

Traitement de la primo-infection VIH : NON !

Pr François RAFFI

Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU Nantes

France



Débuter les ARV au moment de la primo-infection apporte-t'il des bénéfices supplémentaires ?

- Diminuer la sévérité du syndrome rétroviral aigu
 - Rare
 - Dans la quasi-totalité des cas résolutif spontanément
 - Mais que faire ensuite ?
- Diminuer le set point virologique
 - Peut ralentir la progression
 - Les stratégies d'interruption ont échoué : ce n'est que une question de délai
- Réduire le risque de transmission
 - CV médiane lors phase initiale primo-infection : 5,6 log
 - Période de risque accru de transmission
 - Mais délai X mois obtention CV basse (non transmission), ne remplace pas mesures barrière, pas d'évidence épidémiologique

Débuter les ARV au moment de la primo-infection apporte-t'il des bénéfices supplémentaires ?

- Préserver la fonction immune
 - Pas de démonstration bénéfique > au traitement précoce infection établie
- Améliorer le pronostic clinique
 - Risque diminué événements non sida, reliés à activation immune : Prouvé avec traitement précoce, pas mieux si traitement PI
- Obtenir une guérison fonctionnelle, un contrôle du VIH sans traitement (après interruption traitement)
 - Rêve ou réalité ? Ne peut « probablement » pas être obtenu avec le traitement institué en phase post-primo

Les dèes sont jetés durant la toute première phase de l'infection

EDITORIAL REVIEW

In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection

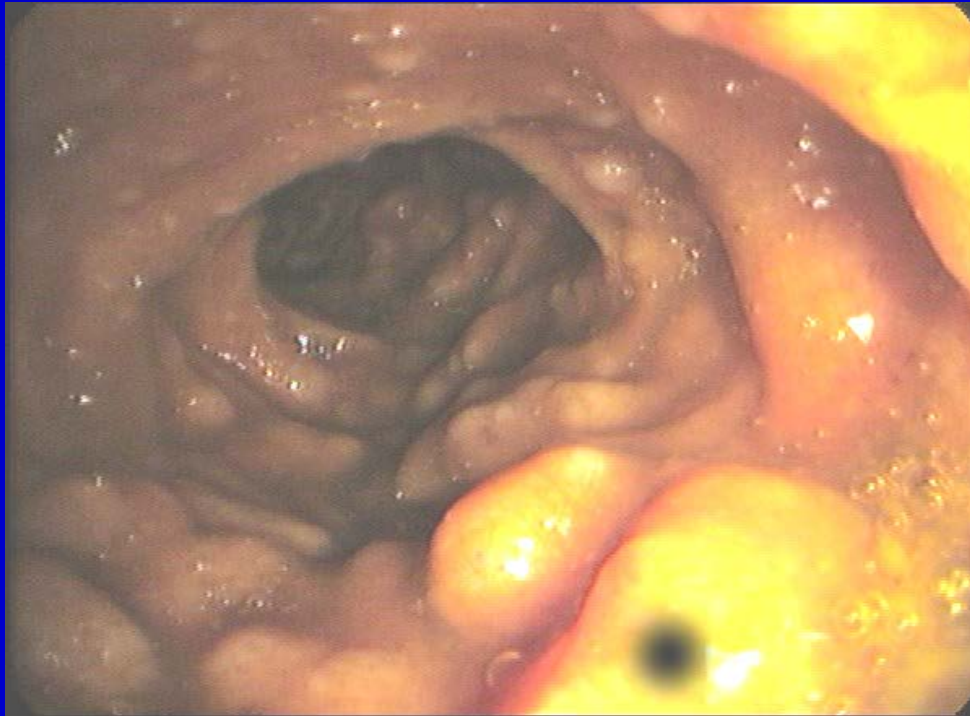
M Centlivre, M Sala, Simon Wain-Hobson and Ben Berkhout

AIDS 2007, 21:1–11

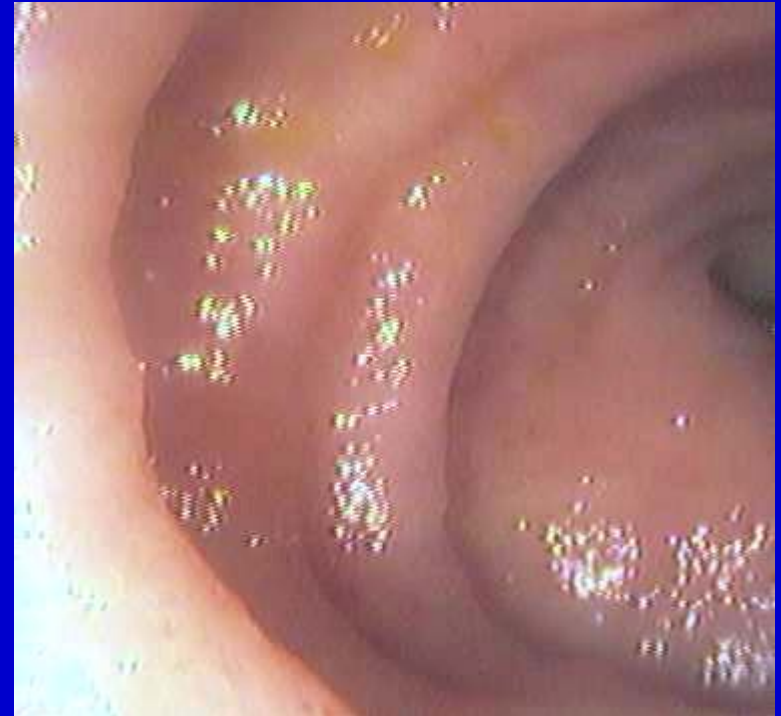
« During the acute infection period ... massive and irreversible depletion of CD4 memory T cells in the mucosa, particularly in the gut. The highest rate of CD4 T-cell destruction by the virus occurs during the primary infection before the emergence of a detectable acquired immune response »

T-cell rich areas of the GI tract are rapidly depleted during acute HIV-1 infection

Uninfected control



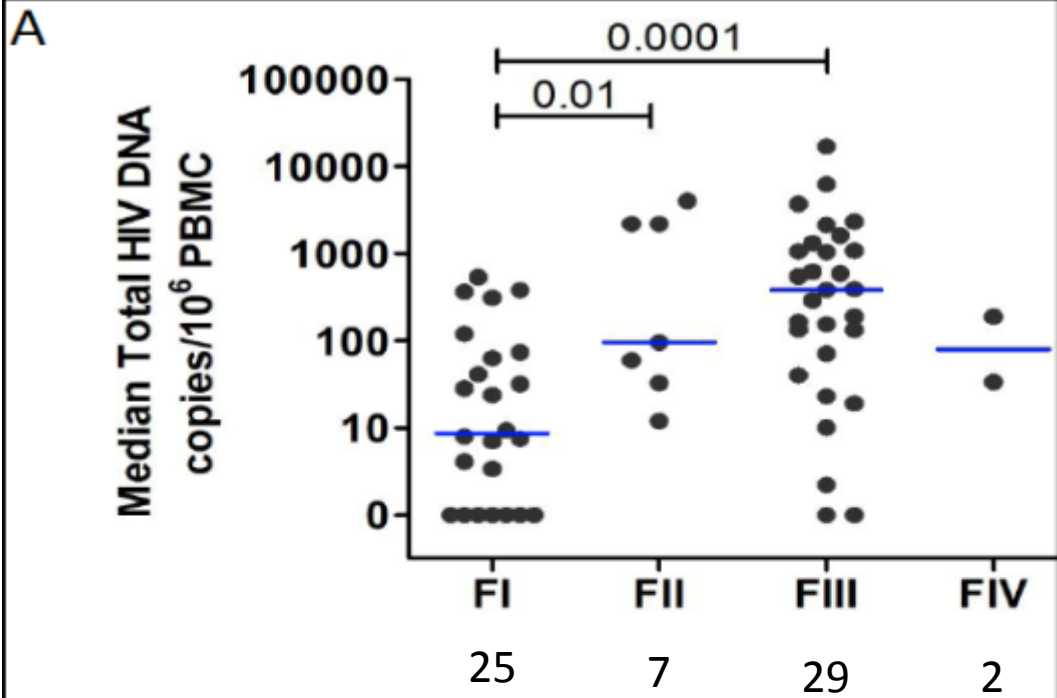
Acute HIV-1 infection
(< 1 month)



Note the absence of T cell-rich granules from the smooth surface of the GI tract of the acutely infected individual.

Primo-infection en phase présérologique

- Y'a t'il une fenêtre d'opportunité ?

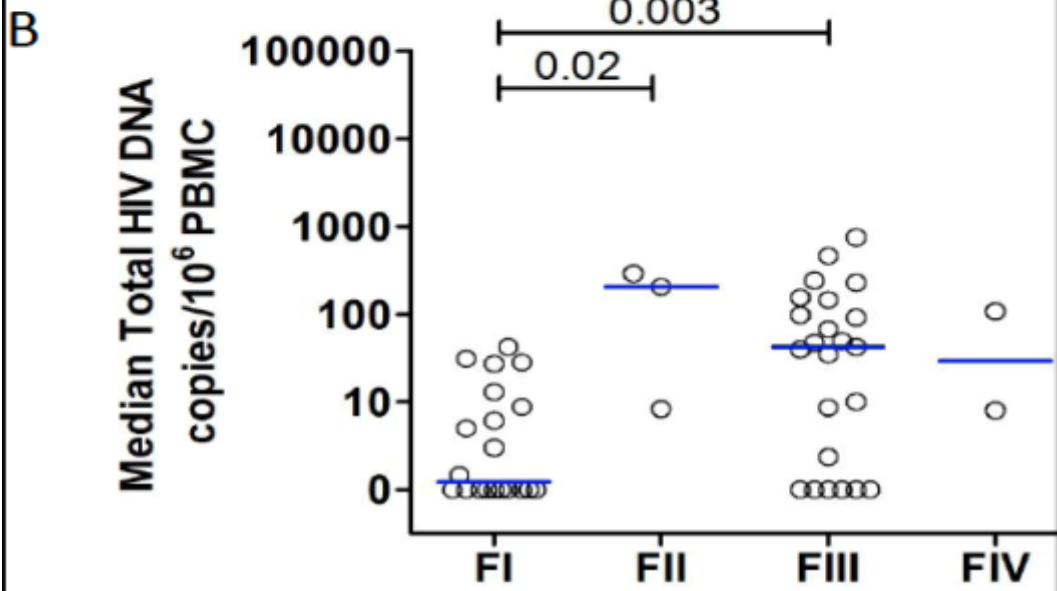


RV254/SEARCH 010 study,

Screening 4/2009-4/2012
52767 plasmas Bangkok

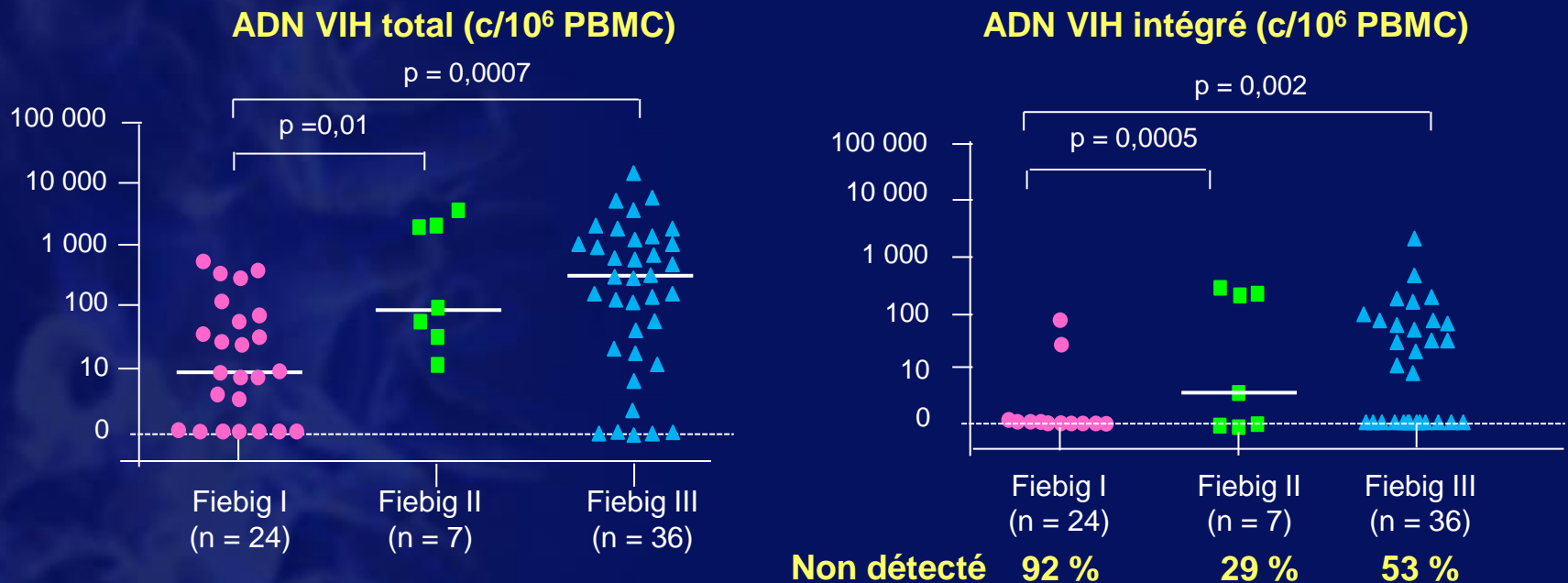
Identification 89 cas
d'infection VIH aiguë

A 24 semaines ARV



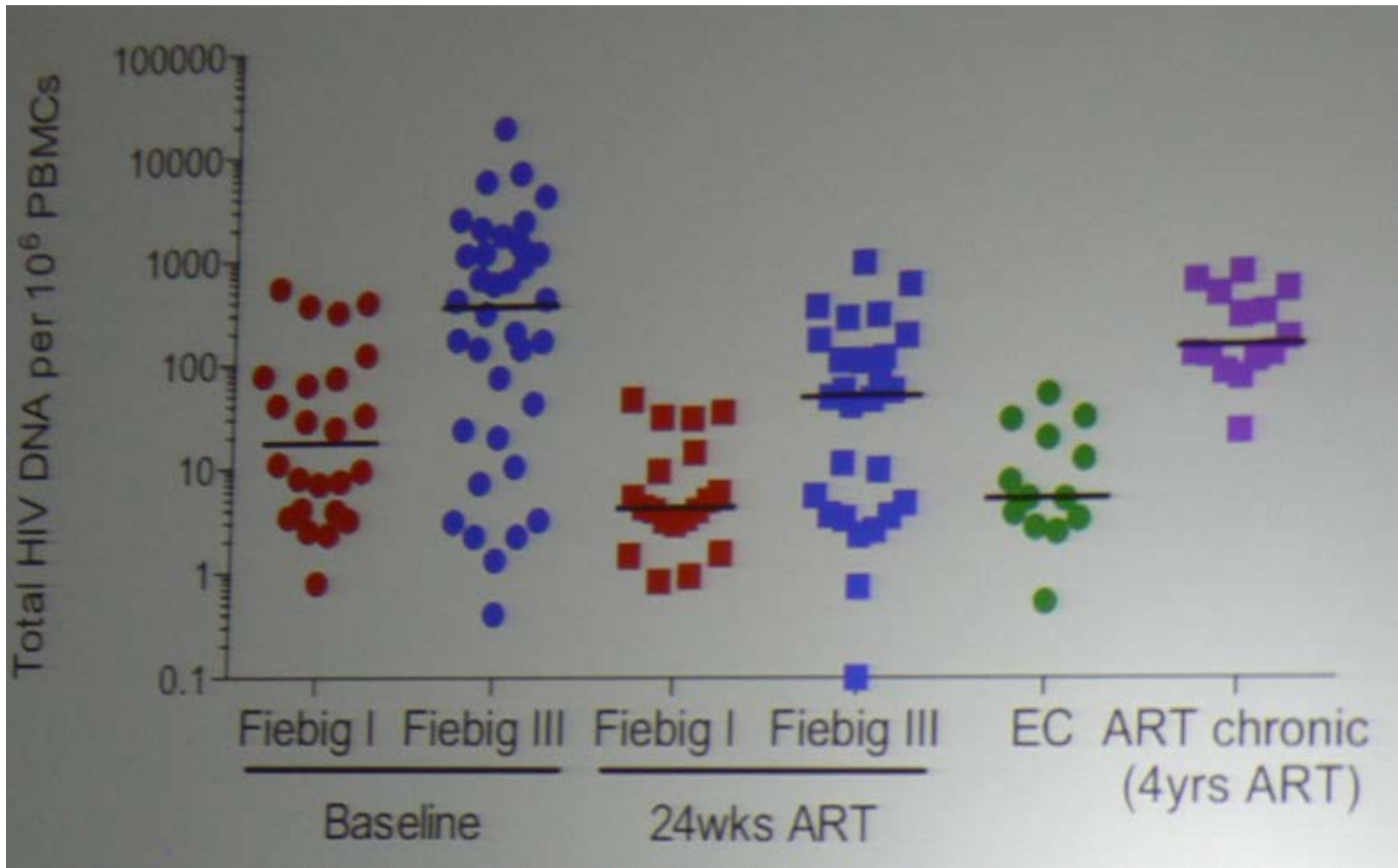
Traitement précoce de la primo-infection : réduction de la taille du réservoir

- 68 patients initiant les ARV 2 à 3 j après le diagnostic de la primo-infection

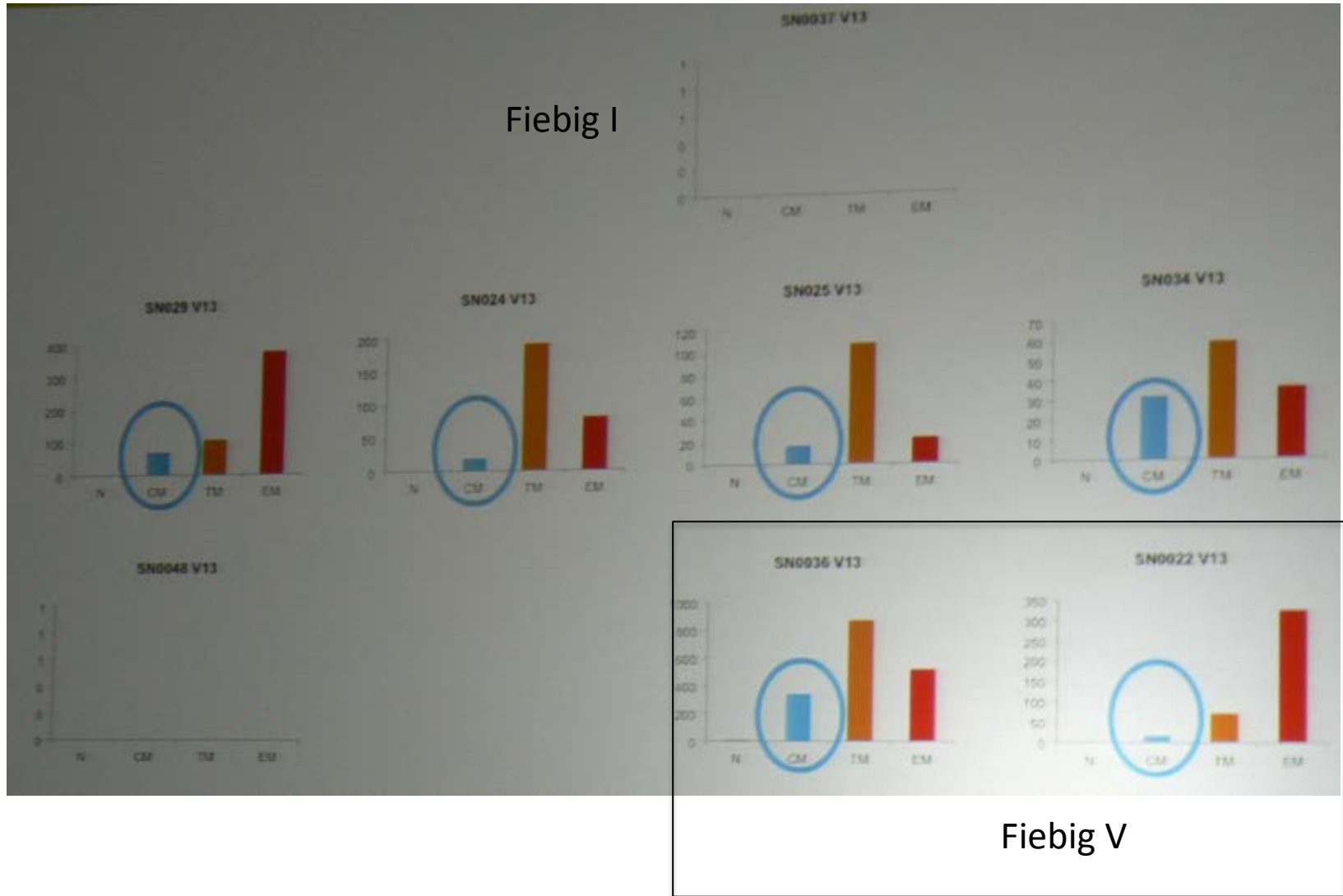


- A S24 des ARV : ADN VIH intégré indétectable
 - 93 % (43/47) dans le sang total
 - 75 % (9/12) dans le colon sigmoïde

Réduction Réservoir (ADN total) après 6 mois traitement en primo-infection



Mesure du réservoir chez 8 sujets après 6 mois ARV



Chez 6/6 avec réservoir mesurable, les TCM représentent la portion la plus faible, contrairement aux patients traités en infection chronique

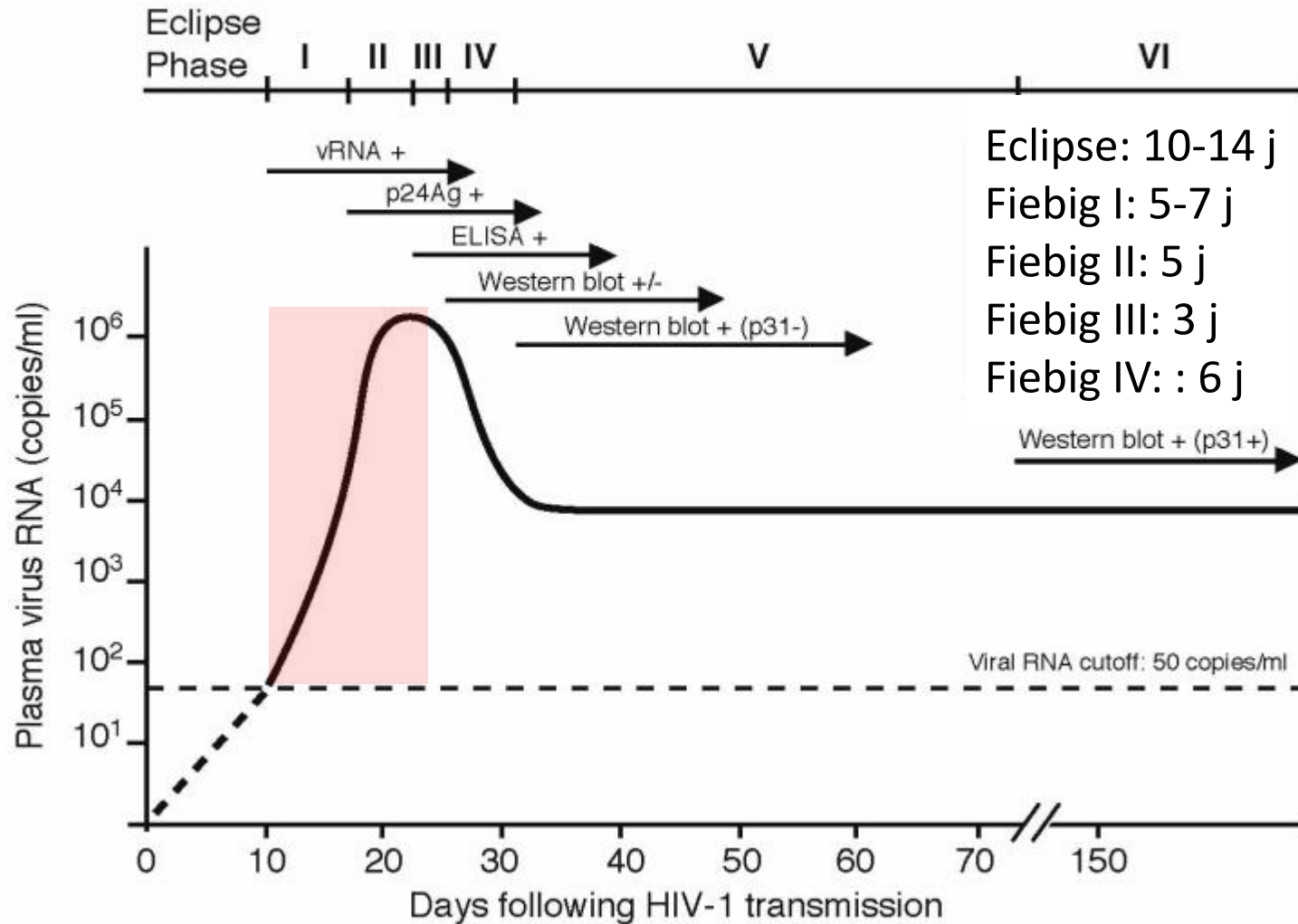
Traiter la primo-infection en Fiebig I

- Réservoir cellulaire (ADN intégré PMC) non constitué ou très diminué
- Mais
 - Quid réservoir tissulaire (ganglions, tube digestif)
 - Réduction ne veut pas dire absence virus
 - Non constitution réaction immunitaire spécifique
 - Pas de donnée sur l'évolution après interruption +++
- Si on veut faire mieux que ART à vie, il faut probablement initier ARV en primo-infection Fiebig I

Fiebig III

- C'est déjà « trop tard » ?
- On se retrouve dans la situation de l'infection chronique
 - ADN intégré
 - Constitution pool cellules latentes centrales mémoire

Primo-infection : séquence des événements



Enjeu : les 10 1ers jours (Fiebig I-II)

Primo-infection à VIH : la clinique peut elle aider à un diagnostic ultra-précoce ?

- 1671 hommes et femmes à haut risque de contamination par le VIH (sexe tarifé, partenaires multiples, rapports non protégés) en Thaïlande et en Afrique de l'Est
 - Suivi prospectif bi-hebdomadaire sérologie + CV VIH
 - Dépistage 62 PI Fiebig I-II (3,7 %)
 - Aucune symptomatologie clinique évocatrice
- Thaïlande :
 - Symptômes cliniques (non spécifiques) de PI apparaissent en moyenne 11 jours après la positivité de ARN VIH !

Dépister les PI VIH précoces : un challenge !

- Screen prospectif 20/4/2009 -31/12/2012 :
- « travailleurs sexe » Bangkok, voluntary counseling testing tous les 3 jours
- 59 908 tests : Identification 104 PI VIH :
 - Fiebig I 34 %,
 - Fiebig II 11 %
 - Fiebig III 47 %
- Incidence PI VIH : 1,7/1000 (IC 1-2,7/1000)

- NB : prévalence HIV en Thaïlande = 1,3 %

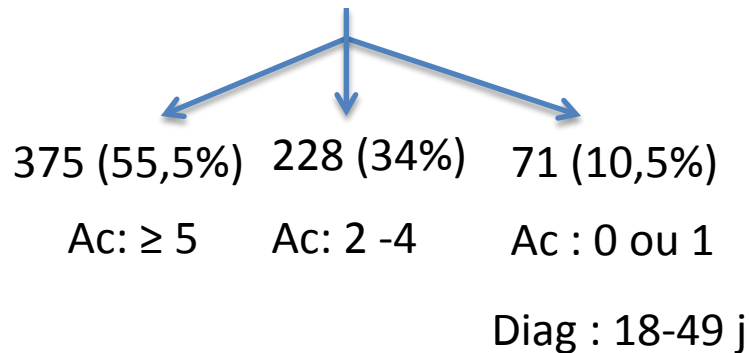
- En France : prévalence cas : 1,9/1000 ; prévalence cas non connus : 0,7/1000 (0,3 femmes à 177-288 HARSAH)
- Incidence :
 - 0,125/1000 en pop générale (7500 cas)
 - 1% MSM à 3% PREVAGAY

Cohorte PRIMO ANRS CO 06

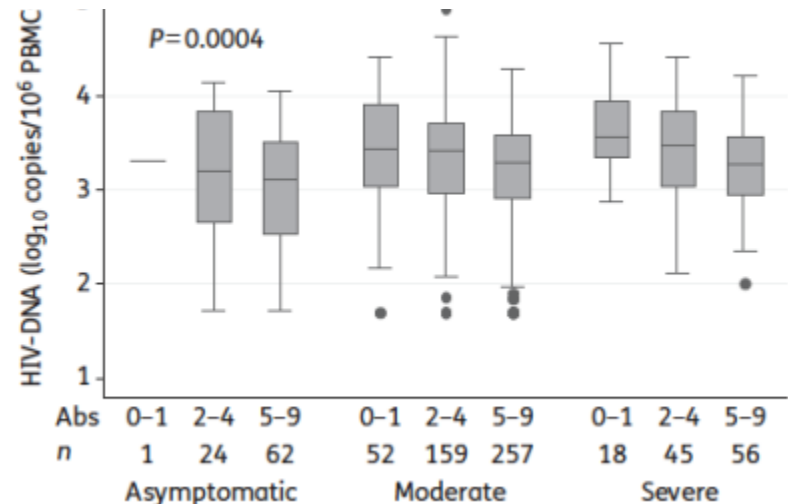
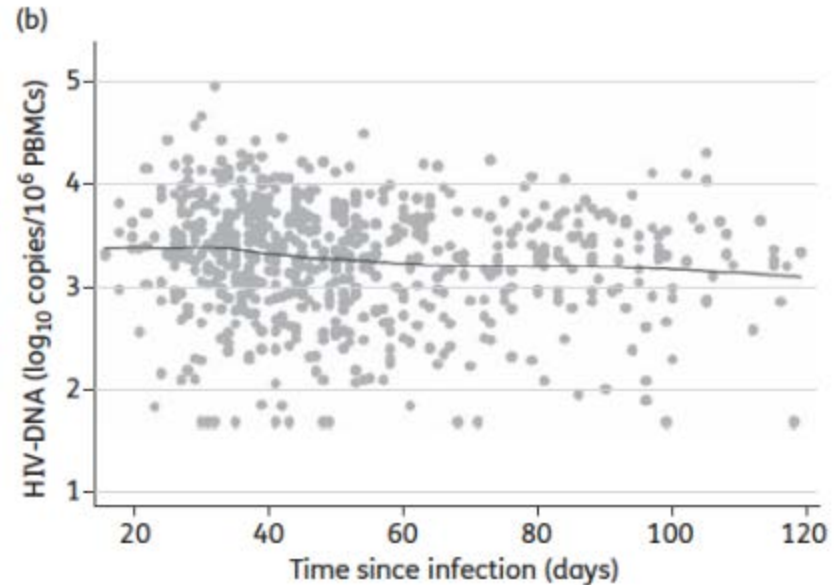
1996-2006

674 patients PI VIH
 ELISA- ou indéterminé + ARN VIH
 ou Ag p24+
 ou WB incomplet ou WB+ et négatif 6 mois avant

Délai médian après
 infection estimée =47 j (16-241)

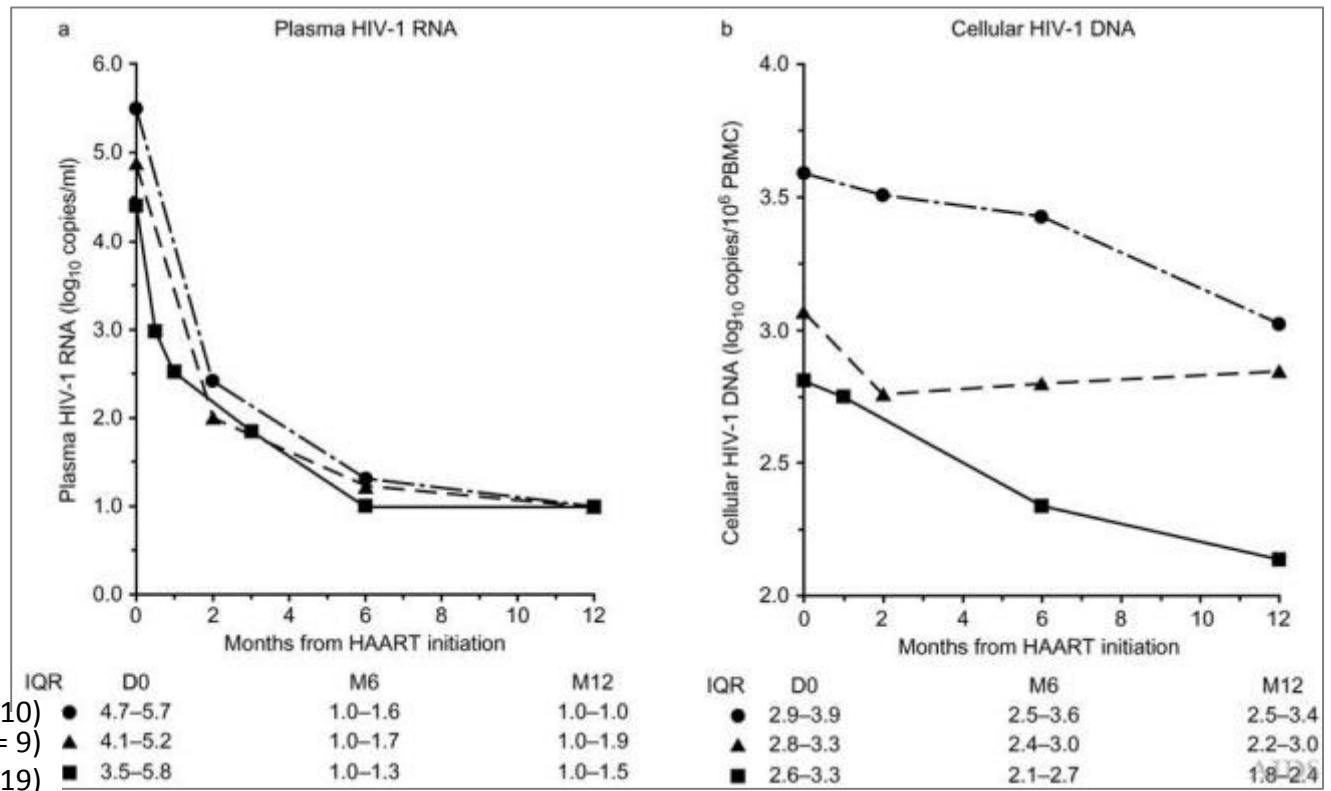


Niveau ADN le plus élevé chez patients
 Avec 0-1 Ac : 3.49 log ($p < 0,0001$) !!!



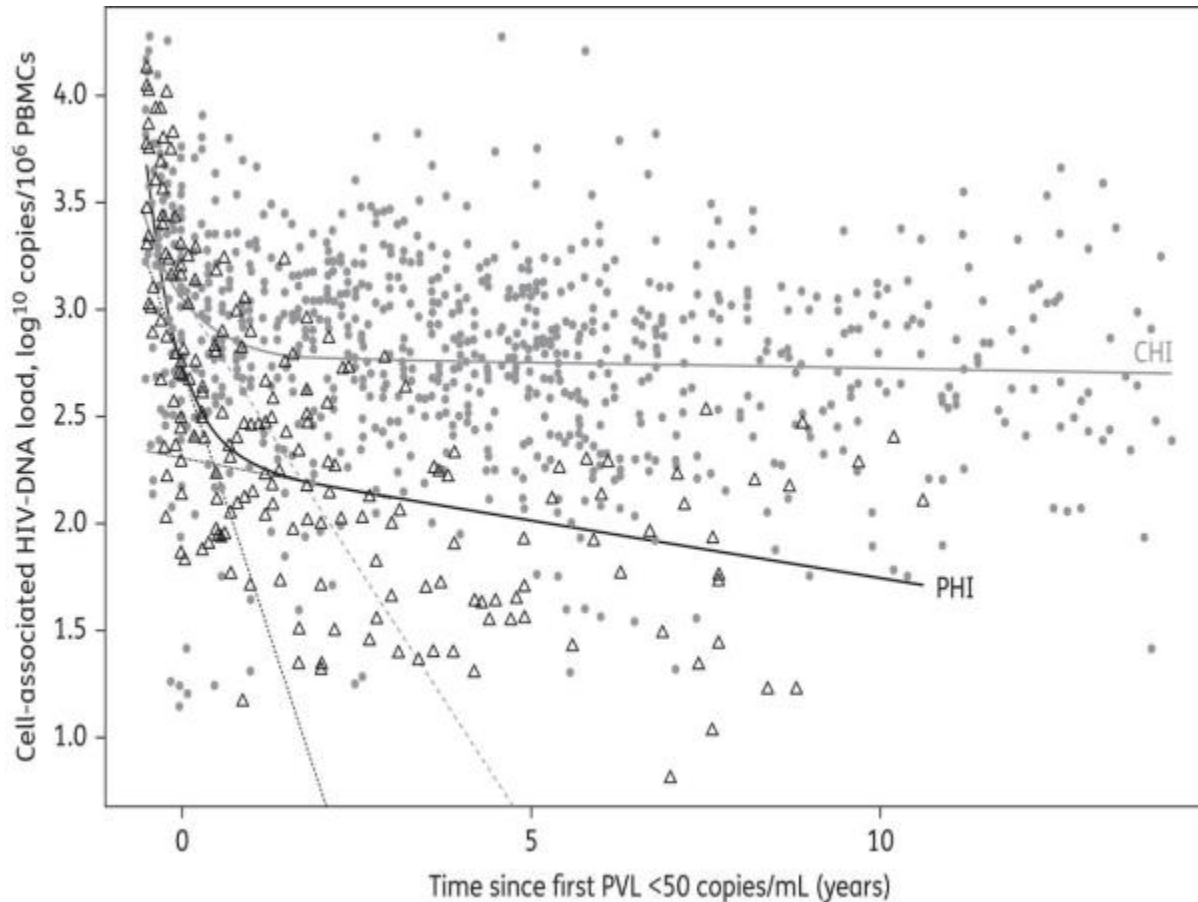
Cohorte PRIMO ANRS CO 06

Réduction du réservoir (ADN PBMC) lors traitement efficace en primo-infection



- Rôle réponse immune précoce dans réduction plus importante du réservoir en cas de traitement en primo-infection ?
- Patients non guéris, persistance réponse CD4 VIH spécifique
- Pas de bénéfice long terme ADN plus bas (vs CV < LD long terme)

Réservoir viral réduit en cas de traitement en primo-infection : bénéfique ?

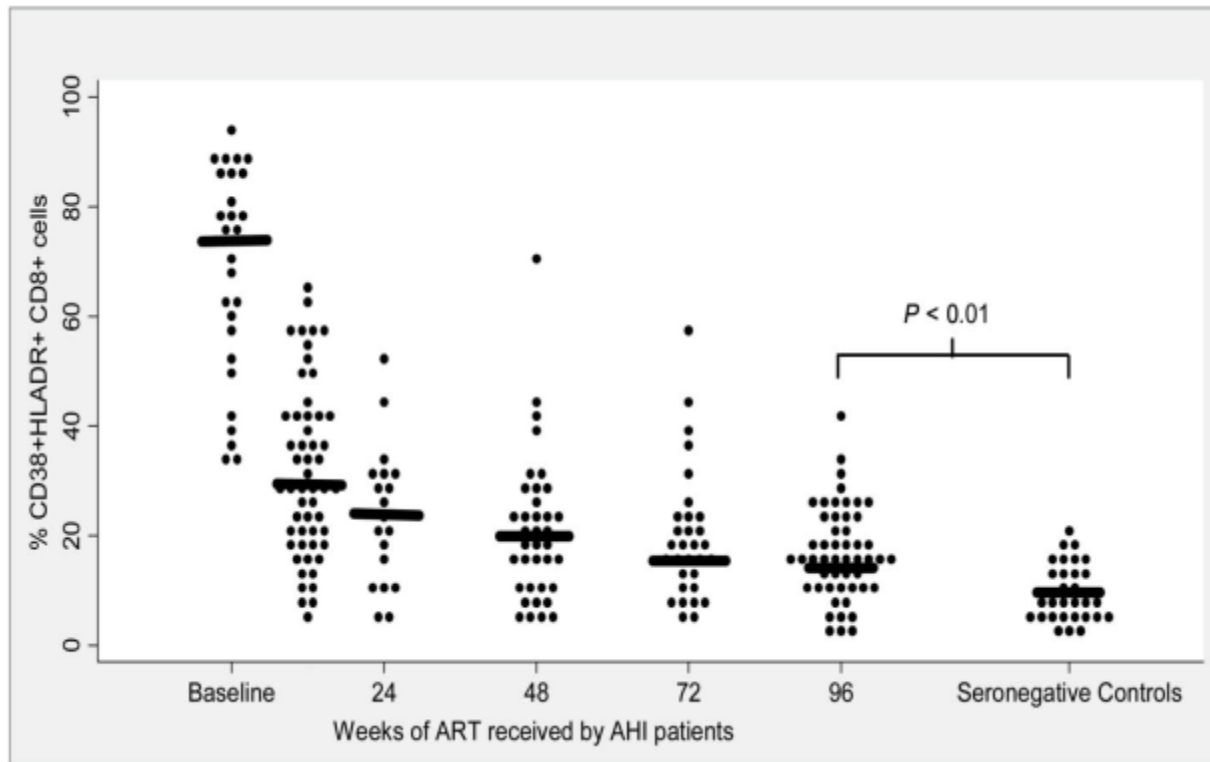


	PHI N = 35	CHI N = 272
Délai Diagnostic-ART	6 mois	6,5 ans
Suivi médian CV < 50 c/ml	3,1 ans	3,9 ans
CD4/mm ³ fin	883	619
CD4/mm ³ J0	572	228
CD4/CD8 fin	1,3	0,8
CD4/CD8 J0	?	?
NB : données manquantes !!!	28,6 %	6,6 %

Conclusion : Traiter tard l'infection chronique n'est pas l'idéal !

Malgré le traitement de la primo-infection, l'activation cellulaire T persiste

Dynamique de l'activation CD8+ chez 31 patients traités en primo-infection VIH vs 30 contrôles séronégatifs



Stade primo-infection (n=31)

16 PCR+, ELISA-

8 ELISA+, WB nég/ind.

7 WB +

Symptomatique chez 97%

Délai médian estimé entre contamination et

- 1^{ers} symptômes = 14 j

- diagnostic primo = 25 j (19-31)

- début ARV = 43 j (39-53)

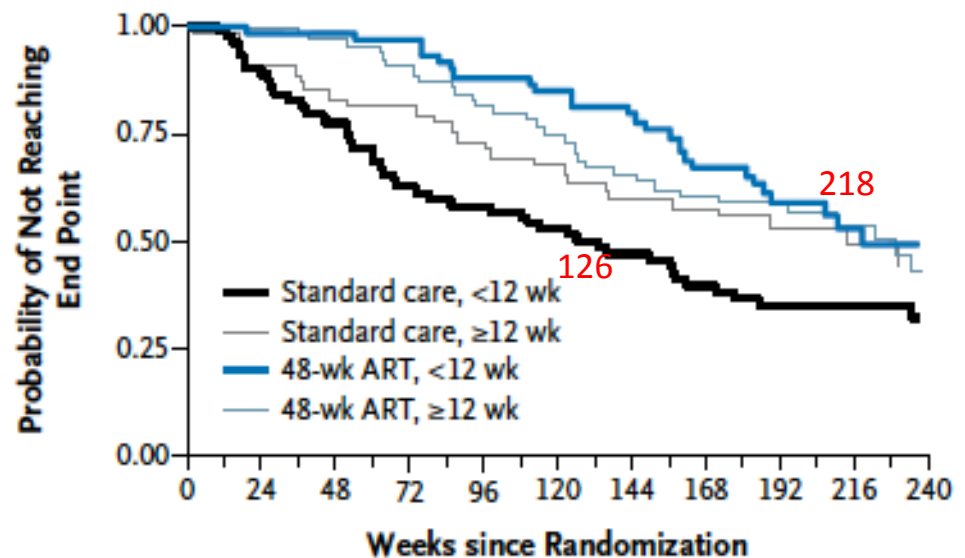
Période recrutement :

1998-2009 !

SPARTAC : Traitement ARV court de la primo-infection

- 366 patients 12 semaines après séroconversion
- ART 48 s vs 12 s vs pas de ART
- Délai médian CD4 < 350/mm³
 - 222 sem (ART-48)
 - 184 sem (ART-12)
 - 157 sem (no ART)
- ≠ ART-48 vs no-ART = 65 sem (ns)

D Primary End Point According to Interval between Seroconversion and Randomization



No. at Risk

Standard care	53	47	43	42	38	34	30	28	21	13	8
48-wk ART	70	63	53	43	40	36	32	27	17	14	9

Traiter plus tôt ?
plus longtemps ?
l'arrêt définitif est-il possible ?

Peut on obtenir une guérison

« fonctionnelle »

(contrôle par le système immunitaire
de l'infection virale persistante, sans
évolution ni réactivation)

avec un traitement ARV institué en
primo-infection ?

Un traitement prolongé initié durant la primo-infection augmente-t-il les chances de contrôler la virémie après interruption ?

- Hocqueloux L, AIDS 2010: N=32 patients en succès avec interruption : **15,6%** CV < 50 c/ml suivi médian 6 ans (7% ensemble des 72 patients traités en PI)
- Goujard C, Antivir Ther 2012: Cohorte PRIMO 1996-2009 : N=493 patients traités dans les 3 semaines post PI. Arrêt traitement chez 164 patients,
 - **8,5%** CV < 50 c/ml à M24 (2,8% de l'ensemble des patients)
 - **7,2%** à 3 ans
 - Rebond chez 10 des 14 post-traitement controllers après suivi médian de 4,5 ans

Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study

Asier Sáez-Cirión^{1*}, Charline Bacchus², Laurent Hocqueloux³, Véronique Avettand-Fenoel^{4,5}, Isabelle Girault⁶, Camille Lecuroux⁶, Valerie Potard^{7,8}, Pierre Versmisse¹, Adeline Melard⁴, Thierry Prazuck³, Benjamin Descours², Julien Guergnon², Jean-Paul Viard^{5,9}, Faroudy Boufassa¹⁰, Olivier Lambotte^{6,11}, Cécile Goujard^{10,11}, Laurence Meyer^{10,12}, Dominique Costagliola^{7,8,13}, Alain Venet⁶, Gianfranco Pancino¹, Brigitte Autran², Christine Rouzioux^{4,5*}, the ANRS VISCONTI Study Group¹

- **14 patients ayant débuté le traitement dans les 10 semaines de primo-infection (13 en Fiebig III/V), traités pendant 3 ans, et sans rebond après interruption (suivi 7,5 ans)**
 - **3 avec virémies intermittentes 50-400 c/ml**
- **Absence allèles HLA B protecteurs (EC)**
- **Réservoir viral ADN très faible (comparable aux Elite controllers)**
- **Taux infection très faible des LT CD4+naïfs et central mémoires**
- **Poursuite baisse ADN post interruption traitement ARV (n=4)**
- **Activation cellulaire T réduite**

- « Effet » Visconti, non rapporté dans autres cohortes ! (Deeks S, 2013)
- Ces patients peuvent ils être considérés comme guéris ?
- Pas de preuve que ces patients auraient été spontanément des EC

Fréquence des contrôleurs ?

- Elite controllers $\leq 0,5-1$ %
- Post treatment controllers
 - Primo-infection 8-15 %
 - Fiebig I ?? %

– Infection chronique

- SALTO (7,4 %)
- Cohorte Anvers (2,5 %)

Assoumou L, CROI 2013

Van Gluck E, Plos one 2012

Contrôle CV VIH < 400 c/ml après interruption des ARV dans l'infection chronique : 7 %

- Etude ANRS SALTO
- 95 patients ayant commencé les ARV tôt dans l'histoire de leur infection ont arrêté leur traitement

Facteurs associés au contrôle de la réplication virale 12 mois après arrêt des ARV

Patients avec CV < 400 c/ml à 12 mois	NON (n=88)	OUI (n=7)	p
Age à l'arrêt des ARV, ans, médiane (IQR)	40 (36-46)	33 (25-42)	0,051
Nadir CD4, /mm ³ , médiane (IQR)	381 (340-470)	536 (338-692)	0,073
CD4 /mm ³ avant le début des ARV,, médiane (IQR)	454 (390-564)	664 (454-756)	0,022
ADN VIH à l'arrêt des ARV, c/10 ⁶ PBMC, médiane (IQR)	233 (91-602)	< 10 (<10-13)	< 0,001

- Analyse multivariée : le seul facteur associé avec le maintien d'une CV < 400 c/ml = ADN VIH à l'interruption de traitement : OR = 0,23 (IC 95 % : 0,09-0,61) par log₂ c/10⁶ PBMC

Optimisation = traitement précoce

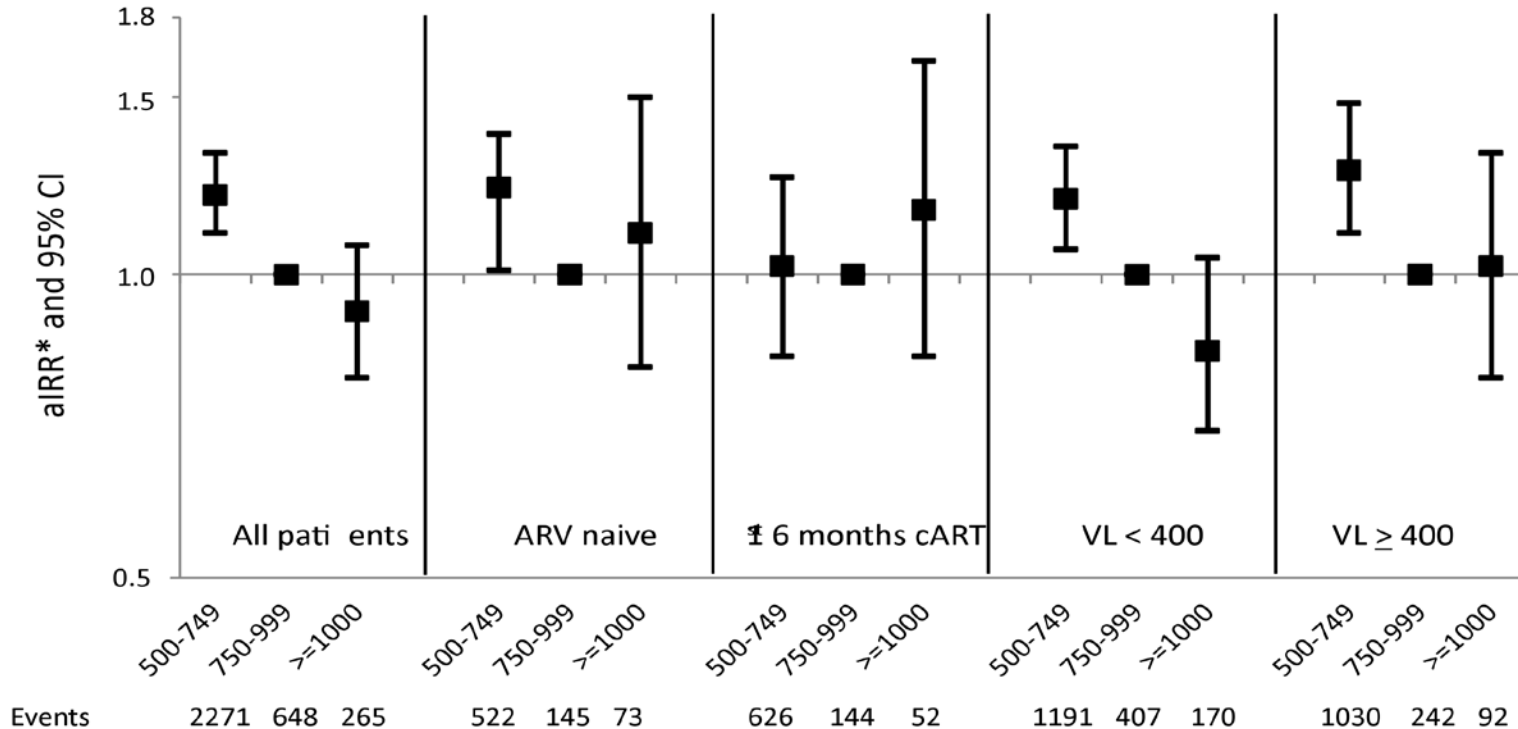
- Mise en route du traitement ARV chez tous les patients VIH+
 - Quelque soit le stade clinique
 - Quelle que soit la charge virale
 - Quelque soit le taux de CD4

Quand débiter le traitement ?

- Le plus tôt possible
 - Bon sens
 - Accumulation données
 - Physiopathologiques
 - Epidémiologiques
 - Cliniques
 - Nouveaux ARV, nouveaux schémas, recul, tolérance...
 - DHSS 2/2013 :
 - ART is recommended for all HIV-infected individuals to reduce the risk of disease progression.
 - CD4 count < 350 **(AI)** ; CD4 350-500 **(AII)**; CD4 > 500 **(BIII)**.
 - ART also is recommended for HIV-individuals for the prevention of transmission of HIV (A)

The incidence of AIDS defining illnesses (ADIs) at a current CD4 count > 200/mm³ in the post cART era

Relationship between current CD4 and ADI while CD4 \geq 500/mm³ :
 Relationship with current viral load and anti-retroviral treatment

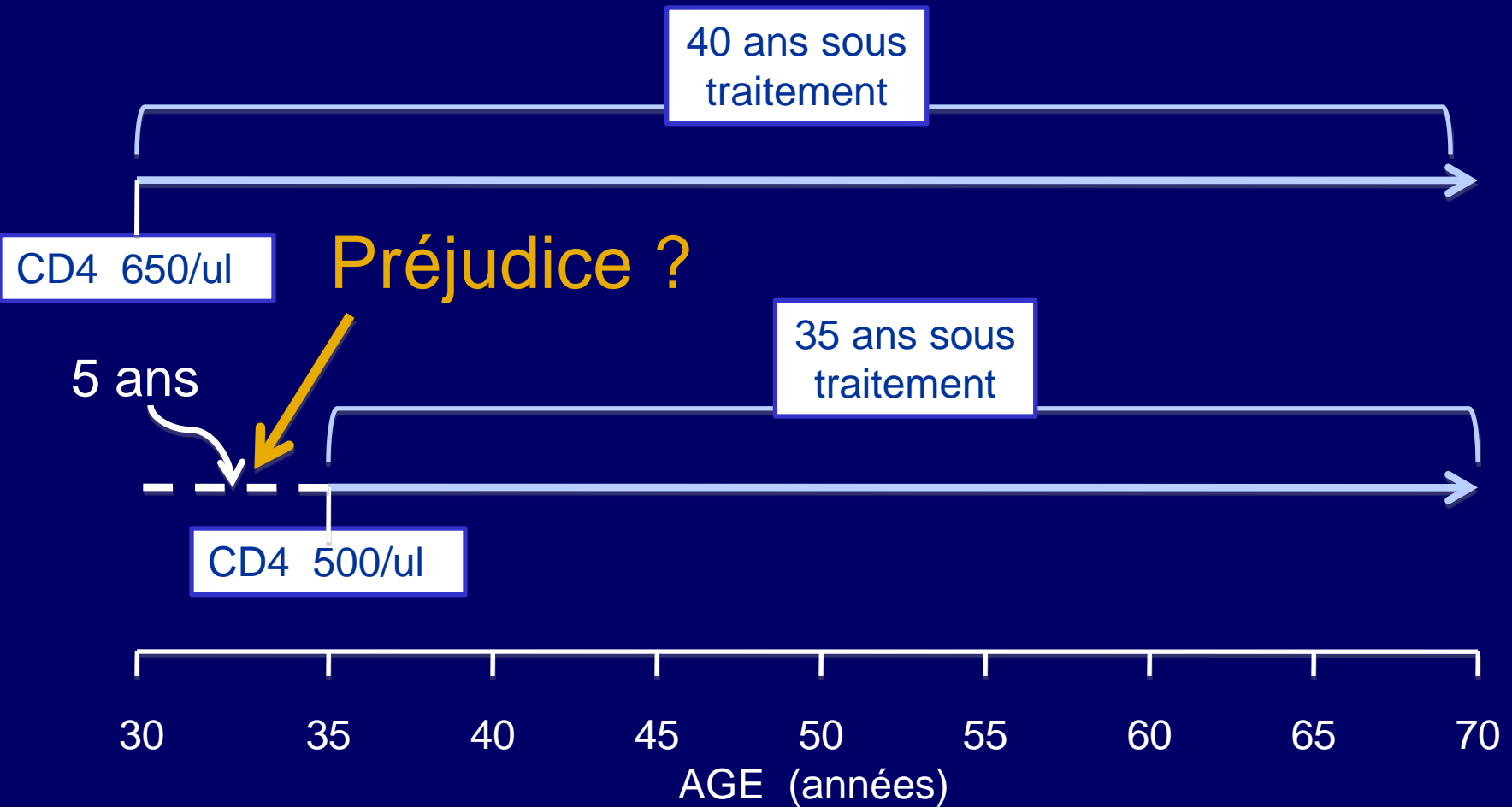


CI; confidence interval. aIRR adjusted incidence rate ratio. *adjusted for HIV transmission category, region of origin, region of presentation, age, baseline date, on cART at baseline, AIDS diagnosis at baseline, CD4 nadir, proportion of followup time with CD4 \leq 200/mm³ and proportion of followup time with viral load < 400 copies/ml. Overall model also adjusts for current viral load (</>400)

McCrone A. for the Opportunistic Infections Working Group on behalf of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCOORD.

CID in press

Traiter tôt



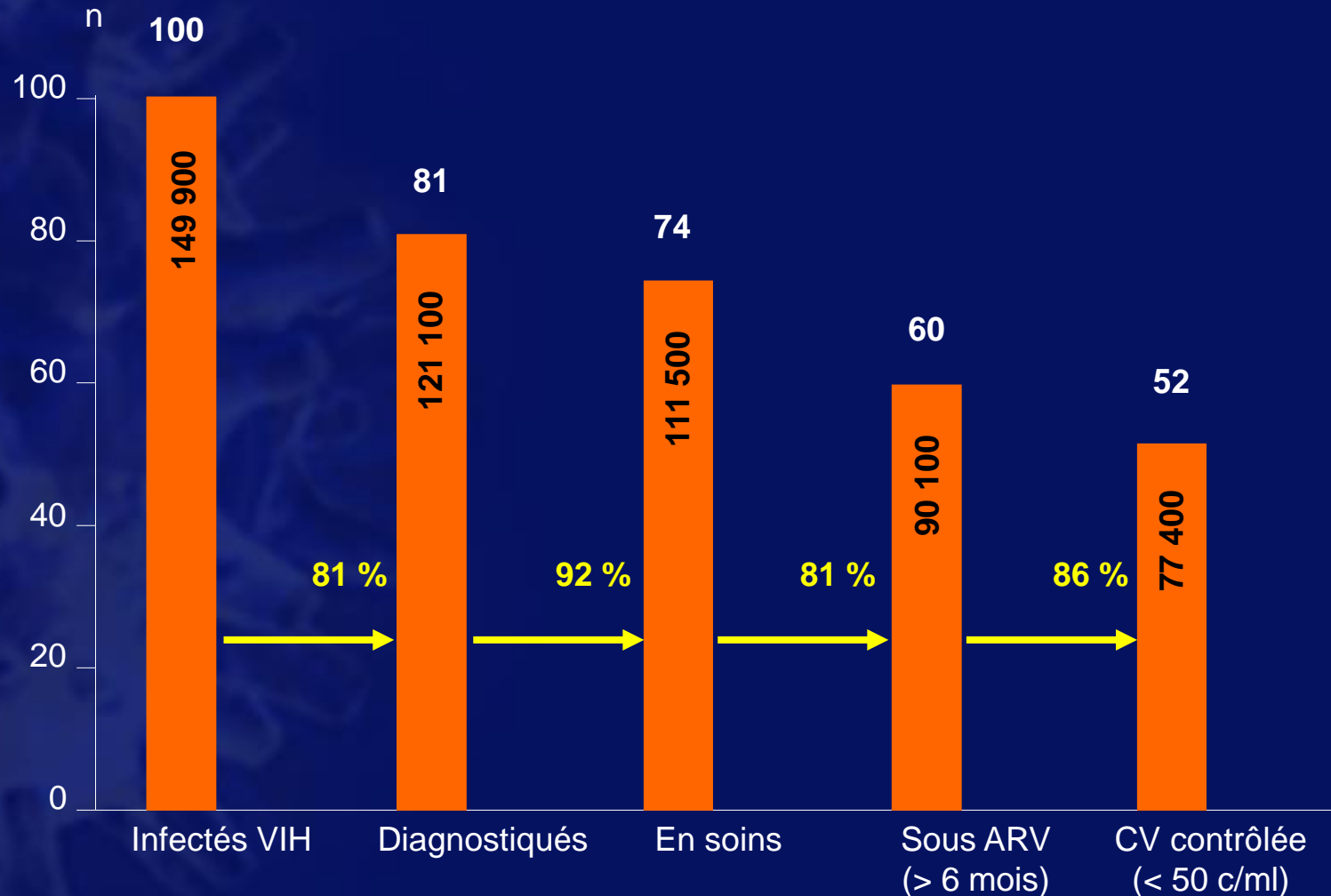
Destruction tissu lymphoïde

Inflammation

➤ Événements CV, cancer

Accélération vieillissement, déclin cognitif

Cascade de la prise en charge en France en 2010



Traitement de la primo-infection VIH : « NON » !

- Le traitement de la primo-infection VIH est celui de l'infection chronique
 - Mêmes modalités : 3 ARVs (4-5 non supérieur ?)
 - Même Durée : A vie
 - Même Bénéfices si début précoce (CD4 >> 500)
 - Absence de progression clinique
 - Maintien taux normal CD4
 - Baisse réservoirs
 - Probabilité faible (absente ?) maladie résiduelle (inflammation/activation immune)
- Le traitement très précoce de la primo-infection
 - Est exceptionnellement réalisable
 - Peut il guérir ?
 - Ne protège pas mieux de la transmission secondaire
 - Pose le problème du contexte: annonce, psychologique...

Questions pour le futur

- Le traitement ARV précoce peut-il prévenir l'établissement du réservoir et l'établissement de l'infection latente dans les cellules mémoires à très longue demi-vie ?
 - Combien précoce est-il précoce ? (Fiebig I)
- Y a-t-il des patients traités en primo-infection « guéris » ?
 - Critère guérison : ARN insuffisant
 - Délai suivi pour l'affirmer (cf EC)
 - Comment identifier ces sujets ?
 - Peut-on arrêter le traitement ? Suivi post-traitement

En conclusion : Primo-infection VIH

- Faut-il traiter ?
 - Pas plus ni moins que tout patient VIH diagnostiqué
 - Si PI ultra-précoce, il pourrait y avoir un bénéfice supplémentaire – « guérison » fonctionnelle sans ARV - qui reste à prouver sur le long terme
 - Persistance réservoir faible
 - Persistance réponse immune
 - Quelle morbidité long terme ? (Activation immune/inflammation)
- Avec quel traitement ?
 - Tri ou plus (OPTIMAL !)
- Pour combien de temps ?
 - Pour l'instant à vie (cf infection chronique)
 - Au moins le temps de réduire au dessous d'un certain niveau le réservoir cellulaire (ADN cellulaire total ? Intégré ?), quid réservoir tissulaire (Gut ? Ganglions ?)
 - Visconti ≥ 3 ans

Nouvelle cohorte ANRS CO21 CODEX

En cours de recrutement :

Patients traités > 12 mois avec CV contrôlée (< 400 copies/ml) pour \geq 12 mois après interruption de traitement.

Treatment initiés durant Primo-infection OU infection chronique
MAIS avec CV pré-thérapeutique > 2000 c/ml

Rappel : une interruption thérapeutique hors protocole n'est pas recommandée !!!



**ANRS Satellite Symposium, Tuesday July 2, 18:30:
What can we learn from post-treatment controllers ?**