

Profil de résistance aux antirétroviraux chez les adolescents infectés par le VIH dans un centre de référence à Abidjan

Antiretroviral resistance profile among HIV-infected adolescents in a referral centre in Abidjan

Dainguy ME¹, Kouakou C¹, Mansou A¹, Kouadio E¹, Oka- Béré G¹, Folquet AM¹

1. Service de Pédiatrie CHU Cocody, Département mère-enfant, Faculté de médecine, Université Felix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire Correspondance : doccyprien@yahoo.fr BP V 13 ABIDJAN

RESUME

Introduction : l'inobservance au traitement ARV chez l'adolescent conduit à l'émergence de virus résistants. L'objectif de l'étude était de déterminer le profil de résistance aux ARV. **Méthodes** : il s'agissait d'une étude prospective longitudinale à visée descriptive qui a été conduite de décembre 2019 à janvier 2021(13 mois) portant sur des adolescents séropositifs au VIH suivis à l'unité de prise en charge du VIH du service de pédiatrie du CHU de COCODY et ayant une charge virale détectable (seuil de détection à 1,6 log ou < 40 copies/ml). Le profil de résistance a été apprécié par l'analyse du génotypage. L'échec thérapeutique a été défini par une charge virale supérieure à 1000 copies. **Résultats** : Trente-six (36) adolescents ont été recrutés. L'âge moyen était de 16,89 ans avec une sex ratio de 1,12. Ils étaient sous TDF+3TC+EFV dans 58,3% des cas. La charge virale réalisée à 6 mois de suivi a permis d'objectiver l'échec thérapeutique chez 17 adolescents (47,22%). Le génotypage a été effectuée dans 38,8% des cas (14/36). Les résistances observées concernaient les INTI (83,33%) et les INNTI (91,66%). Les mutations les plus observées étaient le M184V pour 3TC/FTC (80%), K70R pour le TDF (50%), TAMs (M41L, D65N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) avec 50%, K103N pour EFV (90,90%) et le M46I pour ATV et LPV/r (100%). A l'analyse phylogénétique, on retrouvait exclusivement le sous-type CRF02_AG (100%). **Conclusion** : les stratégies thérapeutiques doivent être améliorées pour renforcer l'observance thérapeutique chez les adolescents infectés par le VIH.

Mots clés : Adolescents – VIH – Résistance – ARV

SUMMARY

Introduction: Non-compliance with ARV treatment in adolescents leads to the emergence of resistant viruses. The objective of the study was to determine the pattern of ARV resistance. **Patients and method**: this was a prospective longitudinal study with descriptive aim that took place from December 2019 to January 2021(13 months) involving HIV-positive adolescents followed at the HIV management unit of the pediatric department of the CHU of COCODY and having a detectable viral load (detection threshold at 1.6 log or < 40 copies/ml). The resistance profile was assessed by genotyping analysis. Treatment failure was defined as a viral load greater than 1000 copies. **Results**: Thirty-six (36) adolescents were recruited. The mean age was 16.89 years with a sex ratio of 1.12. They were on TDF+3TC+EFV in 58.3% of cases. The viral load at 6 months follow-up showed therapeutic failure in 17 adolescents (47.22%). Genotyping was performed in 38.8% of cases (14/36). Resistance was observed for NRTIs (83.33%) and NNRTIs (91.66%). The most observed mutations were M184V for 3TC/FTC (80%), K70R for TDF (50%), TAMs (M41L, D65N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) with 50%, K103N for EFV (90,90%) and M46I for ATV and LPV/r (100%). In the phylogenetic analysis, we found exclusively the subtype CRF02_AG (100%). **Conclusion**: Therapeutic strategies must be improved to reinforce therapeutic adherence in HIV-infected adolescents.

Key words : Adolescents - HIV - Resistance - ARV

INTRODUCTION

La mortalité liée au VIH a considérablement diminué en vingt ans, entraînant une amélioration de l'espérance de vie des patients infectés et amenant de nouveaux enjeux dans le traitement de l'infection par le VIH [1, 2]. A l'heure

actuelle, aucun traitement ne permet cependant une guérison de l'infection. Toute interruption thérapeutique aboutit quasi inexorablement à une reprise de la réplication virale. Toutefois, la prise quotidienne d'une thérapie

antirétrovirale, cette infection mortelle est désormais devenue une maladie chronique. Une des limites majeures du traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH est le risque d'émergence de résistances du fait de fréquents problèmes d'inobservance avec, pour conséquence, l'échec thérapeutique. En effet, selon l'OMS, l'observance à un traitement au long cours pour les maladies chroniques dans les pays développés est en moyenne de 50%. Dans les pays en développement, ce pourcentage serait même inférieur et pourtant une observance de plus de 90% est nécessaire à la réussite du traitement dans le cadre du VIH/SIDA [3, 4]. Des méthodes de génotypage pour surveiller les mutations de résistance du VIH sont couramment utilisées pour étudier des variants résistants du VIH [5]. Dans les Pays à ressources limitées comme la Côte d'Ivoire, malgré le nombre croissant de patients sous traitement ARV (anti rétroviral), l'accès aux moyens d'investigations des résistances aux ARV par le génotypage reste limité. C'est dans ce cadre que nous avons initié ce travail dont l'objectif était de déterminer le profil de résistance aux ARV chez les adolescents infectés par le VIH pris en charge dans le service de pédiatrie du CHU de Cocody à Abidjan.

METHODES

L'étude a été conduite dans l'unité de prise en charge des enfants infectés et affectés par le VIH/SIDA du service de pédiatrie du CHU de Cocody à Abidjan. Au sein de cette unité de référence nationale sont menées plusieurs activités : dépistage, consultations médicales, prescription et délivrance d'ARV, suivi biologique (charge virale, génotypage), consultation psychologique, éducation thérapeutique, prise en charge nutritionnelle, psychosociale des enfants et de leurs familles. Il s'agissait d'une étude prospective, longitudinale à visée descriptive sur une période de 13 mois allant de décembre 2019 à janvier 2021. Les enfants infectés par le VIH âgés de dix ans au moins au moment de l'enquête, sous traitement ARV depuis au moins six mois, ayant une charge virale détectable (seuil de détection à 1,6 log ou < 40 copies/ml) et dont les parents ont accepté de participer à l'étude ont été inclus dans l'étude. Tous les enfants recrutés avaient du TDF dans leur schéma thérapeutique en accord avec les

recommandations nationales en vigueur. Les enfants ont bénéficié d'un suivi régulier pendant six mois et ceux qui étaient en échec thérapeutique ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin pour la réalisation d'un génotypage dans le laboratoire CDC/RETRO-CI. L'échec thérapeutique était défini par deux charges virales > 1000 copies après au moins six mois de traitement ARV et un renforcement de l'observance. Les génotypes ont été interprétés avec l'algorithme de Stanford disponible en ligne << <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations/> >>. Un questionnaire standardisé a permis de recueillir des données sur les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, statut sérologique des parents), cliniques (l'état nutritionnel) biologiques (charge virale, génotypage) et thérapeutiques (régime thérapeutique actuel). Les données ont été saisies à l'aide des logiciels Epidata et Excel 2013 et analysés à l'aide du logiciel SPSS 18. Le protocole de cette étude a été approuvé par le Comité Ethique National. Avant l'inscription dans la cohorte, chaque participant et son parent légal a reçu des informations complètes sur l'étude et a signé le formulaire de consentement éclairé. Les données des participants ont été rendues anonymes et aucune donnée identifiable n'a été collectée ou saisie dans la base de données.

RESULTATS

Cent vingt-sept (127) adolescents ont été identifiés. Les caractéristiques des patients en échec thérapeutique sont présentées sur la figure 1.

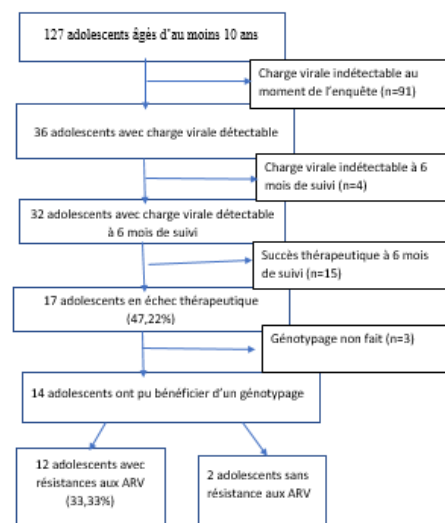


Figure 1 : Schéma récapitulatif des patients en échec thérapeutique

La prévalence de l'échec thérapeutique était de 33,33%. L'âge moyen des adolescents était de 16,89 ans avec des extrêmes allant de 13 à 22 ans et les adolescents dont l'âge est supérieur à 16 ans étaient les plus représentés (55,6%).

La sex ratio était de 1,12. La durée moyenne d'exposition aux ARV était de 33,06 mois avec des extrêmes allant de neuf à 96 mois. Les caractéristiques des patients en échec thérapeutique sont présentées dans le tableau I.

Tableau I : Caractéristiques des adolescents inclus dans l'étude.

Caractéristiques	Effectif (N=36)	Proportion en %
Age (ans)		
10-13	3	8,3
14-16	13	36,1
>16	20	55,6
Sexe		
Féminin	17	47,2
Masculin	19	52,8
Durée d'exposition au TDF (mois)		
6-12	1	2,8
>12	35	97,2
Lieu de résidence		
Cocody	13	36,1
Autres communes	23	63,9
Statut sérologique de la mère		
Positif	25	69,4
Inconnu	11	30,6
Statut vital des parents		
Orphelins	16	44,4
Vivants	20	55,6
Etat nutritionnel		
Bon	24	66,7
Malnutrition	12	33,3
Régimes thérapeutiques		
TDF+3TC+EFV	21	58,3
TDF+3TC+DTG	2	5,6
TDF+3TC+LPV/r	10	27,8
TDF+3TC+ATV	3	8,3
Prophylaxie au cotrimoxazole		
Oui	36	100
Annonce		
Oui	36	100
Observance		
Oui	12	33,3
Non	24	66,7

Les résistances aux INNTI (inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse) et INTI (inhibiteurs Nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse) étaient les plus représentées avec respectivement 91,66% et 83,33 %. La combinaison thérapeutique présentant plus de résistance était INTI+INNTI avec 66,66 % comme présenté sur la figure 2.

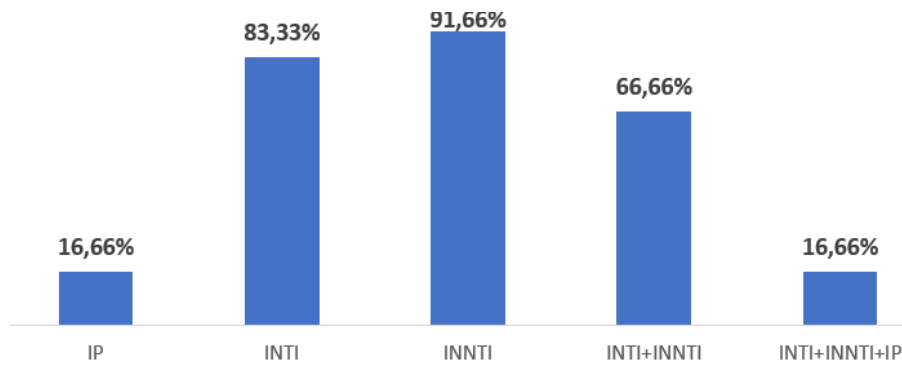


Figure 2 : Fréquence d'apparition des résistances selon les classes thérapeutiques

Les mutations les plus retrouvées étaient respectivement M184V (80%), TAMs (M41L, D65N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) avec 50% pour les INTI. Concernant les INNTI, les mutations les plus retrouvées étaient respectivement K103N (90,90%), P225H (36,36%) et K238T (27,27%) et V108I (27,27%). Il est présenté sur la figure 3 et le tableau II les différentes mutations selon les classes thérapeutiques et les molécules antirétrovirales. Le sous type CRF02_AG était le sous type retrouvé chez tous nos patients.

Tableau II : Répartition des mutations selon les molécules

Classes thérapeutiques	Molécules	Mutations
INTI	AZT	T215Y/F, D67N, K70R, L210W, K219Q
	3TC/FTC	M184V/I
	ABC	M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215F, L74V/I
	TDF	M41L, E44D, D67N, L74V/I, L210W, T215Y/F, K70R
INNTI	EFV	K103H/N/T, E138K/G, Y181C, Y188C/L, P225H, M230L
	NVP	A98G, V179D/F/E, M230L, E138K, Y181C/H/L
IP	LPV/r + ATV/r	M46I

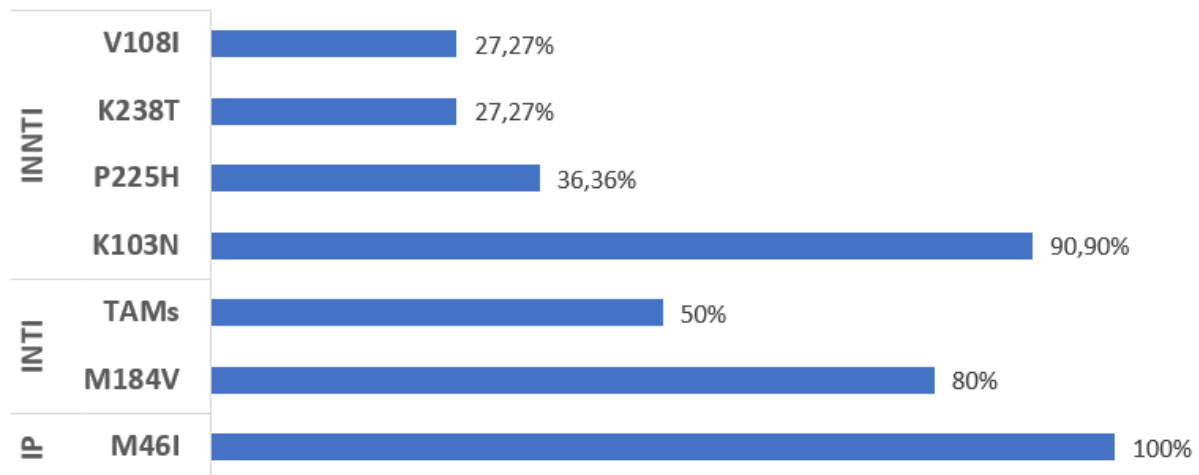


Figure 3 : Répartition des principales mutations selon les différentes classes thérapeutiques.

DISCUSSION

Sur les 36 enfants ayant présenté un charge virale détectable au moment de l'enquête, 17(47,22%) étaient en échec thérapeutique à six mois de suivi après le renforcement de l'observance. Ces résultats étaient supérieurs à ceux

qui ont été rapportés au Cameroun (17,6%) et au Burkina Faso (13%) [6, 7]. Les adolescents âgés de plus de 16 ans étaient les plus représentés (55,6%). 52,8% des garçons présentaient un échec thérapeutique par rapport aux filles (47,2%). Ces résultats sont similaires à

ceux qui ont été rapportés au Burkina Faso avec la même prédominance masculine (53,8%) [8]. Sur les 17 patients en échec thérapeutique, 14 ont pu bénéficier d'un génotypage et 12 ont présenté une résistance aux ARV soit 33,33%. Les patients qui ont présenté une résistance aux INNTI représentaient 91,66% suivi des résistances aux INTI avec 83,33% et la combinaison thérapeutique INTI+INNTI avec 66,66%. Ces résultats se rapprochaient de ce qui a été retrouvé en Côte d'Ivoire en 2020 qui retrouvaient 88% des INTI, 71% de INNTI et 63 % d'INTI+INNTI et supérieurs à ceux des maliens en 2019 qui retrouvaient 60,61% des INTI et 54, 51% des INNTI [9, 10]. Leur usage en première intention pourrait s'expliquer par leur puissance à rendre les charges virales plasmatiques indétectables plus rapidement d'une part et d'autre part par le fait que les IP ont une barrière génétique élevée à la résistance [9]. Les principales molécules résistances étaient les ABC, AZT, D4T, DDI, FTC, 3TC+TDF pour les INTI. Les mutations observées étaient principalement le M184V (80%), TAMs (M41L, D65N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) dans 50% des cas. Ces résultats corroboraient ceux des ivoiriens qui avaient retrouvé respectivement 88% de M184V et 67% de TAMs [9].

Concernant les résistances aux INNTI (EFV et NVP), elles représentaient 91,6%. Les mutations les plus retrouvées étaient respectivement K103N (90,90%), P225H (36, 36%) et K238T (27,27%) et V108I (27,27%). La prédominance des mutations M184V responsable de la résistance aux 3TC/FTC et K103N responsable de la résistance à l'EFV comme cela a été rapportés dans d'autres études [11, 12]. Au vu de ce constat, l'OMS recommande de remplacer l'EFV par la DTG car celle-ci a une barrière génétique très élevée [13]. Deux patients avaient présenté une résistance aux inhibiteurs de la protéase soit 16,66% des résistances comme cela avait déjà été signalé en Côte d'Ivoire [14]. Les mutations observées étaient uniquement le M46I (100%) qui est la substitution de la méthionine par l'isoleucine en position 46. En Centrafrique en 2017, il a été retrouvé 93,1% de L63P/V, 91,3 % de M36I/L et 1,7% de M46 I/L [15]. En Côte d'Ivoire, les deux molécules anti-protéases disponibles étaient LPV et ATV. La prévalence des résistances de ces molécules

restait faible. L'analyse phylogénétique a mise en évidence le sous-type CRF02_AG chez tous nos patients. Ces résultats confirment la prédominance du sous -type CRF02_AG circulant en Afrique sub-saharienne.

CONCLUSION

Cette étude a permis de noter des résistances observées essentiellement au niveau des INTI et INNTI. Les mutations concernaient M184V pour 3TC/FTC, K70R pour le TDF, K103N pour EFV et le M46I. Un renforcement de l'observance du traitement et une prise en charge multidisciplinaire avec accompagnement psychosocial est indispensable et sera poursuivi tout au long de son évolution afin de réduire les résistances.

REFERENCES

- 1- Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382:1525-33.
- 2- Antela A, Aguiar C, Compston J. The role of tenofovir alafenamide in future HIV management. *HIV Med* 2016 ; 17 (Suppl. 2):4-16
- 3- Organisation Mondiale de la Santé. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Genève. OMS/MNC/03.01.2003. Disponible sur www.who.int/chronic_conditions/en/adherencereport.pdf. Consulté le 10/10/2021
- 4- Spire B, Moatti JP. L'observance, une donnée dynamique, ANRS information-Le journal du Sida et de la Démocratie Sanitaire-Transcriptase. 2000, 37-38.
- 5- Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:579-88
- 6- Koueta F, Ye D, Zoungrana A, Sacko A, Ouedraogo - Traore R, Kafando E. Echecs du traitement antirétroviral de première ligne chez les enfants infectés par le VIH à Ouagadougou. *Med Trop* 2010; 70 : 517-23

- 7- Calixte IP, Francine SB, Danielle K M, Else CE, Victoria N. Échecs thérapeutiques chez les enfants infectés par le VIH en suivi de routine dans un contexte à ressources limitées au Cameroun. *Pan African Medical Journal*. 2013; 15:80.
- 8- Ouedraogo SM, Zoungrana J, Sondo KA, Barro M, Kyelem CG, Konate I. Etude des facteurs associés à l'échec thérapeutique au cours du suivi des enfants infectés par le VIH1 sous traitement antirétroviral au CHU-SANOU SOURO DE BOBO-DIOULASSO (2007-2013). *Mali Med* 2015 ; 30 :26-31.
- 9- Massara C, Youzan F, Thomas D, Jean-Jacques R, Jean-Louis P, Esmel L, et al. Determination of reverse transcriptase inhibitor resistance mutations in HIV-1 infected children in Côte d'Ivoire. *Genome*. 2020 Nov 10.
- 10- Sylla M, Dolo o, Maiga A, Traore F, Coulibaly J, Togo J, et al. Second-line antiretroviral therapy failure and characterization of HIV-1 drug resistance patterns in children in Mali. *Arch. Pediatr*. 26: 254-8.
- 11- Crowell C, Maiga A, Sylla M, Taiwo B, Kone N, Oron A, et al. 2017. High rates of baseline drug resistance and virologic failure among ART-naïve HIV-infected children in Mali. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 36: e258–63.
- 12- Takassi O, Salou M, Djadou K, Agbeko F, Agbere D, Geraldo R. et al. 2018. Resistance profile of children and adolescents infected with HIV-1 in urban areas in Togo. *Med. Sante Trop*. 28: 419–23
- 13- WHO. 2019. Public health roundup. *Bull. World Health Organ*. 97: 583–4. [Consulté le 27 février 2021]. Disponible sur [<https://www.who.int/bulletin/volumes/97/9/19-010919>]
- 14- Renaud D, Thomas A, Phillipe J, N'Din J, N'Guessan E, Ahoua A et al. Protease Inhibitor Resistance Mutation Profile in Children on Antiretroviral Therapy for at Least Six Months in Abidjan (Côte d'Ivoire). *International Journal of Virology and Molecular Biology* 2018, 7(2): 33-7
- 15- Mossoro C, Gody J, Bouassa R, Mbitikon O, Jenabian M, Robin L, et al. 2017, High Levels of Virological Failure with Major Genotypic Resistance Mutations in HIV-1-Infected Children after 5 Years of Care According to WHO-Recommended 1st-Line and 2nd-Line Antiretroviral Regimens in the Central African Republic: A Cross-Sectional Study, *Medicine*, 96(10), e6282.