



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine § Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Résultats de l'Essai OPTIPRIM- ANRS 147

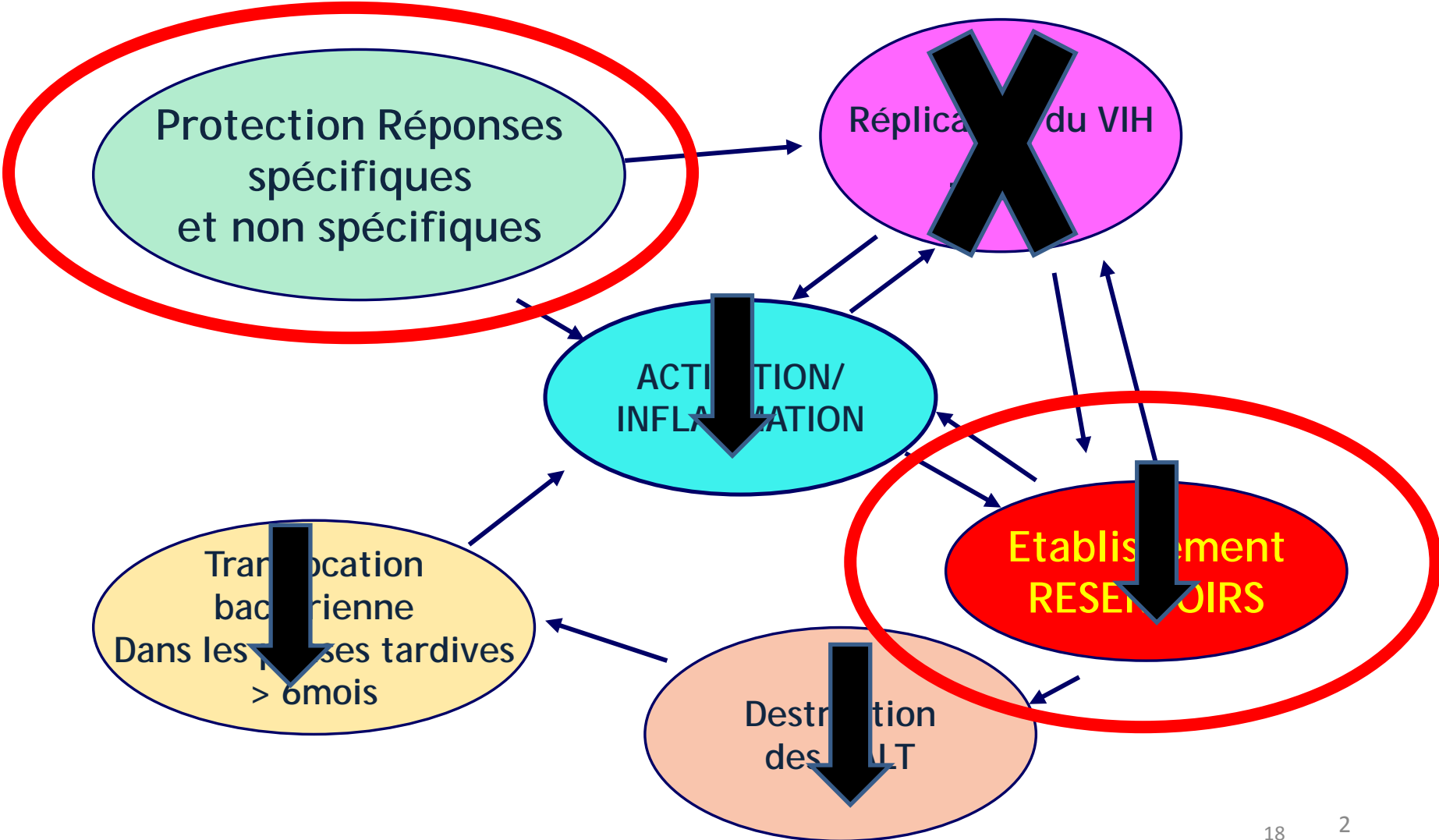
Antoine Chéret
M.D. PhD.

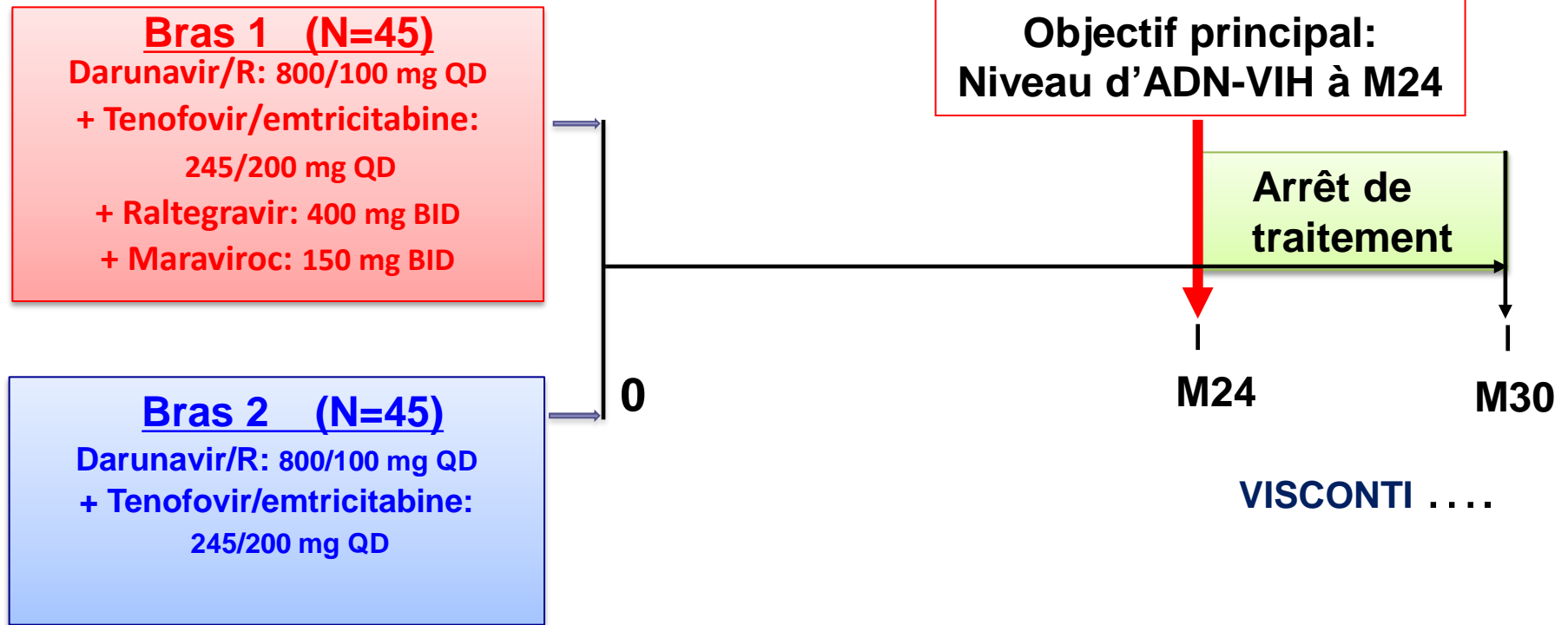
EA 7327 Université Paris Descartes
Laboratoire de Virologie, CHU Necker
Service de Médecine Interne
CHU Bicêtre APHP
Service de Maladies Infectieuses
CH DRON Tourcoing



Rationnel de l'essai OPTIPRIM ANRS 147

Un traitement en primo-infection VIH



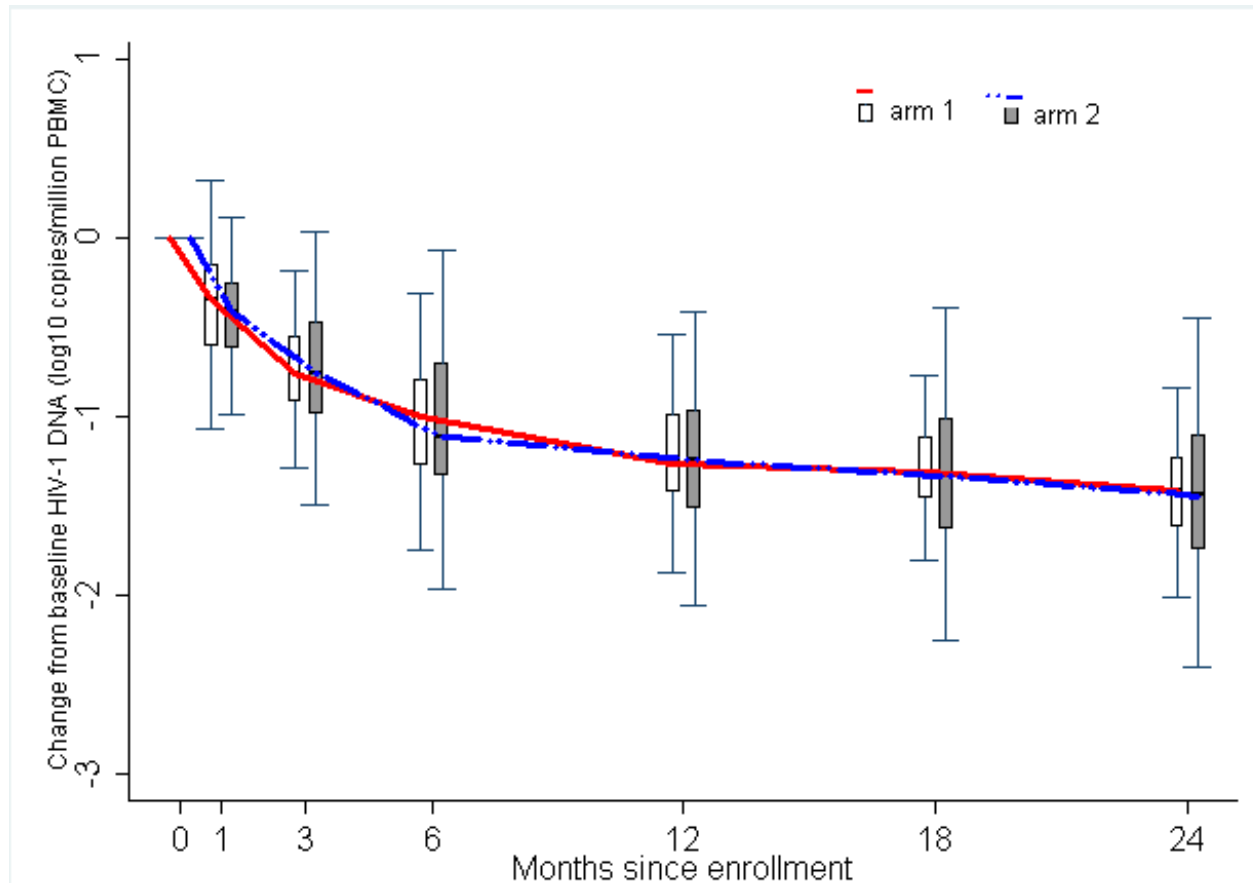


Objectifs secondaires:

- **Virologiques:** HIV-DNA et HIV-RNA cinétiques
- **Immunologiques:** CD4 and CD4/CD8 evolution
- **Tolerance :** 5 versus 3 ARV
- **Nombreuses études physiopathologiques**

Demographic and baseline characteristics	Arm 1 (n=45) Pentathery	Arm 2 (n=45) Triple drug- HAART	Total (n=90)
DEMOGRAPHICS			
Men, n (%)	43 (95.6 %)	40 (88.9 %)	83 (92.2 %)
MSM, n (%)	33 (73.3 %)	35 (77.8 %)	68 (75.6 %)
Median age, years (IQR)	36 (30 – 47)	35 (26 – 43)	35 (28 – 44)
Country of birth, n (%)			
France/Europe	37 (82.2 %)	34 (75.6 %)	71 (78.9 %)
Sub saharan Africa	4 (8.9 %)	2 (4.4 %)	6 (6.7 %)
Others	4 (8.9 %)	9 (20 %)	13 (14.4 %)
BASELINE CHARACTERISTICS			
Symptomatic primary infection, n (%)	43 (95.6%)	44 (97.8 %)	87 (96.7 %)
Acute primary infection, n (%)	17 (37.8%)	21 (46.7 %)	38 (42.2 %)
Median time between PHI and enrolment (days) (IQR)	20 (14 – 28)	20.5 (12 – 28.5)	20 (13 – 28)
Median time between estimated date of infection and enrolment (days) (IQR)	35 (30 – 42)	36 (31 – 44)	35.5 (30 – 43)
Median CD4 count, cells per mm ³ (IQR)	481 (356 – 653)	471 (388 – 604)	472 (368 – 640)
Median CD8 count, cells per mm ³ (IQR)	1227 (697 – 1797)	1108 (793 – 1550)	1135.5 (750 – 1772)
Median CD4/CD8 ratio	0.39 (0.26 – 0.72)	0.45 (0.28 – 0.68)	0.42 (0.26 – 0.72)
Median HIV-1 RNA (log ₁₀ copies per mL) (IQR)	5.53 (4.99 – 6.04)	5.20 (4.81 – 5.80)	5.40 (4.90–5.88)
Median HIV-1 DNA (log ₁₀ copies per 10 ⁶ PBMC) (IQR)	3.66 (3.41 – 4.06)	3.52 (3.26 – 3.94)	3.60 (3.35–4.02)
HIV-1 subtype, n (%)			
B	31 (68.9 %)	27 (60 %)	58 (64.4 %)
non B	14 (31.1 %)	18 (40 %)	32 (35.6 %)
HIV-1 tropism, n(%)			
CCR5	43 (95.5 %)	38 (84.4 %)	81 (90 %)
CXCR4	2 (4.4 %)	7 (15.5 %)	9 (10%)
Genotypic resistance to the drug regimen	0	1 (Raltegravir)	1 (Raltegravir)
Acute HIV infection was defined by less than one band to the HIV western-blot			
One HIV-DNA level was missing due to a non amplifiable HIV-1 N subtype			

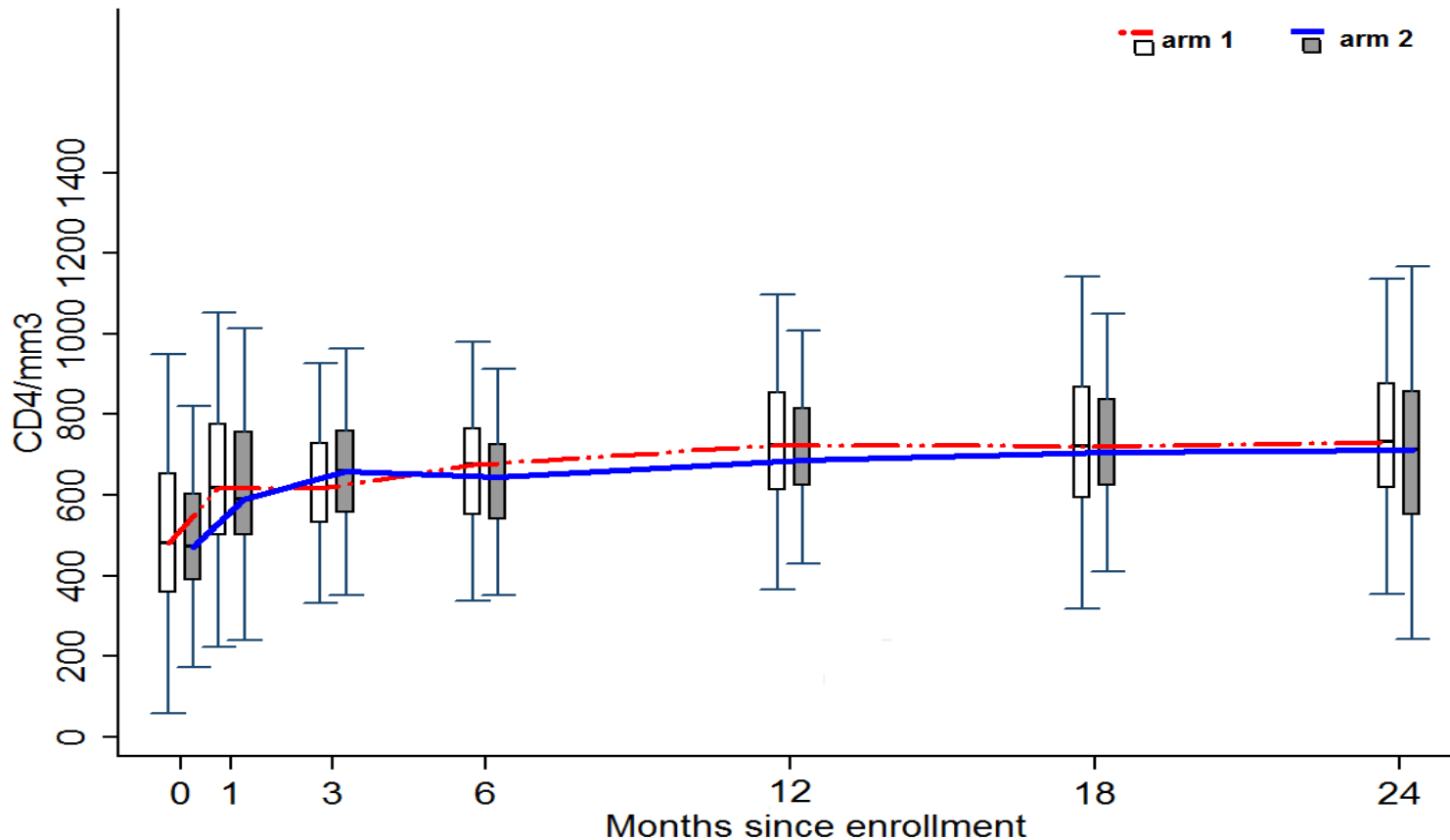
Delta ADN-VIH (\log_{10}) copies/million PBMC de J0 à M24 en ITT : OPTIPRIM ANRS147



Cinétique de décroissance de l'ADN-VIH strictement identique dans les deux bras

- OPTIPRIM M12: Arm1 **-1.26** Arm2 **-1.24** et **25% des patients < 2 log₁₀ copies/million PBMC** .
- ANRS PRIMO Cohort: N=325 patients M12: **-0,81 [-1.14;-0.51]** (data from the Primo cohort)
- Quest trial, N=56 patients M12: **-1.1 [-1.6;-0.8]** (B.Hoen, CID 2007)
- Patient chroniques: **0.7 à 5ans** (JP. Viard et al, AIDS 2004)

Restoration T CD4



Gain médian TCD4 M24: - Arm1: **223** [95-453]

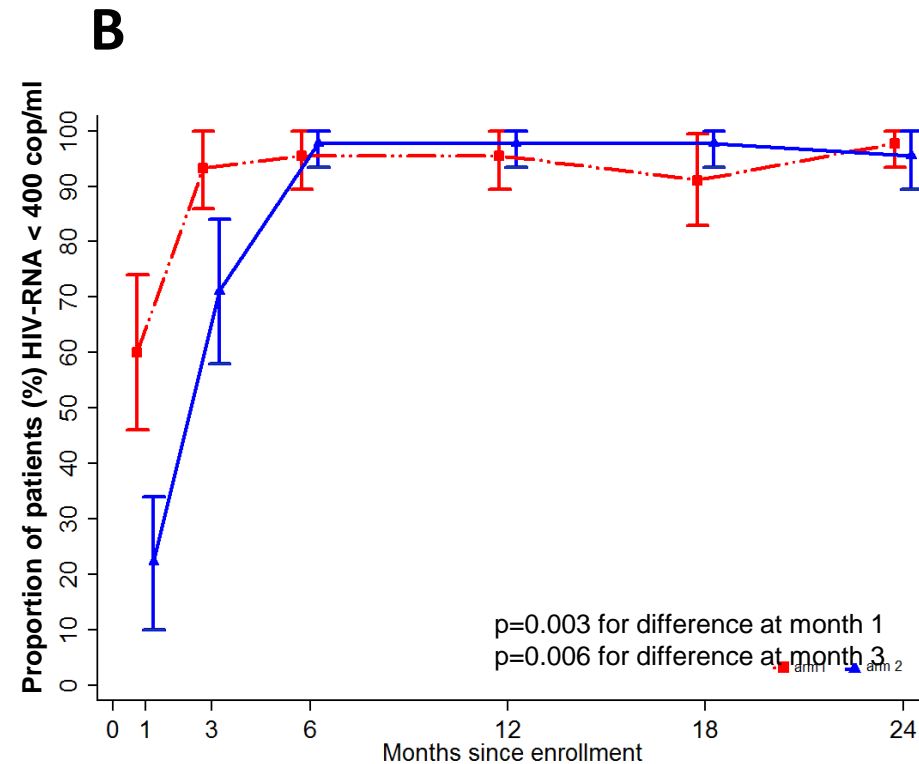
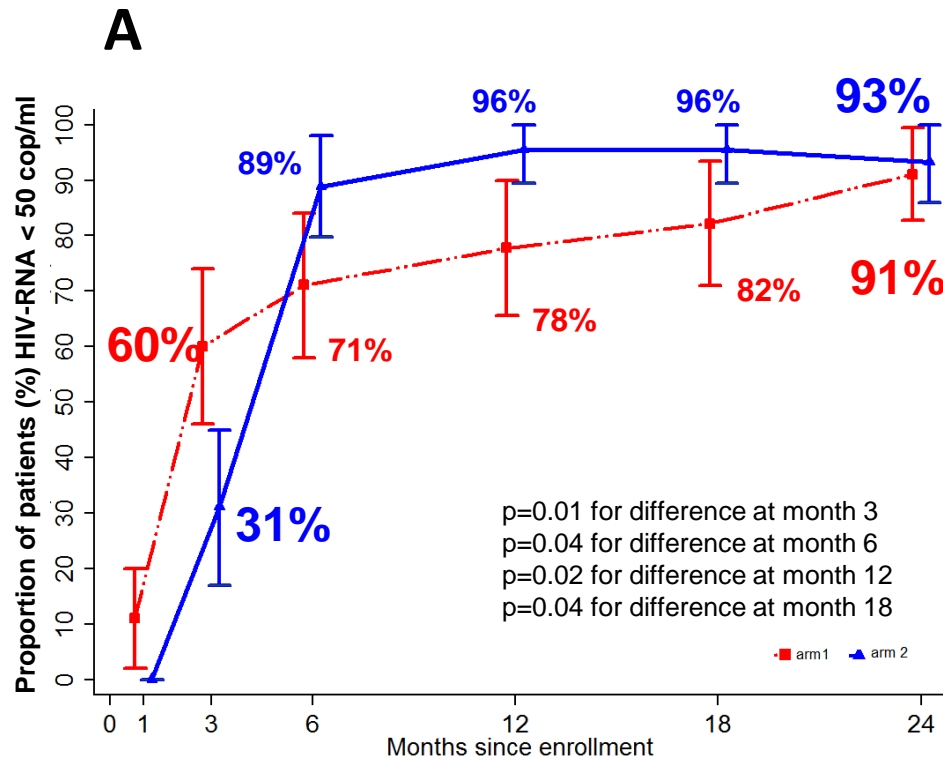
- Arm2: **211** [96-359]

Mediane TCD4/CD8 at M24: - Arm1: **1.06** [0.82-1.38]

- Arm2: **1.24** [1.03-1.45]

Proportion de patients avec ARN-VIH (ITT)

A : ARN-VIH < 50 copies/mL , B : ARN-VIH < 400 copies/mL

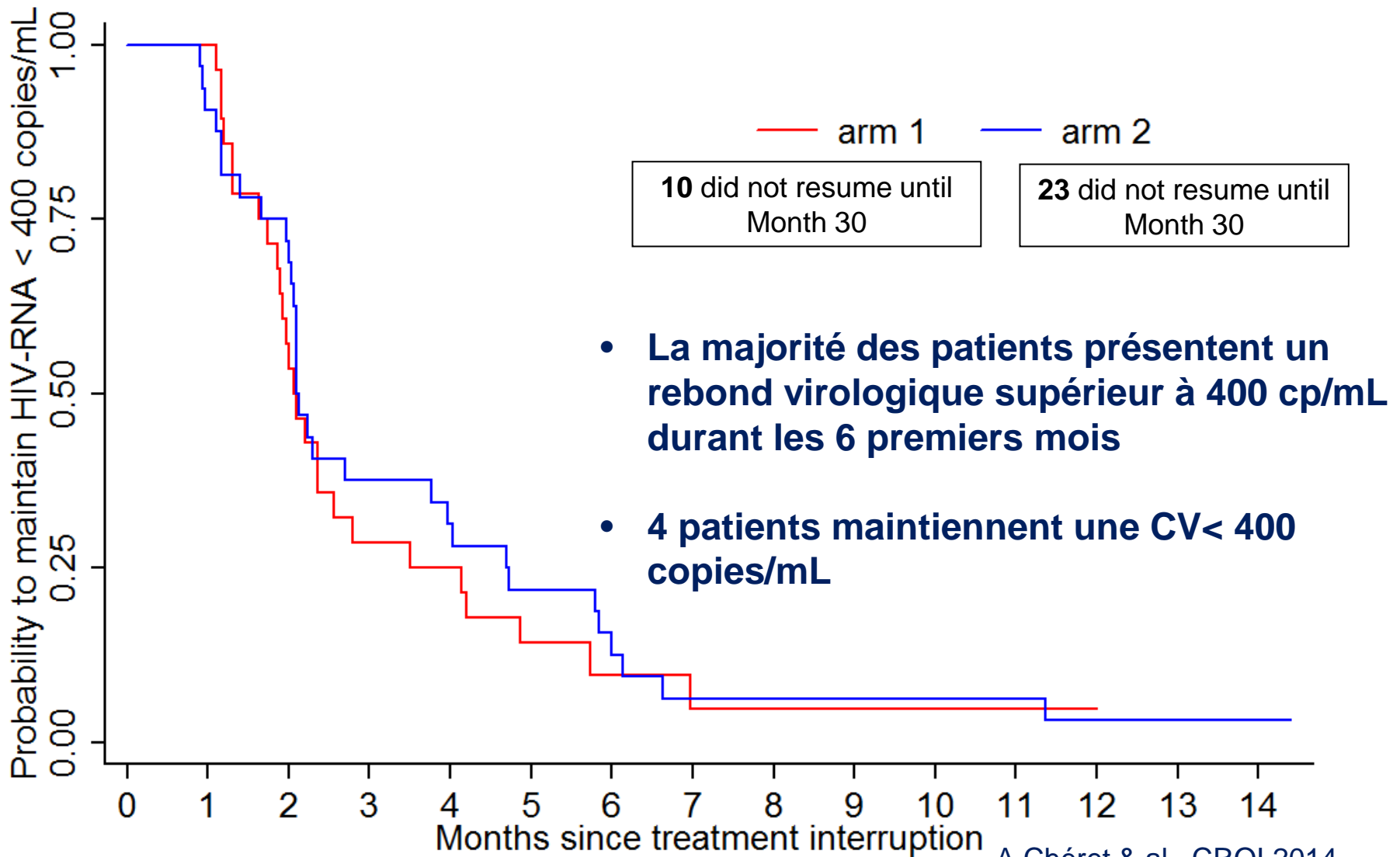


- Efficacité virologique des deux bras de traitement à M24
- Faible niveau de réplication virale persistante dans le bras pentathérapie

Observance: légère tendance à prise moins régulière dans le bras pentathérapie.
 (Mais pas de lien observance-CV.) Excellente tolérance

A.Chéret & al, CROI 2014

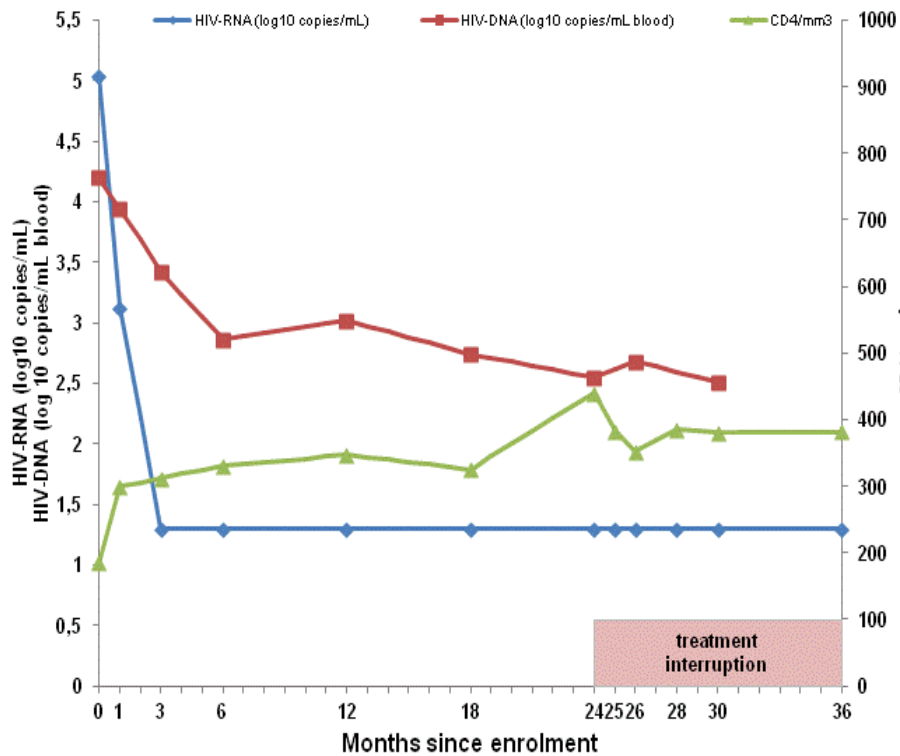
Probabilité de maintenir ARN-VIH <400 copies/ml après interruption de traitement



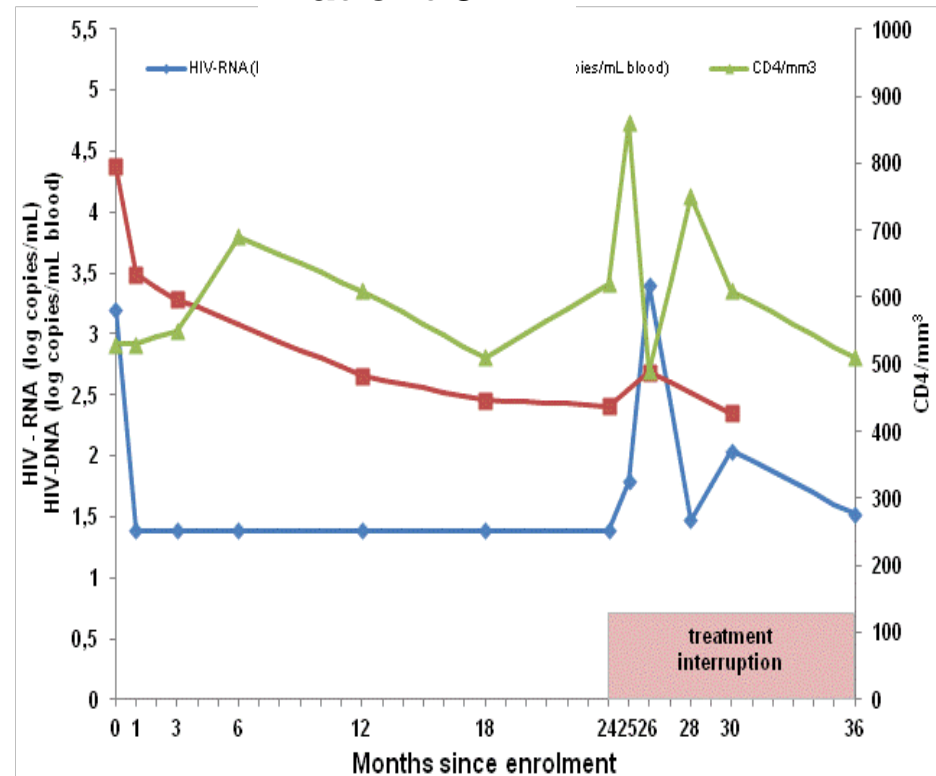
A.Chéret & al, CROI 2014

Essai OPTIPRIM : 2 cas de contrôle après arrêt des traitements ARN-VIH < 400 copies/mL

Patient 4



Patient 8



•Preuve du concept de PTC dans un essai randomisé

Conclusion: Princeps

- **Pas de bénéfice additionnel à M24 de la pentathérapie choisie**
Markowitz et al, JAIDS 2014
- **Fort impact sur le réservoir d'un traitement initié précocement en primo-infection utilisant une trithérapie par Darunavir/r + tenofovir/emtricitabine avec:**

1ere question : Effet majeur? Car Primo-infection VIH

2eme question : Est-ce que l'effet est maximum?? Pas d'impact sur les cellules infectées déjà quiescentes

3 eme question : Pourquoi pas d'effet additionnel de la pentathérapie?
Problème de cette association de pentathérapie???

- Bénéfice à M3 sur ARN-VIH du bras pentathérapie.

Effet du raltégravir probable? Markowitz JAIDS 2007

- Maintient d'un niveau de Réplication virale faible de M3 à M18.

Effet du Maraviroc ? Limitant la baisse du réservoir?

Hunt, Blood 2013, Puertas AIDS 2013, Klatt NR, Chomont N, Douek DC, Deeks SG. Immunol Rev. 2013

- **Preuve du concept de PTC dans un essai randomisé**

Etablissement du réservoir

Moelle osseuse
Thymus

Stimulation antigénique

Capacité proliférative

Naïves TCM TMT TEM effectrices

Durée de vie

Durée de vie	10 ANS	6-12 mois	3-6 mois	0,6–3 mois	8-15 jours
CXCR4	+	+	+	+	+
CCR5	+ faible	+	++	++	+++
Fréquence en périphérie	40-50 %	20-30 %	10-20 %	5-10 %	

D'après Victor Appay et al 2008

Chun et al., Nature 1997; Finzi et al., Science 1997; Brooks et al., Nat Med 2001, Chomont et al., Nat Med 2009; Dai et al., J Virol 2009; Carter et al., Nat Med 2010; Wightman et al., J Infect Dis 2010.

Étude des caractéristiques du réservoir et du virus dans les phases précoces de la primo-infection VIH et après 24 mois de traitement

- **Objectifs:**

Etude 1 et 4, INSERM U453, Pr Brigitte Autran, Charline Bacchus

Décrire le réservoir et son impact sur l'homéostasie lymphocytaire T CD4 à J0 et les conséquences de la précocité du traitement en PHI

- **Populations:**

- **OPTIPRIM** : 12 patients de l'essai à J0
dont 11 patients de l'essai à M24

- **Groupe 2**: 10 patients traités en PHI 6 ans en médiane

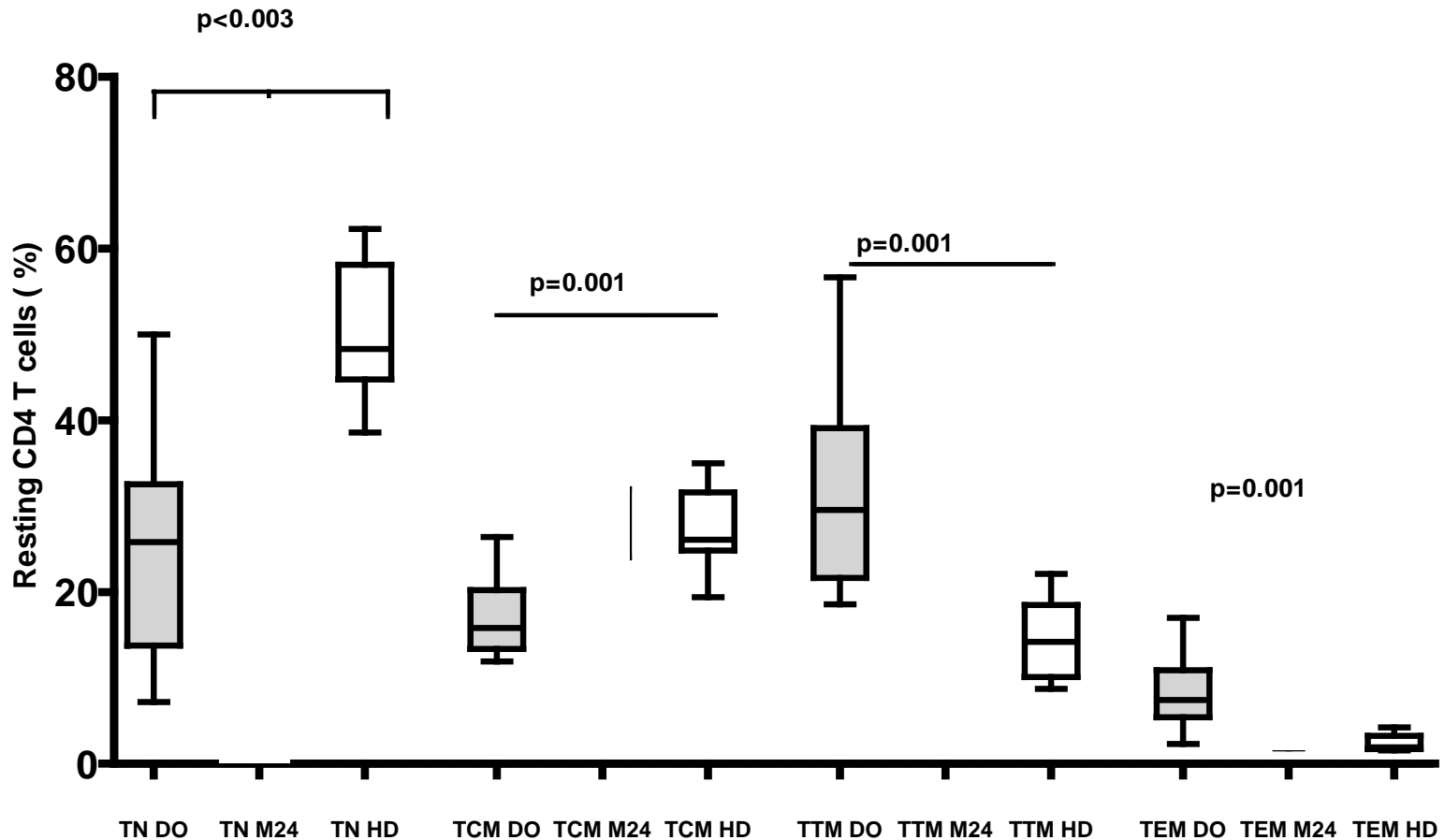
- **Groupe PTC**: 11 patients Post-Treatment Controllers (PTC)
traités en PHI 2 ans et 7 mois en médiane

Caractéristiques des patients de la sous-étude

Patients	Sex Age (years)	Symptomatic Primary HIV-1 Infection	Estimated days from contamination	Number of anti-HIV-1 antibodies (Western Blot)	CD4		HIV-RNA (Log cp /ml)	HIV-DNA (Log cp /10 ⁶ PBMC)	HIV-DNA (Log cp / mL)	Viral Subtype Tropism	HLA	
					Count (/mm ³)	CD4/ CD8 Ratio					B(1)	B(2)
1	M32	Yes	30	0	163 0.27		>7	4.50	4.60	B R5	35	51
2	M24	No	32	3	381 0.20		6.51	3.96	4.55	CRF02 R5	39	44
3	M23	Yes	55	3	332 0.18		5.42	4.04	4.55	B R5	08	50
4	M20	Yes	36	3	185 0.42		5.04	3.93	4.20	B R5	35	47
5	W56	Yes	27	3	370 0.16		5.20	3.17	3.59	C R5	35	48
6	M28	Yes	37	3	370 0.14		5.66	3.72	4.22	B R5	18	50
7	M32	Yes	26	3	708 0.14		5.88	3.45	4.32	B R5	13	60
8	M39	Yes	31	3	530 1.04		3.20	3.46	4.37	B R5	08	44
9	M47	Yes	38	3	368 0.23		5.70	3.55	4.07	B R5	37	51
10	M62	Yes	44	4	473 1.13		5.32	4.34	4.66	A R5	44	ND
11	M49	Yes	42	2	443 0.64		4.81	4.00	4.29	B	35	51
Median [IQR25-75]	83% M 32 [24-49]	92%	36 [30-41]	3	376 [341-516]		5.4 [5.0-5.8]	3.90 [3.48-4.30]	4.32 [4.20-4.55]	B(75%)		

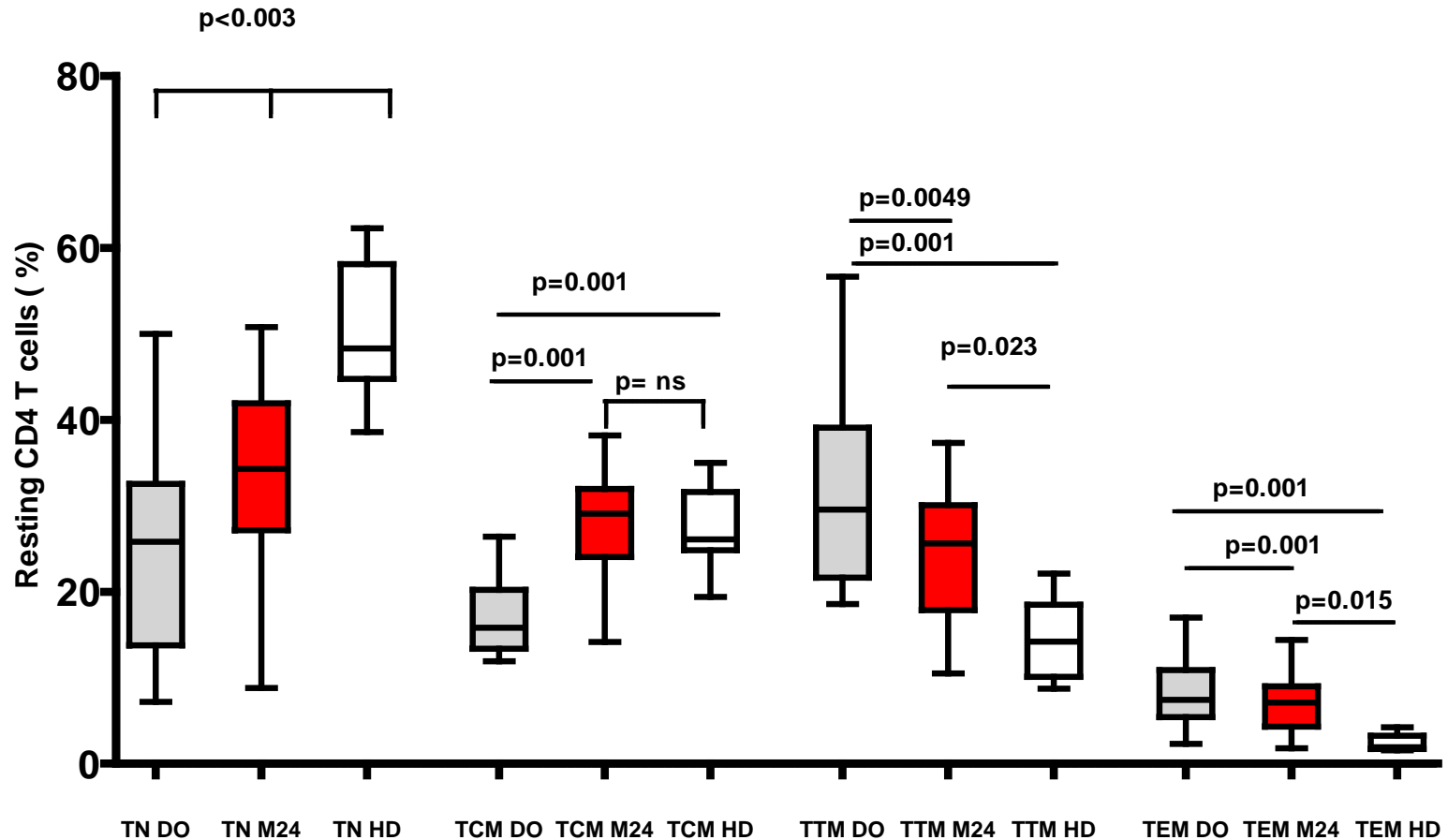
Patients randomisés, recrutés précocement: 36 jours
 Symptomatiques: 92 %
 Représentatifs des patients de l'essai OPTIPRIM

Homéostasie lymphocytaire à J0



Homéostasie lymphocytaire perturbée avec perte des cellules les moins différenciées au profit des cellules les plus différenciées.

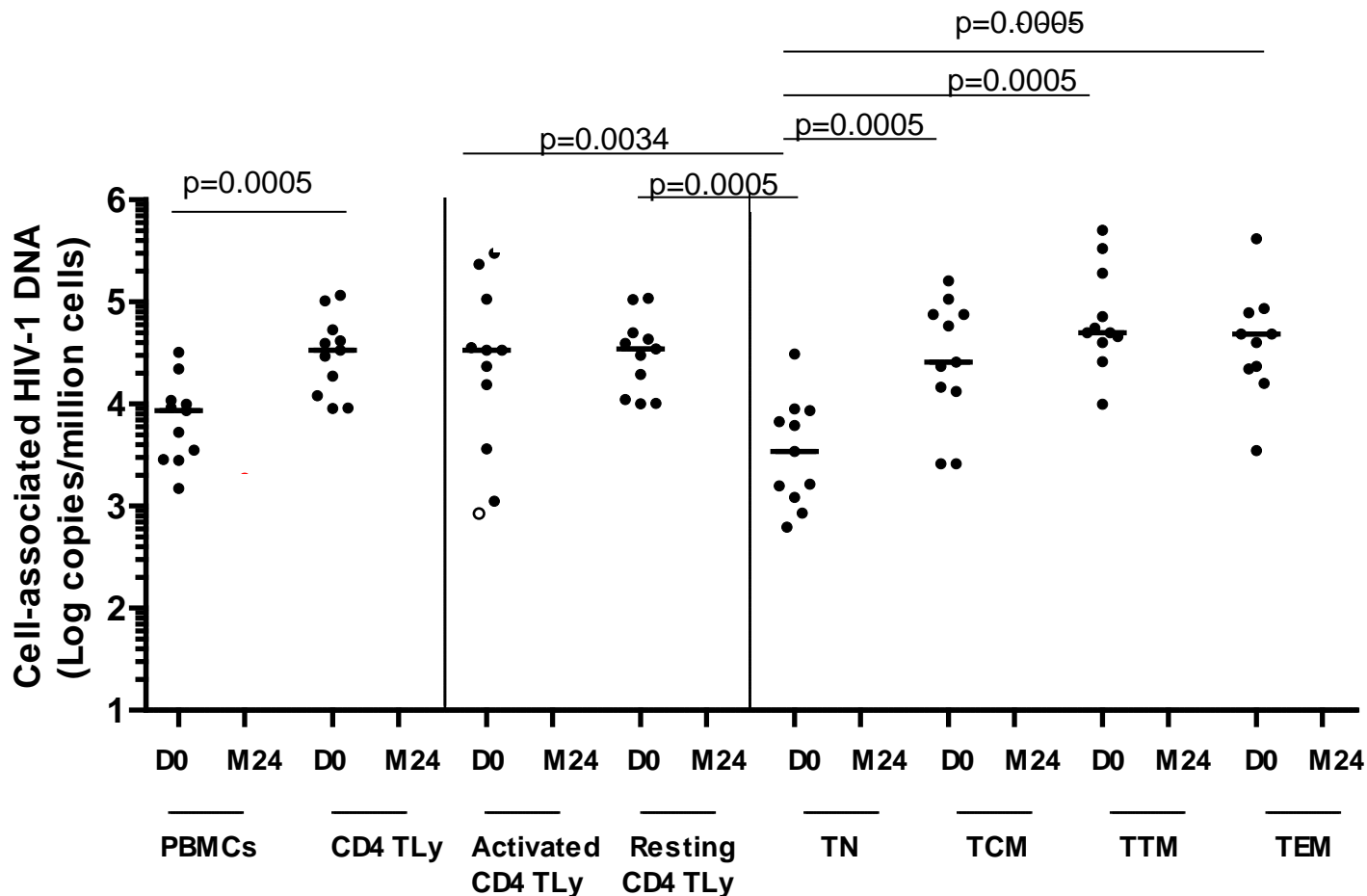
Homéostasie lymphocytaire après 24 mois de traitement



Tendance à la normalisation de l'homéostasie lymphocytaire après 24 mois d'un traitement précoce

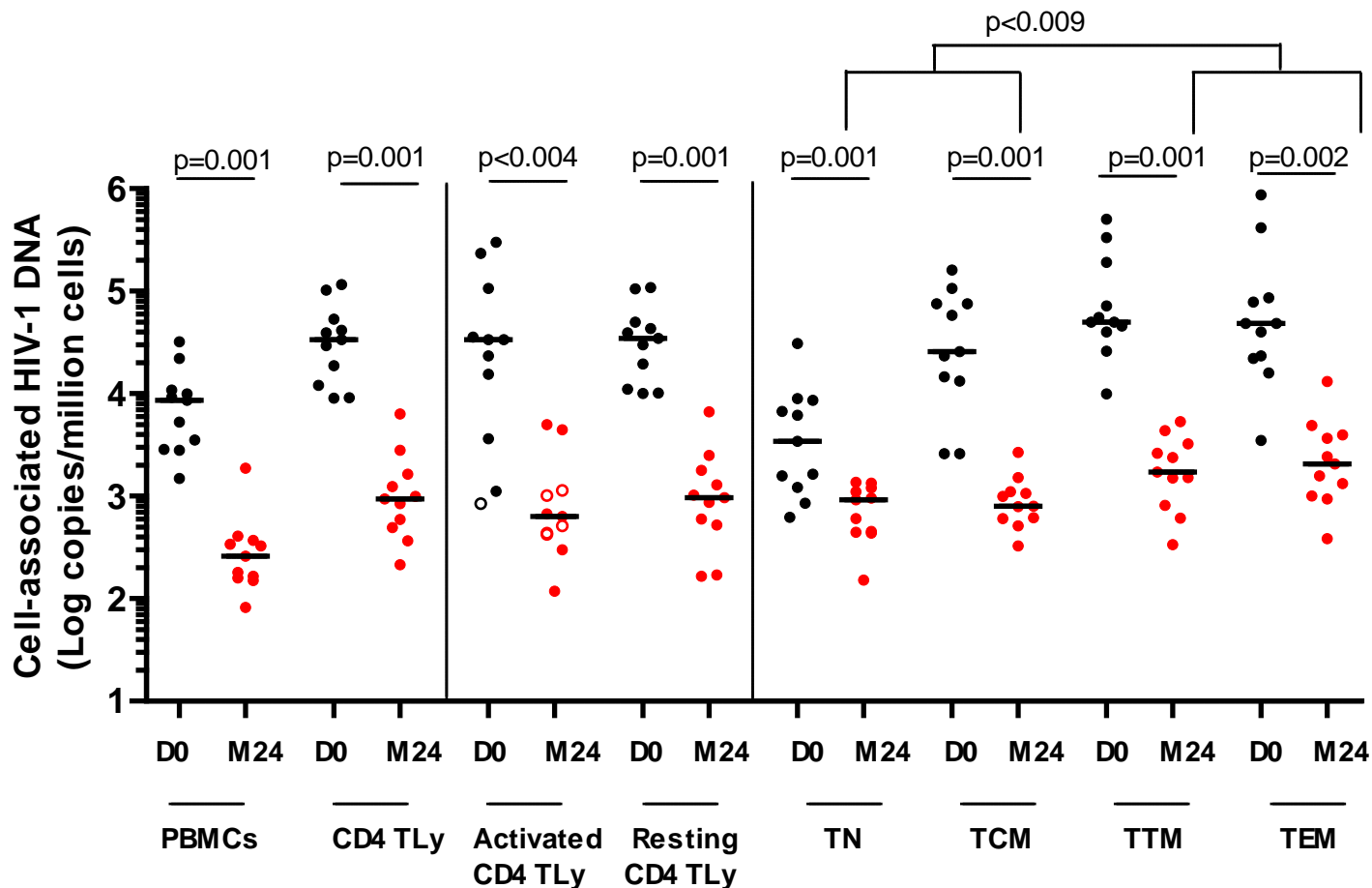
Chéret A. Bacchus C. *et al* CROI 2014, PlosPath 2014 soumis

Fréquence d'infection dans les PBMC, les CD4 et les sous populations lymphocytaires à J0: OPTIPRIM ANRS147



Fréquence d'infection à J0 élevée équivalente dans les T CD4 quiescents et activés (mort cellulaire) et dans toutes les sous-populations lymphocytaires avec infection moindre des T naïves par un virus restreint par le CCR5: infection dans le thymus, faible niveau d'expression CCR5 .

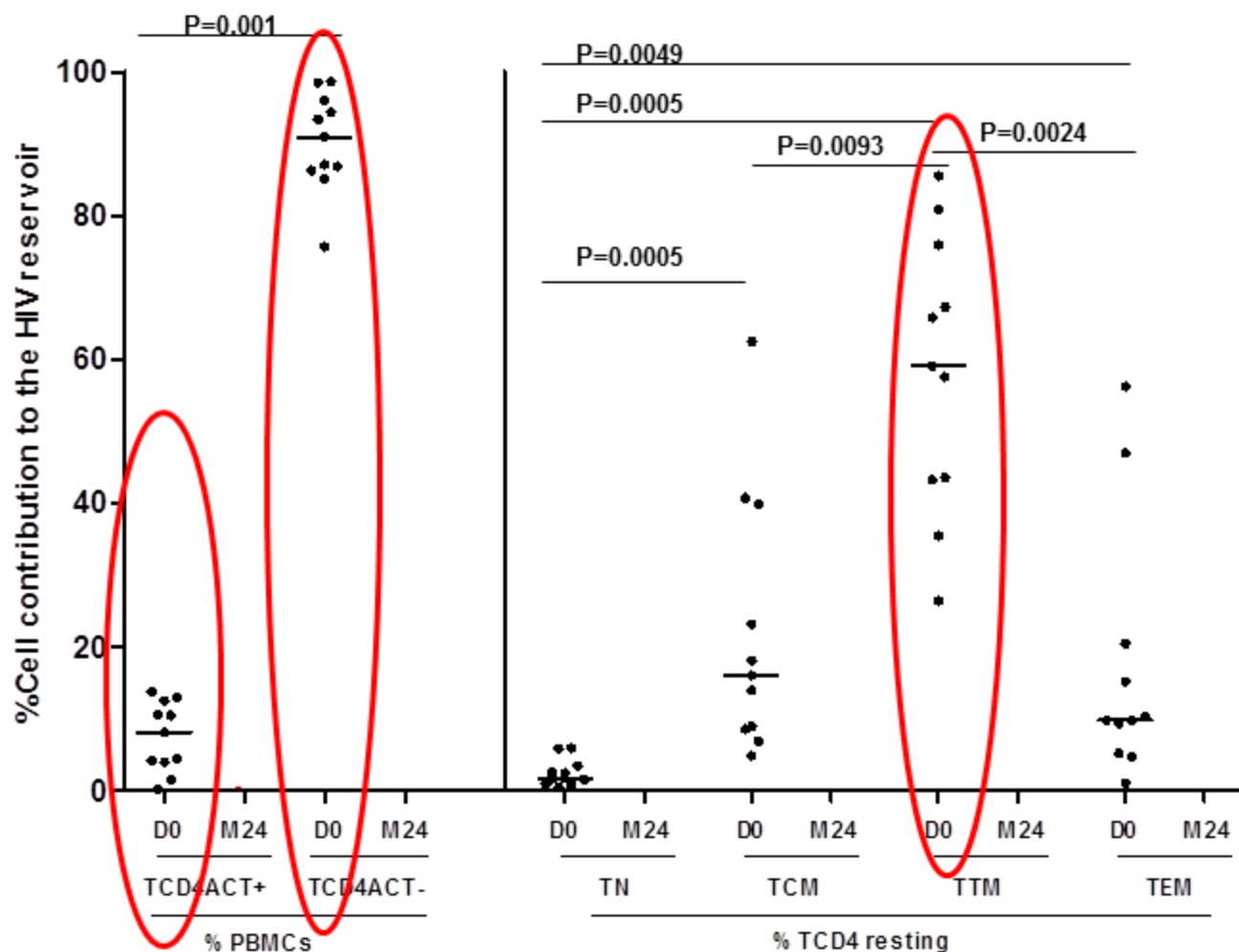
Fréquence d'infection dans les PBMC, les CD4 et les sous populations lymphocytaires à J0 et M24:OPTIPRIM ANRS147



Diminution de la fréquence d'infection des sous-populations après 2 ans de traitement initié précocement en primo-infection et protection de toutes les sous-populations lymphocytaires

Chéret A. Bacchus C. & al/ article 4

Contribution au réservoir des sous populations lymphocytaires et des T CD4 circulants: OPTIPRIM ANRS147



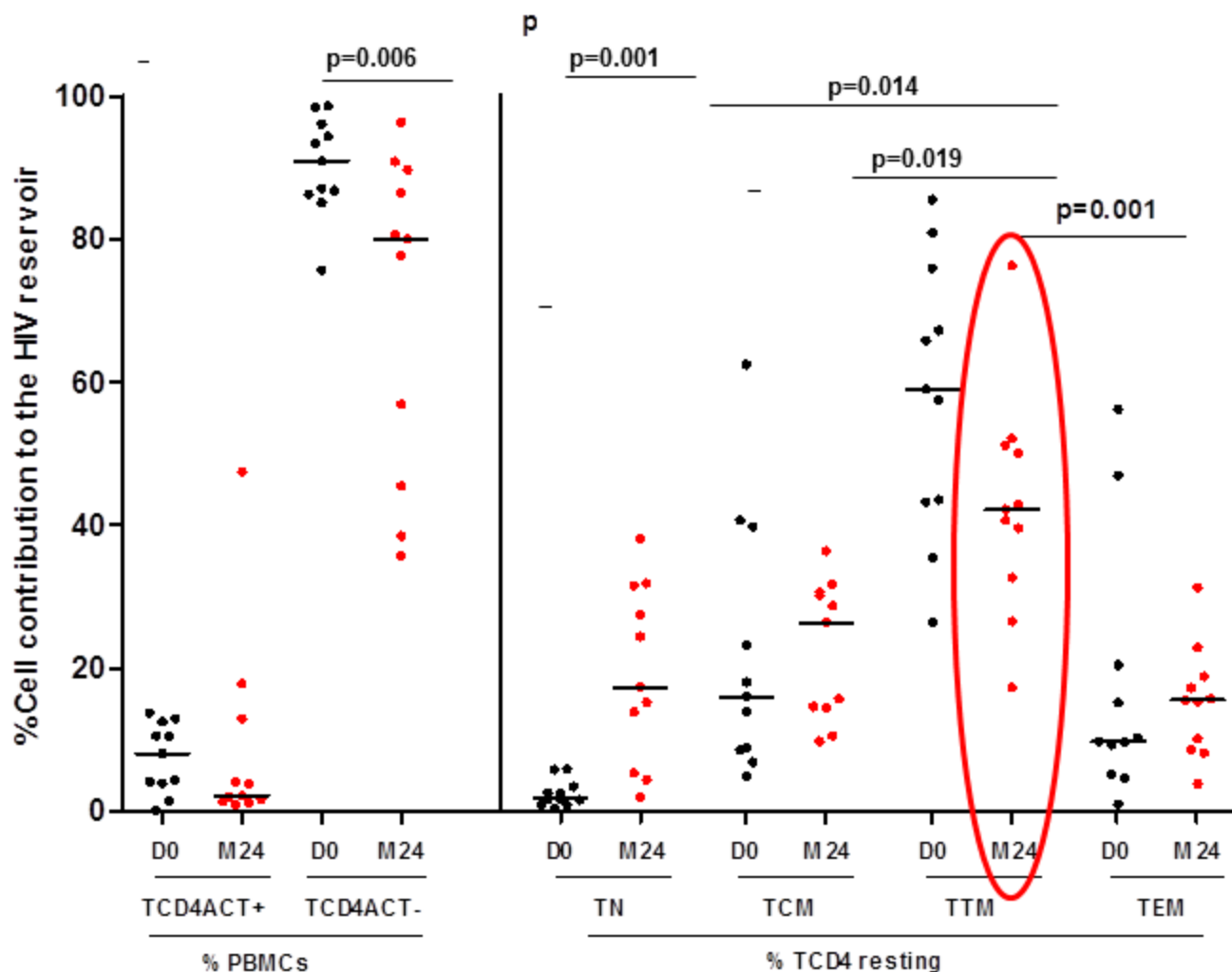
Contribution qui prend en compte:

- La fréquence d'infection
- Le nombre total de cellules

Contribution majeure des lymphocytes T quiescents et des TTM à J0

Chéret A. Bacchus C. & a/ CROI 2014

Contribution au réservoir des sous populations lymphocytaires et des T CD4 circulants: OPTIPRIM ANRS147

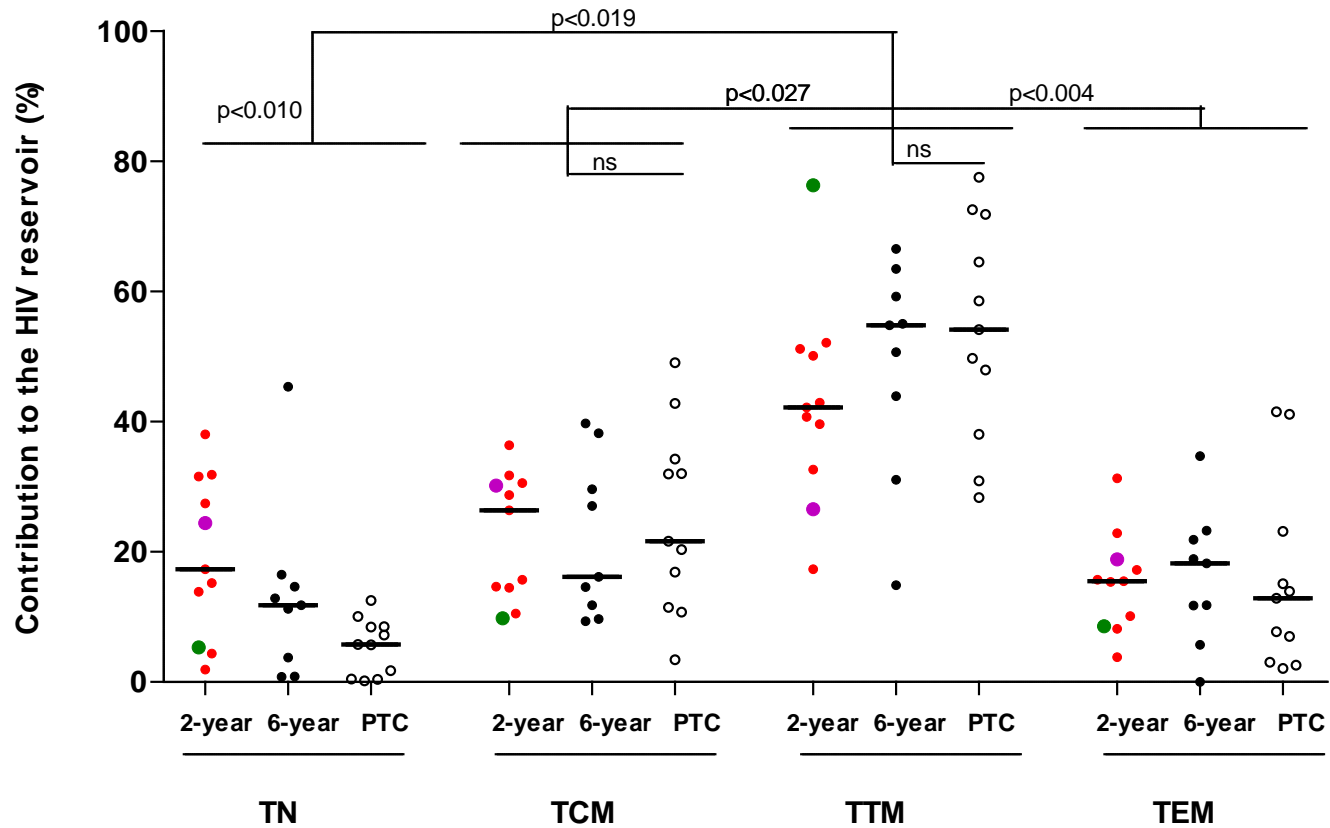


- Contribution figée par le traitement avec contribution importante des TTM

Chéret A. Bacchus C. & al CROI 2014

- Protection des TN et TCM
- Le risque de progression de la maladie est lié au nombre de TCM (CD4 et CD8) au moment du diagnostic dans les modèles simiens Picker et al J E M , Okoye A. et al J E M 2007

Comparaison du réservoir des PTC à celui atteint après 2 et 6 ans d'un traitement précoce

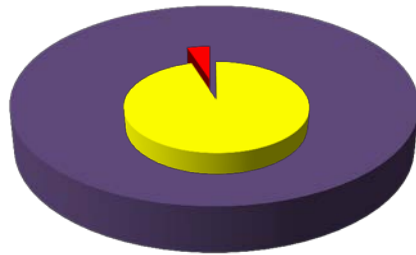


- 6 ans de traitement précoce permettent d'atteindre la taille et la distribution du réservoir caractéristiques des PTC
- A. Chéret & al, *CROI* 2014

Au total

J0 avant traitement

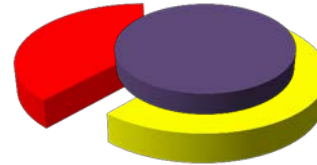
TN



TCM



TTM

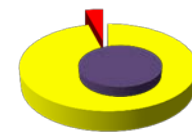
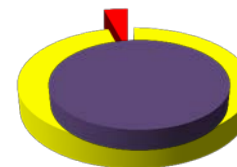
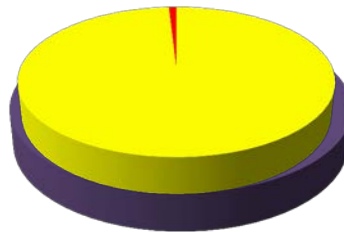
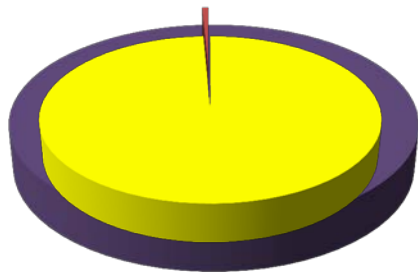


TEM



Reconstitution immunitaire sous traitement

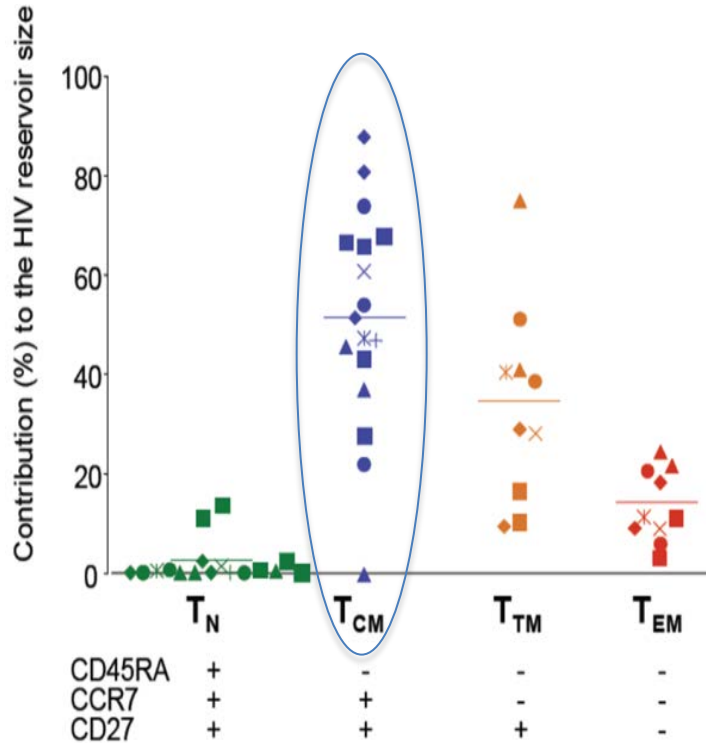
Traitement précoce et prolongé
Virus inducible et infectieux



- % de Cellules T CD4 quiescentes infectées
- % Total de cellules T CD4 quiescentes
- % de cellules chez un sujet non infecté par le HIV

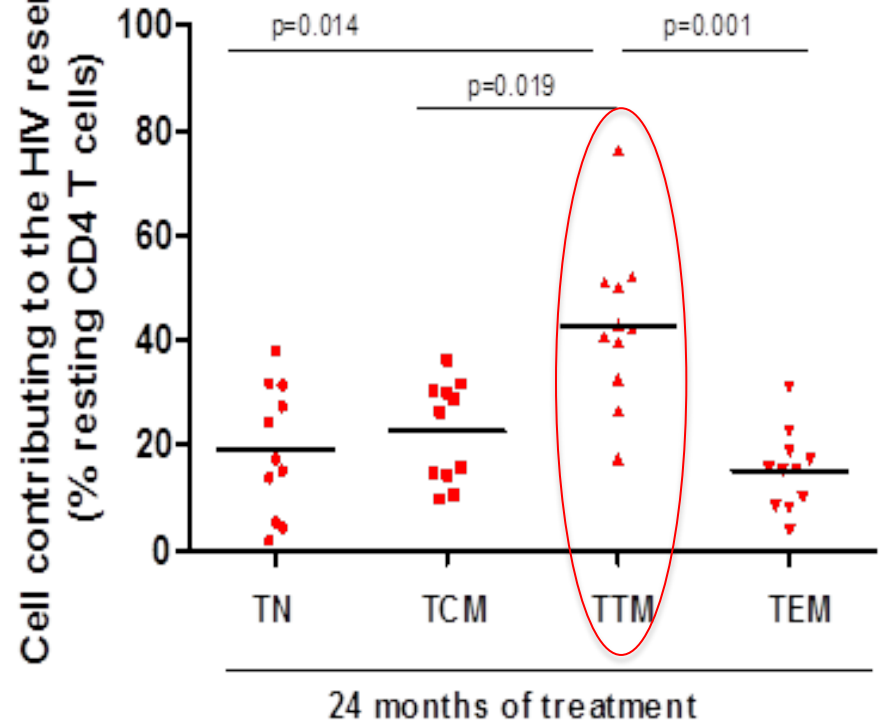
Le réservoir en primo-infection est plastique et peut-être protégé par le traitement

cART patients chroniques



Chomont et al, Nat. Med 2009

2 ans cART en primo-infection: OPTIPRIM



- **Elite contrôleurs – patients VISCONTI** Protection des TCM Saez-Cirion *et al* 20113; LTNP HLA-B*27/57 Descours *et al* CID 2012

Conclusion générale

- **Nos résultats apportent des éléments physiopathologiques qui viennent renforcer l'intérêt du **traitement de toute primo-infection****
- **Traitement minimum de référence**
Darunavir/ritonavir+ tenofovir/emtricitabine
- **Plus de deux ans**
- **Résultats devraient être pris en compte pour l'élaboration de futurs essais thérapeutiques anti-latence, car les patients traités en primo-infection VIH sont peut être les meilleurs candidats**

Remerciements



Agence autonome de l'Inserm

EA 7327

Pr Christine Rouzioux

Véronique Avettand-Fenoel

Pierre Frange

Jade Ghosn

Jean-Paul Viard

Adeline Mélard

Institut Pasteur:

Asier Saez-Cirion

Gianfranco Pancino

Mickaella Muller-Trutwin

Françoise Barré-Sinoussi

CHR Orléans-La Source

Laurent Hocqueloux

INSERM U1018

Pr Laurence Meyer

Georges Nembot

Theodora d'Harambure

Faroudi Boufassa

Laurent Tran

Asma Essat

INSERM UMR-S945

Pr Brigitte Autran

Charline Bacchus

Assia Samri

Benjamin Descours

Plate-forme de Cytométrie CyPS

Catherine Blanc

Bénédicte Hoareau

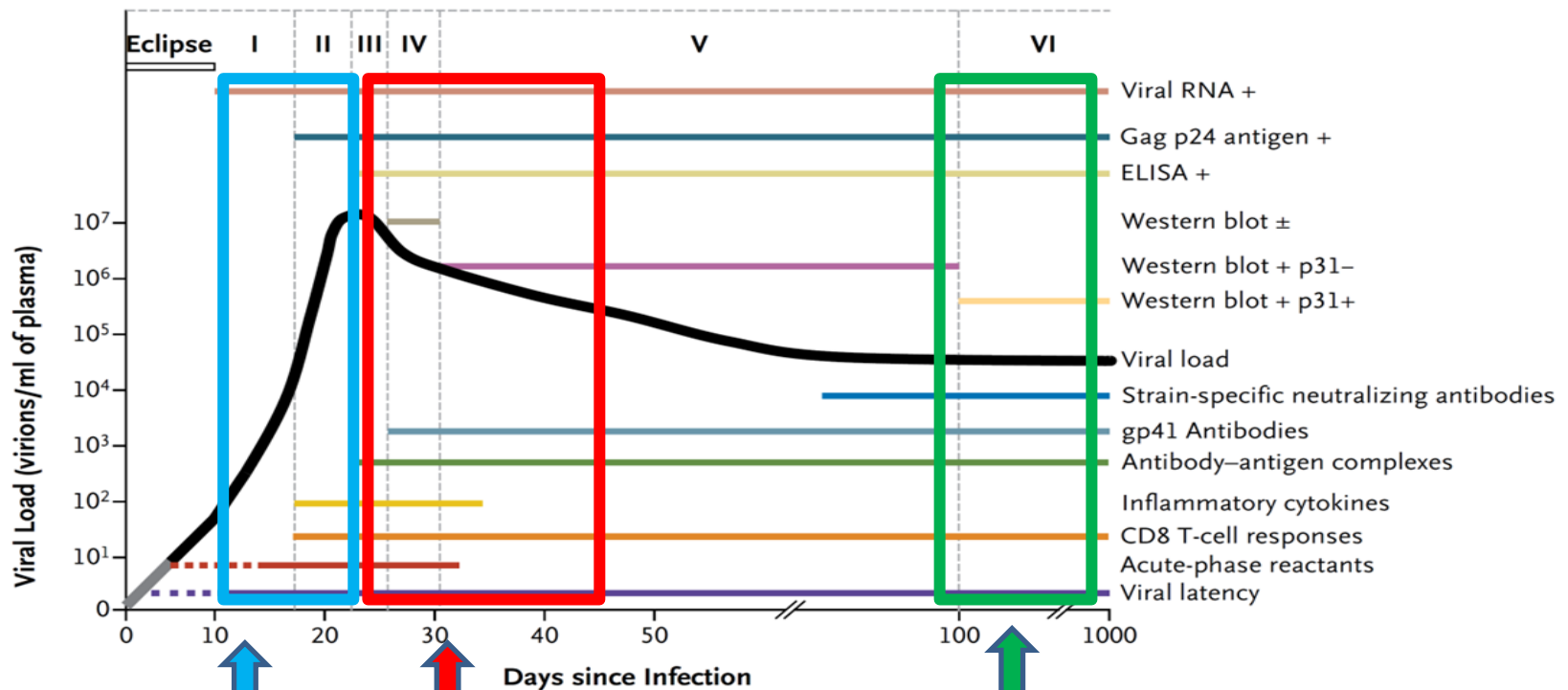
Pr Jean-François Delfraissy

Pr Jean-Michel Molina

Sandrine Couffin –cadiergues

Juliette Saillard et la cellule de
recherche clinique de l'ANRS

**Patients et Conseil
scientifique OPTIPRIM
Etudes ANRS
PRIMO,HIC VISCONTI:**



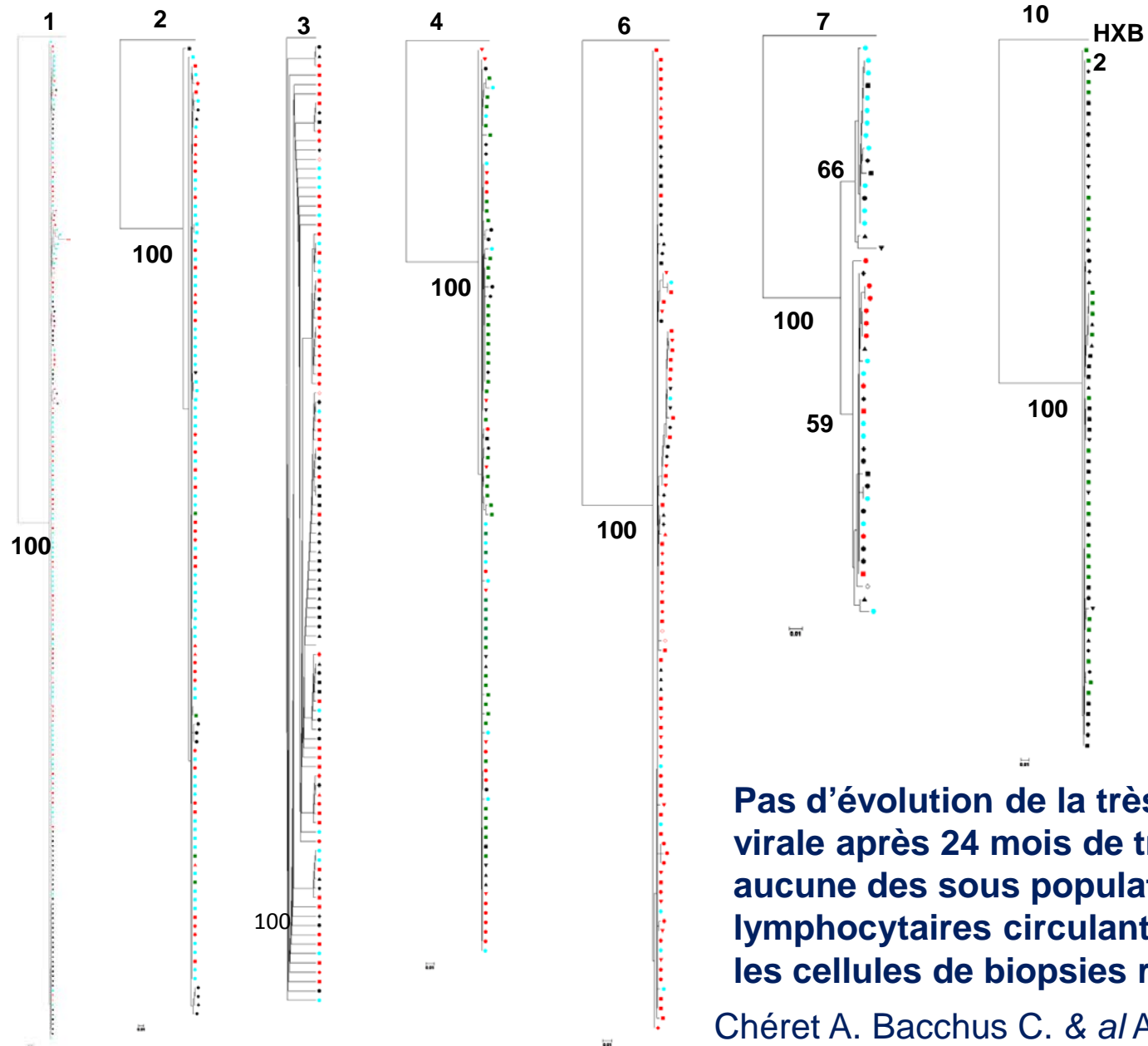
Ananworanich

OPTIPRIM :

évaluer dans la « vraie vie »
l'impact du traitement en
PHI sur les réservoirs

Ganesan

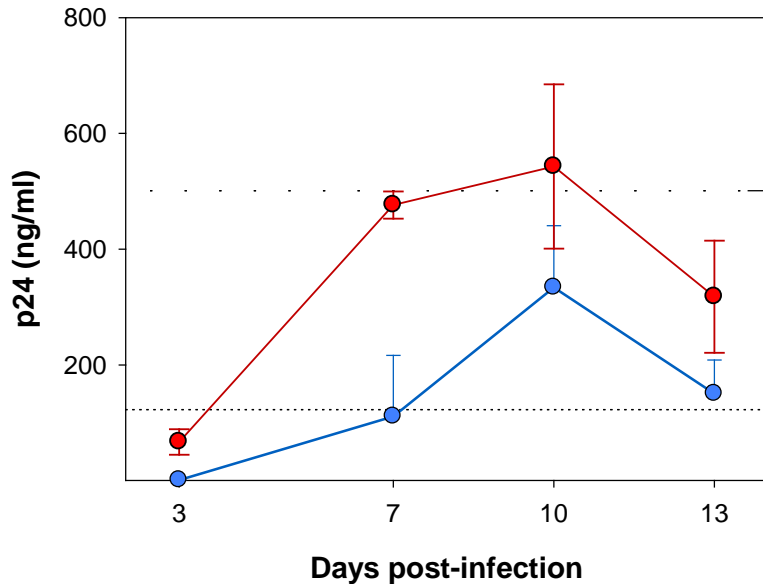
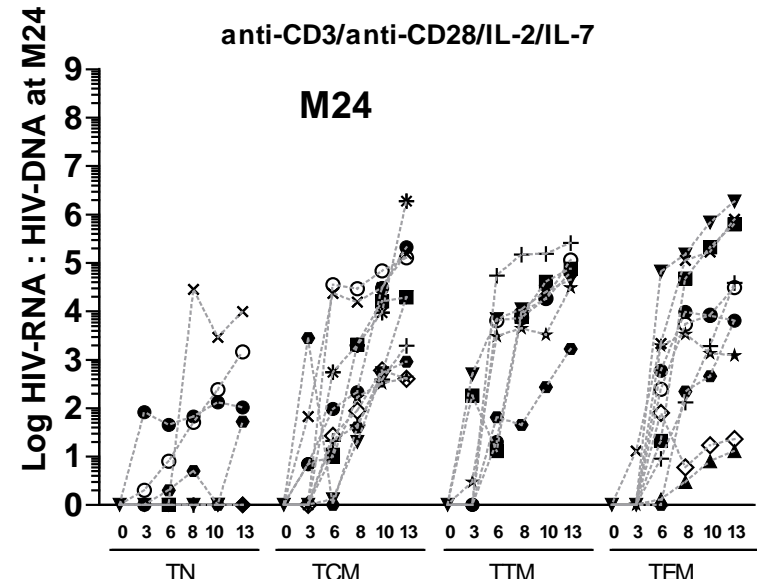
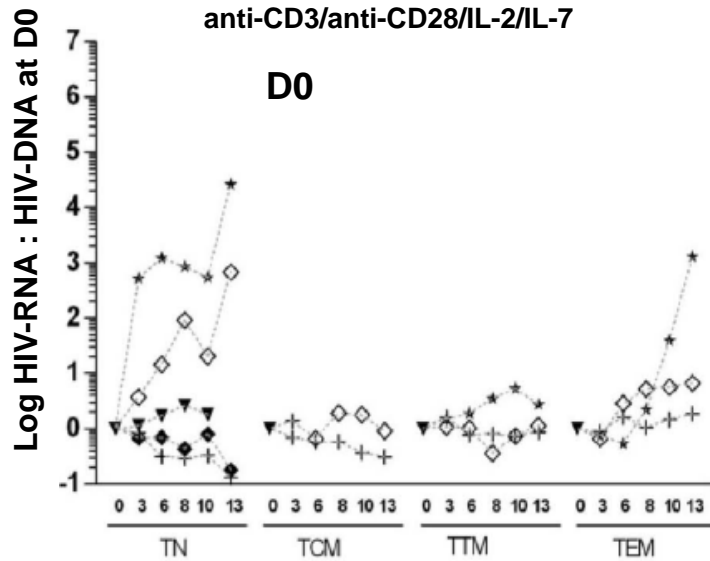
Arbres phylogénétiques après 24 mois de traitement



Pas d'évolution de la très faible diversité virale après 24 mois de traitement dans aucune des sous populations lymphocytaires circulantes, le plasma et les cellules de biopsies rectales.

Chéret A. Bacchus C. & al Article 4

Etude de l'inductibilité virale



Virus inductible et infectieux = Réservoir

Chéret A. Bacchus C. & al Article 1 , Lécuroux C. Girault I. & al Article 2
 Chéret A. Bacchus C. & al Article 4

Conclusion

Patient traité en primo-infection

Patient traité en phase chronique

Différence majeure sur le plan qualitatif et quantitatif du réservoir VIH

Réservoir à demi-vie courte: **TTM**

Réservoir à demi-vie longue: **TCM**

Le traitement restaure rapidement et protège le système immunitaire:
protection des différentes ≠
polyfonctionnalités limitation de
l'apoptose par diminution de l'activation
et moindre diversité virale

Restauration immunitaire plus limitée :
à partir des clones T CD4 non détruits
et atteinte des ≠ polyfonctionnalités et
plus grande diversité virale

Contrôle de la réplication, VISCONTI:
Un système immunitaire préservé qui
permet de contrôler le réservoir après
arrêt de traitement

Pas de contrôle de la réplication:
Un système immunitaire incapable de
contrôler la réplication après arrêt de
traitement.

Traiter au moins 6 ans, pente ADN +

Latence virale non totalement fixée
(production HIV-RNA spontanée à Jo
des sous-populations)

Latence virale très établie

Méthodes

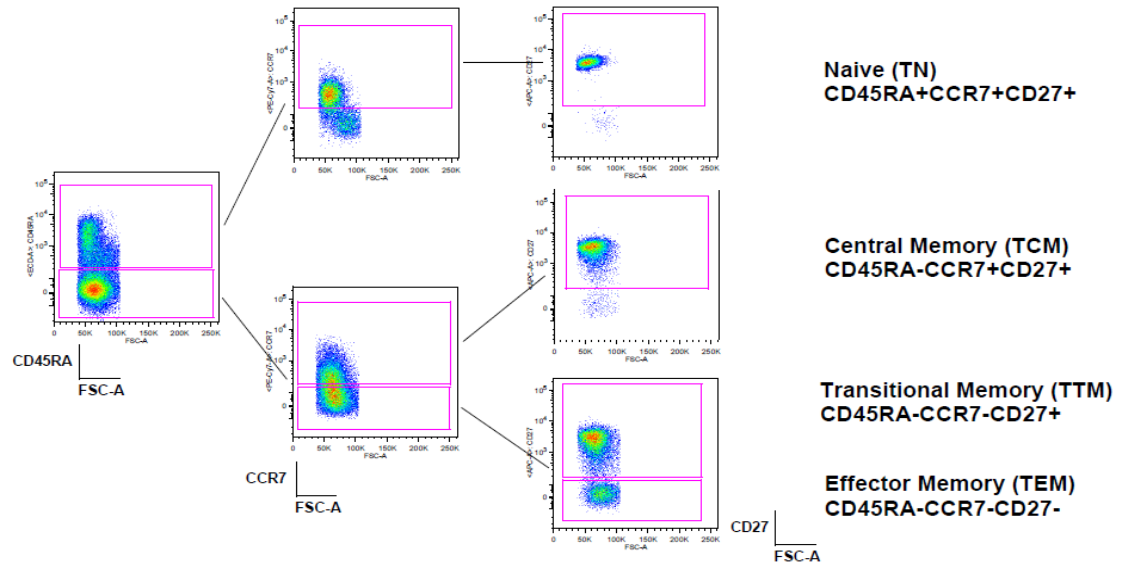
PBMC: trois groupes patients
Biopsies Rectales: OPTIPRIM

TRI

Sous-populations de lymphocytes T CD4 quiescents

(CD25- CD69- HLA DR-)

(Plate-forme CyPS, ARIA SORP II, Hôpital Pitié-Salpêtrière)



Quantification ADN-VIH-1

Trois groupes

par PCR ultrasensible en temps réel
(Biocentrinc Bandol)

- Fréquence et niveau d'infection
- Distribution
- Contribution de chaque sous-population au réservoir situé dans les lymphocytes T CD4 quiescents

Induction de la réplication virale *in vitro* à partir des réservoirs: OPTIPRIM

Quantification ARN-VIH-1 par RT-PCR au cours d'une culture de 13 jours

- Après activation des sous-populations lymphocytaires par IL2/IL7/CD23/CD8
- Etude du caractère infectieux du virus produit dans le surnageant de culture de T CD4 infectés pour deux patients

Etude phylogénétique des quasi-espèces virales: OPTIPRIM

Clonage par dilution limite

- Diversité des clones dans les sous-populations lymphocytaires, dans le plasma et dans les cellules de biopsies rectales