

# Transmission d'une souche VIH-1 de sous-type B résistante aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

C. PRONIER<sup>1</sup>, A. MAILLARD<sup>1</sup>, Y. POINSIGNON<sup>2</sup>, G. CORVAISIER<sup>2</sup>, A. CADY<sup>3</sup>, M-F. LE COZ<sup>4</sup>, C. LEMAIRE<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Service de virologie, CHU de Rennes

<sup>2</sup>Service de médecine interne, <sup>3</sup>Laboratoire, Centre hospitalier de Bretagne Atlantique

<sup>4</sup> Service de médecine hématologie VIH, Centre Hospitalier de Bretagne Sud <sup>5</sup> Université d'Angers



## Introduction

En France, la prévalence de la résistance transmise est stable (autour de 10%) chez les patients au stade de primo-infection [1] ou d'infection chronique [2]. Les patients infectés par un VIH-1 de sous-type B et/ou les HSH sont plus à risque d'être contaminé par une souche résistante [2].

Nous rapportons le cas de 25 patients infectés par une souche VIH-1 de sous type B présentant un profil de mutations de résistance identique sur le gène de la transcriptase inverse (TI) au moment du diagnostic entre 2006 et 2015:

M41L, E44D, T215S, K219R.

## Méthodes

- Recueil des données démographiques, cliniques, immuno-virologiques et thérapeutiques à partir de Nadis®.
- Test de résistance aux antirétroviraux à la découverte
- Séquençage direct du gène de la protéase et du gène de la TI (codons 1-240)
- Interprétation selon la version 24 de l'algorithme ANRS
- Analyse phylogénétique
  - Analyse discriminante en composante principale (DAPC)
  - Arbre phylogénétique (Maximum Likelihood/ Blossum62 distance)

## Résultats

### Données démographiques et cliniques:

- ✓ 25 hommes, âge médian 49 ans [29-74]
- ✓ Résidant en Bretagne:
  - Morbihan (n=23), Finistère (n=1), Ille-et-Vilaine (n=1)
- ✓ Contamination homo/bisexuel (n=20), hétérosexuelle (n=2), inconnu (n=3)
- ✓ Diagnostic au stade de primo-infection pour 2 patients en 2013 (7 ans après le premier cas identifié).
- ✓ Co-infection VIH-VHC (génotype 4): n=4
- ✓ Classification CDC: A (n=22) C (n=3)

### Données immuno-virologiques:

- ✓ A la découverte de l'infection VIH:
  - Médiane de **CD4**: 343/mm<sup>3</sup> [29-1229]
  - Médiane **ARN VIH-1 plasmatique**: 4.43 log<sub>10</sub> copies/ml [2,35-6,22]
- ✓ Profil de résistance à la découverte:
  - Gène de la TI:
    - M41L, E44D, T215S, K219R (n=25) → résistance possible AZT, d4T
    - + T69D (n=23) → résistance ddl, résistance possible TDF
    - + L210E (n=24)
  - Gène de la protéase: absence de mutation
  - Gène de l'intégrase: absence de mutation (n=3), non testé (n=22)
- ✓ Tropisme R5 (n=14), non connu (n=11)

### Données thérapeutiques:

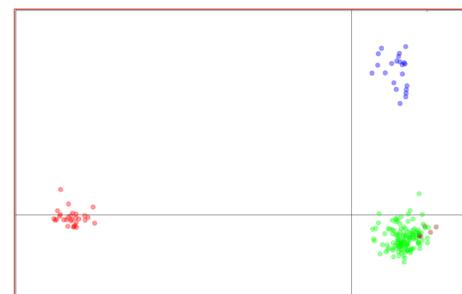
- ✓ Initiation d'un traitement antirétroviral (n=21)
  - Délai médian entre le diagnostic de l'infection et la mise sous traitement: 45 jours [3-802]
  - TDF/FTC (n=13); ABA/3TC (n=6); AZT/3TC (n=1), RAL (n=1)
  - Associé à DRV/r (n=11), LPV (n=2), FPV/r (n=1), ATV/r (n=1), EFV (n=3), RPV (n=2) ou EVG/cobi (n=1)

### En 2015

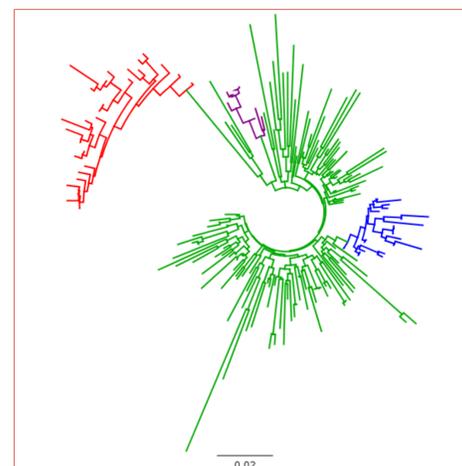
- ✓ 22 patients sont toujours suivis (2 décès, 1 perdu de vue)
  - Sous ARVs (n=18)
    - TDF/FTC (n=12); ABA/3TC (n=6)
    - Associé à DRV/r (n=5), EFV (n=3), RPV (n=7), RAL (n=2) ou EVG/cobi (n=1)
  - Non traités (n=4)
  - Modification du traitement ARV (n=13)
    - Lié au profil de résistance (n=1): TDF/FTC → ABA/3TC
    - Autres motifs: effets indésirables (n=5), simplification (n=4), HLA B5701 + (n=1) fin de protocole/décision du patient (n=1), inconnu (n=1)
  - **Aucun échec virologique** (y compris chez les patients sous TDF)
- ✓ **Aucune réversion** à distance du diagnostic chez les patients non traités (n=4)
  - Nouveau test de résistance réalisé à 18 mois [12-41] en médiane du premier fait à la découverte de l'infection VIH

### Analyse phylogénétique

- ✓ A partir de 185 séquences de VIH-1 de sous-type B (2006-2015) patients naïfs ou traités suivis au Centre Hospitalier de Bretagne Atlantique (n=177) et patients naïfs présentant un profil de résistance proche (n=8) décrit par Hofstra et al. [3]
- ✓ Les 25 patients appartiennent tous au même cluster (**Figures 1 & 2**).



**Figure 1:** Analyse discriminante en composante principale (DAPC) à partir des séquences nucléotidiques du gène de la TI. Les 185 séquences se répartissent en 3 groupes. Le « cluster breton résistant » est représenté en rouge. Il diffère du « cluster hollandais » en violet et des autres séquences de virus de sous-type B (en vert) isolés sur la même période. L'analyse identifie un troisième groupe (en bleu) à caractériser.



**Figure 2:** Arbre phylogénétique. Maximum Likelihood construit à partir des séquences en acides aminés (Blossum62 distance). Les couleurs indiquent les clusters définis à partir du DAPC.

## Conclusion

Cette étude objective la circulation localisée d'un variant VIH-1 de sous type B résistant aux ARVs avec une grande stabilité du profil de résistance observé au cours du temps.

Des investigations complémentaires (étude de la capacité répliquative *in vitro*, techniques de séquençage haut débit...) et le suivi à plus long terme des patients non traités permettront de mieux caractériser les virus porteurs de ce profil de résistance particulier.

## Bibliographie

- 1 Frange P et al. J Antimicrob Chemother. 2015
- 2 Descamps et al. J Antimicrob Chemother. 2013
- 3 Hofstra et al. J Antimicrob Chemother. 2013

## Remerciements

Aux patients, cliniciens, TEC du COREVIH Bretagne, techniciennes du service de Virologie  
Dr Cady, Dr Pouedras, Dr Vallet, Dr Lemaire, Dr Le Guillou Guillemette, Dr Wensing, Dr Hofstra

Contact:  
Dr Charlotte Pronier, AHU  
CHU Pontchaillou, Service de Virologie  
2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9  
[charlotte.pronier@chu-rennes.fr](mailto:charlotte.pronier@chu-rennes.fr)