

LA LUTTE CONTRE LA PHARMACORÉSISTANCE DU VIH : TENDANCES, LIGNES DIRECTRICES ET ACTION MONDIALE

JUILLET 2017



Le nombre de personnes vivant avec le VIH à la fin 2016 a été estimé à environ 37 millions,¹ dont 19,5 millions prenaient un traitement antirétroviral (TAR) qui permet de sauver des vies. Ce nombre souligne l'incroyable progrès accompli dans l'élargissement de l'accès au traitement, mais montre également les efforts qu'il reste à fournir pour pleinement mettre en oeuvre la recommandation de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) préconisant de traiter tous les cas. Une action collective est nécessaire pour pouvoir proposer un TAR à 17,2 millions de personnes supplémentaires et pour faire en sorte que les schémas thérapeutiques et les médicaments actuellement utilisés pour la prophylaxie pré et postexposition soient durables et efficaces sur le long terme.

L'adoption du Programme de développement durable à l'horizon 2030 des Nations Unies et de la *Stratégie mondiale pour le secteur de la santé contre le VIH, 2016-2021* de l'OMS illustre l'engagement des pays à mettre fin à l'épidémie de sida d'ici à 2030. Pour suivre les progrès accomplis vers cet objectif, l'OMS et le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA) ont fixé la cible de 90 % de personnes vivant avec le

VIH sous TAR parvenues à la suppression de la charge virale d'ici à 2020, et 95 % d'ici à 2030.

L'élimination du sida en tant que menace pour la santé publique appelle à accélérer les efforts pour étendre la couverture et la qualité des traitements et des services de TAR. Cette extension doit s'accompagner d'efforts bien coordonnés pour s'assurer que le TAR reste efficace et que les risques et l'impact de la pharmacorésistance du VIH soient atténués.

Réduire au minimum l'émergence et la transmission de la pharmacorésistance du VIH est une composante essentielle de la riposte mondiale plus large face à la résistance aux antimicrobiens qui vise à prévenir et à traiter efficacement les infections causées par des bactéries, des virus, des parasites et des champignons.

LA PROBLÉMATIQUE

Le rapport 2017 sur la pharmacorésistance du VIH publié par l'OMS souligne les tendances préoccupantes des taux de pharmacorésistance du VIH dans plusieurs régions et la nécessité de les contrer.

La pharmacorésistance du VIH prétraitement, détectée chez les personnes qui débutent un TAR, est en augmentation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Cet accroissement est plus rapide en Afrique austral et en Afrique orientale où l'augmentation différentielle annuelle estimée de la résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) atteint 23 % et 29 %, respectivement (Figure 1).

Dans 6 des 11 pays qui ont transmis des données d'enquête représentatives au niveau national (2014-2016), plus de 10 % des personnes qui ont démarré un TAR présentaient une résistance virale à l'éfavirenz et/ou à la névirapine, les antirétroviraux INNTI recommandés par l'OMS et largement utilisés dans le cadre du TAR de première intention (Figure 2). Dans 2 des 11 pays, le taux de résistance à l'éfavirenz et/ou à la névirapine chez les personnes débutant un TAR atteignait 15 %. Globalement, parmi les pays ayant transmis des données d'enquête, les taux de la résistance prétraitement aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase restaient faibles.

Figure 1: Augmentation différentielle annuelle estimée de la résistance prétraitement aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse par année calendaire

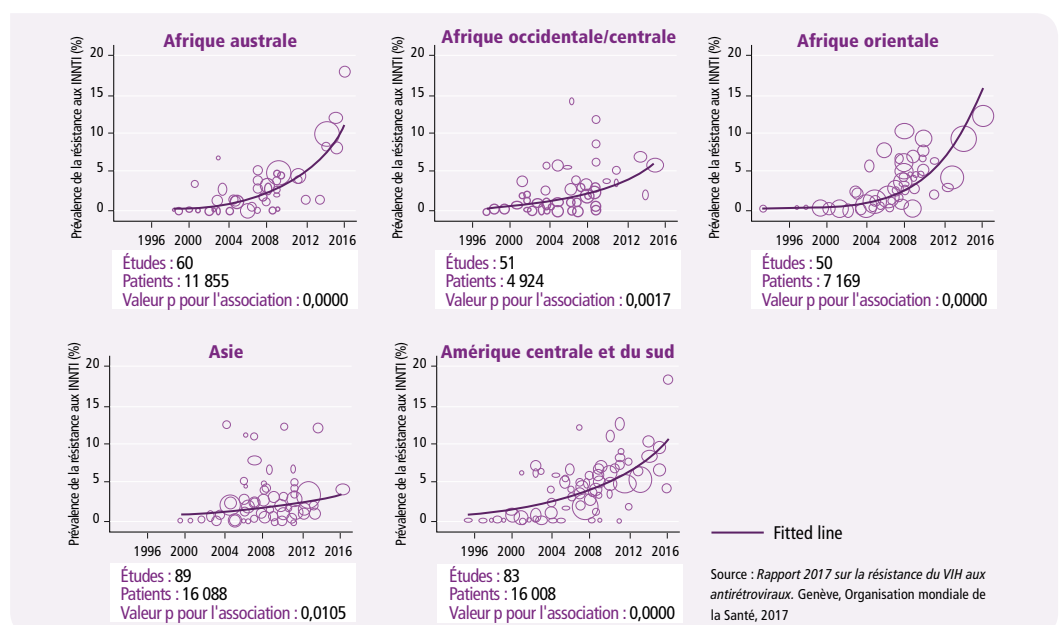
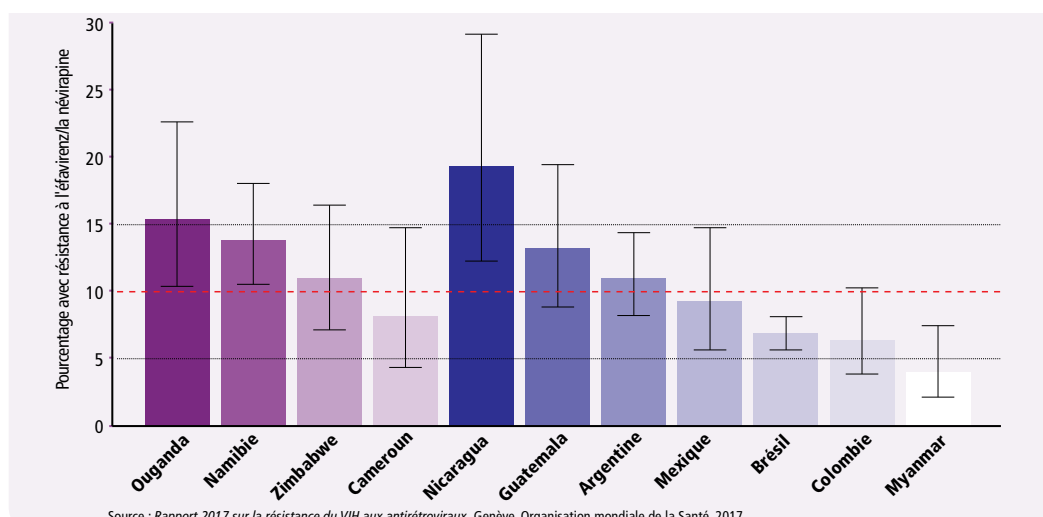
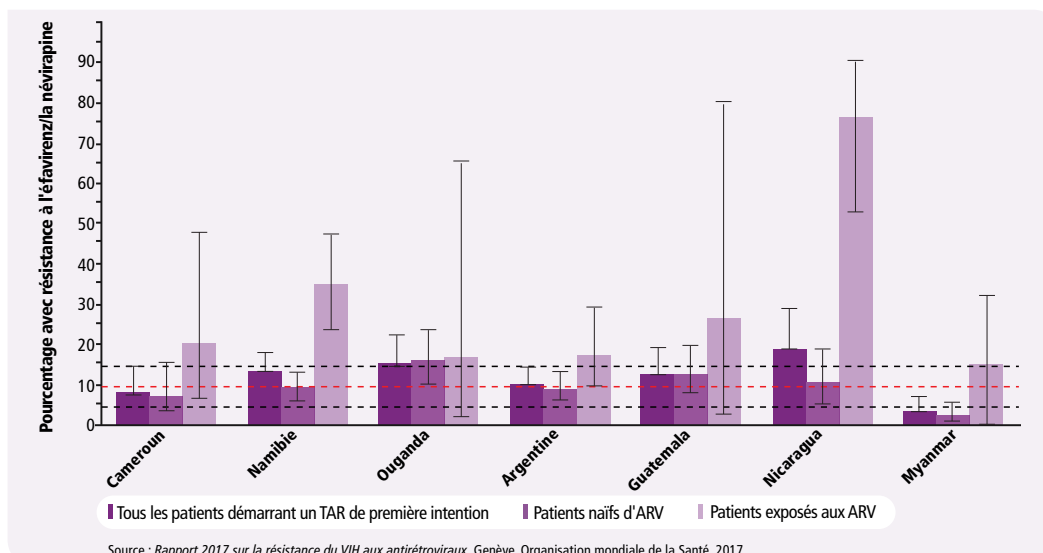


Figure 2: Pharmacorésistance du VIH prétraitement à l'éfavirenz ou à la névirapine chez les personnes qui débutent un TAR de première intention (enquêtes nationales sur la pharmacorésistance du VIH prétraitement, 2014-2016)



La résistance à l'éfavirenz/la névirapine est définie par l'algorithme issu de la base de données sur la pharmacorésistance du VIH de l'Université de Stanford (HIVdb version 8.3). Les séquences avec une prédiction de résistance faible, intermédiaire ou élevée sont considérées comme résistantes.

Figure 3: Pharmacorésistance du VIH prétraitement à l'éfavirenz ou à la névirapine chez les personnes qui débutent un TAR de première intention, par exposition antérieure aux antirétroviraux (pharmacorésistance du VIH prétraitement, 2014-2016)



La résistance à l'éfavirenz/la névirapine est définie par l'algorithme issu de la base de données sur la pharmacorésistance du VIH de l'Université de Stanford (HIVdb version 8.3). Les séquences avec une prédiction de résistance faible, intermédiaire ou élevée sont considérées comme résistantes.

Les taux de pharmacorésistance du VIH sont significativement plus élevés chez les personnes démarrant un TAR de première intention qui ont été précédemment exposées aux médicaments antirétroviraux (par exemple les femmes exposées aux antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant et les personnes qui redémarrent un TAR de première intention après une interruption), comparativement aux personnes qui n'ont jamais été exposées aux antirétroviraux (21,6 % contre 8,3 % ; $p < 0,0001$) (Figure 3). Les données chez l'enfant sont limitées, mais suggèrent des taux élevés de pharmacorésistance du VIH, spécialement avant l'âge de 18 mois — un constat qui exige d'urgence toute l'attention nécessaire.

À mesure que la couverture des TAR s'étend, une proportion croissante de personnes démarrant un TAR est susceptible d'être infectée par un virus résistant à un ou plusieurs antirétroviraux de première intention recommandés par l'OMS. Une revue récente de la littérature publiée, réalisée afin d'appuyer les lignes directrices de l'OMS sur la riposte de la santé publique face à la pharmacorésistance du VIH prétraitement, montre que l'infection par un virus pharmacorésistant réduit significativement l'efficacité du TAR ;

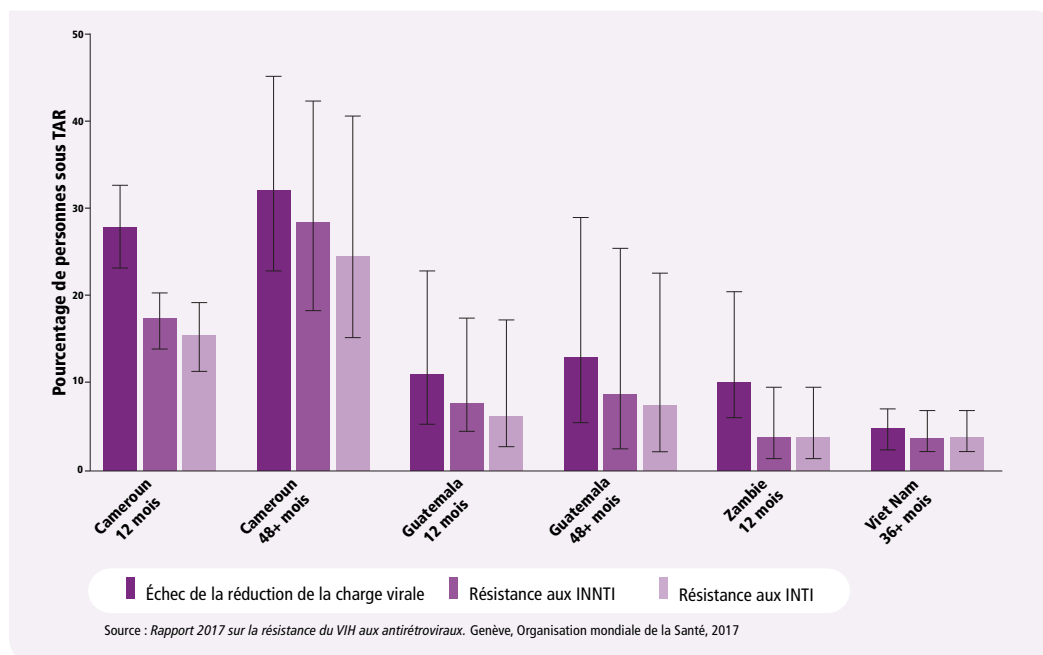
en particulier, les personnes infectées par un virus résistant à l'éfavirenz ou à la névirapine sont davantage susceptibles de ne pas parvenir à supprimer et à maintenir la charge virale en dessous de 1000 copies/ml. En outre, les personnes infectées par un virus résistant à l'éfavirenz ou à la névirapine présentent également une probabilité significativement plus élevée de subir un échec virologique ou de décéder (mesure du critère binaire et du délai avant événement), d'arrêter le traitement, et d'acquérir de nouvelles mutations de la pharmacorésistance du VIH. Ces mauvais résultats semblables ont été observés tant chez l'enfant que chez l'adulte

Le rapport 2017 sur la pharmacorésistance du VIH publié par l'OMS présente également les derniers résultats des pays ayant transmis des données nationales relatives à la suppression de la charge virale chez les personnes maintenues dans la filière de soins et sous traitement, et la pharmacorésistance acquise du VIH. Parmi les quatre pays qui ont réalisé des enquêtes nationales sur la pharmacorésistance acquise du VIH, deux – le Viet Nam et la Zambie – ont atteint la troisième cible 90-90-90, à savoir 90 % des personnes sous TAR parvenues à une charge

virale indétectable. D'un côté, cela montre que la « 3e cible 90 » peut être atteinte ; de l'autre, cela indique l'existence de lacunes au niveau de la qualité de l'offre de services de traitement contre le VIH dans les pays restants – le Cameroun et le Guatemala – qui rapportent des taux de suppression de la charge virale inférieurs à la cible de 90 % ; ces lacunes devront être comblées si l'on souhaite atteindre les cibles mondiales. (Figure 4)

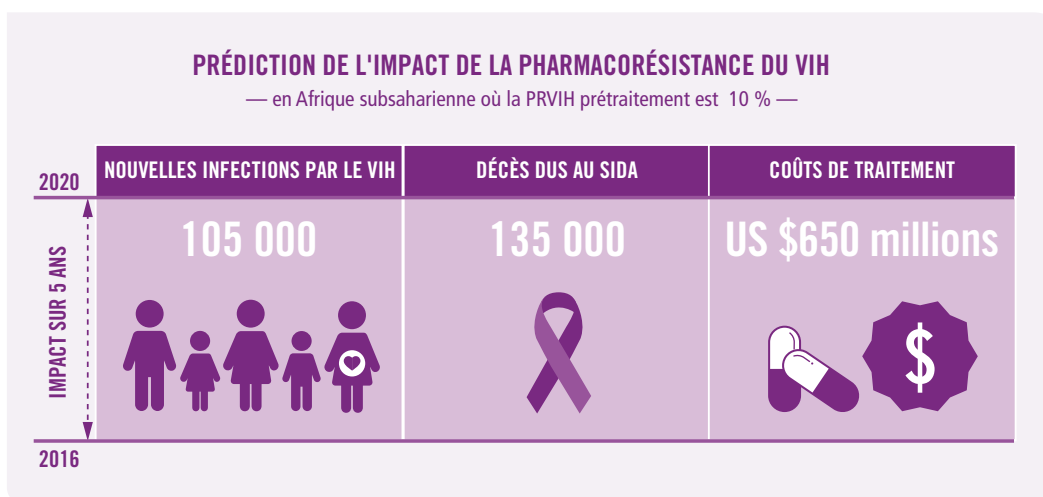
Les taux de résistance aux INNTI parmi les personnes chez lesquelles le TAR de première intention a échoué s'étendaient de 47,3 % en Zambie à 89,5 % au Cameroun. Dans certains pays, une proportion significative (jusqu'à 28 %) de personnes maintenues dans la filière de soins et sous traitement présentait une résistance à l'éfavirenz ou à la névirapine. Ces personnes devraient recevoir sans délai un schéma de TAR de deuxième intention afin de supprimer la charge virale et d'éviter la transmission du virus pharmacorésistant à d'autres personnes. Néanmoins, la proportion de personnes recevant actuellement un schéma thérapeutique de deuxième intention reste inférieure à 5 %, ce qui suggère que l'identification des personnes chez lesquelles le TAR de première intention a échoué et le changement de traitement qui s'impose sont insuffisants.

Figure 4: Pharmacorésistance du VIH chez les personnes sous TAR (enquêtes nationales sur la pharmacorésistance acquise du VIH, 2014-2016)



La résistance est définie par l'algorithme issu de la base de données sur la pharmacorésistance du VIH de l'Université de Stanford (VIHdb version 8.3). Les séquences avec une prédiction de résistance faible, intermédiaire ou élevée à n'importe quel inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ou aux INNTI que sont l'éfavirenz et la névirapine sont considérées comme résistantes.

Figure 5: Prédiction de l'impact de la pharmacorésistance du VIH prétraitement sur les nouvelles infections par le VIH, les décès dus au sida et les coûts de traitement (2016–2020)



La pharmacorésistance du VIH a des conséquences à la fois humaines et financières. La modélisation mathématique prédit que si les taux de pharmacorésistance du VIH prétraitement dépassent 10 % en Afrique subsaharienne, et si les INNTI continuent d'être utilisés comme TAR de première intention, entre 2016 et 2021, la pharmacorésistance du VIH prétraitement sera responsable, cumulativement, de 105 000 nouvelles infections à VIH, 135 000 décès dus au sida, et un coût supplémentaire de traitement antirétroviral de US \$650 millions² (Figure 5).

LA SOLUTION: CE QUE DOIT FAIRE LA COMMUNAUTÉ MONDIALE ET LES PAYS

Des mesures efficaces peuvent être prises pour prévenir et gérer la menace de la pharmacorésistance du VIH dont le suivi, la prévention et l'élimination par les pays est soutenue par l'OMS. Le *Plan d'action mondial contre la pharmacorésistance du VIH, 2017–2021*, élaboré en collaboration avec les partenaires et les parties prenantes, propose un cadre d'action sur cinq ans centré sur cinq objectifs stratégiques (Figure 6).

Ce cadre décrit les mesures clés que tous les partenaires impliqués dans la riposte mondiale face à la pharmacorésistance du VIH devraient prendre ainsi que les liens avec les indicateurs permettant de suivre la mise en oeuvre du plan.

Le Plan d'action mondial contre la pharmacorésistance du VIH vise à :

- éviter que la pharmacorésistance du VIH n'empêche d'atteindre les cibles mondiales relatives à la santé et au VIH ; et
- fournir les médicaments les plus efficaces, tant à des fins de traitement pour toutes les personnes vivant avec le VIH qu'à des fins de prévention pour toutes celles exposées au risque d'infection par le VIH, notamment les populations clés, les adultes, les femmes enceintes et allaitantes, les enfants et les adolescents.

Fig. 6: Plan d'action mondial contre la pharmacorésistance du VIH : cinq objectifs stratégiques

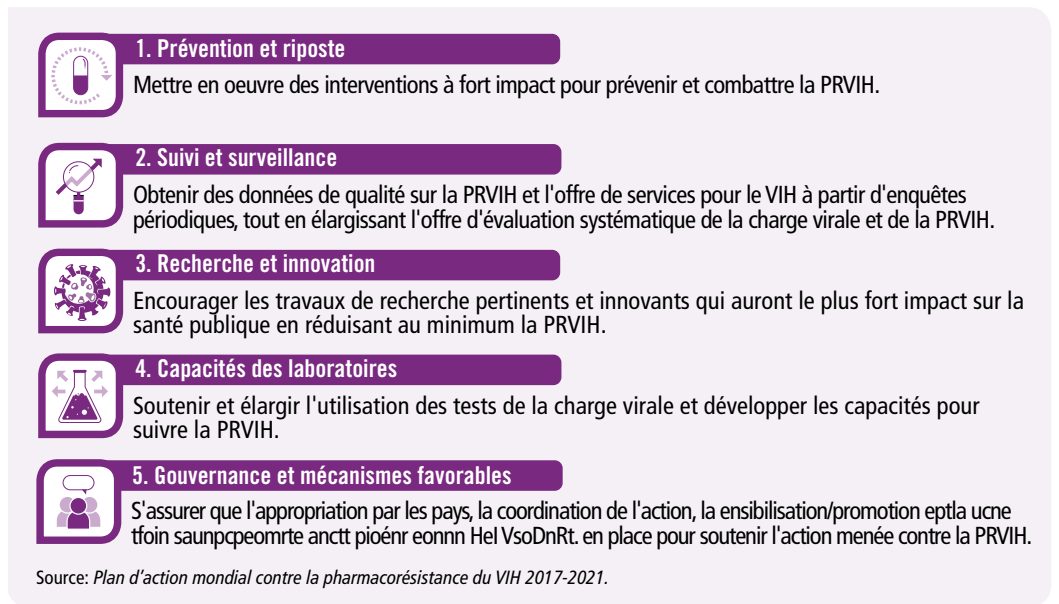
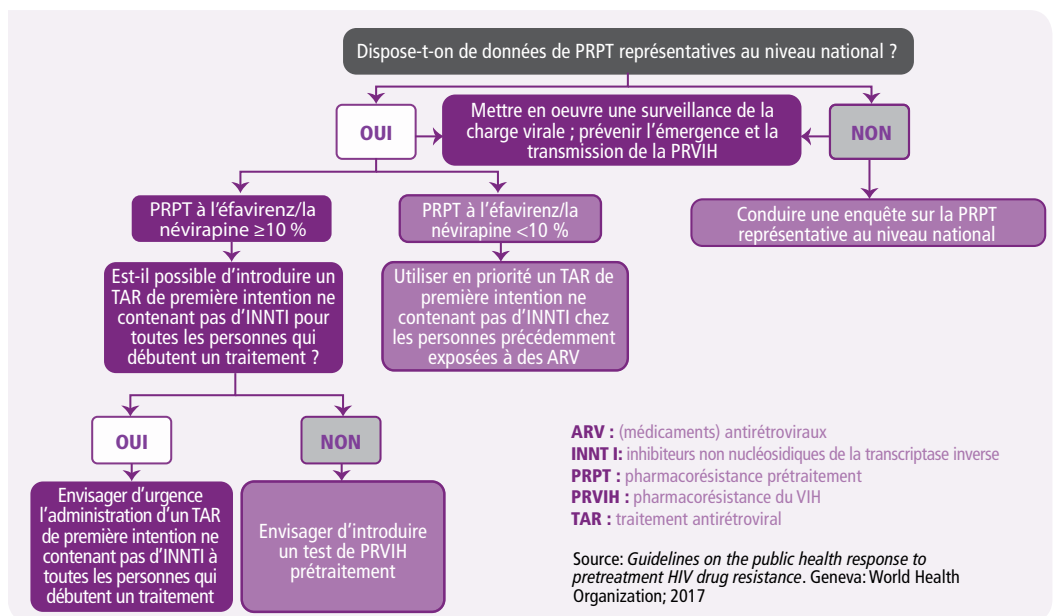


Fig. 7: Riposte recommandée par l'OMS face au pharmacorésistance du VIH prétraitement³



REFERENCES

1. Rapport ONUSIDA, juillet 2017.
2. Based on Phillips AN, Stover J, Cambiano V, Nakagawa F, Jordan MR, Pillay D et al. Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS associated mortality, new infections and antiretroviral therapy program costs in sub-Saharan Africa. J Infect Dis. doi: 10.1093/infdis/jix089
3. Lignes directrices 2017 de l'OMS sur la riposte de la santé publique face à la pharmacorésistance du VIH prétraitement.

Les lignes directrices de l'OMS sur la riposte de la santé publique face à la pharmacorésistance du VIH prétraitement sont une ressource clé pour prévenir et agir contre la progression de la pharmacorésistance du VIH (objectif stratégique 1). Ces lignes directrices exposent brièvement la nécessité pour les pays d'envisager le recours à un autre schéma thérapeutique de première ligne ne contenant pas d'INNTI lorsque le taux national de résistance à ces médicaments chez les personnes débutant un TAR atteint 10 % (Figure 7). Le dolutégravir, un puissant inhibiteur de l'intégrase avec une barrière génétique solide au développement de la pharmacorésistance du VIH, est recommandée par l'OMS comme TAR substitutif de première intention. Le dolutégravir est de moins en moins coûteux et de plus en plus disponible dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire. Son utilisation peut être

rendue prioritaire dans les pays présentant un taux de résistance prétraitement aux INNTI supérieur à 10 %. Lorsqu'elles seront mises en oeuvre, ces lignes directrices sauveront et amélioreront la vie des personnes vivant avec le VIH, et pourront également de réduire le coût global du TAR, permettant ainsi à davantage de personnes de recevoir un traitement optimal. Elles conseillent également aux pays de donner la priorité, lorsque c'est faisable, aux traitements antirétroviraux ne contenant pas d'INNTI pour les personnes démarrant un TAR de première ligne qui présentent un risque plus élevé de résistance (c'est-à-dire les personnes précédemment exposées à des médicaments antirétroviraux et les personnes qui recommencent un TAR après une période d'interruption, en particulier les femmes exposées aux antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant).

Les taux croissants de résistance aux INNTI pourraient menacer de contrecarrer des décennies de progrès durement accomplis dans la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au VIH. Il est urgent de mettre en oeuvre collectivement le Plan d'action mondial contre la pharmacorésistance du VIH et d'appuyer une approche collaborative pour la surveiller, la prévenir et y riposter. Des recherches ciblées et le renforcement des capacités de laboratoire sont fondamentaux pour pouvoir disposer d'outils innovants et efficaces afin d'en maximiser l'impact. Grâce à une action collective bien coordonnée, on peut parvenir plus rapidement à accélérer la réalisation des cibles mondiales 95-95-95 d'ici à 2030, et contribuer à garantir aux générations futures un monde sans sida.

Pour plus d'informations, veuillez contacter :

Organisation mondiale de la Santé
 Département VIH/sida
 20, avenue Appia
 1211 Genève 27
 Suisse

Courriel : hiv-aids@who.int
<http://www.who.int/hiv>
 WHO/HIV/2017.21
 © Organisation mondiale de la Santé 2017
 Certains droits réservés.
 Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO



NOTE D'INFORMATION

LA RÉSISTANCE DU VIH AUX ANTIRÉTROVIRAUX