



La primo-infection VIH : toujours une situation d'urgence ?

Thomas MOUREZ
Virologie CHU de Rouen

Parce que c'en était une depuis toujours?

- **Question jamais clairement tranchée...**
- **Dépend :**
 - De l'accès à des techniques de dépistage adaptée
 - Des recommandations nationales et internationales
 - Des ressources du pays
 - De la balance efficacité/toxicité à long terme
- **Evolue dans le temps**

Parce que c'en était une depuis toujours?

« Alors que jusqu'en 2000, la majorité des patients vus au stade de primo-infection en France étaient traités, on a assisté récemment à une diminution des prescriptions autour de 50% (cohorte PRIMO ANRS); le fait que l'on ait abandonné l'espoir de pouvoir éradiquer le virus à ce stade de l'infection et la fréquence des effets indésirables sont sans doute en partie à l'origine de cette évolution. »

Rapport Delfraissy, 2002

« En France, la majorité des patients ne sont pas traités au moment du diagnostic de primo-infection par le VIH : ainsi, dans la cohorte ANRS PRIMO, seulement 22 p. 100 de patients recevaient un traitement antirétroviral précoce en 2005. »

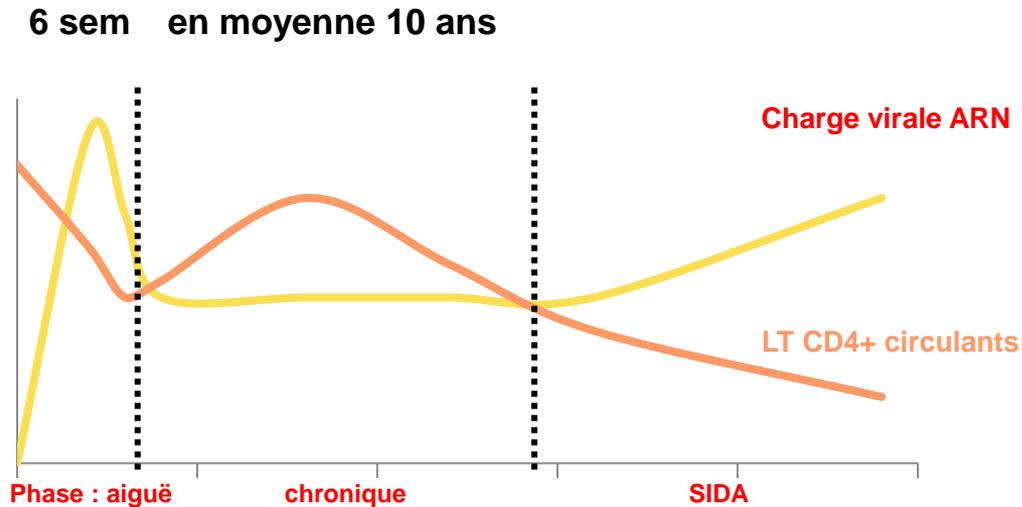
Rapport Yéni, 2006

Primo-infection VIH

- **Correspond à l'infection aiguë dans les premières semaines suivant le contage, avant la séroconversion complète**
- **Pendant cette période :**
 - Forte **réplication virale** : jusqu'à 10^8 cp/mL
 - Dissémination dans tous les **organes lymphatiques** (notamment GALT)
 - Baisse **transitoire** du nombre de **LyT CD4+ circulant** (cytotoxicité directe du virus)
 - Destruction massive et en partie irréversible des LyT CD4+ de la **muqueuse intestinale**
 - Cytokines produites en réponse à l'infection par les cellules de l'immunité innée vont induire les **signes cliniques** d'infection virale

Primo-infection VIH

- **Après quelques semaines :**
 - Le **taux** de LyT CD4+ circulant va **remonter**
 - La **charge virale ARN-VIH** va diminuer pour atteindre un **plateau**



Dépistage de la primo-infection VIH

- **Pour le clinicien :**
 - Présence de **symptômes évocateurs** bien que **peu spécifiques** : mononucléose, Sd pseudo-grippal, rash cutané ou même méningoencéphalite
- **Pour le virologue :**
 - Test de dépistage ELISA positif, associé à un **Ag P24** positif et un profil de **WB compatible**
 - Et/ou associés à un WB incomplet avec un profil compatible (classification de Fiebig)
 - Ou associé avec une CVp détectable avec un test ELISA de dépistage négatif dans les 3 mois précédents

To treat or not to treat? That is the question!

- **Manque de données solides, à investiguer**
- **Très peu d'essais cliniques randomisés permettant d'émettre des recommandations**
- **Pas de consensus véritable entre les sociétés savantes :**
 - DHHS, IAS-USA, ANRS...
- **MAIS :**
 - Évolution des méthodes de dépistage aux USA a modifié les recommandations de prise en charge
 - Faisceau d'arguments en faveur du traitement

Pourquoi traiter rapidement ?

- **Parce que le traitement peut apporter un bénéfice :**
 - Individuel
 - Collectif
- **Parce que les patients infectés au stade de primo-infection VIH ont un risque plus élevé de transmettre l'infection**

Arguments en faveur d'un traitement

1. Bénéfice du traitement de l'infection aigüe symptomatique :

- Patients symptomatiques évoluent plus rapidement que ceux sans symptômes

Dorrucci, AIDS, 1995; Henrard, JAMA, 1995

- TARV diminue rapidement la CV et les symptômes

Attia, AIDS, 2009

Arguments en faveur d'un traitement

2. Préservation des CD4 et réduction de la valeur du plateau

– Très peu d'essais cliniques randomisés :

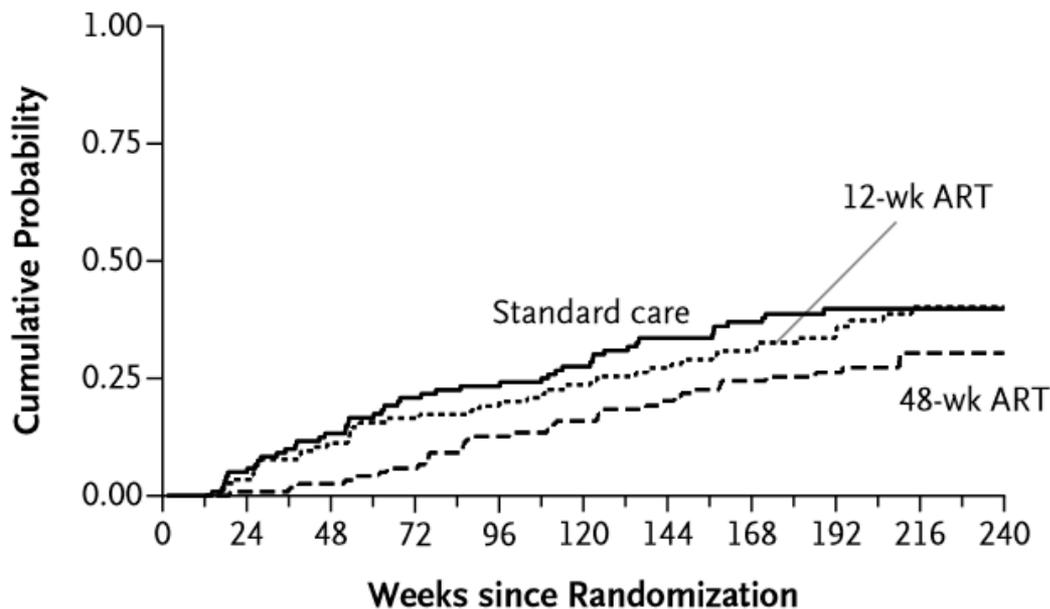
- AZT vs Placebo : moins d'infections opportunistes chez les patients ayant reçu 24 mois AZT lors de la primo-inf Kinloch-De Loes, NEJM, 1995
- AZT vs Placebo (DATRI 002): meilleurs taux de CD4 à un an chez les patients ayant reçu 24 mois AZT lors de la primo-inf mais effet transitoire (R AZT) Niu, JID, 1998
- AZT/3TC/EFV/LPVr vs \emptyset (Primo-SHM) : meilleur taux de CD4 et CV plus basse 36 mois après l'arrêt du tt dans les bras traité vs non traité, et effet persistant pour les CD4 à la semaine 144 (pas pour le plateau CV) Grijsen, PlosMed, 2012

Arguments en faveur d'un traitement

- 2Nuc + IP 48 sem vs 12 sem vs \emptyset (SPARTAC) :

Ralentissement de la progression de la maladie (CD4<350mm³) dans le bras 48 semaines de ttt

SPARTAC trial Investigators, NEJM, 2013



Arguments en faveur d'un traitement

- Etudes observationnelles nombreuses évaluant l'effet d'un traitement précoce suivi d'une interruption du ttt :
 - Résultats parfois contradictoires
 - Cohorte Suisse :
 - Diminution significative du plateau de CV ($-0,8 \log_{10}\text{cp/mL}$) un après arrêt de ttt mais pas après 3 ans

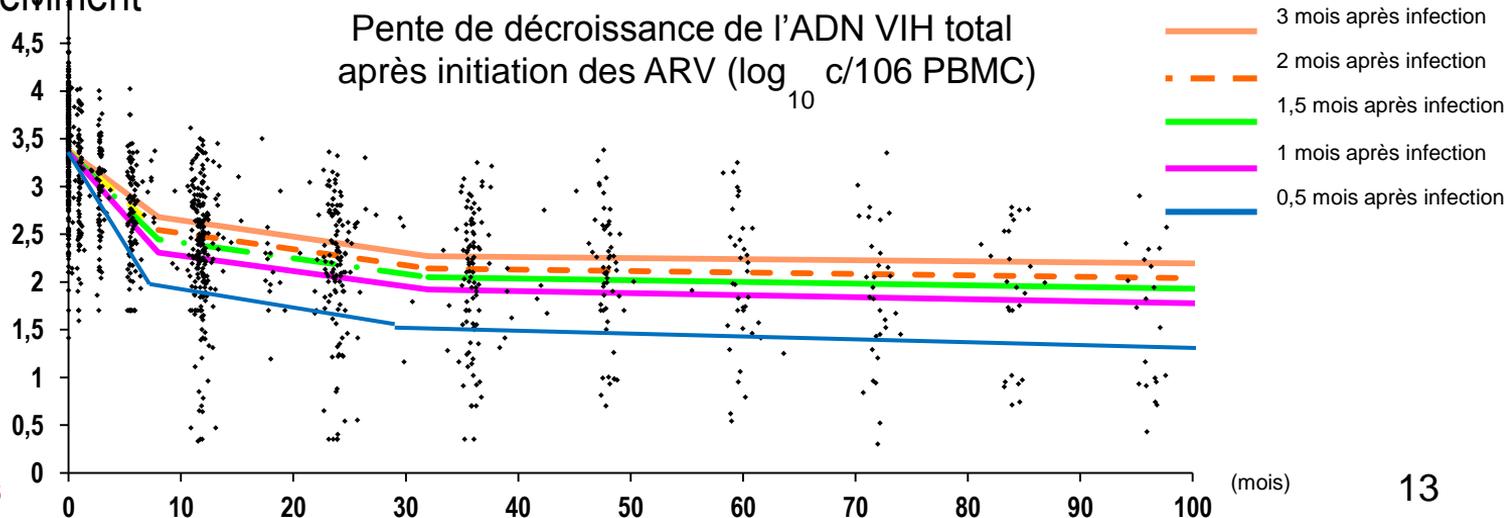
Von Wyl, PlosOne, 2011

Arguments en faveur d'un traitement

3. Diminution du réservoir viral :

- ANRS PRIMO : modélisation de la \searrow à court-terme et à long-terme de l'ADN VIH total chez les patients ayant initié les ARV pendant la primo-infection
- Effet sur la 1^{ère} pente de décroissance uniquement lorsque le ttt est instauré précocement

Laanani M,
CROI 2015,
Abs. 373

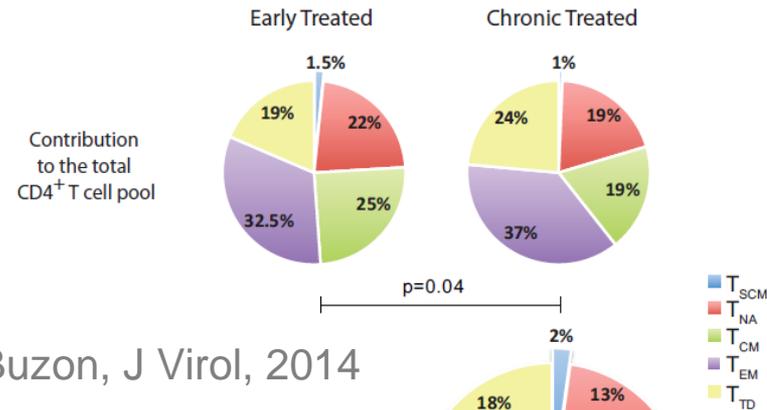


Arguments en faveur d'un traitement

- Comparaison du niveau d'ADN proviral chez deux groupes de patients traités au stade de la primo-infection (n=9) et au stade chronique (n=16), puis successivement traités pendant 10 ans

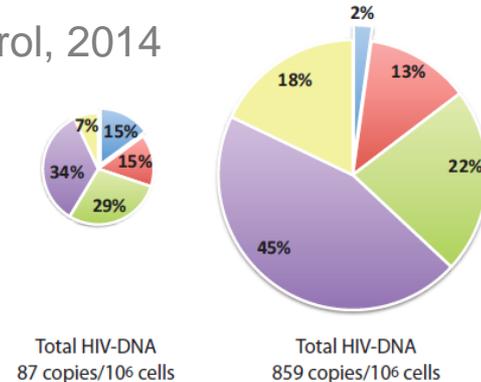
Taille du réservoir après 10 ans est 10 fois plus faible chez les patients ayant débuté un ttt pendant la phase aiguë vs la phase chronique

Résultats similaires dans plusieurs autres travaux
(Ngo Nicole AIDS 2001, Koelsch AIDS 2011, Strain JID 2005, Hye-Cunningham WJ, AIDS 2015, Hocqueloux, JAC 2013)



Buzon, J Virol, 2014

Contribution to the total HIV-1 CD4⁺ T cell reservoir

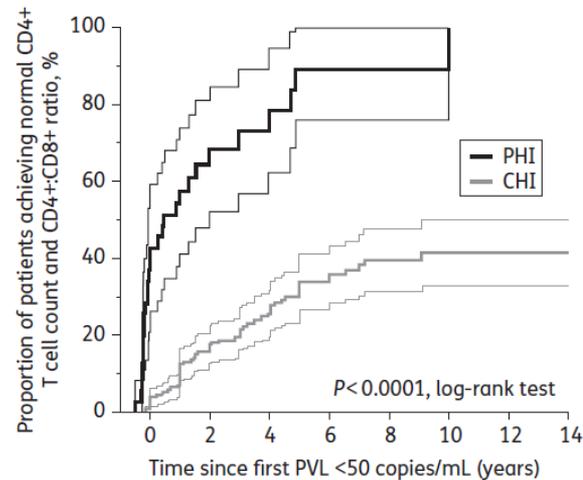
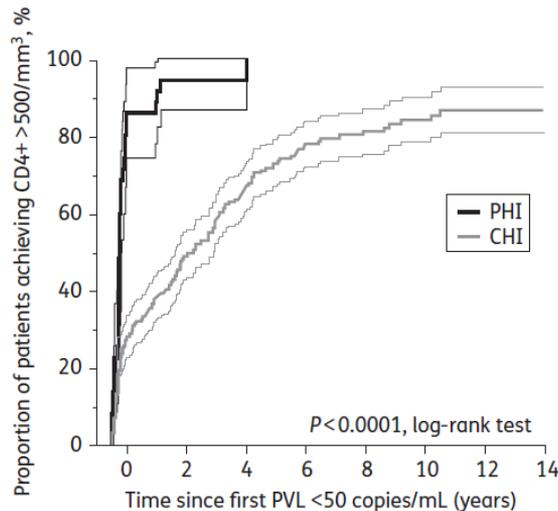


Arguments en faveur d'un traitement

4. Meilleure reconstitution immunitaire

- Comparaison d'une cohorte de patients traités au stade de la primo-infection et en phase chronique
- Meilleure reconstitution immunitaire chez les patients traités en primo-inf et persistance sur de nombreuses années

Hocqueloux, JAC, 2013



Quelle stratégie thérapeutique?

- **Trithérapie? Traitement renforcé?**

- Pas de bénéfice à renforcer le traitement :

- OPTIPRIM : Pas de différence à M24 entre Tri & Pentathérapie

(Chéret, Lancet Inf Dis, 2015)

- Résultats identiques dans d'autres études de taille plus modeste

(Markowitz, JAIDS, 2014; Puertas, AIDS, 2014)

Quelle stratégie thérapeutique?

- **Recommandations habituelles :**
 - FTC+ TDF + IP/r (DHHS 2015, Morlat 2013)
 - Tolérance & sécurité d'utilisation (HLA B57*01)
 - Fréquence des résistances transmises
 - Efficacité à CV élevée
- **Mais :**
 - Possibilités d'utiliser l'ensemble des troisièmes agents disponibles

CONCLUSIONS

- **La primo-infection est une urgence thérapeutique!**
 - Occasion unique lors de la prise en charge des patients :
 - De diminuer la constitution du réservoir viral
 - D'améliorer la restauration du système immunitaire
 - Participe à la réduction des risques de transmission

PERSPECTIVES

- **Sur le choix des combinaisons :**
 - Place des Inhibiteurs d'Intégrase?
- **Sur la rapidité de la mise sous traitement**
 - Prise en charge thérapeutique trop lente ?
 - Modèle du traitement post-exposition?

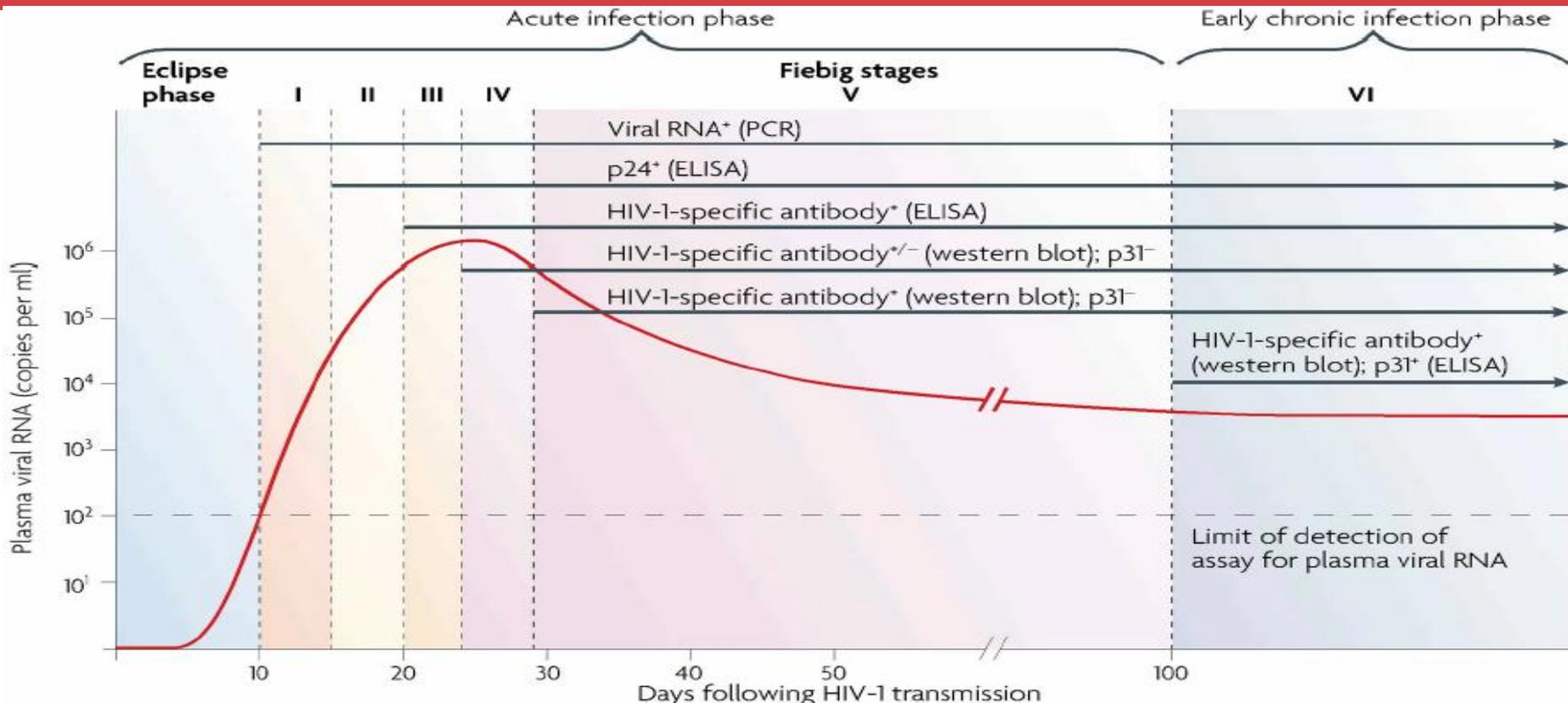
Merci



16^{es} JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

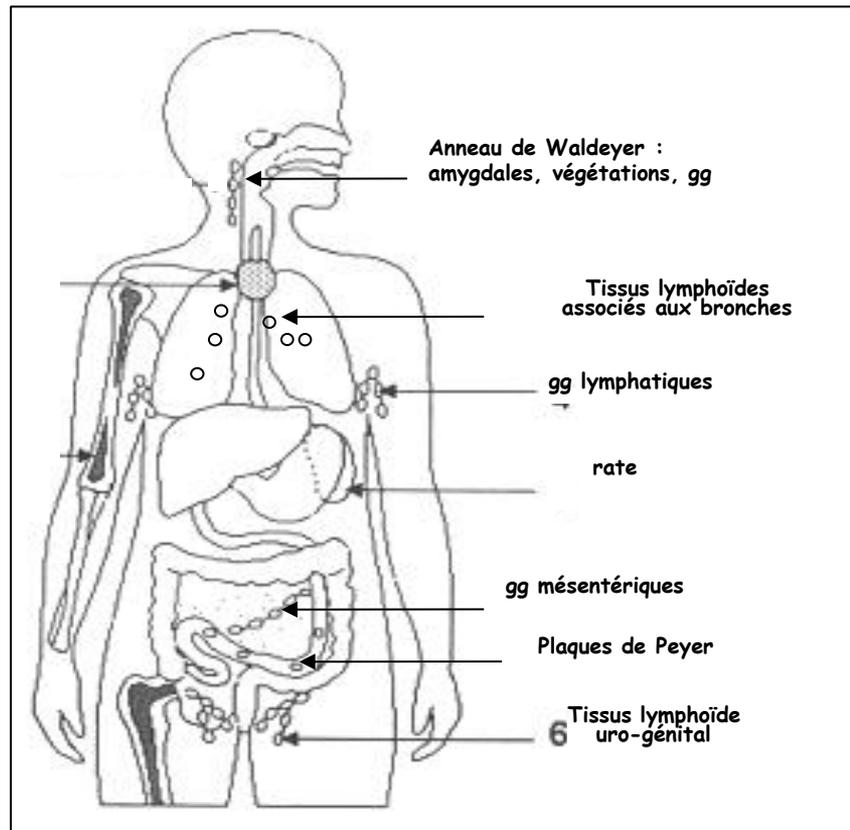
Annexes

Evolution des marqueurs virologiques



Primo-infection VIH

- Virus colonise pendant cette phase l'ensemble des **organes lymphoïdes** (thymus, rate, ganglions lymphoïdes, tissus lymphoïdes intestinaux) en passant par le **compartiment sanguin**



Primo-infection VIH

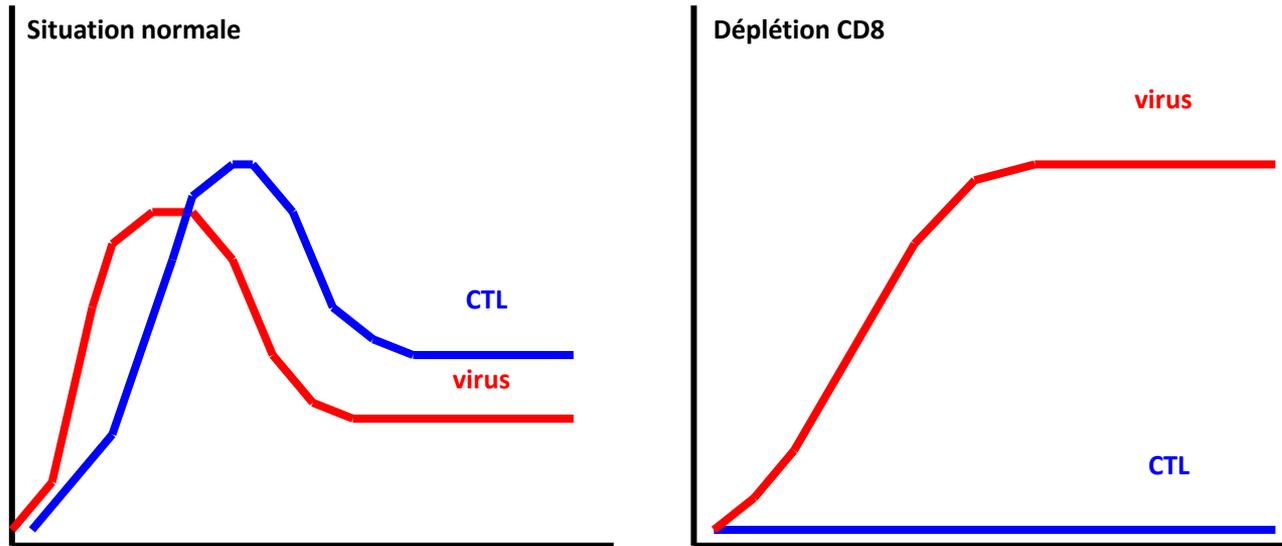
- Les **tissus lymphoïdes** contiennent les principales **cibles cellulaires du virus** à un niveau beaucoup plus concentré que dans les muqueuses. La réplication du virus va y induire une déplétion des lymphocytes T CD4+ mémoires et la destruction du système immunitaire
- La **muqueuse intestinale** est le réservoir de lymphocytes le plus touché, puisque 80% de ses LyT CD4+ sont détruits
- Le **taux de LyT CD4+ circulant** va ensuite **remonter** (mais pas dans l'intestin), bien qu'en dessous de la valeur précédent l'infection, et la **qualité de la réponse sera inférieure**

Kelleher, 2006

Mattapallil, 2005

La primo-infection

- Après 3 à 4 semaines, le pic de CV va diminuer après la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative révélée d'abord par une réponse CD8 importante puis une séroconversion et atteindre un plateau

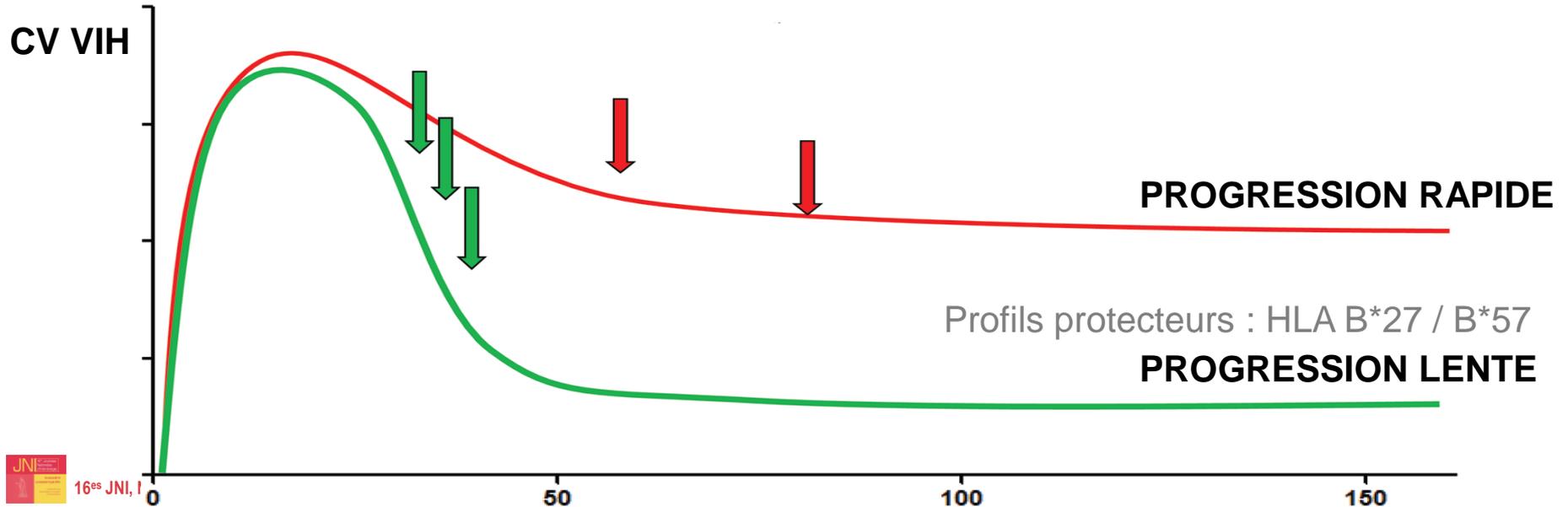


Rôle de l'immunité cellulaire dans le contrôle de la charge virale lors de la primo-infection SIV (d'après Schmitz, Science, 1999)

La primo-infection

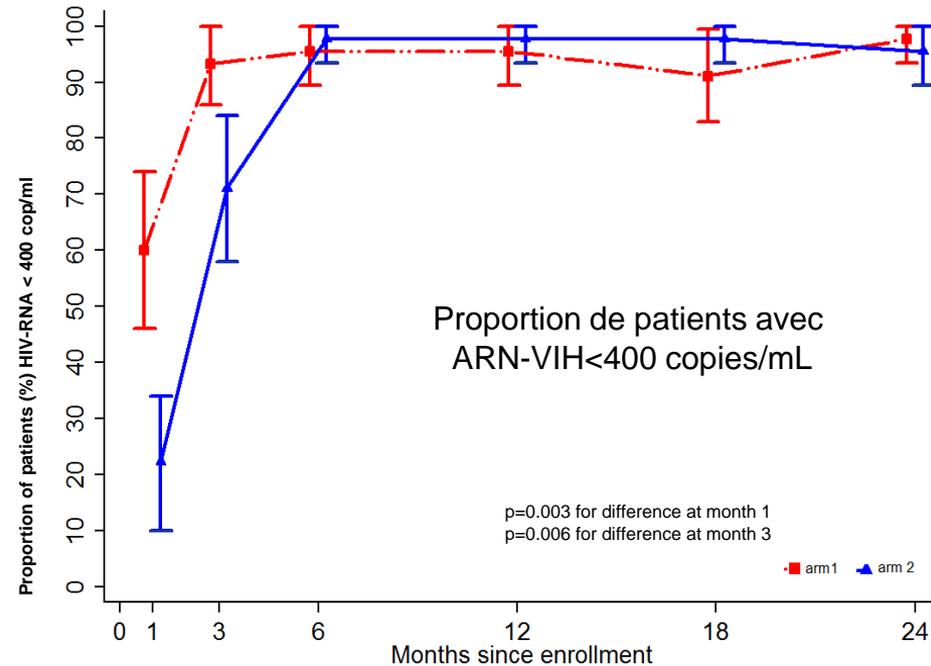
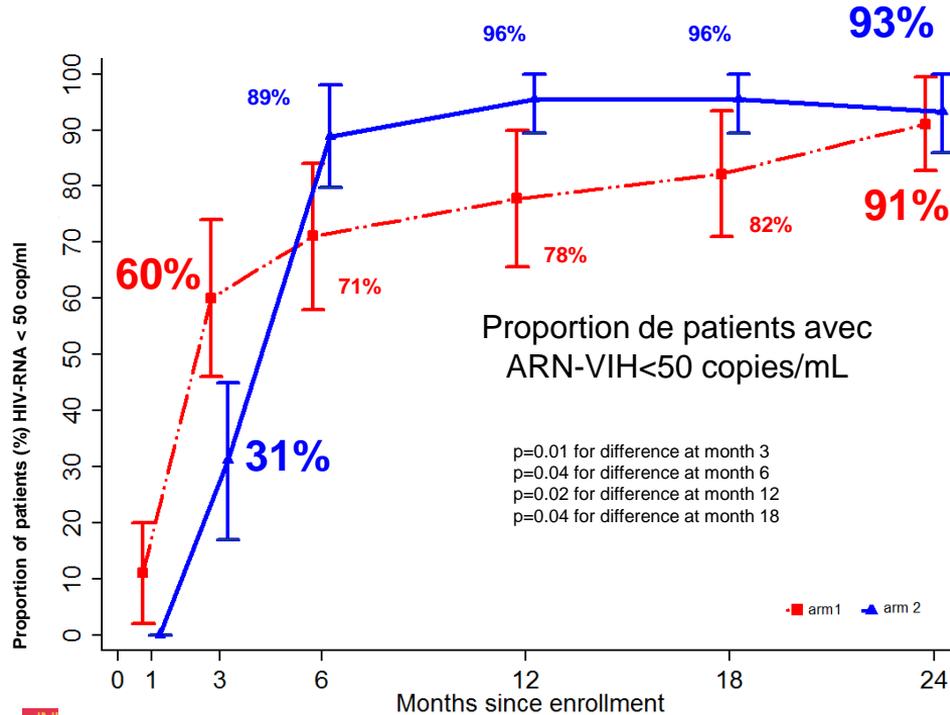
- Ce plateau va dépendre de l'intensité de la réponse et de la **qualité de reconnaissance des épitopes immuno-dominant du VIH par les Ly CD8+**, notamment lors des premières semaines d'infection, elle-même liée au **profil génétique du patient (système HLA de classe I)**

Streeck, 2010

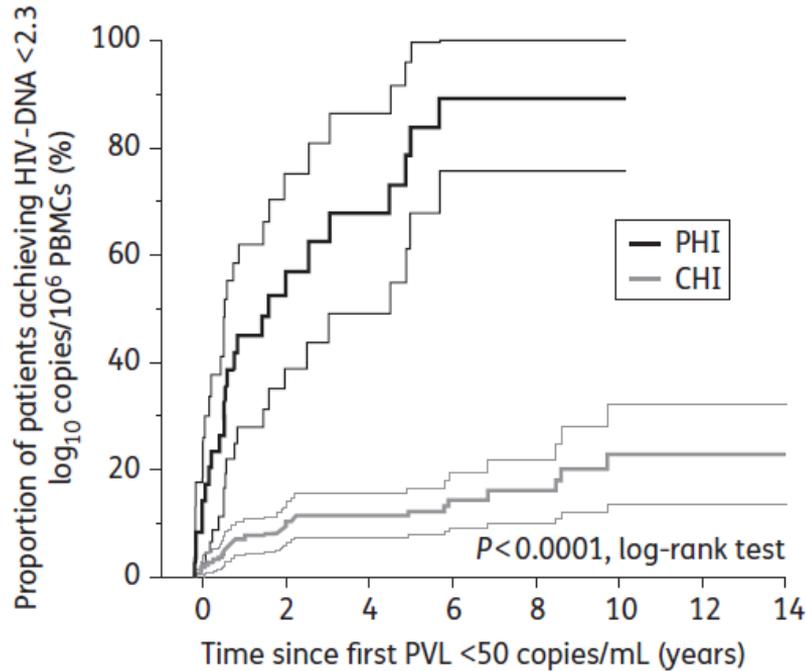


Optiprim

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



Diminution du réservoir



Hocqueloux, JAC, 2013

Evolution de la prise en charge thérapeutique de la Primo-Infection VIH en France

Krastinova, PlosOne, 2013

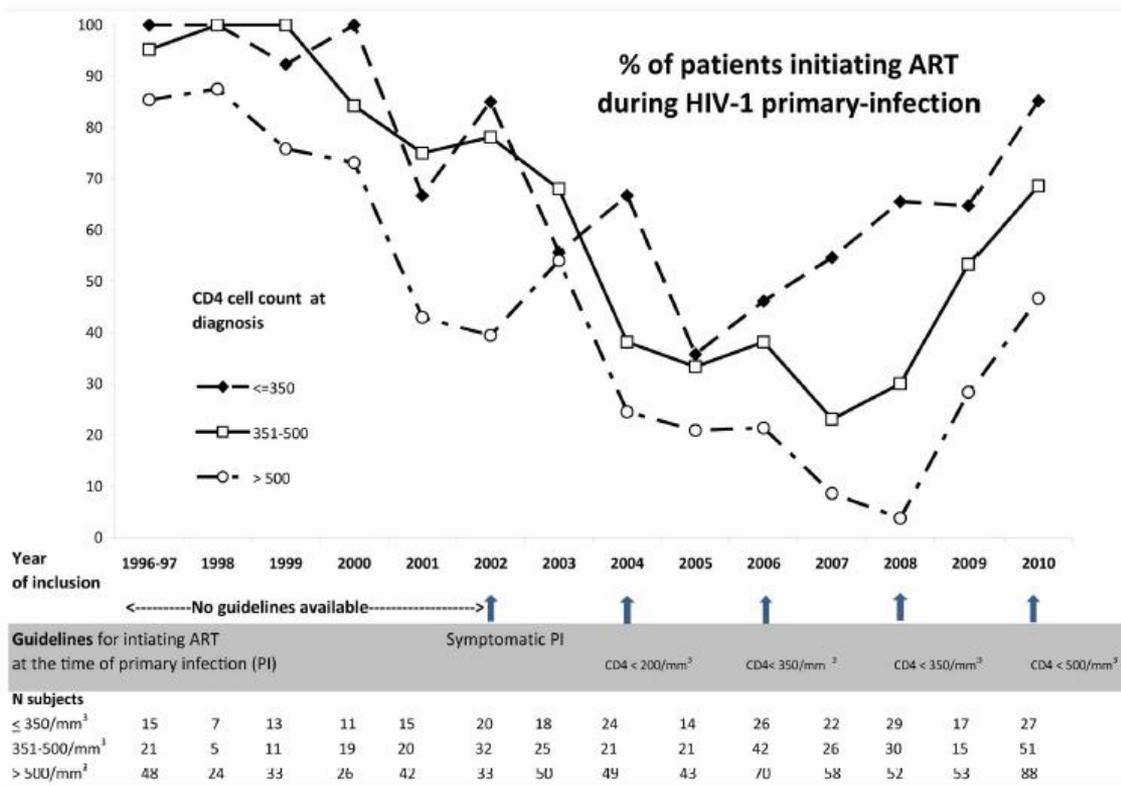


Figure 1. Change over time of ART initiation during primary infection according to CD4 count (≤350; 351–500; >500 cells/mm³); the ANRS PRIMO study.

doi:10.1371/journal.pone.0071473.g001