

INTERRUPTION THERAPEUTIQUE APRES IMMUNISATION PAR LIPOPEPTIDE VIH-1 CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH: SUIVI A 2 ANS

Pialoux G¹, Quercia R¹, Chakvetadze E¹, Gahery-Segard H², Salmon D², Rozenbaum W¹, Marechal E¹, Poirot C¹, Slama L¹, Nguyen T¹, Girard PM³, Guillet JG²

¹Hopital Tenon, Paris, France

² INSERM U567, Hopital Cochin, Paris, France

³ Hopital Saint Antoine, Paris, France



RATIONNEL

- **Plusieurs études montrent que le traitement antiretroviral pendant l'infection aiguë par le VIH-1 pourrait conserver l'intégrité du système immunologique**
- **En revanche, la dégradation de l'immunité pendant l'infection chronique semble être irréversible**

RATIONNEL II

- **L'Interruption thérapeutique après le traitement de la séroconversion a montré le maintien des CTLs et de la réponse immunologique spécifique contre le VIH-1**
- **Les conséquences immunes de l'interruption thérapeutique chez les patients chroniquement infectés par le VIH-1 reste une question**
- **Une CV indétectable induit une diminution progressive de la réponse immune acquise d'où la double hypothèse :**
 - fenêtre thérapeutique**
 - +**
 - le pic VIH durant la fenêtre pourrait être contenu par l'immunité induite par l'immunothérapie**

LIPHTERA

OBJECTIFS

1°

✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE SPECIFIQUE

2°

✓ RESPONSE VIROLOGIQUE(CV)

✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE(Δ CD4)

3°

✓ STRATEGIES DE TRAITEMENT

LIPHTERA

OBJECTIFS

1°

✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE SPECIFIQUE

2°

✓ RESPONSE VIROLOGIQUE(CV)

✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE(Δ CD4)

3°

✓ STRATEGIES DE TRAITEMENT

LIPHTERA

OBJECTIFS

1°

✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE SPECIFIQUE

2°

✓ RESPONSE VIROLOGIQUE(CV)

✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE(Δ CD4)

3°

✓ STRATEGIES DE TRAITEMENT

LIPHTERA

OBJECTIFS

1°

✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE SPECIFIQUE

2°

✓ RESPONSE VIROLOGIQUE(CV)

✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE(Δ CD4)

3°

✓ STRATEGIES DE TRAITEMENT

LIPHTERA

OBJECTIFS

1°

✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE SPECIFIQUE

2°

✓ RESPONSE VIROLOGIQUE(CV)

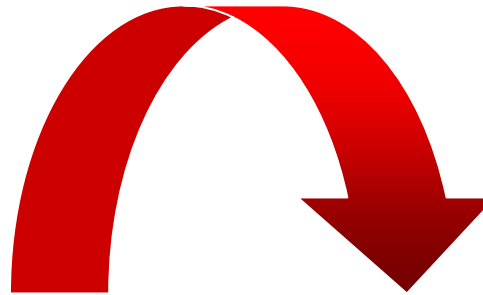
✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE(Δ CD4)

3°

✓ STRATEGIES DE TRAITEMENT

LIPHTERA

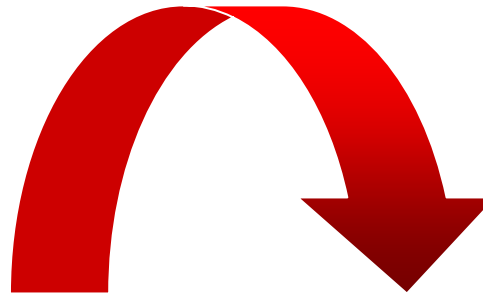
REPONSE IMMUNOLOGIQUE



“FENETRE THERAPEUTIQUE”

LIPHTERA

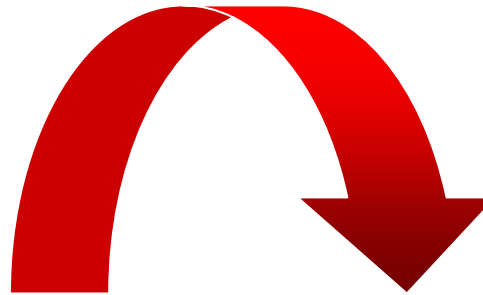
REPONSE IMMUNOLOGIQUE



“FENETRE THERAPEUTIQUE”

LIPHTERA

REPONSE IMMUNOLOGIQUE

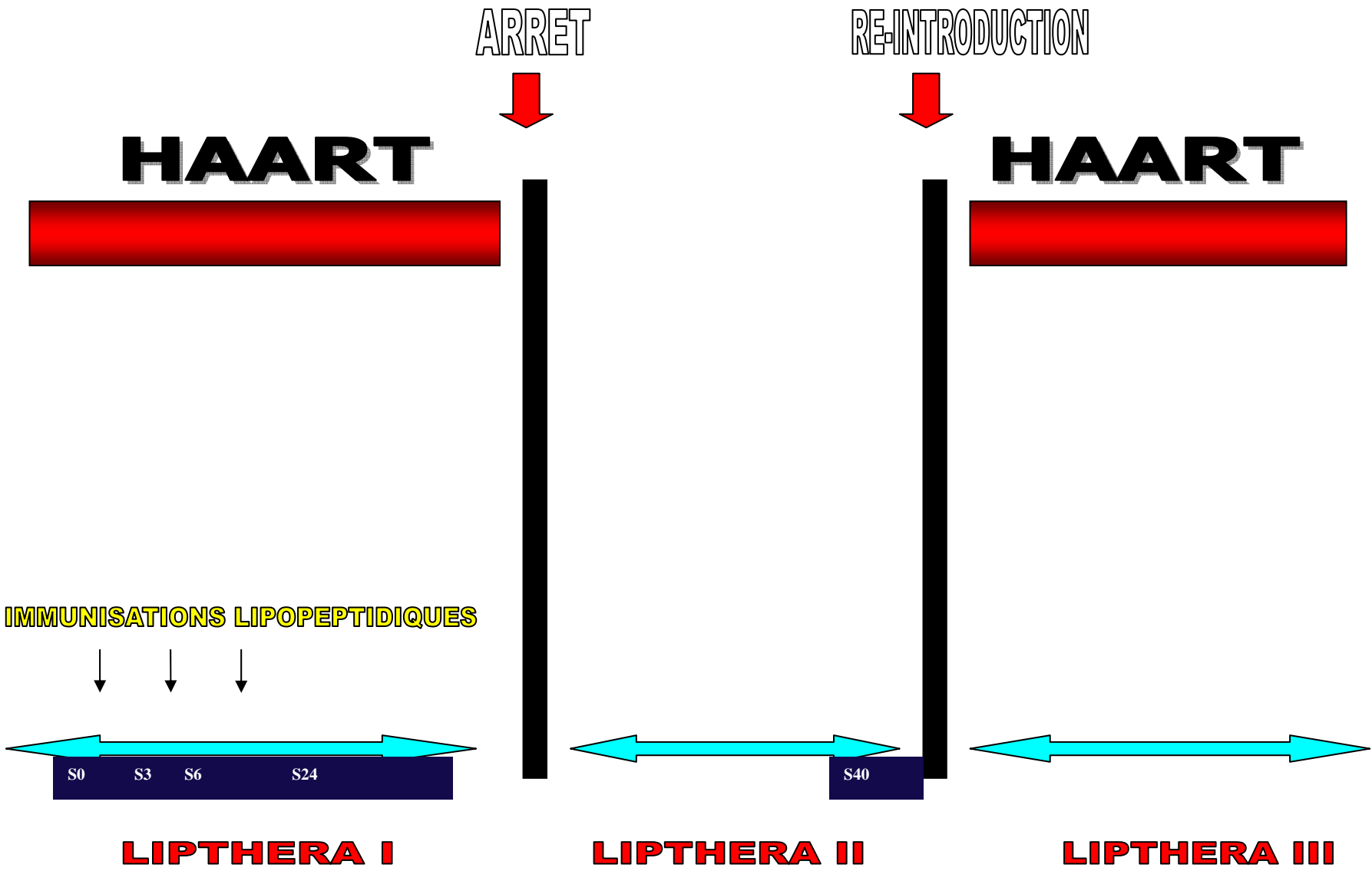


“FENETRE THERAPEUTIQUE”

METHODES I

- **Essai ouvert, pilote, phase II**
- **Bi-centrique (Cochin & Rothschild/Tenon)**
- **Critères d'inclusion :**
 - > 18 - 55 ans
 - > ARN VIH < 50 copies (> 6 mois)
 - > HAART > 1 an
 - > CD4 > 350/mm³ (> 6 mois)
- **Préparation vaccinale composée de 6 peptides (2 gag, 3 nef, 1 env)
(IP Lille, Biovector, U567 Inserm)**
- **Immunisation à J0 S3 et S6**

METHODES III



METHODES II

- **Critères d'inclusion de l'arrêt des ARV (S24)**
 - > **CD4 > 350/mm³ à 2 prélèvements**
 - > **ARN VIH < 50 copies/ml à 2 prélèvements**
 - > **pas d'IO**
- **Critères de reprise du traitement ARV (> S40)**
 - > **Baisse des CD4 > 50 % ou CD4 < 250/mm³**
 - > **ARN VIH > 4.47 log₁₀ copies/mL à 2 prélèvements**

METHODES III

- **Tolérance clinique et biologique**
- **CD4/CD8/Charge virale**
- **Réponse proliférative CD4**
 - > ^3H -thymidine/PBMC/long peptides
- **Réponse CD8**
 - > IFN γ ELISPOT
- **Analysis comparative entre les patients ayant repris et les patients n'ayant pas repris le HAART**
- **Évaluation-Kaplan-Meier-du taux cumule de « temps sans HAART »**

METHODES III

- **Tolérance clinique et biologique**
- **CD4/CD8/Charge virale**
- **Réponse proliférative CD4**
 - > ^3H -thymidine/PBMC/long peptides
- **Réponse CD8**
 - > IFN γ ELISPOT
- **Analysis comparative entre les patients ayant repris et les patients n'ayant pas repris le HAART**
- **Évaluation-Kaplan-Meier-du taux cumule de « temps sans HAART »**

METHODES III

- **Tolérance clinique et biologique**
- **CD4/CD8/Charge virale**
- **Réponse proliférative CD4**
 - > ^3H -thymidine/PBMC/long peptides
- **Réponse CD8**
 - > IFN γ ELISPOT
- **Analysis comparative entre les patients ayant repris et les patients n'ayant pas repris le HAART**
- **Évaluation-Kaplan-Meier-du taux cumule de « temps sans HAART »**

METHODES III

- **Tolérance clinique et biologique**
- **CD4/CD8/Charge virale**
- **Réponse proliférative CD4**
 - > ^3H -thymidine/PBMC/long peptides
- **Réponse CD8**
 - > IFN γ ELISPOT
- **Analysis comparative entre les patients ayant repris et les patients n'ayant pas repris le HAART**
- **Évaluation-Kaplan-Meier-du taux cumule de « temps sans HAART »**

METHODES III

- **Tolérance clinique et biologique**
- **CD4/CD8/Charge virale**
- **Réponse proliférative CD4**
 - > ^3H -thymidine/PBMC/long peptides
- **Réponse CD8**
 - > IFN γ ELISPOT
- **Analysis comparative entre les patients ayant repris et les patients n'ayant pas repris le HAART**
- **Évaluation-Kaplan-Meier-du taux cumule de « temps sans HAART »**

METHODES III

- **Tolérance clinique et biologique**
- **CD4/CD8/Charge virale**
- **Réponse proliférative CD4**
 - > ^3H -thymidine/PBMC/long peptides
- **Réponse CD8**
 - > IFN γ ELISPOT
- **Analysis comparative entre les patients ayant repris et les patients n'ayant pas repris le HAART**
- **Évaluation-Kaplan-Meier-du taux cumule de « temps sans HAART »**

METHODES III

- **Tolérance clinique et biologique**
- **CD4/CD8/Charge virale**
- **Réponse proliférative CD4**
 - > ^3H -thymidine/PBMC/long peptides
- **Réponse CD8**
 - > IFN γ ELISPOT
- **Analysis comparative entre les patients ayant repris et les patients n'ayant pas repris le HAART**
- **Évaluation-Kaplan-Meier-du taux cumule de « temps sans HAART »**

LIPHTERA

RESULTATS I – Caractéristiques initiale des patients

VARIABLES	PATIENTS
Nombre	24
Médiane Age [ans (RANGE)]	35.8 (28.3-55.1)
Sexe [No.(%) M]	18(75)
CDC status %	
A	54.2
B	33.3
C	12.5
Durée de l'infection VIH+ avant la mise sous TARV Médiane de Temp [ans (RANGE)]	3.4 (0-10.2)
HAART reçu pendant l'essai LIPHTERA [No.(%)]	
2 NRTIs + IP	8 (33.5)
2 NRTIs + NNRTI	16 (66.5)

LIPHTERA

RESULTATS II

VARIABLES

PATIENTS

Médiane CD4⁺ [x 10⁶ cls/l (RANGE)] à J 0

629 (397-1132)

Médiane CD4⁺ NADIR [x 10⁶ cls/l (RANGE)]

313 (1-484)

% Patients: ARN VIH (plasma) < 50 cps/mL [No.(%)] à J 0

24(100)

Médiane Duration HAART[ans (RANGE)]

3.1 (1.7-5.3)

Médiane CD4⁺ à l'interruption [x 10⁶ cls/l (RANGE)] S24

722(383-1029)

% Patients: ARN VIH (plasma) < 50 cps/mL [No.(%)] à l'interruption S24

21 (87.5)

LIPHTERA

RESULTATS II

VARIABLES

PATIENTS

Médiane CD4⁺ [$\times 10^6$ cls/l (RANGE)] à J 0

629 (397-1132)

Médiane CD4⁺ NADIR [$\times 10^6$ cls/l (RANGE)]

313 (1-484)

% Patients:ARN VIH (plasma) < 50 cps/mL [No.(%)] à J 0

24(100)

Médiane Duration HAART [ans (RANGE)]

3.1 (1.7-5.3)

Médiane CD4⁺ à l'interruption [$\times 10^6$ cls/l (RANGE)] S24

722(383-1029)

% Patients: ARN VIH (plasma) < 50 cps/mL [No.(%)] à l'interruption S24

21 (87.5)

LIPHTERA

RESULTATS II

VARIABLES

PATIENTS

Médiane CD4⁺ [$\times 10^6$ cls/l (RANGE)] à J 0

629 (397-1132)

Médiane CD4⁺ NADIR [$\times 10^6$ cls/l(IQR)]

313 (1-484)

% Patients: ARN VIH (plasma) < 50 cps/mL [No.(%)] à J 0

24(100)

Médiane Duration HAART [ans (RANGE)]

3.1 (1.7-5.3)

Médiane CD4⁺ à l'interruption [$\times 10^6$ cls/l (RANGE)] S24

722(383-1029)

% Patients: ARN VIH (plasma) < 50 cps/mL [No.(%)] à l'interruption S24

21 (87.5)

LIPHTERA

RESULTATS II

VARIABLES

PATIENTS

Médiane CD4⁺ [x 10⁶ cls/l (RANGE)] à J 0

629 (397-1132)

Médiane CD4⁺ NADIR [x 10⁶ cls/l (RANGE)]

313 (1-484)

% Patients: ARN VIH (plasma) < 50 cps/mL [No.(%)] à J 0

24(100)

Médiane Duration HAART [ans (RANGE)]

3.1 (1.7-5.3)

Médiane CD4⁺ à l'interruption [x 10⁶ cls/l (RANGE)] S24

722(383-1029)

% Patients: ARN VIH (plasma) < 50 cps/mL [No.(%)] à l'interruption S24

21 (87.5)

LIPHTERA

RESULTATS II

VARIABLES

PATIENTS

Médiane CD4⁺ [x 10⁶ cls/l (RANGE)] à J 0

629 (397-1132)

Médiane CD4⁺ NADIR [x 10⁶ cls/l (RANGE)]

313 (1-484)

% Patients: ARN VIH (plasma) < 50 cps/mL [No.(%)] à J 0

24(100)

Médiane Duration HAART [ans (RANGE)]

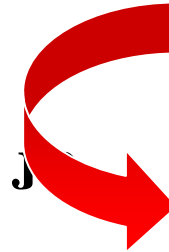
3.1 (1.7-5.3)

Médiane CD4⁺ à l'interruption [x 10⁶ cls/l (RANGE)] S24

722(383-1029)

% Patients: ARN VIH (plasma) < 50 cps/mL [No.(%)] à l'interruption S24

21 (87.5)



LIPHTHERA

RESULTATS III

- ✓ **24 PTS**
- ✓ **3 pts sortis de l'étude**
- ✓ **F-U (Surveillance) (96 semaines)**
- ✓ **13/21 « re-prise » HAART**
- ✓ **Médiane de temps sans HAART: 14,7 M**
- ✓ **8/21 encore « sans thérapie »**
- ✓ **1/21 encore indétectable**

LIPHTHERA

RESULTATS III

- ✓ **24 PTS**
- ✓ **3 pts sortis de l'étude**
- ✓ **F-U (Surveillance) (96 semaines)**
- ✓ **13/21 « re-prise » HAART**
- ✓ **Médiane de temps sans HAART: 14,7 M**
- ✓ **8/21 encore « sans thérapie »**
- ✓ **1/21 encore indétectable**

LIPHTHERA

RESULTATS III

- ✓ **24 PTS**
- ✓ **3 pts sortis de l'étude**
- ✓ **F-U (Surveillance) (96 semaines)**
- ✓ **13/21 « re-prise » HAART**
- ✓ **Médiane de temps sans HAART: 14,7 M**
- ✓ **8/21 encore « sans thérapie »**
- ✓ **1/21 encore indétectable**

LIPHTERA

RESULTATS III

- ✓ **24 PTS**
- ✓ **3 pts sortis de l'étude**
- ✓ **F-U (Surveillance) (96 semaines)**
- ✓ **13/21 « reprise » HAART**
- ✓ **Médiane de temps sans HAART: 14,7 M**
- ✓ **8/21 encore « sans thérapie »**
- ✓ **1/21 encore indétectable**

LIPHTHERA

RESULTATS III

- ✓ **24 PTS**
- ✓ **3 pts sortis de l'étude**
- ✓ **F-U (Surveillance) (96 semaines)**
- ✓ **13/21 « reprise » HAART**
- ✓ **Médiane de temps sans HAART: 14,7 M**
- ✓ **8/21 encore « sans thérapie »**
- ✓ **1/21 encore indétectable**

LIPHTHERA

RESULTATS III

- ✓ **24 PTS**
- ✓ **3 pts sortis de l'étude**
- ✓ **F-U (Surveillance) (96 semaines)**
- ✓ **13/21 « re-prise » HAART**
- ✓ **Médiane de temps sans HAART: 14,7 M**
- ✓ **8/21 encore « sans thérapie »**
- ✓ **1/21 encore indétectable**

LIPHTERA

RESULTATS III

- ✓ **24 PTS**
- ✓ **3 pts sortis de l'étude**
- ✓ **F-U (Surveillance) (96 semaines)**
- ✓ **13/21 « re-prise » HAART**
- ✓ **Médiane de temps sans HAART: 14,7 M**
- ✓ **8/21 encore « sans thérapie »**
- ✓ **1/21 encore indétectable**

LIPHTERA

RESULTATS III

- ✓ **24 PTS**
- ✓ **3 pts sortis de l'étude**
- ✓ **F-U (Surveillance) (96 semaines)**
- ✓ **13/21 « reprise » HAART**
- ✓ **Médiane de temps sans HAART: 14,7 M**
- ✓ **8/21 encore « sans thérapie »**
- ✓ **1/21 encore indétectable**

LIPHTERA

RESULTATS IV

VARIABLES	REPRISE (n=13)	SANS REPRISE (n=8)	p
CD4⁺ Nadir (M) (cls/mm ³)	327 (6-481)	276 (194-432)	ns
CD4⁺ Initial (M) (cls/mm ³)	617 (397-832)	648 (447-1132)	ns
ARN VIH set point (M) _{log₁₀ cps/mL}	4.98	4	ns
ARN VIH rebond (M) _{log₁₀ cps/mL}	4.2	4.6	ns

* Médiante (M)

LIPHTERA

OBJECTIFS

1°

✓ REPONSE IMMUNOLOGIQUE SPECIFIQUE

2°

✓ REPONSE VIROLOGIQUE(CV)

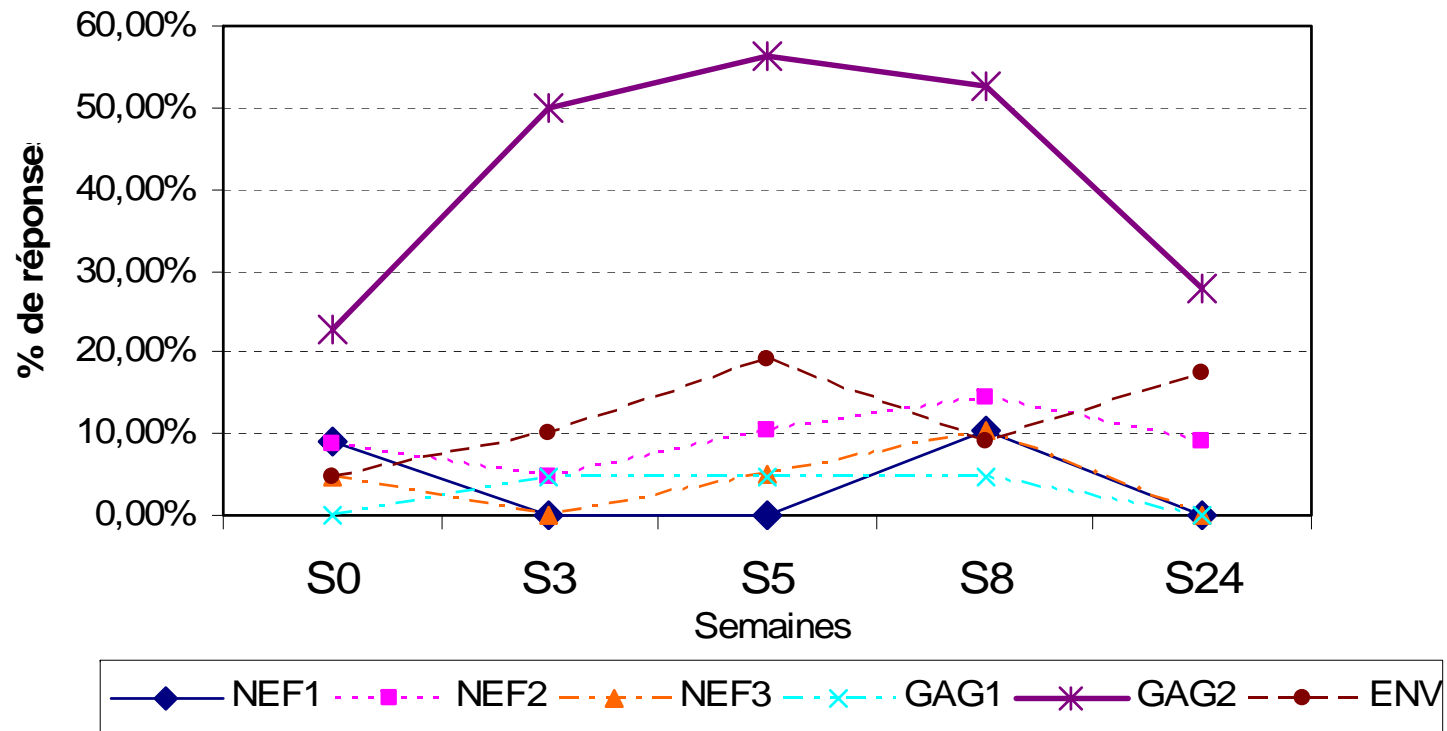
✓ REPONSE IMMUNOLOGIQUE(Δ CD4)

3°

✓ STRATEGIES DE TRAITEMENT

LIPHTERA

Evolution de la réponse immunologique - induction prolifération CD4+
n=24



LIPHTERA

RESULTATS V

- ✓ **INDUCTION D'UNE NOUVELLE REPONSE CD4+ et/ou CD8+ SPECIFIQUE: 90%**
- ✓ **REPONSE CD4+: 71%**
- ✓ **REPONSE CD8+: 74%**

LIPHTERA

OBJECTIFS

1°

✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE SPECIFIQUE

2°

✓ RESPONSE VIROLOGIQUE(CV)

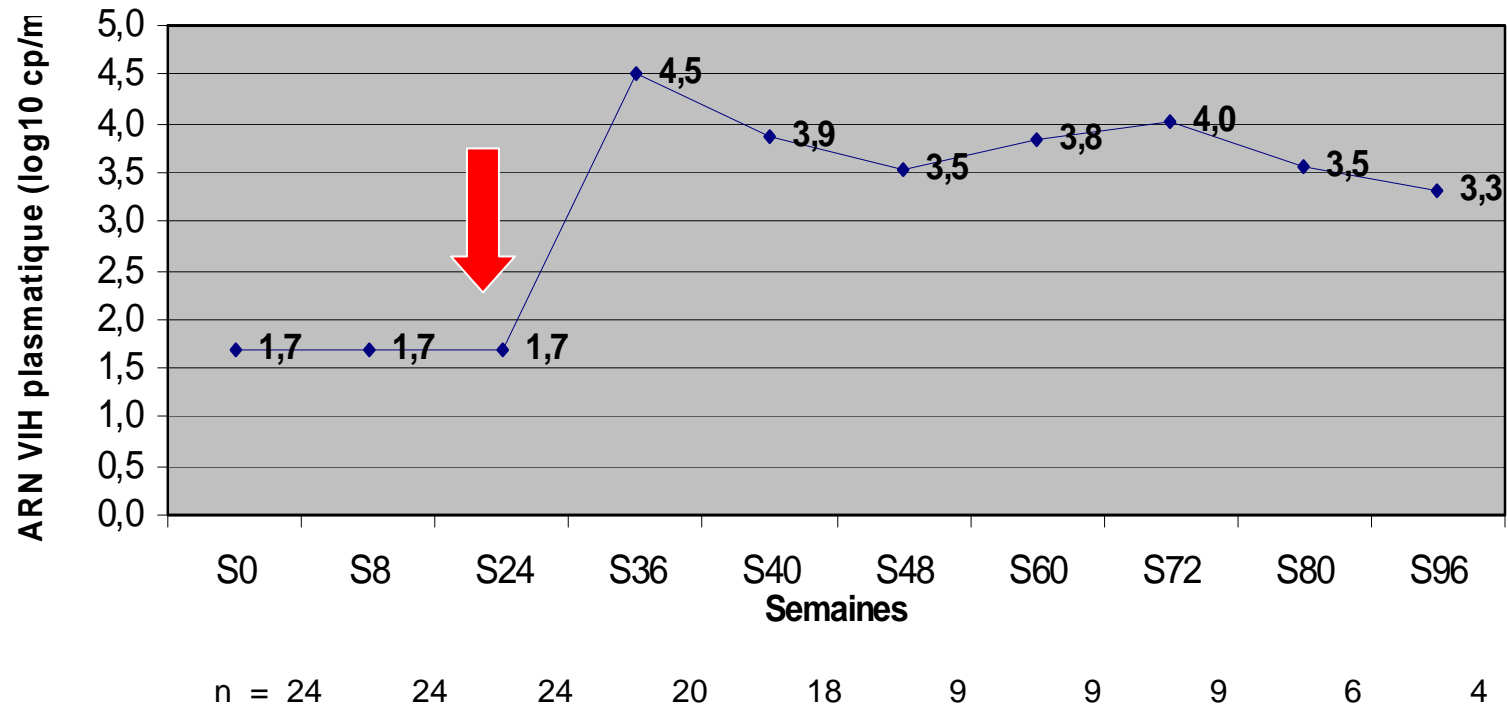
✓ REPOSE IMMUNOLOGIQUE(Δ CD4)

3°

✓ STRATEGIES DE TRAITEMENT

LIPHTERA

Evolution de la charge virale plasmatique



LIPHTHERA

RESULTATS VI

- ✓ **Médiane de temps de rebond de CV (charge virale plasmatique): S4 (semaines) (IQR: 2-6)**
- ✓ **Pic médian de CV 4, 26 log₁₀ cps/mL (IQR: 3-5)**

LIPHTERA

RESULTATS VII

- ✓ **S48 après l'interruption thérapeutique 9/21 (41%) CV < 30000 cps/mL sans HAART**
- ✓ **5/9 (55%) CV < 10000 cps/mL**
- ✓ **13/21 ont repris HAART après une médiane de S60 (IQR: 9,2-68,4)**
- ✓ **CV médiane à la reprise: 4, 8 log₁₀ cps/mL (2,9-5,7)**
- ✓ **Médiane de CD4 à la reprise: 551cls/mm³ (IQR: 156-778)**

LIPHTERA

RESULTATS VIII

- ✓ **S96 de surveillance 8/21 encore sans HAART**
- ✓ **CV médiane: 4 log₁₀ cps/mL (IQR: 1,7-4,6)**
- ✓ **Médiane de CD4+: 412 cls/mm³ (IQR: 199-832)**
- ✓ **1/8 encore indétectable sans aucune thérapie**
- ✓ **Absence d' IO**

LIPHTERA

OBJECTIFS

1°

✓ REPONSE IMMUNOLOGIQUE SPECIFIQUE

2°

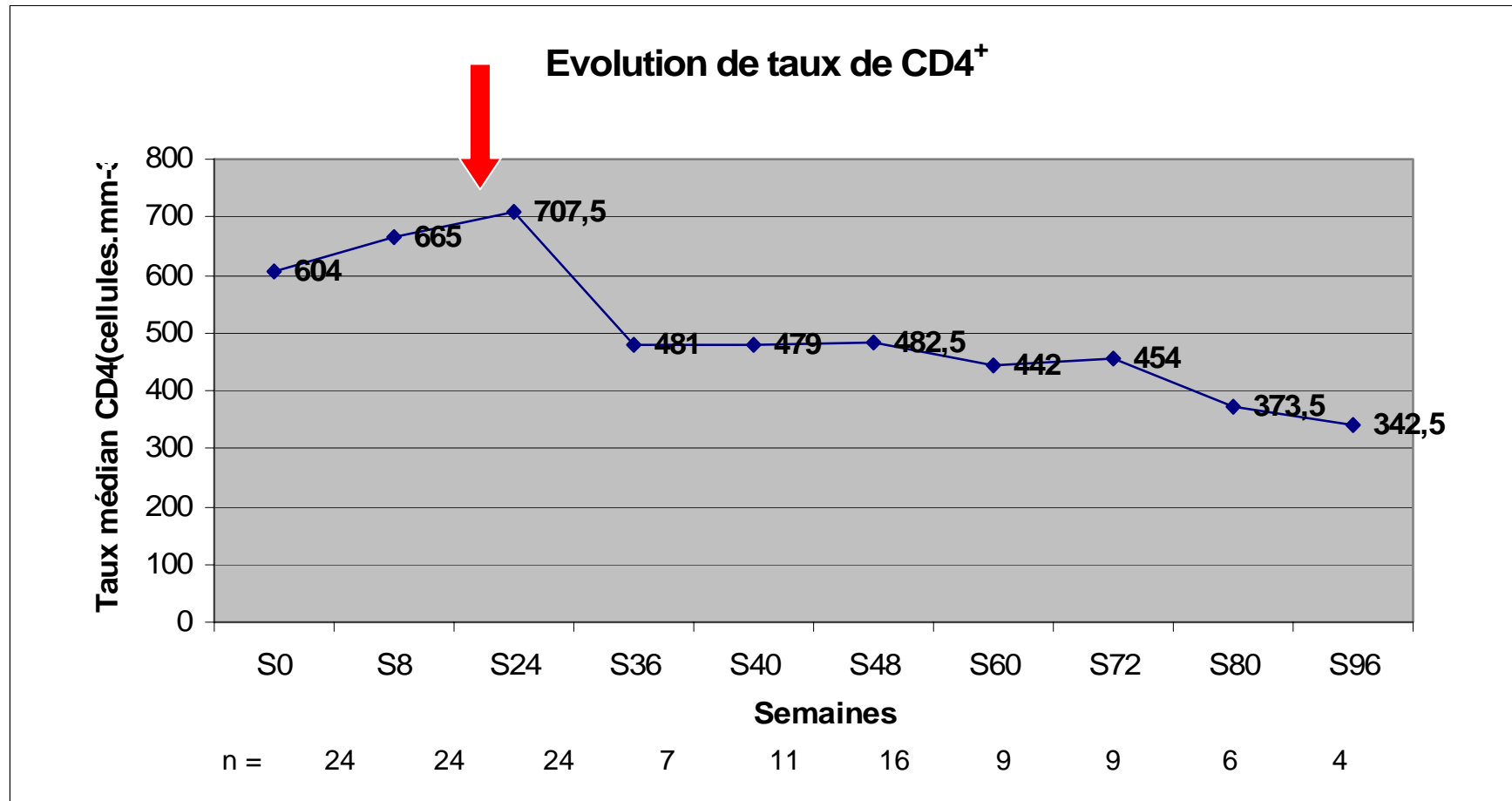
✓ REPONSE VIROLOGIQUE(CV)

✓ REPONSE IMMUNOLOGIQUE(Δ CD4)

3°

✓ STRATEGIES DE TRAITEMENT

LIPHTERA



LIPHTERA

OBJECTIFS

1°

✓ REPONSE IMMUNOLOGIQUE SPECIFIQUE

2°

✓ REPONSE VIROLOGIQUE(CV)

✓ REPONSE IMMUNOLOGIQUE(Δ CD4)

3°

✓ STRATEGIES DE TRAITEMENT

LIPHTERA
RESULTATS

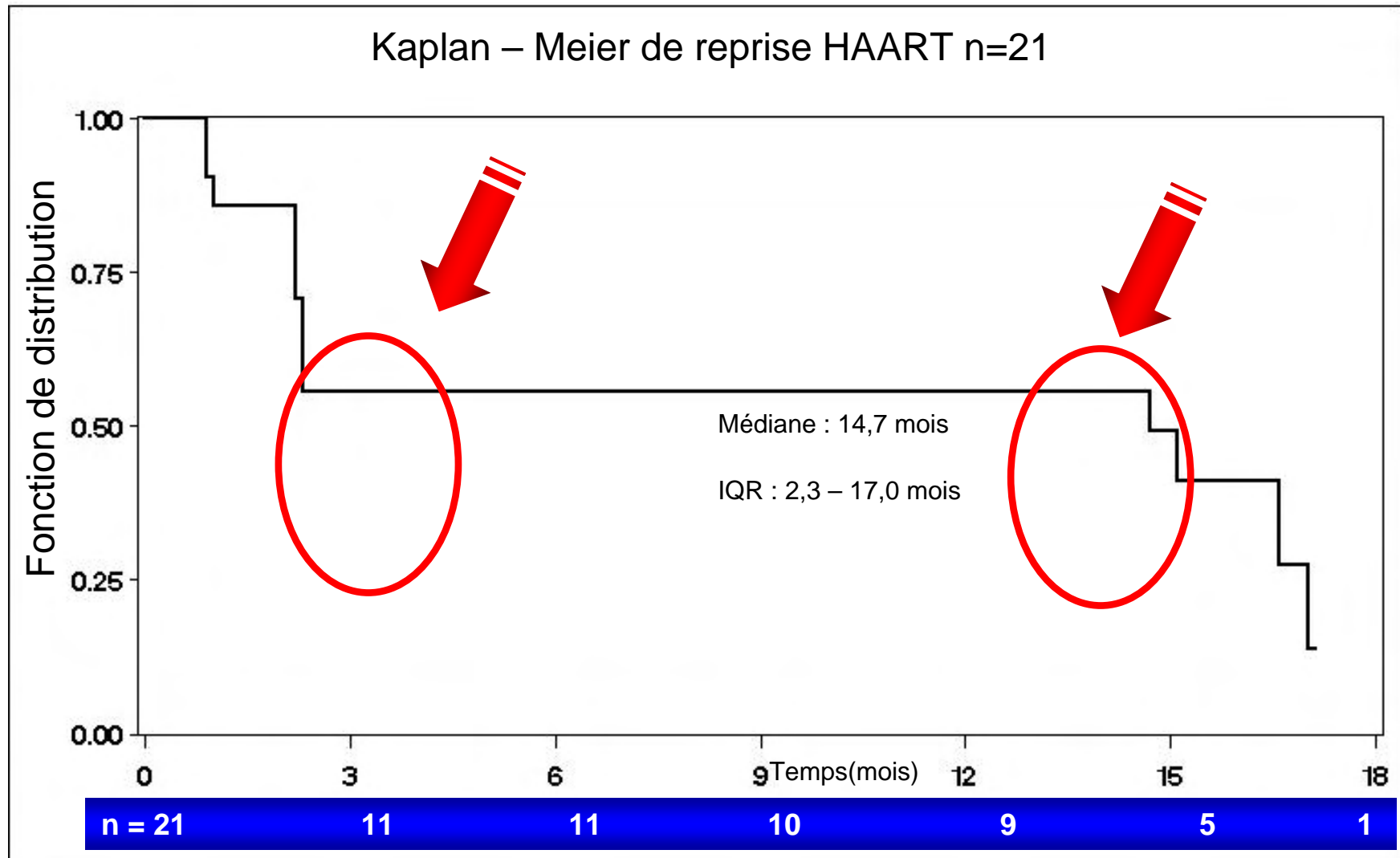
TEMPS « SANS HAART »

LIPHTERA

RESULTATS

**MEDIANE DE TEMPS DE
REPRISE D'HAART: 14,7 M**

LIPHERA



LIPHTERA
REPONSE IMMUNOLOGIQUE
INTERRUPTION THERAPEUTIQUE

ANALYSE DU TEMPS SANS THERAPIE PAR
RAPPORT AU NADIR DES CD4:

Cut off : 200 CD4

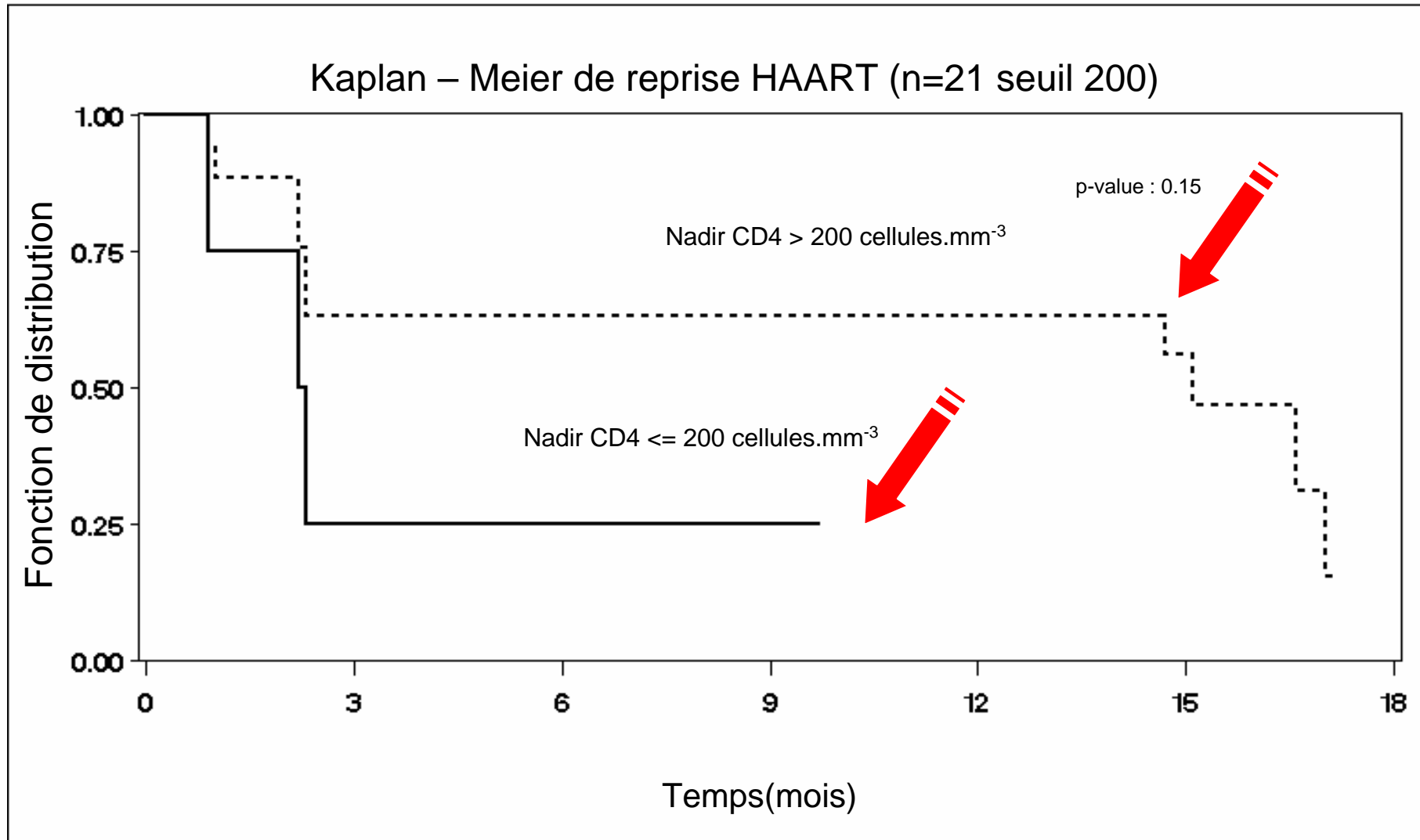
< 200 médiane: 2.25 mois[0.9-X]

=>200 médiane:15.1 mois[2.3-17]

LIPHTERA

REPONSE IMMUNOLOGIQUE

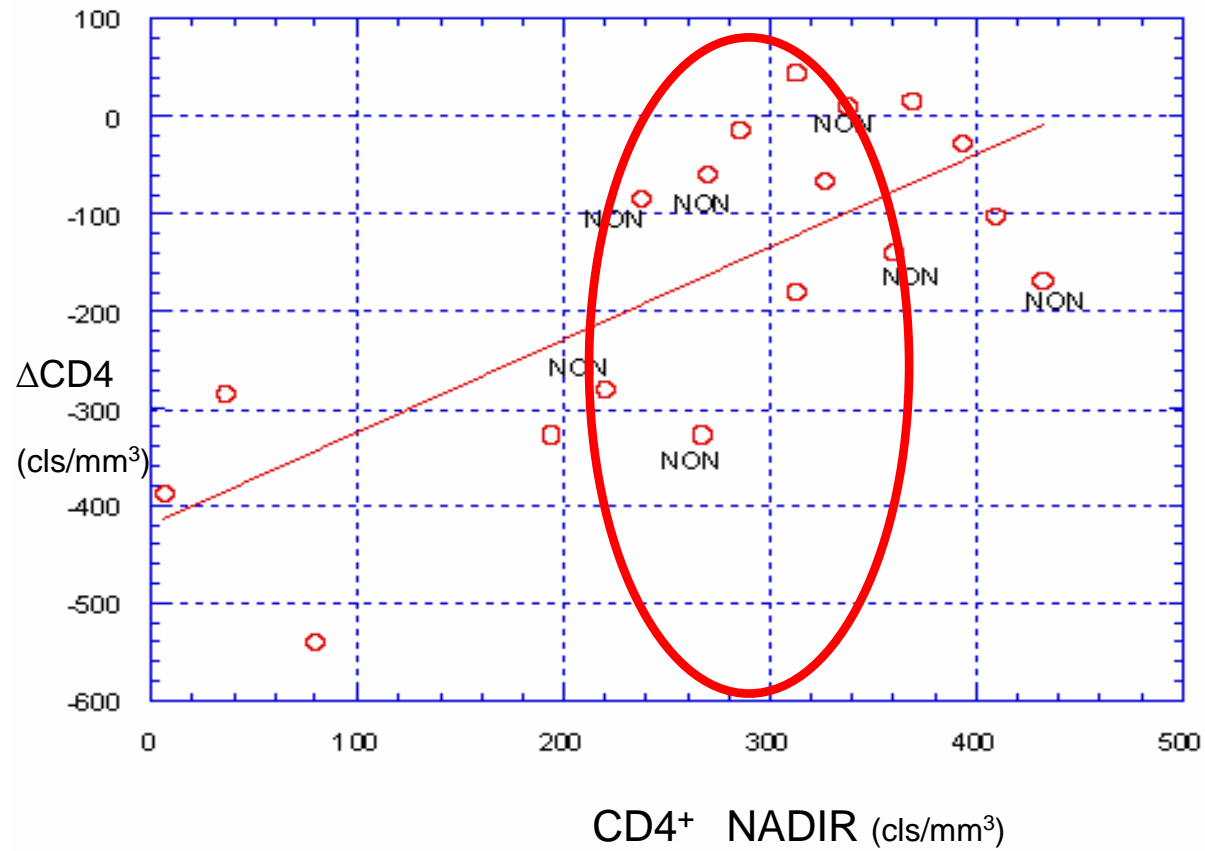
INTERRUPTION THERAPEUTIQUE



LIPHTERA

REPONSE IMMUNOLOGIQUE CORRELATION NADIR- Δ CD4

$r = 0.72$ $p = 0.007$



CD4 NADIR

LIPHTHERA

RESULTATS

- ✓ **4/21 Nadir CD4+ > 350 cls/mm³**
- ✓ **8 encore sans HAART**



- ✓ **7/8 Nadir CD4+ < 350 cls/mm³**
- ✓ **5/8 Nadir CD4+ entre 200-250 cls/mm³**

LIPHTERA

CONCLUSIONS

- ✓ **Ces données suggèrent que l'interruption thérapeutique , après stimulation peptidique peut s'avérer durable.**
- ✓ **L'immunisation dans le contexte d'un vaccin peptidique est bien toléré et sans effets secondaires dans ce groupe de patients chroniquement infectés par le VIH-1**
- ✓ **Pas de corrélation trouvée entre la réponse CD4⁺/CD8⁺ spécifique et le « temps sans traitement »**
- ✓ **L'interruption du traitement ARV n'a montré aucune influence négative après l'immunisation, dans le groupe de patients avec un nadir de CD4 ≥ 200 cellules.mm⁻³**