

Article original

Effets de l'exposition prolongée au traitement chez des patients tunisiens, évalués par le test génotypique de résistance du VIH-1

Effects of prolonged exposure to antiretroviral treatment in Tunisian patients assessed by the HIV-1 resistance genotypic test

A. Jlizi ^{a,b,*}, A. Azzouzi ^{a,1}, I. Bouzayen ^{a,1}, A. Slim ^a, S. Ben Rejeb ^a,
M. Garbouj ^c, A. Ben Ammar El. Gaaied ^b

^a Laboratoire de microbiologie, hôpital Charles-Nicolle, Tunis, Tunisie

^b Laboratoire de génétique, immunologie et pathologies humaines,

faculté des sciences de Tunis, campus universitaire El-Manar II, université Tunis El-Manar, 2092 Tunis, Tunisie

^c Direction des soins de santé de base, ministère de la Santé Publique, Tunis, Tunisie

Reçu le 17 mai 2008 ; accepté le 15 octobre 2008

Disponible sur Internet le 22 novembre 2008

Résumé

Cadre. – En Tunisie, le profil d'échec thérapeutique est détecté chez 42,22 % des patients traités et les malades restent confrontés non seulement aux problèmes éthiques et socioéconomiques, mais aussi à des problèmes thérapeutiques et techniques. En effet, le nombre limité de molécules antirétrovirales (ARV) disponibles et la non disponibilité du test génotypique de résistance comme test de routine font qu'en pratique clinique, on assiste dans certains cas à un maintien de la même combinaison de molécules ARV après un échec thérapeutique.

Objectif et méthode. – Étudier l'évolution, sur deux prélèvements successifs, des mutations de résistance des patients en échec thérapeutique dans le cas d'une exposition prolongée à la même combinaison thérapeutique et son effet sur la prise en charge de ces patients.

Résultats. – Suite à une prolongation de l'exposition aux mêmes molécules ARV, nos résultats ont montré une augmentation du nombre de patients présentant des souches virales mutantes, une augmentation de la fréquence des mutations détectées et une accumulation de mutations supplémentaires sur le deuxième prélèvement par rapport au premier. D'où l'intérêt du diagnostic précoce des mutations de résistance par le test de génotypage, qui permet au médecin traitant de prendre les mesures les mieux adaptées pour contourner l'effet des résistances et définir le traitement optimal du patient.

Conclusion. – L'introduction de nouvelles molécules ARV dans notre pays est une étape importante dans l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Settings. – In Tunisia, therapeutic failure profile is detected in 42.22% of treated patients. These patients are still confronted to ethical and socioeconomic problems but also to therapeutic and technical ones. Indeed, the limited number of available antiretroviral (ARV) molecules and the unavailability of resistance genotypic test in routine use is the reason why the same therapeutic combination of ARV molecules is maintained after therapeutic failure in some cases.

Objective and method. – The authors studied the evolution, on two consecutive samples, of resistance mutations in patients with prolonged exposure to the same therapeutic combination after therapeutic failure and the resulting effect on management of these patients.

Results. – We found a greater number of patients presenting with mutant viral stains after a prolonged exposure to the same ARV molecules. Results also showed that the detected mutation frequency increased and even more on the second sample, compared to the first one. Thus, the early diagnostic of resistance mutations using genotypic resistance test would be of great interest by allowing the physician to take necessary measures to reduce resistance rate and find an optimal treatment for the patient.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : ajlizi@yahoo.fr, asma.jlizi@fst.rnu.tn (A. Jlizi).

¹ Auteurs à contribution égale.

Conclusion. – The introduction of new ARV molecules in our country was also an important step by improving the therapeutic management of HIV infected patients.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Infection VIH ; Traitement antirétroviral ; Résistance ; Test génotypique

Keywords: HIV infection; Antiretroviral treatment; Resistance; Genotypic test

1. Introduction

Au cours du traitement antirétroviral de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le phénomène de résistance du VIH aux molécules antirétrovirales est l'une des causes majeures de l'échec thérapeutique. Cette résistance se produit principalement par la sélection de mutations de résistance au niveau des gènes viraux codant les enzymes cibles de la trithérapie : la reverse transcriptase (RT) et/ou la protéase virale [1–4].

Un niveau élevé de la résistance peut se développer après une courte période de thérapie antirétrovirale en présence d'une seule mutation : le cas du traitement au lamivudine (3TC)[5–7] et aux inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INNRT) [8]. En revanche, pour d'autres ARV comme les inhibiteurs de protéase (IP) et la plupart des inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT), une période de traitement beaucoup plus longue et une combinaison de plusieurs mutations sont souvent nécessaires pour observer des niveaux de résistance élevés [9–12]. Certaines mutations de résistance peuvent être responsables d'une résistance croisée qui diminue l'activité de plusieurs molécules d'une même classe [11,13,14]. Les virus ayant acquis une mutation dans le gène de la RT et/ou de la protéase, leur permettant d'échapper au traitement [15–18], se répliquent plus efficacement et deviennent progressivement prédominants dans la population virale.

La réalisation d'un test de résistance (test génotypique) permettant de détecter les mutations de résistance a montré son apport dans le choix du traitement de relais [19–21] et elle est recommandée dans le cas d'échec virologique [20,22–25]. En effet, les résultats du test génotypique sont traduits par le virologue en substances potentiellement actives, sur les souches virales mutantes, pour guider le choix du traitement alternatif du patient, en s'appuyant sur des banques de données et des algorithmes d'interprétation validés par des études clinicovirologiques. L'algorithme définit les résultats en : résistance, résistance possible et absence de résistance. Un algorithme d'interprétation a été établi pour chacune des classes thérapeutiques d'antirétroviraux tels que l'algorithme de résistance de l'ANRS (<http://www.hivfrenchresistance.org>). Ces algorithmes sont régulièrement actualisés afin d'intégrer les nouvelles mutations de résistance issues des travaux scientifiques [26–28].

En Tunisie, 1314 cas d'infection à VIH ont été déclarés jusqu'à l'an 2005. Le diagnostic, le suivi des malades et la prestation de soins comprenant la fourniture des médicaments traitant les infections opportunistes et des médicaments antirétroviraux (trithérapie) sont gratuits et à la charge de l'État.

La trithérapie était disponible d'une manière sporadique depuis 1998 pour devenir systématique à partir de novembre 2000 [29]. Mais le nombre de molécules ARV disponibles reste restreint (zidovudine [AZT], lamivudine [3TC], stavudine [D4T], didanosine [DDI] et abacavir [ABC] comme INRT, efavirenz [EFV] comme le seul INNRT et indinavir [IDV], lopinavir/ritonavir [Kaletra] et lopinavir [LPV] comme IP) [30].

La proportion des sujets bénéficiant de la trithérapie en décembre 2006 a atteint les deux tiers des patients suivis [31]. Le profil d'échec thérapeutique est détecté chez 41 % des patients traités jusqu'à décembre 2004 [30] et a continué à évoluer pour atteindre 42,22 % des patients traités en décembre 2006 [31].

Au cours de la prise en charge de ces patients, les cliniciens se trouvent confrontés à la non disponibilité du test génotypique de résistance comme test de routine. Ainsi, le choix du traitement et de son changement se base souvent sur les données cliniques et biologiques des patients. En outre, en cas d'exposition à de nouvelles molécules ARV, les risques d'intolérance, de toxicité et d'émergence de mutations de résistances croisées pourraient limiter les options thérapeutiques alternatives. Par ailleurs, le nombre limité de molécules antirétrovirales disponibles pour le traitement des patients infectés par le VIH ont fait qu'en pratique clinique, on assiste dans certains cas à un maintien de la même combinaison de molécules ARV, même en cas d'échec thérapeutique.

Nous envisageons dans ce travail d'évaluer cette pratique clinique en étudiant l'évolution du profil des mutations de résistance des patients en échec thérapeutique dans le cas d'une exposition prolongée à la même combinaison thérapeutique et son effet sur la prise en charge de ces patients.

2. Patients et méthodes

2.1. Patients

Trente sujets infectés par le VIH-1, présentant un échec thérapeutique (attesté par une charge virale détectable [>400 copies par millilitres] sur deux prélèvements séquentiels), ont servi pour l'étude de l'évolution de l'apparition des mutations de résistance sous l'effet de l'exposition prolongée aux mêmes molécules antirétrovirales. Tous les patients étudiés étaient sous une trithérapie comportant deux molécules appartenant à la classe des INRT ($n=30$) associées soit à une molécule de la classe des INNRT ($n=11$), soit à un inhibiteur de protéase ($n=19$). Le test génotypique de résistance du VIH-1 au niveau des gènes de la RT et de la protéase a été réalisé sur deux prélèvements successifs, de chaque patient, au cours desquels les patients demeurent sous la même combinaison thérapeutique.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/6135536>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/6135536>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)