existe peu de données sur l'Afrique de l'ouest et cette étude constitue une première du genre pour la surveillance de la pharmacorésistance du VIH.

Selon les dernières recommandations de cette étude, un seuil de 10% de la prévalence de la pharmacorésistance à EFV/NVP est établi. En dessous de ce seuil, il est recommandé d'utiliser en première intention un TAR ne contenant pas d'INNTI chez les personnes précédemment exposées à des ARV. Cette population est estimée à environ 8% dans notre enquête.

Au-delà de ce seuil, il est recommandé d'envisager l'administration d'un TAR de première intention ne contenant pas d'INNTI ou de réaliser un test génotypique de résistance pour toute personne initiant un TAR. La prévalence de la résistance à EFV/NVP est restée inférieure à ce seuil mais limite (8%). Dans ce contexte, un programme régulier de la surveillance de la résistance est nécessaire.

Les autres molécules INTI (TDF + 3TCou FTC) constituant les TAR de première intention sont également affectées à des fréquences moindres mais non négligeables. L'effet cumulé de ces fréquences de mutations de résistance pourrait affecter les traitements de première intention par la baisse de la sensibilité de ces molécules rendant ces combinaisons inefficaces à moyen terme. Par conséquent, la résistance génotypique

d'au moins une molécule compromet l'efficacité à terme des autres molécules de la combinaison thérapeutique par la sélection de virus résistants.

Sur les inhibiteurs de la protéase, utilisés en seconde et troisième lignes de traitement, à l'exception du darunavir (DRV), on a observé la circulation de virus résistants à ATV/r et au LPV/r. Un polymorphisme important entraînant une résistance au SQV est également retrouvé.

Au niveau de la variabilité génétique, le recombinant CRF02_AG était la souche prédominante cela a été confirmé dans des études précédentes qui ont montré également la circulation d'autres sous-types. Toute fois on observe une variabilité génétique importante avec la circulation de nombreux sous-types différents et de recombinants complexes.

5.2 Perspectives

- Poursuivre la surveillance de la résistance avant traitement au Togo afin de suivre la dynamique des souches résistantes aux INNTI
- Evaluer l'importance du monitoring virologique et du test génotypique de résistance dans la prise en charge thérapeutique et dans l'amélioration de la survie

5.3 Validation des données

Ces données feront l'objet d'une validation au cours d'un atelier de restitution afin de consolider les résultats obtenus et assurer la restitution.

5.3 Recommandations aux autorités

Cette étude a mis évidence la prévalence élevée mais en dessous de 10% PDR chez les adultes initiant un TAR au Togo. Cette prévalence est la conséquence de la sélection de mutations de résistance chez les personnes infectées et sous TAR et leur transmission. Il est donc recommandé aux autorités de :

- Mettre en place un système d'identification national permettant d'identifier correctement les patients pour un meilleur suivi et une quantification des besoins plus précise pour éviter les ruptures de TAR
- Renforcer l'accès à la charge virale VIH afin de détecter plus tôt les échecs virologiques et éviter l'accumulation de mutations de résistance afin d'éviter leur transmission
- Renforcer l'observance des patients par le renforcement des capacités du personnel soignant et l'utilisation des nouvelles technologies de l'information comme les SMS pour le rappel des patients.
- Renforcer les capacités des structures sanitaires au niveau central par l'équipement en matériel de biologie moléculaire (séquenceur automatique et automates de charge virale), la formation technique et le transfert des compétences.

6. REFERENCES

Messou E, Chaix ML, Gabillard D, Yapo V, Toni TD, Minga A, Kouakou MG, Ouattara E, Rouzioux C, Danel C, Eholie SP, Anglaret X. Increasing rate of TAMs and etravirine resistance in HIV-1-infected adults between 12 and 24 months of treatment: the VOLTART cohort study in Côte d'Ivoire, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Oct 1;64(2):211-9.

Dagnra AY1, Vidal N, Mensah A, Patassi A, Aho K, Salou M, Monleau M, Prince-David M, Singo A, Pitche P, Delaporte E, Peeters M. High prevalence of HIV-1 drug resistance among patients on first-line antiretroviral treatment in Lomé, Togo. *J Int AIDS Soc*. 2011 Jun 10.

Aghokeng, A. F., M. Monleau, S. Eymard-Duvernay, A. Dagnra, D. Kania, N. Ngo-Giang-Huong, T. D. Toni, C. Toure-Kane, L. X. Truong, E. Delaporte, M. L. Chaix, M. Peeters, A. Ayouba and A. S. Group (2014). "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* 58(1): 99-109.

Ayouba, A., T. T. Lien, J. Nouhin, L. Vergne, A. F. Aghokeng, N. Ngo-Giang-Huong, H. Diop, C. T. Kane, D. Valea, F. Rouet, D. Joulia-Ekaza, T. D. Toni, E. Nerrienet, E. M. Ngole, E. Delaporte, D. Costagliola, M. Peeters and M. L. Chaix (2009). "Low prevalence of HIV type 1 drug resistance mutations in untreated, recently infected patients from Burkina Faso, Cote d'Ivoire, Senegal, Thailand, and Vietnam: the ANRS 12134 study." *AIDS Res Hum Retroviruses* 25(11): 1193-1196.

Monleau, M., A. F. Aghokeng, S. Eymard-Duvernay, A. Dagnra, D. Kania, N. Ngo-Giang-Huong, C. Toure-Kane, L. X. Truong, M. L. Chaix, E. Delaporte, A. Ayouba, M. Peeters and A. S. Group (2014). "Field evaluation of dried blood spots for routine HIV-1 viral load and drug resistance monitoring in patients receiving antiretroviral therapy in Africa and Asia." *J Clin Microbiol* 52(2): 578-586.

Nouhin, J., S. Ngim, P. R. Martin, O. Marcy, L. Kruey, F. Ariey, M. Peeters, M. L. Chaix, A. Ayouba and E. Nerrienet (2009). "Low prevalence of drug resistance transmitted virus in HIV Type 1-infected ARV-naive patients in Cambodia." *AIDS Res Hum Retroviruses* 25(5): 543-545.

7. ANNEXES

7.1. Notice d'information

PROJET : Étude de la résistance du VIH aux antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) initiant un premier traitement antirétroviral - TOGO

Approuvée par le Comité National d'Ethique le N° D'approbation /Date

Promoteur : PNLS

Investigateurs : Dr Anoumou DAGNRA, Dr Thomas d'Aquin Toni, Dr Didier Ekouevi, Dr Mounerou SALOU

Cette fiche d'information concerne les femmes et les hommes pris en charge dans ce centre de prise en charge et vise à les inviter à participer à la recherche sur la résistance aux antirétroviraux (ARV). Une copie de cette fiche d'information vous sera remise.

Introduction :

Je suis membre de l'équipe de recherche du PNLS et nous effectuons une recherche sur l'infection à VIH. Je vais si vous êtes d'accord, vous lire des informations et vous inviter à faire partie de cette étude. Vous êtes libre de vous renseigner auprès des personnes de votre choix pour vous sentir rassurer par rapport à l'étude.

But de la recherche :

L'infection à VIH, communément appelée « SIDA » est une infection d'actualité dans notre pays. Les médicaments utilisés sont appelés « ARV » et aident l'organisme à combattre les microbes. Néanmoins, les microbes peuvent trouver un moyen d'échapper au contrôle des médicaments. Dans ce cas, le médicament n'a plus l'effet escompté et doit être remplacé. La raison pour laquelle nous faisons cette recherche est : « de savoir si les médicaments utilisés pour traiter le « SIDA » dans notre pays marchent encore ou pas ».

Procédures :

En pratique, nous allons vous expliquer toutes les étapes de la recherche et vous invité à faire parti de l'étude. Si vous accepter et donner votre approbation, il vous sera demandé de signer un document pour confirmer votre acceptation à participer. Après cela, avec une seringue, nous prélèverons 6 millilitres de votre sang. Nous allons aussi collecter auprès de votre médecin, des informations portant sur votre âge, sexe, date de début de votre traitement et les noms des médicaments que vous consommez. Nous n'allons pas collecter vos informations personnelles, par exemple : votre nom ou votre adresse. Pour s'assurer que vos résultats vous seront remis, nous noterons votre numéro de site et votre médecin utilisera ce numéro pour vous remettre vos résultats. Votre échantillon de sang sera transféré au laboratoire. Un test sera effectué pour vérifier si le virus peut échapper aux effets des médicaments. Votre médecin ou un traitant vous contactera aussitôt que vos résultats seront disponibles.

Risques ou Inconfort

Les risques pour vous de participer à cette recherche sont moindres. Le seul inconfort que vous pourriez avoir est la douleur au point d'injection causée par la seringue lors du prélèvement de sang.

Confidentialité

Les informations que nous allons collecter lors de cette recherche, seront confidentielles. Toutes les informations sur votre échantillon de sang et les résultats des examens de laboratoire ne seront accessibles que par les chercheurs et par votre médecin.

Droit de refuser ou de se retirer

Vous ne participerez pas à cette recherche si vous ne le souhaitez pas. Et refuser de participer, n'affectera en rien votre traitement dans votre site.

Cette étude a été approuvée par le Comité National d'Éthique.

Adresse boîte postale :

Renseignements - Secrétariat :

Courriel :

Projet approuvé par le Comité National de l'éthique et de la Recherche (no d'approbation...) en date du :

Si vous acceptez de participer à cette étude, il vous suffit de signer le formulaire de consentement de participation.

Personnes à contacter :

Si vous avez des questions, vous pouvez les poser maintenant ou après ; même après que l'étude ait débuté. Si vous souhaitez poser des questions plus tard, vous pourrez contacter les personnes suivantes :

Nom et contacts des investigateurs pour chaque site : ... (2 au minimum)

Nous vous remercions de votre collaboration.

Date

7.2. Fiche de consentement

Fiche de consentement

PROJET : Étude de la résistance du VIH aux antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) initiant un premier traitement antirétroviral - TOGO

Approuvée par le Comité National d’Ethique le N° D’approbation /Date

Promoteur : PNLS - TOGO

Investigateurs : Dr Anoumou DAGNRA, Dr Thomas d’Aquin Toni, Dr Didier Ekouevi, Dr Mounerou SALOU

FICHE DE CONSENTEMENT ECLAIRE DU PARTICIPANT A LA RECHERCHE

J’ai pris note des informations, ou ces informations ont été lues pour moi. J’ai eu l’opportunité de poser des questions sur l’étude et mes questions ont été répondues de manière satisfaisante.

Je consens donc volontairement à participer à cette étude.

Nom du Participant (en majuscules) :

Signature du Participant :

Date :/...../..... (JJ/MM/AAAA)

Si le participant est analphabète,

J’ai été témoin de la lecture de la fiche d’information au potentiel participant et ce dernier a eu l’opportunité de poser toutes les questions. J’atteste que le participant a consenti librement de participer à cette étude.

Nom du Témoin (en majuscules) :

Signature du Témoin :

Date :/...../..... (JJ/MM/AAAA)

A Propos du chercheur / Personne requérant le consentement :

J’ai préalablement lu la fiche d’informations au potentiel participant et aux mieux de mes capacités, je me suis rassuré que le participant a compris le but de l’étude, ses rôles et ses implications dans la recherche. J’atteste que le participant a eu l’opportunité de poser toutes les questions sur l’étude et toutes ses questions ont été correctement répondues ceci dans le meilleur de mes capacités. J’atteste que l’individu n’a subi aucune influence pour donner son consentement et que son consentement a été donné librement et volontairement.

Une copie de cette fiche d’information a été remise au participant.

Nom et signature du Chercheur / Personne recueillant le consentement (en majuscules) :

Date :/...../..... (JJ/MM/AAAA)

7.3. Fiche de recueil de données

PROJET Étude de la résistance du VIH aux antirétroviraux chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) initiant un premier traitement antirétroviral – TOGO

Approuvée par le Comité National d’Ethique et de la Recherche du Togo

Promoteur : Programme National de lutte contre le SIDA et les IST

Investigateurs: Dr Anoumou DAGNRA, Dr Thomas d’Aquin Toni, Dr Didier Ekouevi, Dr Mounerou SALOUD

Fiche de recrutement des patients : Résistance à l’Initiation

Pays : ...TOGO.....

REGION SANITAIRE :

Clinique / Site:

Code Site :

Code Patient: PDR- Code site – N0 patient : PDR -.....-.....

1. Date: / __ / __ / ____ / (JJ/MM/AAAA)
 2. Age: __ ans et/ou année de naissance : / __ __ __ /
 3. Sexe: Homme Femme
 4. Indiquer la 1^{ère} ligne ARV prévue (une seule possibilité):
AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP
TDF + 3TC + EFV TDF + 3TC + NVP
TDF + FTC + EFV TDF + FTC + NVP
Si autre, indiquer : _____
--
 5. Exposition antérieure aux ARV: Oui Non Ne sais pas
 6. Si oui, type d’exposition aux ARV: ART PTME
 Autres (préciser) :
 7. Date d’exposition : / __ / __ / ____ / et durée si connues : _____
--
 8. Si données CD4 à l’initiation disponibles, valeur: _____
cellules/ul
 9. **Prélèvement sanguin (2 Tubes EDTA- Tubes Violet)**
 10. Prélèvement de sang réalisé: Oui Non
 11. Date et heure de prélèvement: / __ / __ / ____ / à / __ h __ /
 12. Date et heure envoi au laboratoire: / __ / __ / ____ / à / __ h __ /
- Nom et signature du Personnel:** Nom:.....

Partie à remplir par le Laboratoire uniquement

13. Date et heure échantillon sanguin reçu: / __ / __ / ____ / à / __ h __ /
 14. Date et heure plasma stocké à -80°C: / __ / __ / ____ / à / __ h __ /
- Nom et signature du Personnel:** Nom:.....

Nota : Cette fiche doit être envoyée au laboratoire avec le prélèvement du patient.

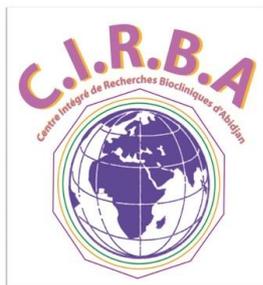
7.4 Equipe projet

Equipe projet

Investigateurs Principaux

Poste	Nom et Prénoms	Spécialisation	Contact	Attribution
Coordonnateur du PNLS	Dr Anoumou DAGNRA	Médecin biologiste	PNLS. Avenue des armées BP : 424 Lomé Togo Tel 22209439 E-mail : a.dagnra@yahoo.fr	Coordonnateur des différentes étapes de l'enquête
Chef de mission	Dr Thomas D'Aquin TONI	Biologiste Virologue (PhD) Chargé de Recherche en Microbiologie	CIRBA – Abidjan-RCI Adresse : 18 BP 2071 Abidjan 18, Côte d'Ivoire Téléphone : + 225 05 89 81 49 Fax : + 225 21 25 78 38 E-mail: ta_toni@yahoo.com	- Responsable de l'étude de la phase d'élaboration du protocole, de la formation, de collecte des données, d'analyse et d'élaboration des rapports - Analyses biologiques - Représentation de l'équipe - Présentation des travaux et rapport
Expert en épidémiologie	Dr Didier Koumavi EKOUEVI	Médecin Épidémiologiste Spécialiste en Santé Publique (PhD) Enseignant-Chercheur	Département de Santé Publique Faculté des Sciences de la Santé Université de Lomé BP : 4089 Lomé, Togo Tel : +(228) 93136655 Email : didier.ekouevi@gmail.com	Responsables volet élaboration des questionnaires électroniques De la formation des enquêteurs sur cet aspect Suivi de la collecte des données Constitution et nettoyage des bases de données Contribution à l'analyse des données - Contribution à l'élaboration des rapports
Expert en biologie	Dr Mounerou SALOU	Pharmacien biologiste Virologue, (PhD) Enseignant-Chercheur	Faculté des Sciences de la Santé/ Université de Lomé, 04 BP 174 LOME 04 Tel : +228 23209696 Email : mounerous@gmail.com	- Responsables de la composante analyse biologique : - Formation des préleveurs et des techniciens - Suivi collecte des échantillons de sang, organisation acheminement et analyse de laboratoire, validation des résultats de laboratoire - Contribution à l'élaboration des rapports

7.5 Rapport de mission



PROJET

ÉTUDE DE LA RESISTANCE DU VIH AUX ANTIRETROVIRAUX CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH) INITIANT UN PREMIER TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL - TOGO

Promoteur : PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE SIDA ET LES IST, MINISTRE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE - TOGO

Partenaires

DAT-ONUSIDA, Ouagadougou, Burkina Faso
CIRBA, Abidjan, Côte d'Ivoire
UNIVERSITE DE LOME, Faculté des Sciences de la Santé

RAPPORT DE MISSION

Ordre : THOMAS d'Aquin Toni

Date de départ : 07 Mai 2017

Date de retour : 12 Mai 2017

Objectifs de la mission

Mise en place du Projet

Financement de la mission

DAT-ONUSIDA, Ouagadougou, Burkina Faso

Equipe projet

Investigateurs Principaux

Poste	Nom et Prénoms	Spécialisation	Contact	Attribution
Coordonnateur du PNLS	Dr Anoumou DAGNRA	Médecin biologiste	PNLS. Avenue des armées BP : 424 Lomé Togo Tel 22209439 E-mail : a.dagnra@yahoo.fr	Coordonnateur des différentes étapes de l'enquête
Chef de mission	Dr Thomas D'Aquin TONI	Biologiste Virologue (PhD) Chargé de Recherche en Microbiologie	CIRBA – Abidjan-RCI Adresse : 18 BP 2071 Abidjan 18, Côte d'Ivoire Téléphone : + 225 05 89 81 49 Fax : + 225 21 25 78 38 E-mail: ta_toni@yahoo.com	- Responsable de l'étude de la phase d'élaboration du protocole, de la formation, de collecte des données, d'analyse et d'élaboration des rapports - Analyses biologiques - Représentation de l'équipe - Présentation des travaux et rapport
Expert en épidémiologie	Dr Didier Koumavi EKOUEVI	Médecin Épidémiologiste Spécialiste en Santé Publique (PhD) Enseignant-Chercheur	Département de Santé Publique Faculté des Sciences de la Santé Université de Lomé BP : 4089 Lomé, Togo Tel : +(228) 93136655 Email : didier.ekouevi@gmail.com	Responsables volet élaboration des questionnaires électroniques De la formation des enquêteurs sur cet aspect Suivi de la collecte des données Constitution et nettoyage des bases de données Contribution à l'analyse des données - Contribution à l'élaboration des rapports
Expert en biologie	Dr Mounerou SALOU	Pharmacien biologiste Virologue, (PhD) Enseignant-Chercheur	Faculté des Sciences de la Santé/ Université de Lomé, 04 BP 174 LOME 04 Tel : +228 23209696 Email : mounerous@gmail.com	- Responsables de la composante analyse biologique : - Formation des préleveurs et des techniciens - Suivi collecte des échantillons de sang, organisation acheminement et analyse de laboratoire, validation des résultats de laboratoire - Contribution à l'élaboration des rapports

Lundi 08 Mai 2017

REUNION AU PNLS

Début : 11 H

Liste de présence :

Pr Dagnra Claver (PNLS), Coordonnateur

Dr Toni Thomas (CIRBA), Chef de Mission

Pr Ekouevi Didier, (Université de Lomé), Expert

Mr Ibrahim (PNLS)

Excusé :

Pr Salou Mounerou

Ordre du jour :

1. Revue du budget
2. Mise en place de l'étude
3. Choix des sites
4. Divers

1. Revue du budget

Le Pr Dagnra a partagé avec les investigateurs de l'étude la dernière version du budget validé par le DAT-ONUSIDA et le PNLS. Sur la base de la proposition faite par le Chef de Mission, des amendements ont été apportés (Cf annexe Budget). Il s'agit notamment de la réduction du nombre de sujets pour l'enquête quantitative, les kits de prélèvements et des analyses biologiques. Quatre cents (N=400) tests génotypiques (TGR) seront réalisés. Des frais administratifs et de gestion ainsi qu'une ligne budgétaire pour la tenue d'un atelier de restitution, ont également été rajoutés.

Le budget final de l'étude est de **49 495 000 F CFA**.

2. Mise en place de l'étude

Les points suivants ont été abordés dans ce chapitre :

- Honoraires : le paiement des honoraires des intervenants du projet se fera en phases ; 75% à l'initiation et 25% à la fin.
- Les aspects concernant le Comité d'éthique, la reprographie des questionnaires et la bureautique seront assurés par le PNLs
- Le budget des activités sera versé au CIRBA qui reversera à BIOLIM les montants correspondant aux différentes prestations.
- Missions de mise en place et de supervision : le PNLs assurera la dotation en carburant et mettra à disposition les véhicules sur la base des TDR.
- Procédures : Les procédures de prélèvements et de transport des échantillons des sites de l'étude, aux centres de références devraient être écrites et validées.

3. Choix des sites

Les prélèvements devront être réalisés dans les 6 régions du Togo. Le nombre de sites par région est présenté au tableau ci-dessous. Un échantillonnage de 30 patients par site sera réalisé.

Un numéro d'identification unique des échantillons permettra de préciser la région, le site et le patient.

Mr Ibrahim du PNLs identifiera les répondants clinique et biologique de chaque site.

Tableau 1: Nombre d'Echantillons à Collecter et Nombre de Sites par Région

Régions	Nombre d'échantillons	Nombre de Sites
Lomé	120	4
Région maritime	84	3
Région plateau	62	2
Région Centrale	53	2
Région Kara	49	2
Région des Savanes	31	1
TOTAL	400	14

4. Divers

- ¶ Prévoir un RIB du CIRBA pour le virement des fonds
- ¶ Une réunion a été convoquée pour le mercredi à 10h avec le financier du PNL

Fin de la réunion : 12 H 30