



SOUCHES VIH MUTÉES EN POSITION E138 DANS LE NORD-EST DE LA FRANCE, UN ÉTAT DES LIEUX

H Jeulin^{1,2}, E Jeanmaire³, B Malvé¹, S Berger⁴, L Boyer³, M André³, F Goehringer³, E Frentiu³, S Henard³, S Bevilacqua³, C Rabaud³, T May³, E Schvoerer^{1,2}

¹ Laboratoire de Virologie, CHRU de Nancy Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

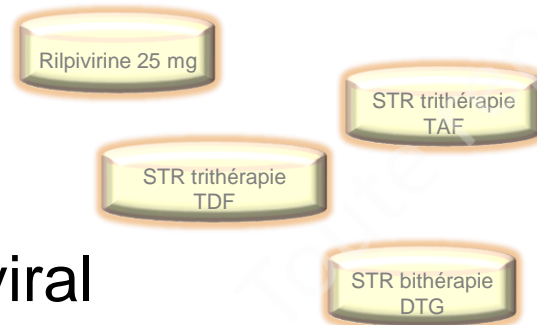
² Université de Lorraine, LCPME, UMR 7564, Faculté de Pharmacie ; CNRS, LCPME, UMR 7564, Institut Jean Barriol.

³ Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHRU de Nancy Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

⁴ Plateforme de génomique microbienne, CHRU de Nancy Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Indications de la rilpivirine

- Initiation d'un premier traitement antirétroviral
 - si CV < 5 log copies/ml, précautions si CD4 < 200/mm³
- Optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique
 - Remplacement de IP/r+TDF/FTC par RPV/TDF/FTC
 - Bithérapie dolutégravir/rilpivirine
- Prophylaxie post-exposition :
 - « Chez l'adulte, le TPE comporte une trithérapie (deux INTI et un 3ème agent), la rilpivirine (classe des INNTI) est recommandée comme choix préférentiel »



Profil de résistance

November 2018 - Version n°29

ANRS - AC 43: RESISTANCE GROUP GENOTYPE INTERPRETATION: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

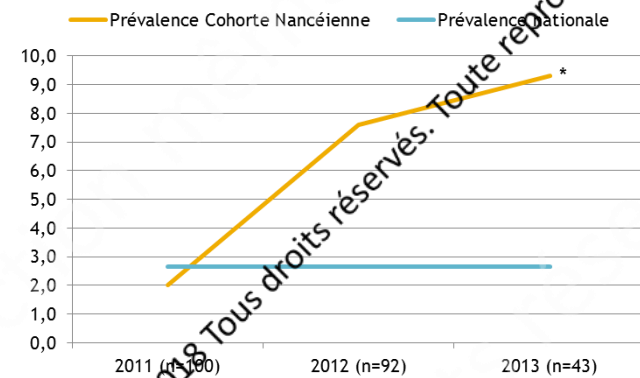
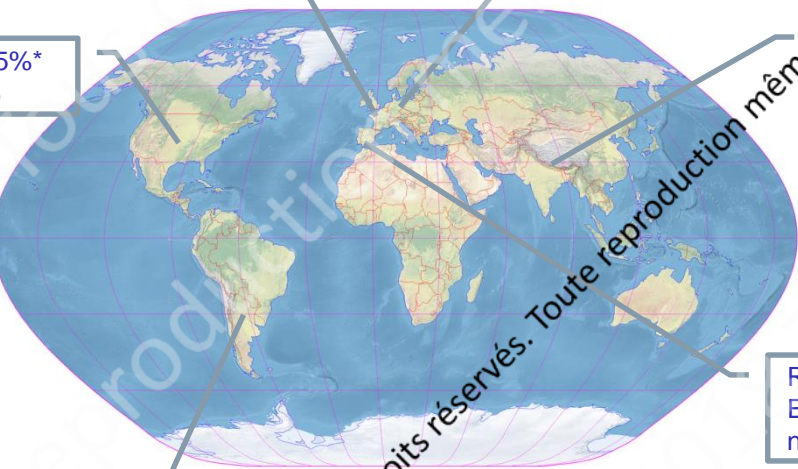
	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
EFV	<ul style="list-style-type: none"> • L100I • K101E • K103H/N/S/T [1] • V106M [2] • E138K [12, 13] • Y181C/I • Y188C/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • P225H • M230L 	
NVP	<ul style="list-style-type: none"> • A98G (for HIV-1 subtype C only) [3] • L100I • K101E • K103H/N/S/T [1] • V106A/M [2] • Y181C/I • Y188C/H/L • G190A/C/E/Q/S/T/V • M230L 	<ul style="list-style-type: none"> • E138K [13]
ETR	<ul style="list-style-type: none"> • At least 3 among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S, M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11] • E138K [12, 13] • Y181C/I/V [5, 6] • H221Y [12,16] 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mutations among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S, M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11] • E138A/G/Q/R/S [5, 6, 7, 8]
RPV	<ul style="list-style-type: none"> • K101E/P [9, 13] • E138A/G/K/Q/R/S [12, 13, 14] • V179L [9] • Y181C/I/V [13] • Y188L [9] • F227C [9] • H221Y [13] • M230I/L/V [9] • L100I + K103N/S [9, 15] • L100I + K103R + V179D [15] 	<ul style="list-style-type: none"> • V179D [9,15, 17]

Epidémiologie de la résistance

Patients VIH-1 naïfs, 138 articles sélectionnés, de 65 pays, soit n=64,466 échantillons

- E138A/G/K/Q/R : 0,7%, en Europe 3,2%

Stanford data base (n=52,680) E138A/G/K/Q/R : 2,9%



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

* naïfs

Prévalence de la résistance à la RPV en Lorraine en 2013 : émergence d'un foyer épidémique ?

- Patients infectés par le VIH
 - en échec thérapeutique ou naifs d'ARV
 - suivis à Nancy sur la période 2011-2013
 - 111 patients en échec
 - 127 patients découverte VIH

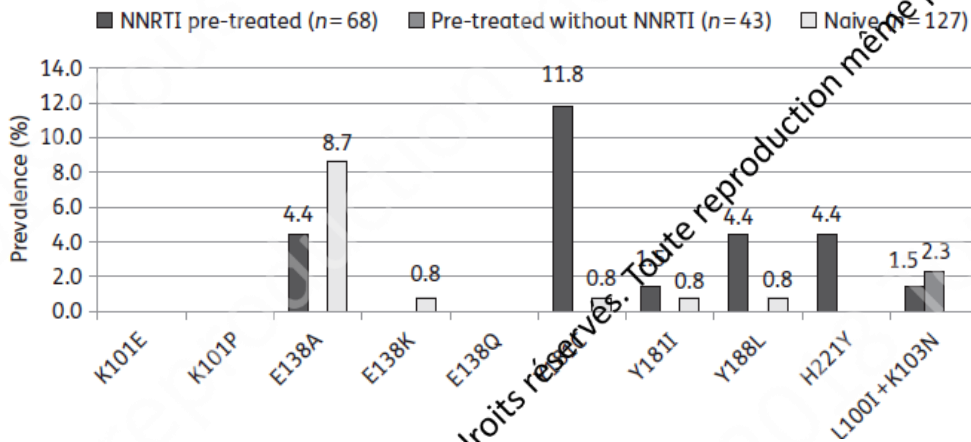


Figure 2. Prevalence of rilpivirine RAMs according to previous treatment.

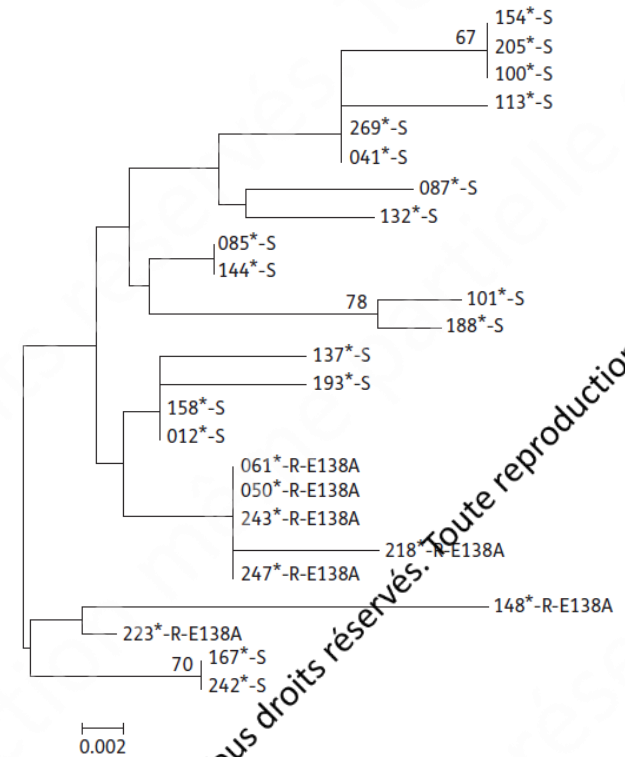


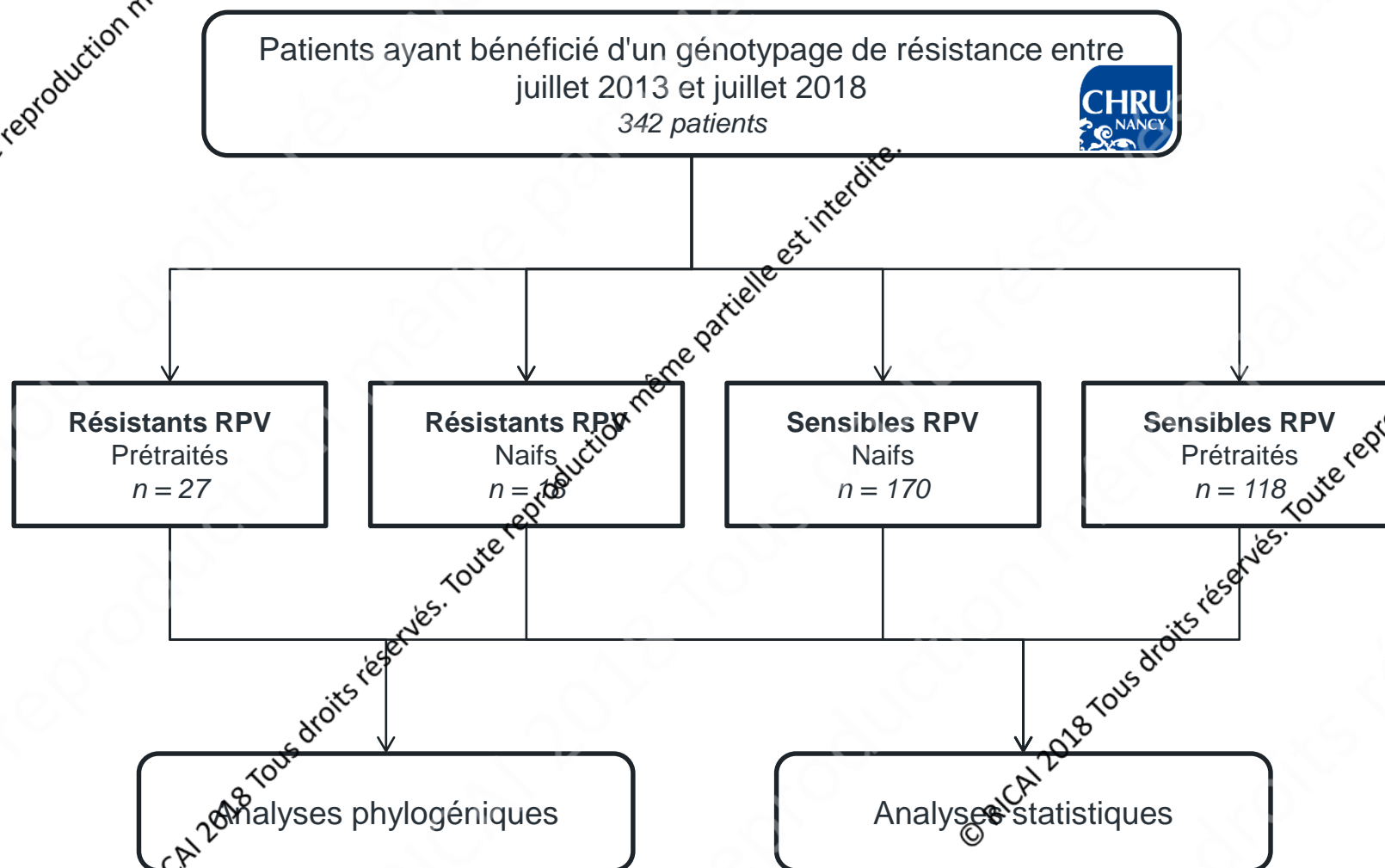
Figure 3. Phylogenetic tree from RT amino acid sequences of HIV strains for 25 naive patients drawn from the main E138A-positive cluster of the cohort. S, Susceptible to rilpivirine; R, resistant to rilpivirine; *, naive to rilpivirine.

Etat des lieux en 2018?

- **Matériel & méthode**

- Etude rétrospective, recueil de données
- Patients suivis dans le Service de Maladies infectieuses et Tropicales du CHRU de Nancy.
- Séquences nucléotidiques du VIH-1 analysées entre juillet 2013 et juin 2018 au Laboratoire de Virologie
- La résistance aux analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse a été évaluée selon l'algorithme de l'ANRS et selon les données clinico-thérapeutiques.
- Les souches virales de 2011 à 2018 ont été analysées par calcul de la distance génétique et distribution sur arbre phylogénétique (logiciel MEGA, v6).

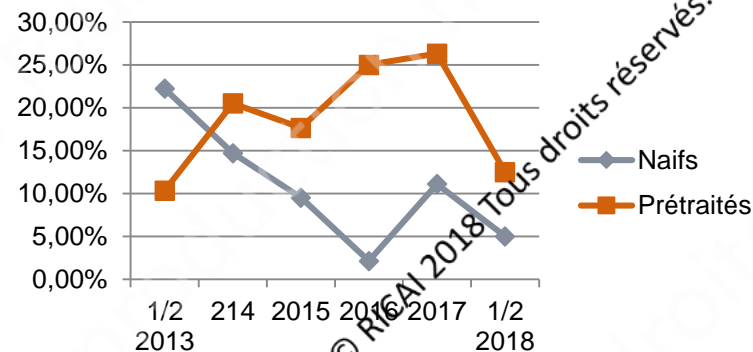
Flux de l'étude



La cohorte

- 342 patients
 - 246 (71,93%) hommes
 - Dont 140 HSH (40%)
 - Durée de l'infection : moyenne = 9,4 ans
 - 145 naïfs / 189 prétraités
- La prévalence de la résistance à la rilpivirine : 13,16%
 - 18,26% chez les prétraités
 - 9,57% chez les naïfs

Prévalence de la résistance à la rilpivirine



Mutations de résistance à la rilpivirine

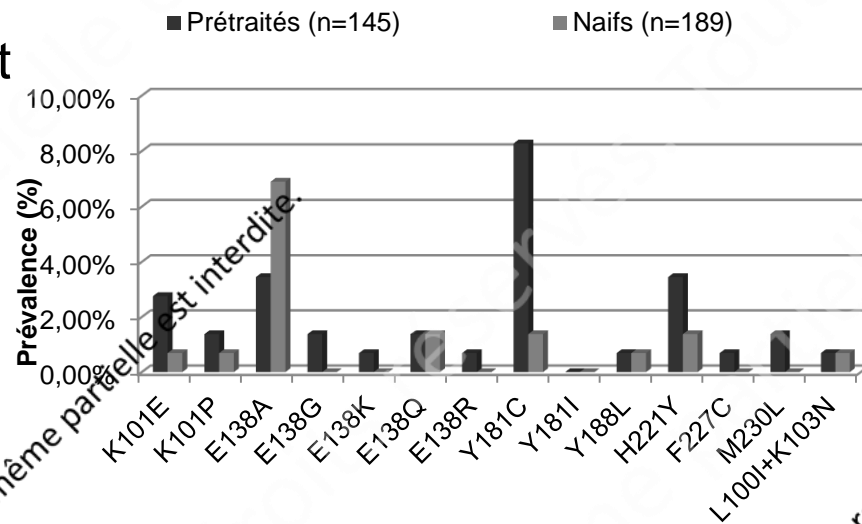
- Profil différent selon le traitement

- Prétraités

- Y181C > H221Y + E138A > K101E

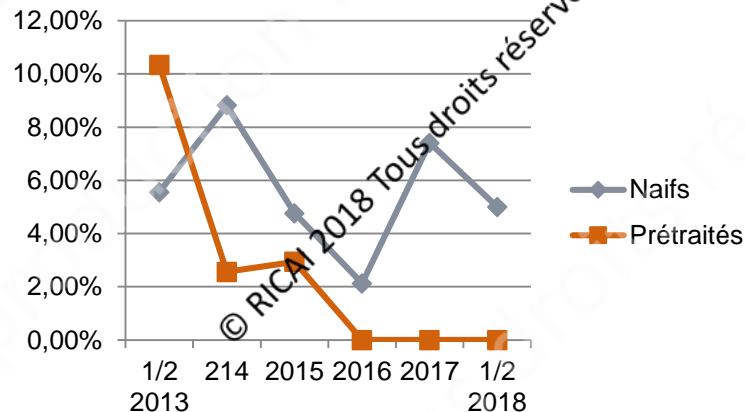
- Naifs

- E138A >> E138Q = Y181C = H221Y



- La prévalence de la mutation E138A était de 4,39%

Prévalence de la mutation E138A

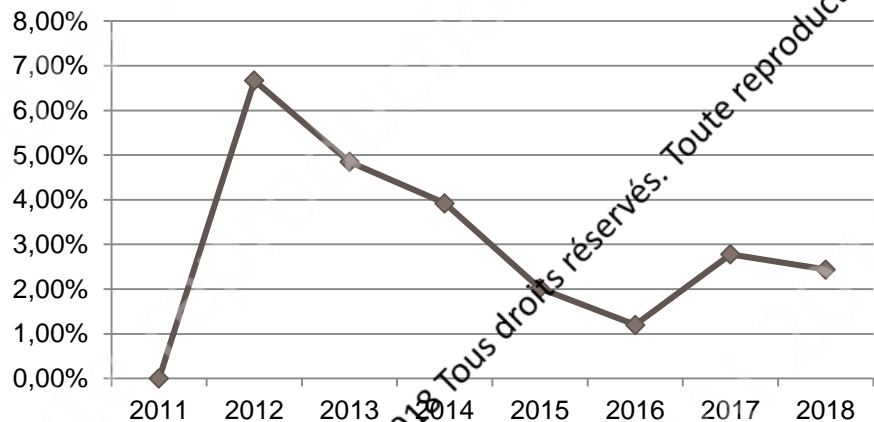


© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

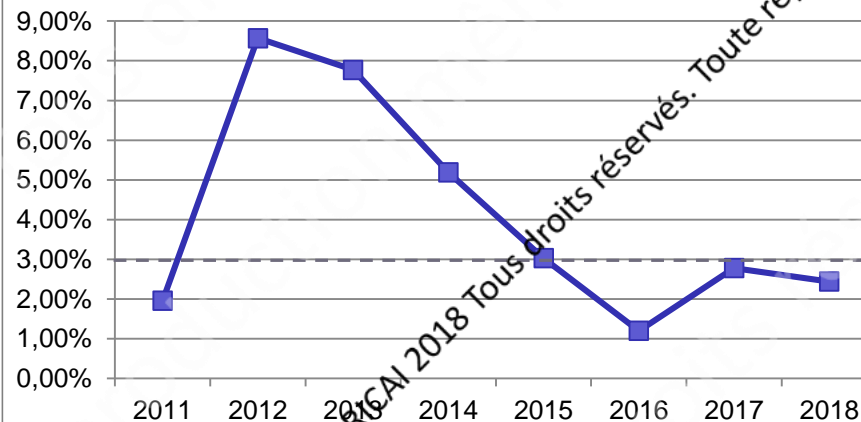
Incidence et prévalence de la E138A

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	1/2 2018	2013-2018
Nombre de géotypages	102	105	103	77	99	83	72	41	342
Nombre de mutation E138A	2	9	8	4	3	1	2	1	15
Nombre de nouveau patient avec E138A	0	7	5	3	2	1	2	1	
Incidence	0,00%	6,67%	4,85%	3,90%	2,02%	1,20%	2,78%	2,44%	
incidence annuelle moyenne									2,71%
Prévalence	1,96%	8,57%	7,77%	5,19%	3,03%	1,20%	2,78%	2,44%	4,39%

Incidence



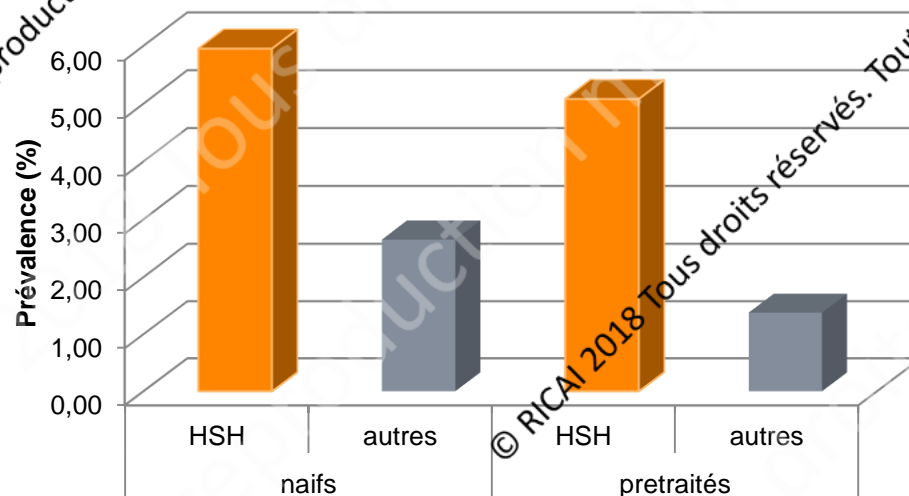
Prévalence



Facteurs de risque

- Chez les patients naïfs de traitement
 - 137/189 (72,5%) hommes
 - 83 HSH (43,9%)
- Chez les patients prétraités
 - 99/145 (68,3%) hommes
 - 59 HSH (40%)

Prévalence de la E138A



Analyses phylogéniques

- Souches regroupées sur un cluster majoritaire
 - comprenant des souches dépistées avant 2013
 - probable lien épidémiologique entre les patients 2011-2013-2018



Arbre phylogénique obtenu avec la méthode de Neighbor-Joining des séquences en acides de aminés de la transcriptase inverse du VIH-1 (R, résistant, *, naïf)

© réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Conclusions et précautions

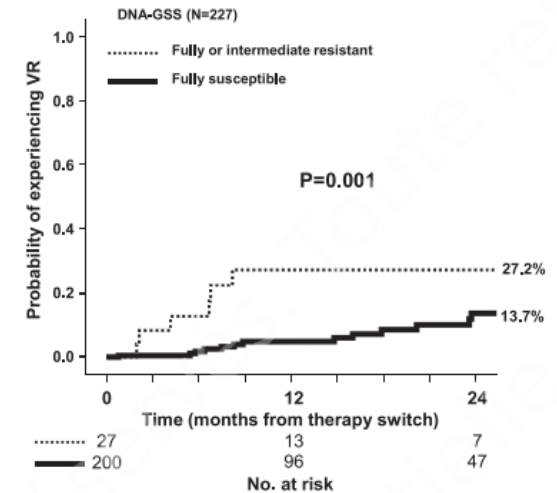
- Dans notre cohorte, la prévalence de la souche mutée a diminué depuis 2012 et est retrouvée à une valeur proche de celle de la littérature (5-7%).
- La souche mutée continue néanmoins de circuler dans la région
- Importance du génotypage ou de la réinterprétation en cas de charge virale indétectable

« Tests génotypiques de résistance sur l'ADN-VIH cellulaire ... La réalisation de tests génotypiques de résistance sur l'ADN-VIH des PBMC permet de déterminer le sous-type viral et de détecter certains polymorphismes d'intérêt susceptibles d'avoir un impact sur la réponse virologique (position E138 sur la transcriptase pour la rilpivirine en particulier)... »

Rapport Morlat 2018

Génotypage sur ADN

- Switch thérapeutique
 - Historique des traitements
 - Échecs
 - Résistances = réinterprétation cumulée
- Etude sur 227 patients contrôlés virologiquement
 - 24 mois après le switch
 - Risque rebond significativement plus élevé si virus résistant sur ADN
- Persistance de la E138A, à 5 ans après arrêt de tout traitement par NNUC (100%/NGS)





RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

MERCI DE VOTRE ATTENTION



Service des maladies infectieuses et Tropicales
Laboratoire de Virologie

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.