

Undiagnosed Chronic Hepatitis B Infection and HIV Type 1 Drug Resistance Profile in AIDS Patients Receiving Tenofovir-containing Antiretroviral Regimens: Considerations for Monitoring Resistant HIV Variants during Treatment

The 24th GASTRO-ENTEROLOGY SCIENTIFIC DAY
18-19 octobre 2019



Dr Rachel KAMGAING
Médecin Biologiste, CIRCB

Plan de l'exposé

1. Introduction
2. Méthodologie
3. Résultats
4. Conclusion et recommandations

Introduction 1/3

- VIH et VHB: parmi 10 principales causes de décès dus aux maladies infectieuses dans le monde.
- Infection à VIH augmente dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne, au Cameroun prévalence de 3,8% en 2016. [Cameroun UNAIDS, 2017]
- Prévalence du VHB (HBsAg) au Cameroun: 5,4% à 19,9% au cours des trois dernières décennies et un taux d'infection manifeste à HBV de 11,8% rapporté chez les PVVIH en 2016, [Salpini et al., 2016]

Introduction 2/3

- certaines études n'ont montré aucun impact sur la progression vers le sida ou sur les réponses immuno-virologiques au TARV chez les PVVIH, mono- ou coinfecteds par le VHB
- TR génotypique au VIH n'est pas recommandé à l'initiation aux ARV au Cameroun;
- Utilisation des ARV pour améliorer la qualité de vie de ces patients peut entraîner l'émergence de variantes pharmacorésistantes.
- Analogues nucléosidiques TDF (ténofovir), FTC (emtricitabine) et 3TC (lamivudine) ont une activité sur la réplication du VIH et du VHB, en inhibant RT et l'activité ADN polymerase

Introduction 3/3

- Directives nationales 2015 au Cameroun: utilisation du TDF et du 3TC (ou FTC) comme NRTI pour la prise en charge des patients co-infectés par le VIH / VHB
- Le taux transmission des souches résistantes aux ARV au Cameroun estimé à 8% [Ceccarelli et al.,2012]
- Compte tenu des données limitées sur le suivi des personnes coinfectées VIH-VHB et sur le TARV au Cameroun

Déterminer le taux de coïnfection VIH-VHB et le profil de résistance du VIH-1 aux ARV chez ces patients en soins hospitaliers de routine à Yaoundé.

METHODOLOGIE 1/2

Type d'étude

- Etude transversale: de novembre 2013 à avril 2014, dans 2 centres de PEC du VIH-SIDA à Yaoundé.
- Questionnaire à 96 PVVIH sous TARV et pas informés de leur statut HBV

Consentement éclairé obtenu:

- Données démographiques
- Observations cliniques pertinentes liées au VIH
- Antécédents de TARV
- Résultats para-cliniques de suivi du VIH.

METHODOLOGIE 2/2

Procédures de laboratoire

96 échantillons de plasma de PVVIH prélevés et testés

- HBsAg : ELISA
- CV plasmatique VIH-1 réalisée par PCR RT sur abbott m2000rt
- Séquençage direct après transcription inverse et nexted-PCR (RT-PCR) des régions protéase et transcriptase inverse du VIH-1: analyseur d'ADN 3130XL (Applied Biosystems) pour obtenir une séquence 1197 bp
- Prédiction des résistance du VIH-1 aux ARV : utilisation base de données de l'Université de Stanford sur la résistance aux ARV

RESULTATS & DISCUSSION 1/6

Caractéristiques Socio-démographiques et cliniques

96 PVVIH sous TARV et pas informés de leur statut HBV

- 21 (**21,9%**) participants coinfectés VIH-VHB :
- Moyenne CV = 36 363,9 copies/mL
- Âge moyen: 37,3 ± 10,8 ans
- Prédominance féminine (66,7 %)

RESULTATS & DISCUSSION 2/6

TARV et Adherence des 21 patients coinfectés VIH-VHB

- 20 sous 2 INTI et 1 INNTI (directives nationales de traitement VIH au Cameroun)
- 01 sous 2 INTI et 1 inhibiteur de protéase
- Durée du TARV variant des 21 patients: 09-44 mois; durée moyenne $24,71 \pm 9,4$ mois
- 17/21 (81%) ayant CV VIH-1 ≥ 1000 copies/ml
- 14/21 (66,67 %) infectés par une variante du VIH-1 avec au moins une mutation associée à la résistance aux INTI ou INNTI dans leur schéma thérapeutique

RESULTATS & DISCUSSION 3/6

- 19 patients (90,5 %) avaient reçu un TARV pendant plus de 12 mois,
- 13 (61,9 %), 4 (19,0 %), 3 (14,3 %) et 1 (4,8 %) avaient reçu 1, 2, 3 et 4 schémas thérapeutiques différents, respectivement, depuis le début du traitement
- 18/21 (85,7 %) infectés par des variantes recombinantes (CRF)
- Le VIH-1 CRF02_AG était le plus représenté (52,4 %) et le CRF01_AE à un taux de 9,5 %

RESULTATS & DISCUSSION 4/6

Les RAM à l'INTI les plus fréquemment détectées comprenaient

- **M184V/I identifié** chez **13/21** patients (61,9 %) est une mutation connue qui confère un haut niveau de résistance au 3TC/FTC, ayant une activité double, contre le VIH et le VHB [réduisant leur susceptibilité de > 100 fois;]
-augmente la susceptibilité de AZT, d4T et TDF réduisant l'émergence des résistances
- **Thymidine analogues mutation (TAMS)** identifié **chez 8 (38,09%) patients** M41L, T215Y/F, L210W, D67N, K219E/Q et K70R. [confère résistance à AZT/D4T], portent à la cross resistance du TDF, connues pour sa double activité contre le VIH et le VHB,

RESULTATS & DISCUSSION 5/6

- **13 patients** (61,9 %) étaient porteurs de 8 RAM aux INNTI dont les plus fréquentes K103N/S (40,9 %) et Y181C/I/V (28,6 %) qui diminuent la susceptibilité de la NEV et EFV et portent une cross résistance au TDF
- **2 participants** (9,5 %) présentaient des mutations associées à la résistance à l'IP (M46I/L, I84V, V82A/T/F/S et L76V), alors qu'un seul suivait un traitement de deuxième ligne contenant un inhibiteur de protéase.
- 1 (4,8%) seul pz avec résistance aux IP sans en avoir jamais pris: **résistance transmise ?**

RESULTATS & DISCUSSION 6/6

- Table 3. Frequency of resistance-associated mutations of HIV-1 protease and reverse transcriptase region

Mutation code	Number (%)
<i>Confer resistance to NRTI</i>	
T69D	0 (0.0)
M41L	4 (19)
D67N	0 (14.3)
K70R	4 (19)
L210W	0 (9.5)
T215F	0 (23.8)
K219Q/E	0 (14.3)
K65R	1 (4.8)
L74V	1 (4.8)
V75I	0 (23.8)
M184V/I	10 (61.9)
Q151M	1 (4.8)
<i>Confer resistance to NNRTI</i>	
K103N/S	0 (40.0)
Y181C/V/V	0 (28.6)
Y188L/C/H	0 (0.0)
G190A/S/E	0 (0.0)
M230L	1 (4.8)
K101P/E	0 (14.3)
V106A/M	1 (4.8)
V179F	1 (4.8)
<i>Confer resistance to PI</i>	
M46I/L	0 (0.0)
V82A/T/F/S	1 (4.8)
I84V	0 (0.0)
L76V	1 (4.8)

CONCLUSION et RECOMMANDATIONS 1/1

- Plusieurs RAM pour les INTI, INNTI et IP identifiés, qui peuvent avoir un impact sur la réponse au TARV en 1ere ligne chez patients coinfectés par le VIH - VHB; mais le nombre limité de participants et l'absence de données sur les PVVIH monoïnfectés ne permet pas de tirer des conclusions tangibles, d'où l'intérêt de concevoir d'autres études visant à comprendre les résultats cliniques et virologiques des PVVIH ou coinfecté par le VHB.
- Ces résultats lancent un défi pour la gestion des coinfectés VIH-VHB
- Le TR génotypique aux ARV à l'initiation du traitement des patients coinfectés par le VIH et le VHB et promu pendant le traitement
- Algorithme national pour le diagnostic des VHB et même des VHB occultes

Merci