



Toulouse

**JNI** 12<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



# Virémies VIH résiduelles sous HAART

**P.CARAUX-PAZ, C. DOKOULA NGONGUEU, J.BANTSIMBA,  
S.DELLION, J.BREUIL, O.PATEY**

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales  
Centre hospitalier Intercommunal de Villeneuve St Georges



Toulouse

JNI 12<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



## Introduction

- Avant Octobre 2009: seuil de détection des CV VIH à 25 copies (COBAS® Taqman48 de Roche)
- Après Octobre 2009: seuil de détection des CV VIH à 10 copies (NucliSENS EasyQ® de Biomérieux)
- Hôpital de VSG: file active de 679 patients
- Sujet d'étude: CV positives, < à 100 copies, chez des sujets antérieurement indétectables
- **Objectif**: Déterminer chez des patients VIH contrôlés, la fréquence de CV résiduelles, ainsi que les facteurs associés



Toulouse

JNI 12<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



## Matériel et méthodes

- **Étude rétrospective, descriptive et analytique**
- **Critères de sélection:**
  - ✓ Patients infectés par le VIH1
  - ✓ sous traitement antirétroviral
  - ✓ Au moins 2 CV successives indétectables avant Octobre 2009
  - ✓ 2 résultats de CV dans l'année suivante
- **2 groupes de patients ont été comparés:**  
10<CV<100 versus CV<10 copies après octobre 2009.



## Matériel et méthodes: Recueil de données

### 1. Données socio-démographiques:

- Sexe
- Age
- Origine géographique

### 2. Infection par le VIH:

- Année diagnostique
- Sous type viral
- Stade CDC
- Date de la dernière CV < 25 copies,
- Taux de CD4 au moment de la dernière CV < 25
- Nadir CD4
- Valeurs des CV recueillies après Oct. 2009
- Si CV > 10 facteur extérieur explicatif: séjour à l'étranger, inobservance, infection intercurrente ...



Toulouse

JNI 12<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



## Matériel et méthodes: Recueil de données

### **3. Co-infections et comorbidités:**

- Co-infections: VHB, VHC, VHD
- Co-morbidités: diabète, éthyliste, corticothérapie, dépression

### **4. Thérapeutique:**

- Génotypage de résistance
- Type de traitement antirétroviral
- Antériorité d'inobservance
- Ligne thérapeutique



## Résultats: Etude descriptive

- 252 patients ont été inclus (CV VIH indétectables avant 2009)
- **Données socio-démographiques:**
  - ✓ 52,8% (133) de femmes
  - ✓ âge moyen de 46 ans [26-74]
  - ✓ 50,8% des patients originaires d'Afrique subsaharienne
- **Données sur l'infection par le VIH:**
  - ✓ La durée moyenne d'évolution était de 11,6 ans [1-25]
  - ✓ 86 sous types viraux étaient renseignés, parmi ceux là, 69,7% de sous type non B
  - ✓ La moyenne des CD4 était de 498 /mm<sup>3</sup> [90-1130]
  - ✓ **62 (24,6%) avaient eu au moins une CV positive (10<CV<100) sur une moyenne de 3,4 mesures**



## Résultats: Etude descriptive

Charge virale VIH	Fréquence
Aucune CV détectable	190 (75,4%)
1 CV détectable	45 (17,9%)
2 CV détectables	16 (6,3%)
3 CV détectables	1 (0,4%)
Total	252

62 (24,6%)



Toulouse



## Résultats: Etude descriptive

Charge virale VIH Nombre de patients	Indétectable CV=0	CV<10	10-24 copies	>25 copies (%)
1 <sup>ère</sup> mesure de CV /252	188	42	5	17 (6%)
2 <sup>e</sup> mesure de CV /252	206	23	6	17 (6%)
3 <sup>e</sup> mesure de CV /229	174	29	11	15 (6%)
4 <sup>e</sup> mesure de CV /124	98	16	6	4 (3%)

Sur un total de 857 CV effectuées sur la période d'étude, 53 sont supérieures à 25 copies soit 6,18%.





## Résultats: Étude descriptive

- **Co-infections et comorbidités:**
  - ✓ Co-infections: VHB: 15 (6%); VHC: 33 (13%)
  - ✓ Comorbidités: Dépression: 19 (7,5%); Ethylisme 9 (3,5%);  
Diabète 9 (3,5%)
- **Thérapeutique:**
  - ✓ 224 (88,9%) sont sous trithérapie ARV
  - ✓ **150 (59%) bénéficiaient d'un traitement à base d'IP**
  - ✓ 125 (50%) étaient au moins sous une 3<sup>e</sup> ligne thérapeutique
  - ✓ 128 (50,8%) étaient à un stade A de l'infection par le VIH



Toulouse



## Résultats: Etude analytique

	CV <10 copies	Au moins une CV détectable (10<CV<100)	p
<b>Sexe</b>			
Homme	89	30	0,83
Femme	101	32	
<b>Age</b>			
26-40	57	20	0,23
40-55	97	36	
>55	36	6	
<b>Stades</b>			
A	99	29	0,48
B	30	8	
C	61	25	
<b>Durée d'évolution</b>			
<5 ans	38	16	0,59
5-10 ans	59	19	
>10 ans	93	27	
<b>Nadir CD4</b>			
<200	106	38	0,73
200-350	76	22	
>350	8	2	



Toulouse



## Résultats: Étude analytique

	CV <10 copies	Au moins une CV détectable (10<CV<100)	p
<b>Sous type viral</b>			
B	18	8	<b>0,81</b>
Non B	43	17	
<b>Ligne de ttt</b>			
1ère ligne	49	14	<b>0,35</b>
2e ligne	44	20	
>=3 ligne	97	28	
<b>Nb Molécule ARV</b>			
1 ou 2	20	8	<b>0,6</b>
>=3	170	54	
<b>Pb d'observance</b>			
oui	31	16	<b>0,09</b>
non	159	46	
<b>ttt par IP</b>			
oui	106	44	<b>0,03</b>
non	84	18	



Toulouse

JNI 12<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



## Discussion

❖ **Fréquence élevée de CV résiduelles ( $10 < CV < 100$ cp) : 24,6%**

✓ Quelle définition?

✓ CV basse/CV résiduelle/blip

62 (24,6%) au total dont 45 (17,9%) de blips

➔ 17 (6,7%) de CV résiduelle

✓ Autres études?

*Pozniak et al.*  $50 < CV < 400$  : 4,5% à 7,3%

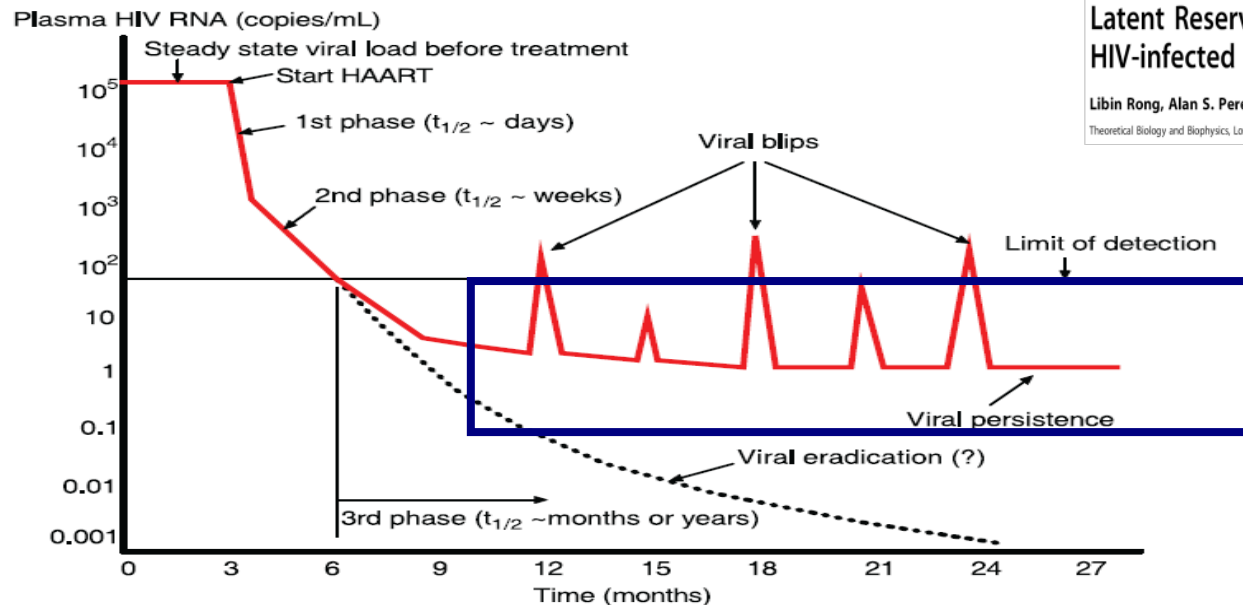
*Cohen et al.*  $50 < CV < 500$  : 4% à 8%



Toulouse



## Discussion



Modeling Latently Infected Cell Activation: Viral and Latent Reservoir Persistence, and Viral Blips in HIV-infected Patients on Potent Therapy

Libin Rong, Alan S. Perelson\*

Theoretical Biology and Biophysics, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico, United States of America



**Figure 1. Multiphasic viral decline after potent treatment.** After initiation of HAART, the plasma viral load undergoes a multiphasic decay and declines to below the detection limit (e.g., 50 RNA copies/mL) of standard assays after several months. A low level of viremia below 50 copies/mL may persist in patients for many years despite apparently effective antiretroviral treatment. Intermittent viral blips with transient HIV-1 RNA above the limit of detection are usually observed in well-suppressed patients.  
doi:10.1371/journal.pcbi.1000533.g001



Toulouse

JNI 12<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



## Discussion

- ❖ **La persistance d'une CV résiduelle est-elle associée à la prise d'une trithérapie comportant une IP?**
  - ✓ Dans cette étude, toutes les IP, étaient prises en compte
  - ✓ Nécessité d'une étude complémentaire comparant les différentes IP
  - ✓ Dans la littérature, résultats retrouvant une association entre nevirapine et CV indétectable



Toulouse



## Discussion

TABLE II. Univariate and Multivariate Analysis of Factors Significantly Associated With Level of Ultrasensitive HIV-RNA

Factors associated with level of US HIV-RNA <sup>a</sup>	Univariate analysis	Multivariate analysis	
	<i>P</i> -value	<i>P</i> -value	95% CI <sup>b</sup>
Gender	0.46		
Thymidine analogue-containing backbone	0.07	0.31	0.262–1.539
On first-line ARV regimen	0.42		
Duration of virological suppression <50 copies/ml (months)	0.03	0.85	0.377–2.240
HAART duration	0.96		
Nadir CD4+ cell count (cells/mm <sup>3</sup> )	0.01	0.17	0.303–1.246
Nadir CD4+ cells (%)	0.01	0.27	0.334–1.360
Current CD4+ cell count (cells/mm <sup>3</sup> )	0.91		
Gain in CD4+ cell count (cells/mm <sup>3</sup> ) <sup>c</sup>	0.87		
Third drug of current HAART regimen	0.02 <sup>d</sup>		
Nevirapine		0.013	0.189–0.821
Efavirenz		0.54	0.594–2.909
Lopinavir/ritonavir		0.08	0.911–5.171

ARV, antiretroviral; HAART, highly active ARV therapy.

<sup>a</sup>Ultrasensitive HIV-RNA measurement (detection limit: 2.5 copies/ml).

<sup>b</sup>95% confidence interval.

<sup>c</sup>Gain in CD4+ cell count from initiation of HAART to time of study sampling.

<sup>d</sup>ANOVA test.

### Ultrasensitive Assessment of Residual HIV Viraemia in HAART-Treated Patients With Persistently Undetectable Plasma HIV-RNA: A Cross-Sectional Evaluation

Stefano Bonora,<sup>1\*</sup> Emanuele Nicastri,<sup>2</sup> Andrea Calcagno,<sup>1</sup> Daniel Gonzalez de Requena,<sup>1</sup> Gabriella D'Ettorre,<sup>3</sup> Loredana Sarmati,<sup>4</sup> Lucia Palmisano,<sup>5</sup> Vincenzo Vullo,<sup>3</sup> Giovanni Di Perri,<sup>1</sup> and Massimo Andreoni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases of the University of Torino, Torino, Italy

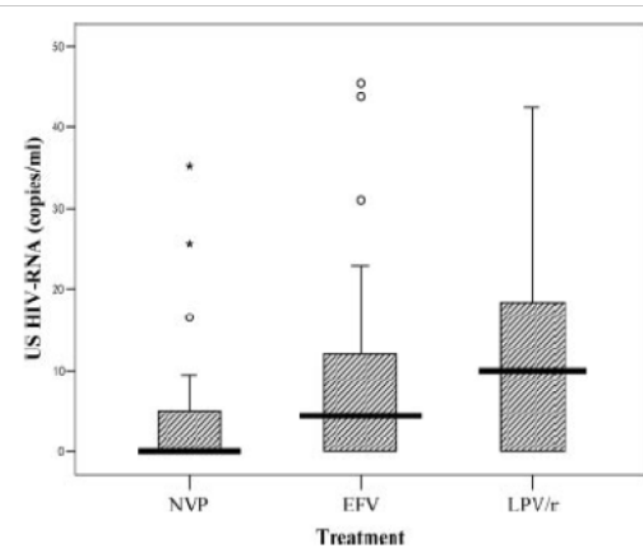
<sup>2</sup>National Institute for Infectious Diseases "Lazzaro Spallanzani", Rome, Italy

<sup>3</sup>Department of Infectious and Tropical Diseases of the University of Rome "La Sapienza", Rome, Italy

<sup>4</sup>Department of Public Health and Cellular Biology, University Tor Vergata, Rome, Italy

<sup>5</sup>Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

Journal of Medical Virology 81:400–405 (2009)





Toulouse



## Discussion

### Higher efficacy of nevirapine than efavirenz to achieve HIV-1 plasma viral load below 1 copy/ml

Haïm-Boukoba *et al.*

*AIDS* 2011, 25:341–344

**Table 1. Population characteristics and factors associated to a viral load less than 1 copy/ml in univariate and multivariate analysis.**

Comparison of populations characteristics				Factors associated to a VL <1 copy/ml		
	NVP group (n = 75)	EFV group (n = 90)	P value	Univariate analysis P value	Multivariate analysis	
Population parameters median (IQR)					P value	Odds ratio
Age (years)	47.0 (42–55)	44.0 (36–50)	0.019	0.31		
Sex (% male)	72.0	75.6	0.72	0.98		
Time since HIV diagnosis (years)	13.5 (9.5–18.9)	8.4 (4.1–14.0)	<0.0001	0.10		
CD4 cell count (cells/ $\mu$ l)	660 (554–828)	535 (359–763)	0.0013	0.91		
CD4 rate (%)	33 (27–39)	29 (25–37)	0.11	0.46		
CD4 nadir (cells/ $\mu$ l)	244 (165–338)	239 (178–325)	0.88	0.79		
Number of ARV therapeutic lines	4 (3–6)	2 (1–4)	<0.0001	0.21		
TDF/FTC/NNRTI-treatment duration (years)	3.4 (1.8–4.2)	2.8 (1.3–3.7)	0.086	0.54		
Duration of VL <50 copies/ml under TDF/FTC/NNRTI-treatment (years)	2.8 (1.6–4.0)	2.3 (1.1–3.2)	0.034	0.22		
Duration of VL <50 copies/ml under any ARV regimen (years)	5.9 (3.2–9.6)	3.6 (1.2–7.7)	0.0009	0.0003	0.005	2.07 [1.3–3.5]
Total duration of ARV therapy (years)	10.8 (6.6–13.2)	6.1 (2.7–17.3)	<0.0001	0.07		
NVP vs. EFV (VL <1 copy/ml)	61/75 (81.3%)	50/90 (55.6%)	<0.001	0.0006	0.005	2.85 [1.4–6.1]

ARV, antiretroviral; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; IQR, interquartile range; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NVP, nevirapine; TDF, tenofovir; VL, viral load.





## Discussion

### Residual viraemia in subjects with chronic HIV infection and viral load < 50 copies/ml: the impact of highly active antiretroviral therapy

Palmisano *et al.*

*AIDS* 2005, **19**:1843–1847

**Table 2. Summary of viral DNA and RNA and archived mutation data in 84 subjects with plasma HIV RNA persistently < 50 copies/ml during highly active antiretroviral therapy.**

	Mean HIV DNA [copies/ 10 <sup>6</sup> PBMC (±SD)]	Mean HIV RNA [copies/ml (±SD)]	Subjects with < 2.5 copies/ml HIV RNA (%)	Subjects with mutations in proviral DNA (%)
All subjects	828.6 ± 1671	9.3 ± 15.5	42/84 (50)	18/84 (21)
Current PI-based HAART ( <i>n</i> = 22)	947 ± 2389	12.5 ± 18.2	8/22 (36.4)	6/22 (27)
Current NNRTI-based HAART ( <i>n</i> = 56)	852.9 ± 1406	6.7 ± 11.1	33/56 (58.9)	10/56 (18)
Current NRTI-based HAART ( <i>n</i> = 6)	166.2 ± 206.2	21.2 ± 30.7	1/6 (16.7)	2/6 (33)
Initial PI-based HAART ( <i>n</i> = 42)	703.3 ± 1761	12.9 ± 19.9	15/42 (35.7)	11/42 (26)
Initial NNRTI-based HAART ( <i>n</i> = 42)	954 ± 1587	5.7 ± 7.7	27/42(64.3)	7/42 (17)

PBMC, peripheral blood mononuclear cells; HAART, highly active antiretroviral therapy; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.



Toulouse



## Discussion

### ❖ Impact de la diminution des seuils de détection et de la technique?

- ✓ Augmentation du nombre de CV détectable
- ✓ Problème d'annonce aux patients

### ❖ Origine de la virémie persistante?

- ✓ Persistance de la réplication
- ✓ « Relargage » viral de cellules infectées latentes

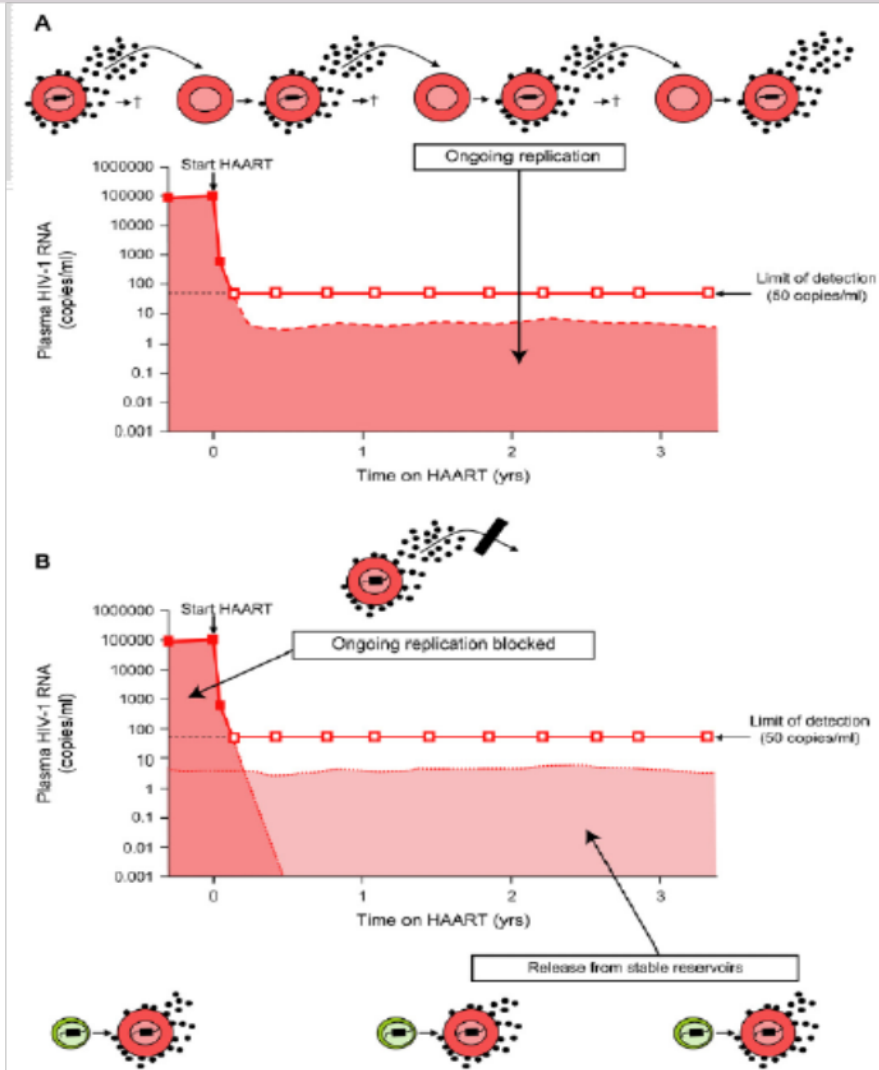


FIG 1. Two theories to explain RV in patients on HAART. A, RV represents ongoing cycles of replication that continue at a lower level because of the suppressive effects of the drugs. B, HAART stops all ongoing cycles of replication, and the RV reflects release of virus from stable reservoirs such as the latent reservoir in resting CD4<sup>+</sup> T cells.



Toulouse

JNI 12<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



## Discussion

### ❖ Impact virologique:

- ✓ Résistance
- ✓ Echappement
- ✓ Réensemencement des réservoirs

### ❖ Impact immunologique:

- ✓ Hyperstimulation lymphocytaire chronique
- ✓ Lente restauration immunitaire voire baisse des CD4

### ❖ Impact clinique:

- ✓ Conséquences multiples (cardiovasculaire, os, vieillissement...)



Toulouse

JNI 12<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



## Conclusion

- La fréquence des virémies résiduelles sous HAART est élevée, similaire à d'autres études.
- Il ne semble pas exister de profil type de patient.
- Les résultats de notre étude concernant le rôle des IP doivent être approfondis
- Les conséquences au long cours sur les résistances et l'évolutivité de la maladie sont encore incertaines, rendant difficile leur interprétation



## Remerciements

- Carine DOKOULA NGONGUEU, Olivier PATEY
- Jacques BREUIL, Christiane en viro

## Bibliographie:

- 1. Cohen C. Low-level viremia in HIV-1 infection: consequences and implications for switching to a new regimen. *HIV Clin Trials*. 2009 avr;10(2):116-124.
- 2. Bonora S, Nicastrì E, Calcagno A, Gonzalez de Requena D, D'Ettoire G, Sarmati L, et al. Ultrasensitive assessment of residual HIV viraemia in HAART-treated patients with persistently undetectable plasma HIV-RNA: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2009 mars;81(3):400-405.
- 3. Palmisano L, Giuliano M, Nicastrì E, Pirillo MF, Andreotti M, Galluzzo CM, et al. Residual viraemia in subjects with chronic HIV infection and viral load < 50 copies/ml: the impact of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005 nov 4;19(16):1843-1847.
- 4. Pozniak A, Gupta RK, Pillay D, Arribas J, Hill A. Causes and consequences of incomplete HIV RNA suppression in clinical trials. *HIV Clin Trials*. 2009 oct;10(5):289-298.
- 5. Shen L, Siliciano RF. Viral reservoirs, residual viremia, and the potential of highly active antiretroviral therapy to eradicate HIV infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008 juill;122(1):22-28.
- 6. Rong L, Perelson AS. Modeling latently infected cell activation: viral and latent reservoir persistence, and viral blips in HIV-infected patients on potent therapy. *PLoS Comput. Biol.* 2009 oct;5(10):e1000533.
- 7. Haïm-Boukobza S, Morand-Joubert L, Flandre P, Valin N, Fourati S, Sayon S, et al. Higher efficacy of nevirapine than efavirenz to achieve HIV-1 plasma viral load below 1 copy/ml. *AIDS*. 2011 janv 28;25(3):341-344.