

Situations de Multirésistance

Epidémiologie, Expérience clinique

Mojgan HESSAMFAR
CHU de Bordeaux



Déclaration publique d'intérêts

Mojgan Hessamfar a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques, des honoraires pour des travaux d'expertise différentes firmes pharmaceutiques :

Gilead, ViiV Healthcare, MSD, Janssen, Theratechnologie

« Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par Theratechnologies en France sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, dans un domaine thérapeutique, ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur. Les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle. Le Bon usage des classes thérapeutiques éventuellement citées et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés »

Définition et Prévalence

- HTE en anglais (Heavily Treatment Experienced)
- Patients non virologiquement contrôlés, chez qui plusieurs combinaisons thérapeutiques ont échoués
- Pour la majorité : patients traités aux premières années de l'épidémie avec des ARV moins puissants ayants des barrières de résistance faibles
- Résistances à toutes les molécules de plusieurs classes thérapeutiques avec peu ou pas d'options avec les traitements disponibles
- Prévalence stable depuis 2014 entre 0,3^{1,2} et 2,5³⁰% selon les cohortes
- Intérêts des ARV avec de nouveaux mécanismes d'action,

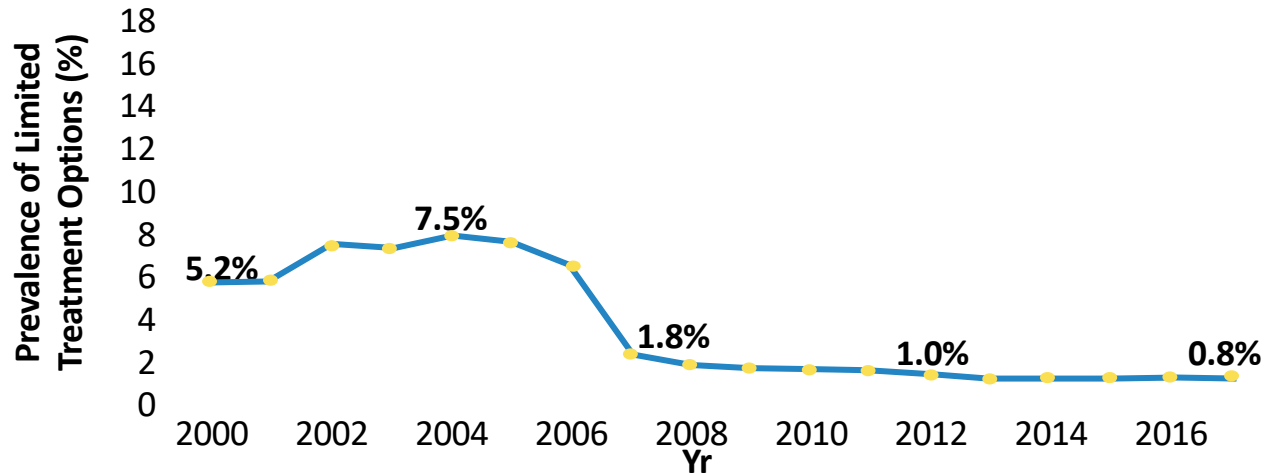
1. Assoumou L et al. Multivir JAC 2013, 2. Robineau O et al. DatAids CROI 2020, 3. Vercauteren J. Euresist CROI 2020.

Surveillance résistance VIH en France

- Depuis 2004 chez les patients avec CV détectables (> 50 cp)
- Dernière étude nationale multicentrique Multivir¹, en 2014:
 - La résistance à toutes les molécules d'1 classe d'ARV : 11,1%, 2 classes : 1,2%, 3 classes : 0,8 %, 4 classes : 0,3%
- Dat'AIDS, 2020 sur 5429 patients sous ARV,
 - 208 avaient une CV > 50 (3,8%) et parmi eux, 8,2% (N = 17) avaient une résistance à 3 ou 4 classes d'ARV
 - 4,3% (N=9) étaient en impasse thérapeutique (≤ 2 ARV actifs parmi les 4 principales classe : INT, INNT, IP, INI) : 0,17% de l'ensemble

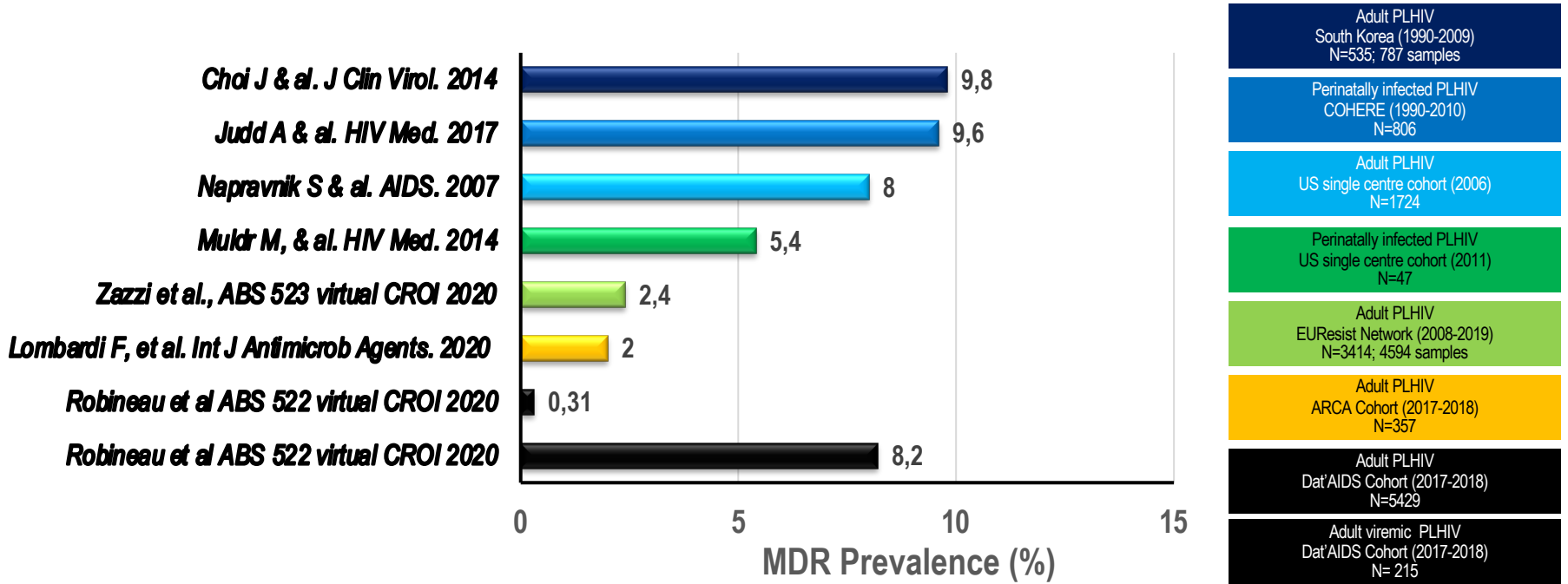
Prévalence des HTE avec une résistance multiclassé des ARV

- CNICS : > 26000 patients suivis dans 8 centres aux US
- Choix limité d'ARV: ≤ 2 classes avec ≤ 2 ARV actifs par classe



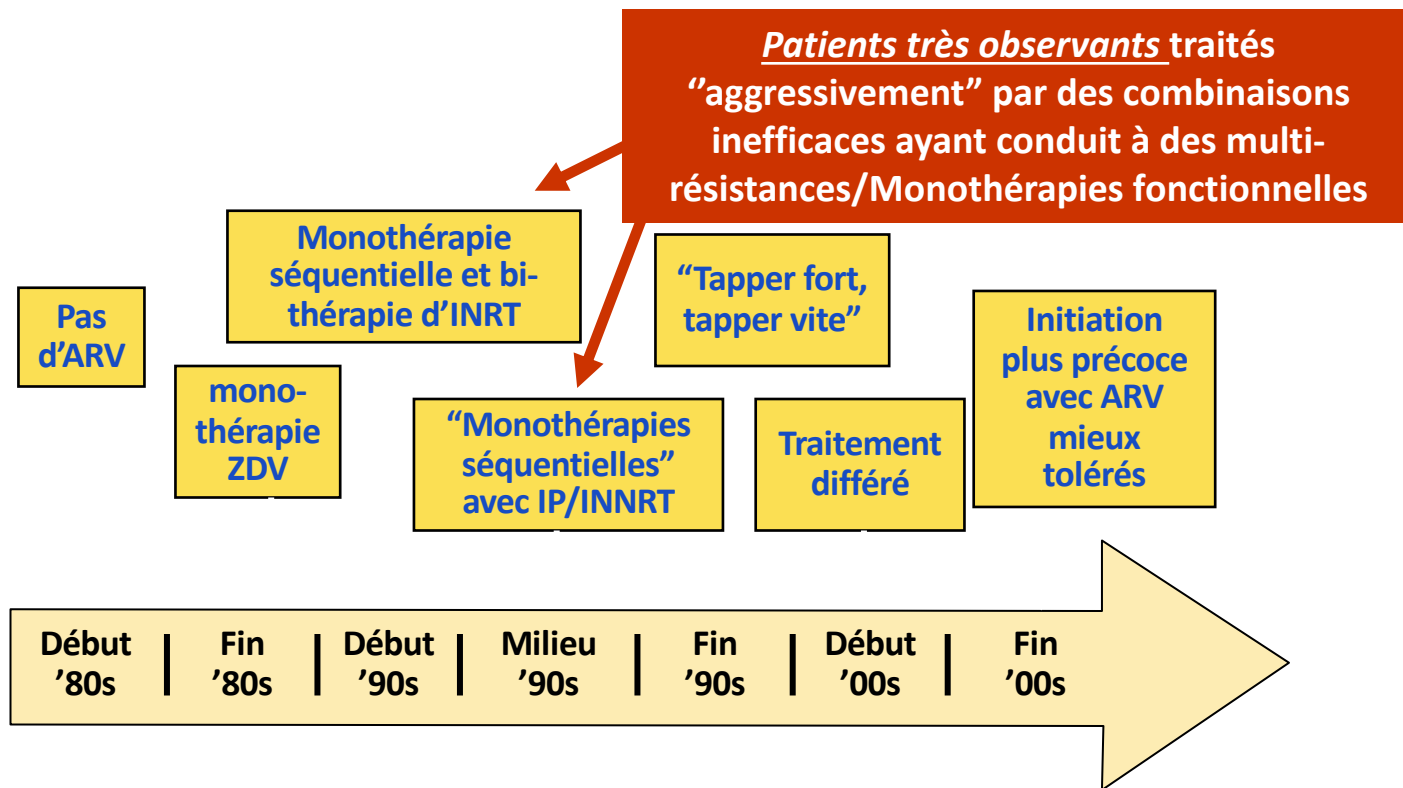
Bajema. IAS 2019. Abstr MOPEB246.

MDR Prevalence in Various Cohorts



Prevalences cannot be compared as MDR definitions may vary by references

Qui sont les patients HTE :



Stratégies thérapeutiques du passé

- Double-IP boostés [1]
- Rajout d'Hydroxyurée : augmenter les concentrations intracellulaires de Didanosine et Abacavir [2]
- Gigathérapies : ≥ 6 ARV dans des combinaisons non testées [3]
- Interruptions de traitement pour « resensibiliser » les souches virales aux ARV disponibles... [4]

1. Chetchotisakd. HIV Med. 2007;8:529. 2. Hellinger. J Infect Dis. 2000;181:540.
3. Miller. Antivir Ther. 2000;5:493. 4. Lawrence. NEJM. 2003;349:837

M. D 55 ans



- Hétérosexuel, marié, ancien directeur dans la grande distribution
- Infecté par le VIH depuis 1989, âge de 24 ans, diagnostiqué en 1992, 26 ans
- 1ère ART en 1996, CD4 : 214
- AZT- DDI : 1996-1997

M. D : Première Décennie d'ARV (CV, CD4)

AZT-DDI : 1996-1997 (28000, 142)
AZT-3TC : 1997-1997 (36000, 165)

Kaposi

D4T-3TC-RTV : 1997-1998 (10000, 157)
3TC-NVP-RTV : 1998-1998 (193000, 99)
HYD-D4T-DDI-NFV : 1998-1999 (62000, 115)
APV-AZT-DLV : 1999-1999 (400000, 138)
D4T-DDI-NFV : 1999-2000 (150000, 225)

Muguet

Muguet

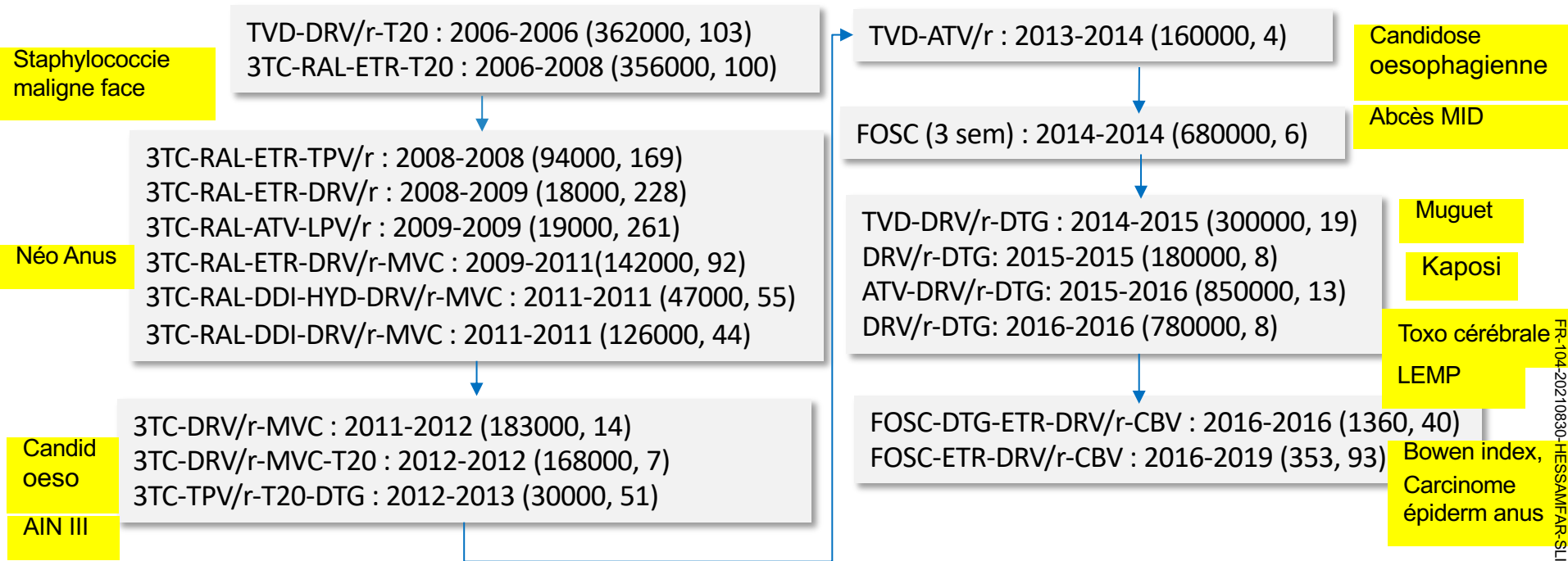
Kaposi

D4T-3TC-LPV/r : 2000-2000 (140000, 235)
DDI-DDC-LPV/r : 2000-2000 (173000, 176)
SQV-DDC-LPV/r : 2000-2001 (9985, 96)
3TC-SQV-DDC-LPV/r : 2001-2002 (292000, 111)
APV-EFV-LPV/r : 2002-2002 (60000, 167)
APV-EFV-3TC-TDF-RTV : 2002-2003 (105000, 101)
EFV-3TC-TDF-LPV/r : 2003-2004 (73000, 50)

3TC-TDF-ATV/r : 2004-2004 (86000, 48)

3TC-TDF-ATV/r-AZT-DDI-HYD : 2004-2004 (48000, 52)
3TC-TDF-ATV/r-AZT-DDI : 2004-2004 (127000, 95)
3TC-TDF-ATV/r-DDI : 2004-2005 (730000, 33)
3TC-TDF-fAPV/r-T20 : 2005-2006 (477000, 63)

M. D : Deuxième Décennie d'ARV (CV, CD4)



Nouvelle Ere, Nouvelles Thérapeutiques

Date	Combinaison	CV	CD4
Mai 2019	FOSC-ETR-DRV/r-CBV- IBA	353	93
Oct 2019	FOSC-ETR-DRV/r- IBA (neutropénie)	251	142
Nov 2019	FOSC-ETR-DRV/r- IBA-FTR	5430	167
Mars 2020	FOSC-DRV/r-CBV- IBA-FTR	4690	145
Juillet 2020	FOSC- IBA-ISL-DOR-FTR-DTG	798	137
Août 2020	FOSC - IBA-ISL-DOR-FTR-DTG	< 40	179
Septembre 2020	FOSC - IBA-ISL-DOR-FTR-DTG-CBV-DRV/r	129	193
Novembre 2020	FOSC- IBA-ISL-DOR-FTR-DTG-CBV-DRV/r	< 20	147
Décembre 2020	FOSC - IBA-ISL-DOR-FTR-DTG-CBV-DRV/r	IND	161
Janvier 2021	FOSC- IBA-ISL-DOR-FTR-DTG-CBV-DRV/r + BKY+LEN	< 40	129
Mars 2021	IBA-ISL-DOR-FTR-DTG-CBV-DRV/r-BKY-LEN	21	108
Mai 2021	IBA-ISL-DOR-FTR-DTG-CBV-BKY-LEN (hypertriglycémie à 20)	60	143
Juillet 2021	IBA-ISL-DOR-FTR-DTG-BKY-LEN (anémie)	56	107

Carcinome
épiderm pénis

M. D. : Antécédents médicaux **et ceux en cours**



Sarcoma de Kaposi (1998) récurrence en 2015 → *Doxorubicine liposomale*

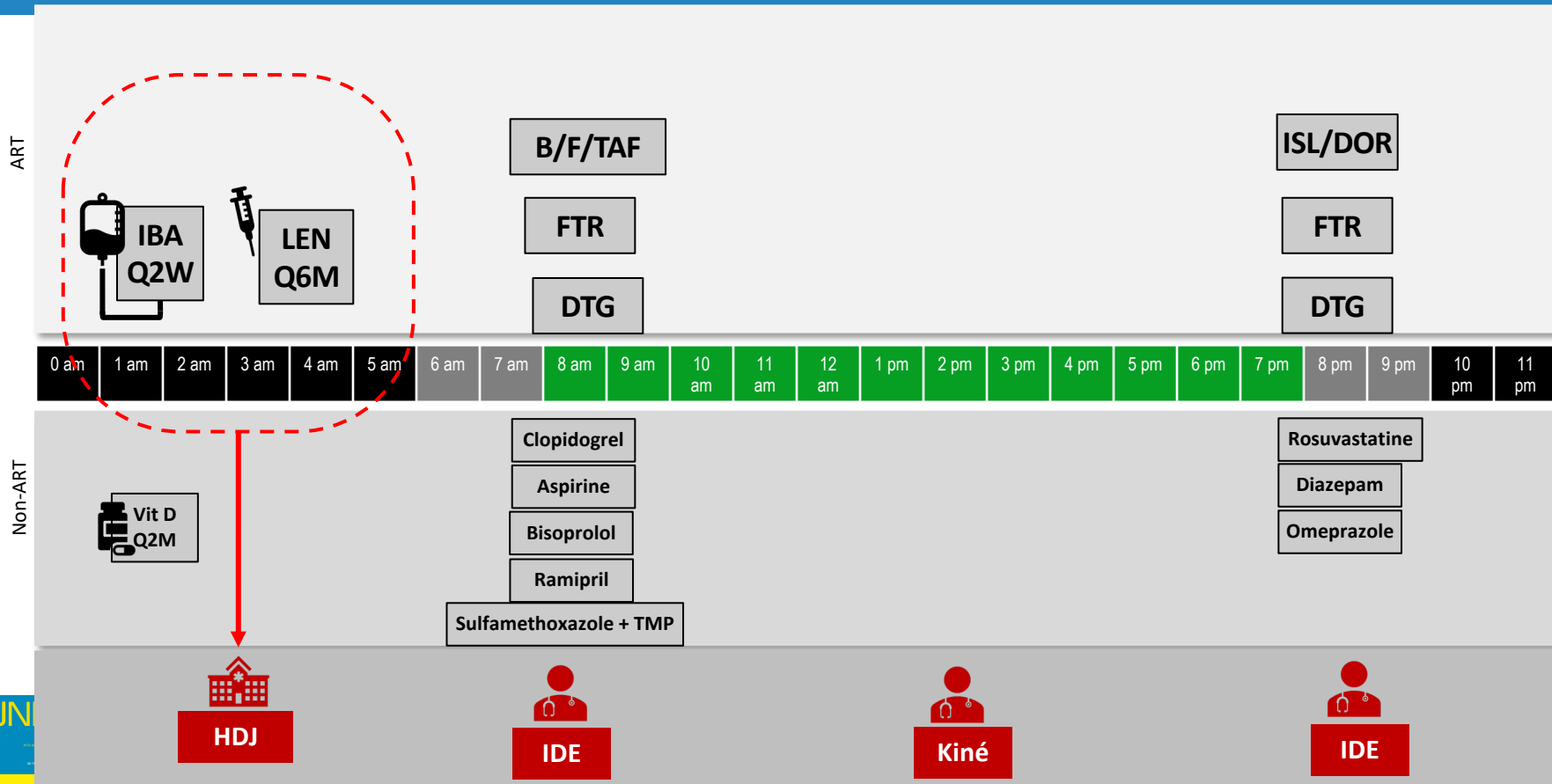
Candidose orale (2000)

- Staphylococcie cutanée faciale (2007)
- **Condylomatose anale récidivante** (depuis 2008)
- **Carcinome épidermoïde anal HPV induit avec récurrences** (2010) (2013) (2016)
→ *chirurgie locale*
- *Porphyrie cutanée (2015)*
- **Zona récurrent** (2013) (2015)
- Toxoplasmose cérébrale (2015)
- LEMP(2016) **avec syndrome cérébelleux résiduel**
- Infarctus du myocarde (2019)
- Carcinome épidermoïde du doigt → *laser*
- **Herpès labial récurrent**
- **Carcinome épidermoïde du pénis HPV induit (2021)** → *chirurgie locale*



- **Hypertriglyceridemia extrême**
- **Lipoatrophie faciale et des membres**
- **Lipohypertrophie abdominale**

M D. : Prise en charge globale et traitements



Drugs		Resistances									
	...	SQI8228 25.11.2009 Plasma	SQI 10504 17.08.2012 Plasma	SQI 10961 13.02.2013 Plasma	SQI 12540 16.12.2014 Plasma	SQI 13978 PL 15.06.2016 Plasma	SQI 13978 ST 24.06.2016 Blood	SQI 14347 ADN 24.10.2016 Blood	SQI 14347 Plasma	SQI 14832 20.04.2017 CSF	
NRTI	Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
	Ziagen® Abacavir (ABC)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
	Viread® Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
Retrovir® Zidovudine (ZDV)	R	R	R	R	R	R	R	R	R		
NNRTI	Doravirine (DOR)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
	Sustiva®/Stocrin®. Efavirenz (EFV)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
	Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
	Viramune® Nevirapine (NVP)*	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
	Rilpivirine (RPV)	R	R	R	R	R	R	R	R	R	

Drugs		Resistances									
	...	SQI8228 25.11.2009 Plasma	SQI 10504 17.08.2012 Plasma	SQI 10961 13.02.2013 Plasma	SQI 12540 16.12.2014 Plasma	SQI 13978 PL 15.06.2016 Plasma	SQI 13978 ST 24.06.2016 Blood	SQI 14347 ADN 24.10.2016 Blood	SQI 14347 Plasma	SQI 14832 20.04.2017 CSF	
INSTI	Dolutegravir BID (DTG_BID)	R	-	R	R	R	R	R	R	R	
	Dolutegravir QD (DTG_QD)	R	-	R	R	R	R	R	R	R	
	Elvitegravir (EVG)	R	-	R	R	R	R	R	R	R	
	Isentress® Raltegravir (RAL)	R	-	R	R	R	R	R	R	R	
	Bictegravir (BIC)	R	-	R	R	R	R	R	R	R	
Cabotegravir (CAB)	R	-	R	R	R	R	R	R	R		

Génotype de resistance cumulé

Drugs		Resistances									
	...	SQI8228 25.11.2009 Plasma	SQI 10504 17.08.2012 Plasma	SQI 10961 13.02.2013 Plasma	SQI 12540 16.12.2014 Plasma	SQI 13978 PL 15.06.2016 Plasma	SQI 13978 ST 24.06.2016 Blood	SQI 14347 ADN 24.10.2016 Blood	SQI 14347 Plasma	SQI 14832 20.04.2017 CSF	
PI	Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)										
	Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)	S	I	S	I	I	I	I	I	I	
	Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir	R	R	R	R	R	R	R	R	R	
Reyataz® / Norvir® 300/100	R	R	R	R	R	R	R	R	R		
FI	Aptivus® / Norvir® 500/200 Tipranavir / Ritonavir (TPV_RTV) **	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Fuzeon® Enfuvirtide (T20)	-	-	-	-	R	R	R	R	R	
AI	Fostemsavir (FTR) ***	-	-	-	-	I	I	I	I	I	

Drug		GenoSure PRIme™	Assessment*	Comments		
Generic Name	Brand Name	Drug Resistance Associated Mutations Detected	Drug			
NRTI	Abacavir	Ziagen	M41L, D67G, K70R, L74V, V118I, M184V, L210W, T215Y	ABC	Resistant	
	Didanosine	Videx	M41L, D67G, L74V, M184V, L210W, T215Y	ddl	Resistant	
	Emtricitabine	Emtriva	M41L, K70R, V118I, M184V, L210W, T215Y	FTC	Resistant	
	Lamivudine	Epivir	M41L, K70R, V118I, M184V, L210W, T215Y	3TC	Resistant	
	Stavudine	Zerit	M41L, D67G, K70R, V118I, L210W, T215Y	d4T	Resistant	1
	Tenofovir	Viread	M41L, D67G, K70R, L210W, T215Y	TFV	Resistant	2
	Zidovudine	Retrovir	M41L, D67G, K70R, V118I, L210W, T215Y	ZDV	Resistant	2
	NNRTI	Doravirine	Pifeltro	A98G, V108I, I135T, Y181C, G190A, H221Y, V245T	DOR	Resistant
Efavirenz		Sustiva	A98G, K101Q, V108I, Y181C, G190A	EFV	Resistant	
Etravirine		Intelligence	A98G, Y181C, H221Y	ETR	Resistant	
Nevirapine		Viramune	A98G, K101Q, V108I, Y181C, G190A	NVP	Resistant	
Rilpivirine		Edurant	Y181C, H221Y	RPV	Resistant	
INI	Bictegravir	Bictegravir	None	BIC	Sensitive	
	Dolutegravir	Tivicay	None	DTG	Sensitive	
	Elvitegravir	Vitekta	None	EVG	Sensitive	
	Raltegravir	Isentress	None	RAL	Sensitive	

REPLICATION CAPACITY
PHENOSENSE™
 HIV DRUG RESISTANCE ASSAY

Weidong Huang, MD, Medical Director
 345 Oyster Point Blvd
 South San Francisco, CA 94080 - Tel:(800) 777-0177

Patient Initials: _____ Date Collected:
29-MAY-2020 10:40

DRUG		PHENOSENSE™ SUSCEPTIBILITY			ASSESSMENT		
Generic Name	Brand Name	Cutoffs (Lower - Upper)	Fold Change	Drug Susceptibility		Drug	
			Increasing →		← Decreasing		
NRTI	Abacavir	Ziagen (4.5 - 6.5)	12	[Bar chart showing fold change]		ABC	Resistant
	Didanosine	Videx (1.3 - 2.2)	2.77	[Bar chart showing fold change]		ddl	Resistant
	Emtricitabine	Emtriva (3.5)	>MAX	[Bar chart showing fold change]		FTC	Resistant
	Lamivudine	Epivir (3.5)	>MAX	[Bar chart showing fold change]		3TC	Resistant
	Mk-8591	MK-8591 (2.5)	16	[Bar chart showing fold change]		M35	Resistant
	Stavudine	Zerit (1.7)	3.64	[Bar chart showing fold change]		d4T	Resistant
	Tenofovir	Viread (1.4 - 4)	3.12	[Bar chart showing fold change]		TFV	Partially Sensitive
	Zidovudine	Retrovir (1.9)	385	[Bar chart showing fold change]		ZDV	Resistant

NNRTI	Delavirdine	Rescriptor (6.2)	>MAX	[Bar chart showing fold change]		DLV	Resistant
	Doravirine	Pifeltro (3)	73	[Bar chart showing fold change]		DOR	Resistant
	Efavirenz	Sustiva (3)	>MAX	[Bar chart showing fold change]		EFV	Resistant
	Etravirine	Intencele (2.9 - 10)	50	[Bar chart showing fold change]		ETR	Resistant
	Nevirapine	Viramune (4.5)	>MAX	[Bar chart showing fold change]		NVP	Resistant
	Rilpivirine	Edurant (2)	64	[Bar chart showing fold change]		RPV	Resistant

PI	Atazanavir	Reyataz / r# (5.2)	51	[Bar chart showing fold change]		ATV/r	Resistant
	Darunavir	Prezista / r# (10 - 90)	>MAX	[Bar chart showing fold change]		DRV/r	Resistant
	Fosamprenavir	Lexiva / r# (4 - 11)	>MAX	[Bar chart showing fold change]		AMP/r	Resistant
	Indinavir	Crixivan / r# (10)	116	[Bar chart showing fold change]		IDV/r	Resistant
	Lopinavir	Kaletra* (9 - 55)	>MAX	[Bar chart showing fold change]		LPV/r	Resistant
	Nelfinavir	Viracept (3.6)	55	[Bar chart showing fold change]		NFV	Resistant
	Ritonavir	Norvir (2.5)	>MAX	[Bar chart showing fold change]		RTV	Resistant
	Saquinavir	Invirase / r# (2.3 - 12)	>MAX	[Bar chart showing fold change]		SQV/r	Resistant
	Tipranavir	Aptivus / r# (2 - 8)	4.17	[Bar chart showing fold change]		TPV/r	Partially Sensitive

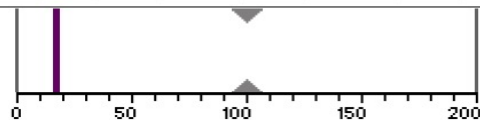
◀ Lower Clinical Cutoff (in bold) ▶ Hypersusceptibility Cutoff
 ◀ Upper Clinical Cutoff (in bold) ▶
 ◀ Biological Cutoff ▶

[Light Blue] Sensitive [Hatched] Partial Sensitivity
 [Dark Grey] Resistance

Drugs	ABC	ddl	FTC	3TC	M35	d4T	TFV	ZDV	DLV	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV	ATV	DRV	AMP	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV
IC50 (µM)	21.4	10.76	>100	>300	0.05005	1.53	2.487	5.625	>5	0.42181	>0.5	0.122256	>20	0.065034	0.20519	>0.5	>2	0.6146	>1	0.9107	>3	>0.5	0.5094
Fold Change	12	2.77	>MAX	>MAX	16	3.64	3.12	385	>MAX	73	>MAX	50	>MAX	64	51	>MAX	>MAX	116	>MAX	55	>MAX	>MAX	4.17

Virus Replication Capacity = 17%

(Range 11%-27%)



Replication Capacity (RC) indicates the ability of the virus to replicate in the absence of drug. Range represents 95% confidence interval around RC measurement. 100%=median RC of wild-type viruses.

Conclusion (1)

- De fréquence de plus en plus rare, les situations de multi-résistance aux ARV sont très complexes à gérer du fait :
 - Des interactions médicamenteuses
 - Des effets secondaires cumulés des ARV à gérer
 - Du grand nombre de médicaments à prendre par jour
- Des situations de « sauvetage » complexes
 - Les hospitalisations itératives : classiques, de jour, à domicile
 - Les coûts associés...

Conclusion (2)

- Eviter les situations de monothérapie fonctionnelle
- Ne pas laisser le virus répliquer et accumuler les mutations de résistance sous pression de sélection
- Inclusion dans les essais thérapeutiques destinée aux patients en échec et en situation de multi-résistance
- Demande parallèle de nouvelles molécules en compassionnelle (ATU)