



La Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse

33^{ème} Congrès National de la Société
Tunisienne de Pathologie Infectieuse



La Société de Pathologie
Infectieuse de Langue Française

Détection des mutations de résistance aux inhibiteurs du site de l'intégrase chez des PVVIH naïfs du traitement

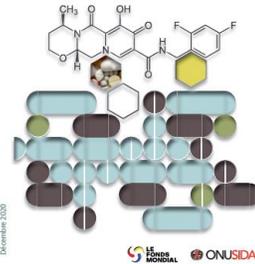
Auteurs: E. Hachena(1) ,S. Mhalla(1), I. Bergaoui(1) ,W. Marrakchi(2), H. Chaouech(3), W. Hachfi(3), M.Chakroun(2)

Service : 1 : Laboratoire de Microbiologie-CHU Fattouma Bourguiba de Monastir , 2: Service de maladies infectieuses- CHU Fattouma Bourguiba de Monastir , 3 : Service de maladies infectieuses- CHU Farhat Hached de Sousse

Présentée par : Emna Hachena

Introduction

- Hausse considérable du taux de résistance aux anciennes molécules particulièrement celles à barrière génétique faible notamment aux inhibiteurs non nucléosidiques de la RT, dont l'Efavirenz
- Augmentation du taux de mutations de résistances transmises (TDRM) des patients, même naïfs au traitement.



Introduction

- Nombreux pays , dont la Tunisie (2020) ont introduit le Dolutégravir ; un inhibiteur du site de l'intégrase de 2^{ème} génération dans le traitement ARV de 1^{ère} ligne.
- Comme l'OMS le préconise, Il est primordial de réaliser des études de prévalence des résistances aussi bien acquises que transmises afin d'évaluer la vulnérabilité de nos populations.
- Nous avons conduit notre étude dans ce sens. Il s'agit de la première étude tunisienne de ce



Matériels et méthodes (1)

- Etude transversale s'étalant sur 2 ans (2022-2023).
- Population : Nouveaux PVVIH, naïfs au traitement, chez qui un génotypage à la recherche de gènes de résistance a été demandé.
- Quantification de la charge virale VIH : RT-PCR en temps réel : NeuMoDx™ : seuil de sensibilité de 9 cp/mL.

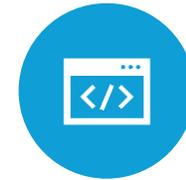
Matériels et méthodes (2) : Le génotypage :



Séquençage partiel
type SANGER sur
l'automate
SeqStudio™



Dans la région du
gène Pol codante
pour l'intégrase :
288 nucléotides



Alignment :
logiciel
fourni par la
plateforme
Exatype™



Stanford University

HIV DRUG RESISTANCE DATABASE

A curated public database to represent, store and analyze HIV drug resistance data.



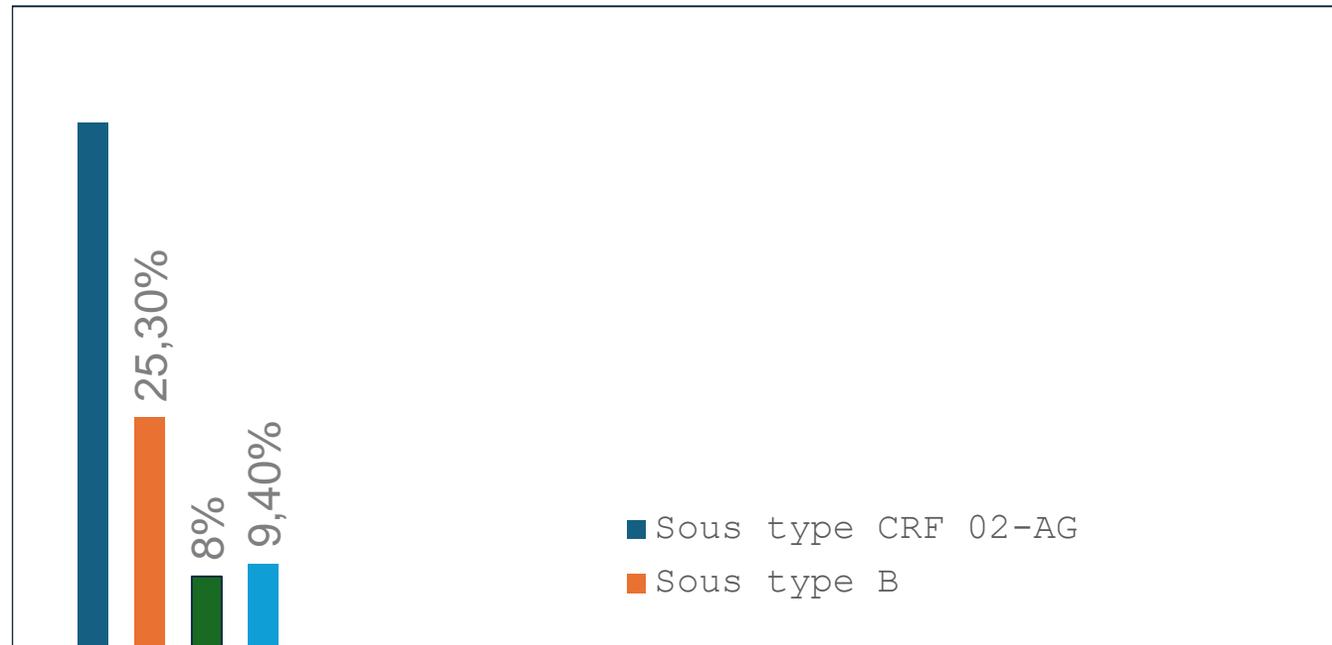
Résultats (1):

- 75 génotypages non redondants
- PVVIH suivis aux 2 CHU:
 - F. Bourguiba Monastir (86,7 %)
 - F. Hached Sousse (13,3%)
- La moyenne d'âge : 40 ans
- Sexe Ratio H/F : 12,3%
- CV moyenne: $4,9 \cdot 10^5$ cp/mL.

Résultats (2) :



- 7 sous-types ont été identifiés :
 - **CRF 02-AG (57,3%)**
 - Sous type B
 - Sous type C
 - Autres



Résultats (3) :

- **0 mutation de résistance (SDRM) aux INI n'a été identifiée chez les 75 PVVIH**
- **Par ailleurs, nous avons relevé 4 mutations de polymorphisme mais sans effet sur la sensibilité aux INI**

* **T97A**

* **D232N**

* **E157Q**

* **L74M**





Stanford
HIVDB

Abbreviations: Bictegravir (BIC), dolutegravir (DTG), cabotegravir (CAB), elvitegravir (EVG), raltegravir (RAL).

Additional mutations: **T97A** is a polymorphic mutation (1%-4%) in INSTI-naive patients. **In combination with Q148 + G140/E138 DRMs, it causes high-level BIC/DTG resistance.** H51Y, L74F, V75A, F121Y, S147G, G149A, S153YF, and S230R are additional nonpolymorphic INSTI DRMs. E92GV, Y143HKSGA, P145S, Q146LP, Q148N, V151AL, and N155ST are rare nonpolymorphic IN mutations that reduce RAL and/or EVG susceptibility. **L74M, V151I, E157Q, G163KR, and D232N are common polymorphic accessory DRMs.** Mutations outside of IN in the polypurine tract have also rarely been reported to reduce INSTI susceptibility.

References: hivdb.org/s/instinotes

Major Integrase Inhibitor (INSTI) Resistance Mutations

	66	92	118	138	140	143	148	155	263
Cons	T	E	G	E	G	Y	Q	N	R
BIC	K	Q	R	KAT	SAC		HRK	H	K
CAB	K	Q	R	KAT	SACR		HRK	H	K
DTG	K	Q	R	KAT	SAC		HRK	H	K
EVG	AIK	Q	R	KAT	SAC		HRK	H	K
RAL	AIK	Q	R	KAT	SAC	RCH	HRK	H	K

Bold underline: High-level reduced susceptibility or virological response. **Bold:** Low-level reduced susceptibility or reduced susceptibility or virological response. Plain text: Reduced susceptibility in combination with other INSTI-resistance mutations.

Résultats (4) :

- **INNRT** : la mutation **K103N** a été retrouvée chez **5 PVVIH**

K103N: est la mutation de résistance aux médicaments la plus couramment transmise. Elle confère une résistance à tous les INNRT de 1^{ère} génération

- **INRT**: **2** mutations TAMs ont été identifiées chez le même sujet , représentées par : **L210W** et **D67N**

- **IP** : **4** SDRM ont été relevées chez le même sujet **V82A G48V , I50V, M46I**

V82A : confère un haut niveau de résistance aux IP

G48V , I50V, M46I : confèrent une diminution de la sensibilité aux IP



Stanford
HIVDB



Discussion et conclusion

L'absence de mutations de résistance majeures aux INI dans notre population est concordante avec les résultats de plusieurs études similaires dans le monde

Ceci pourrait s'expliquer par l'introduction toute récente du DGV en Tunisie, faisant de la circulation des TDRM au sein des sujets naïfs peu prévalente

(1) Alex J Ntamatungiro et All : Systematic Review 2022 Africa

(1) Jinglan Lai et All : Review , 2021 China

Pre-treatment HIV-1 drug resistance in antiretroviral therapy-naïve adults in Eastern Africa: a systematic review and meta-analysis

Alex J Ntamatungiro^{1 2}, Juliana Kagura², Maja Weisser^{1 3 4}, Joel M Francis⁵

Results: A total of 22 eligible observation studies were selected. The studies included a total of 5852 ART-naïve people living with HIV. The overall pooled prevalence of PDR was 10.0% (95% CI: 7.9%–12.0%, $I^2=88.9\%$) and 9.4% (95% CI: 7.0%–11.9%, $I^2=90.4\%$) for NNRTIs, 2.6% (95% CI: 1.8%–3.4%, $I^2=69.2\%$) for NRTIs and 0.7% (95% CI: 0.3%–1.2%, $I^2=29.0\%$) for PIs. No major integrase strand transfer inhibitors (INSTI)-related mutations were identified.

Low Frequency of Integrase Inhibitor Resistance Mutations Among Therapy-Naïve HIV Patients in Southeast China

Jinglan Lai¹, Yuming Liu¹, Xiao Han¹, Aiqiong Huang¹, Jin Lin¹, Wen Ao¹, Hanhui Ye¹, Yahong Chen¹

resistant. The primary INSTI drug resistance rate among newly diagnosed HIV-infected patients in Baoding was low, but monitoring and research on HIV INSTI resistance should be strengthened in Baoding because INSTI-based regimen prescriptions are anticipated to increase in the near future.

Discussion et conclusion

- Le résultat de cette étude nous rassure du fait de l'absence de TDRM aux INI chez les PVVIH naïfs.



- Néanmoins, une détection des échecs virologiques chez les patients recevant un régime contenant un INI avec surveillance des DRM sont nécessaires afin de préserver cette classe .



Merci pour votre attention

