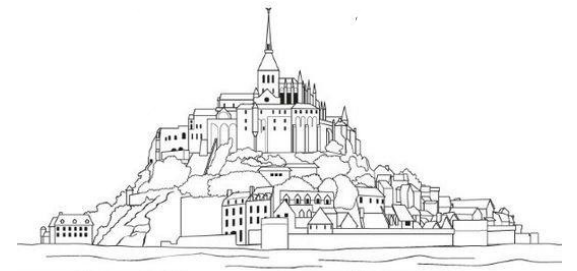


Quantifier l'ADN proviral en routine: le pour et le contre

Dr Laurent HOCQUELOUX
CHR d'Orléans – La Source, France



Réunion Inter-COREVIH Bretagne – Normandie
Mont Saint-Michel, le 13 septembre 2018

Liens d'intérêt (avec l'ADN-VIH)

- ▶ Je mesure l'ADN-VIH à tous mes patients, tous les ans, depuis 13 ans
- ▶ L'ADN-VIH m'a amené quelques belles collaborations et publications
- ▶ Je n'ai aucune action chez Biocentric !

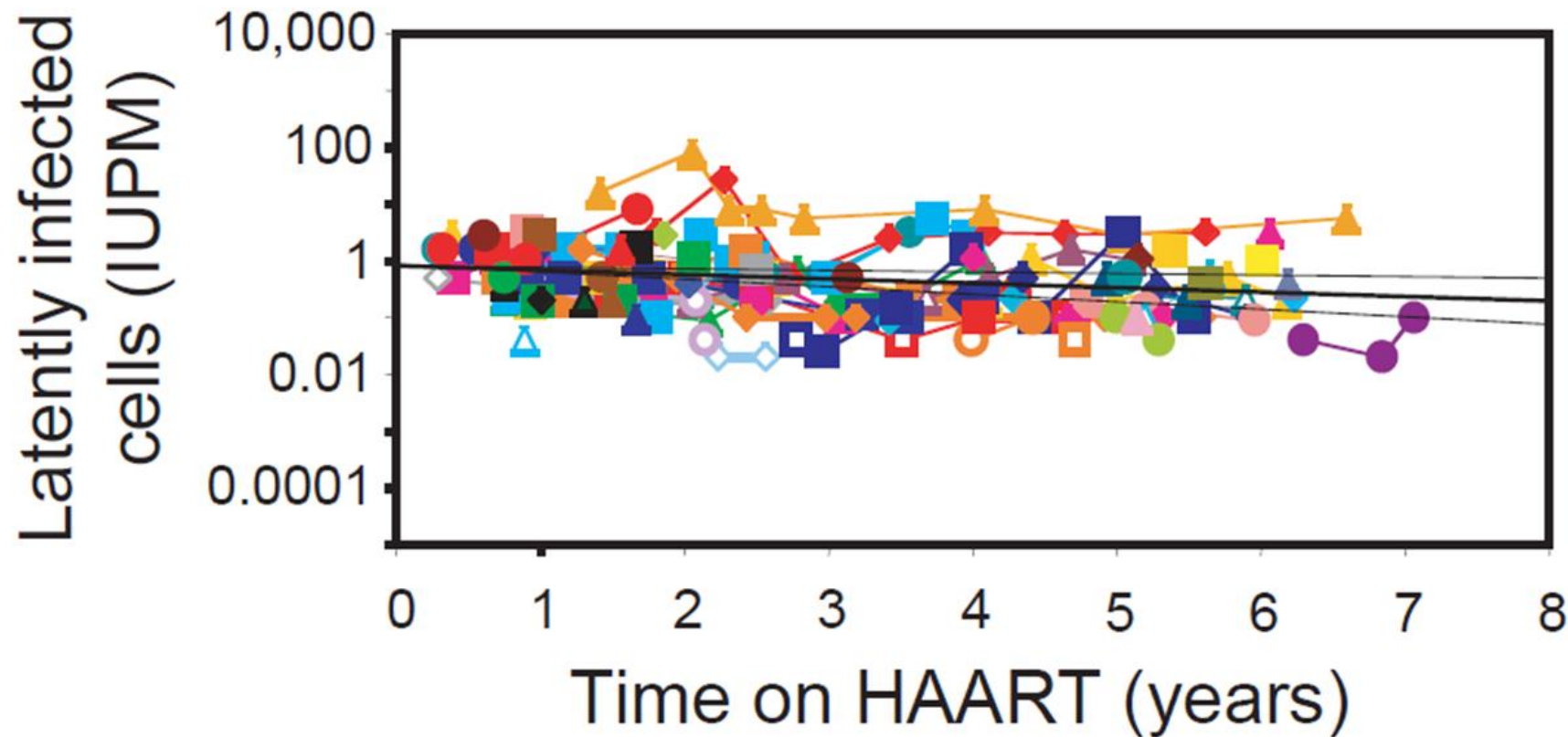
Une définition (simplifiée) des réservoirs

- ▶ Ensemble des cellules / tissus où des formes virales compétentes pour la réplication persistent (avec un faible turn-over) malgré un traitement efficace et **qui expliquent le rebond virologique à l'arrêt des antirétroviraux.**

(adapté de Blankson, 2002)

- ▶ Ces réservoirs de virus sont principalement retrouvés dans les cellules CD4+ mémoires quiescentes

Des réservoirs très longs à purger...



Une autre définition (plus actuelle)

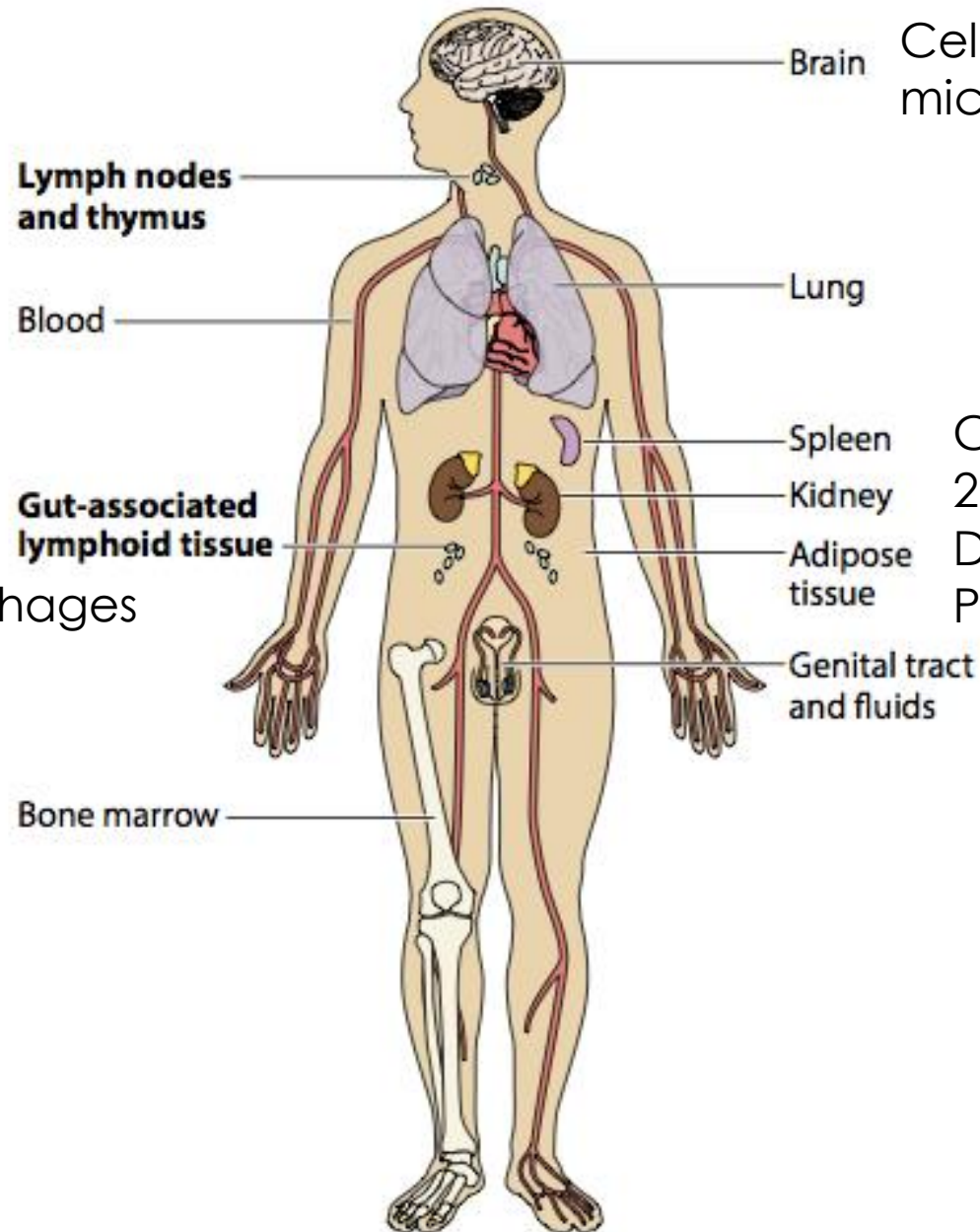
- ▶ Ensemble des cellules et tissus qui contiennent **toutes les formes persistantes virus** (sous traitement « efficace ») **qui peuvent participer à la pathogénèse de l'infection par le VIH.**
 - Le VIH n'est pas seulement responsable d'une immunodépression
 - Sa présence dans l'organisme est associée à une activation délétère du système immunitaire

Réservoirs : où ? Partout !

Cellules folliculaires
dendritiques, T
follicular helper (Tfh)
des centres
germinatifs

Cellules T4, macrophages

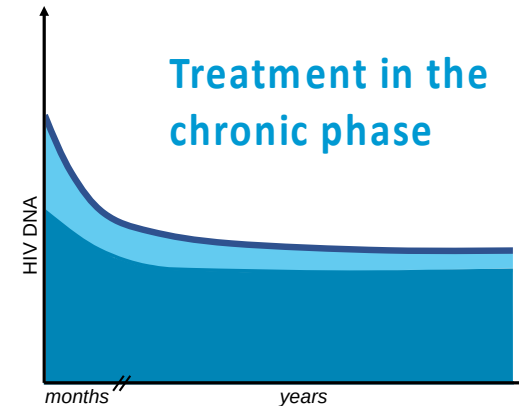
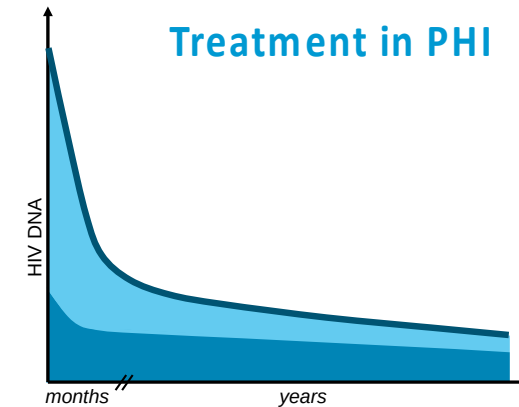
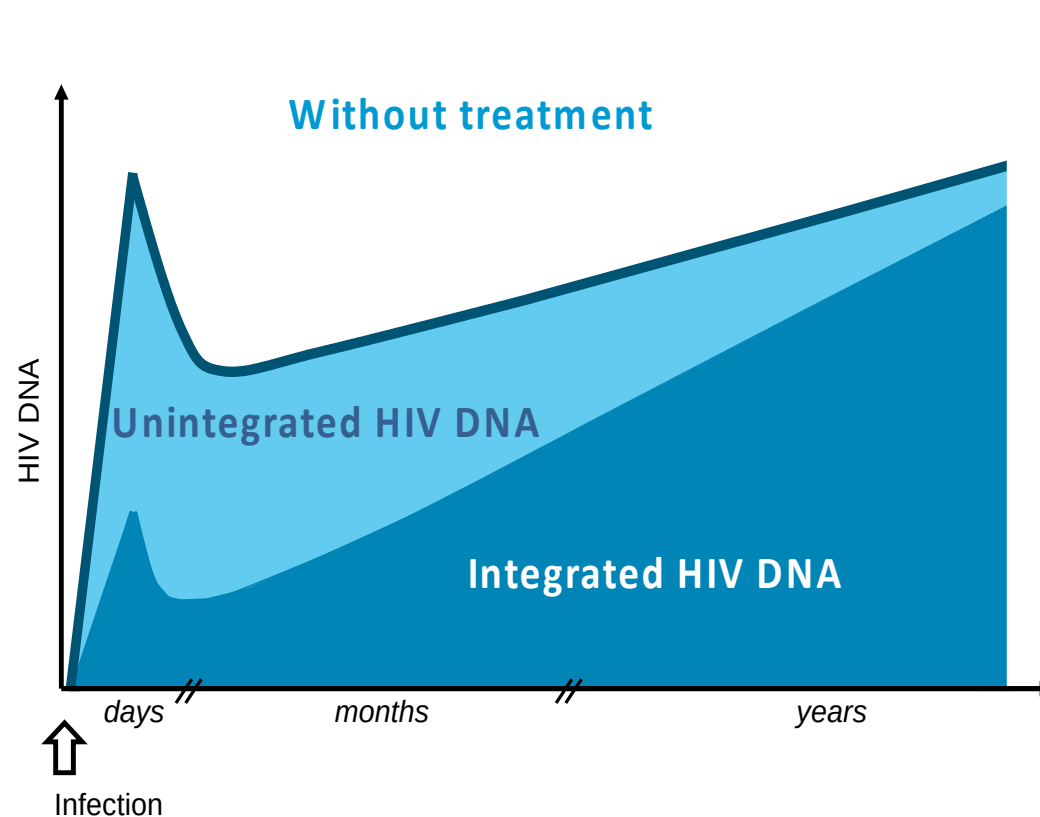
Progéniteurs
hématopoïétiques



Cellules de la
microglie, astrocytes

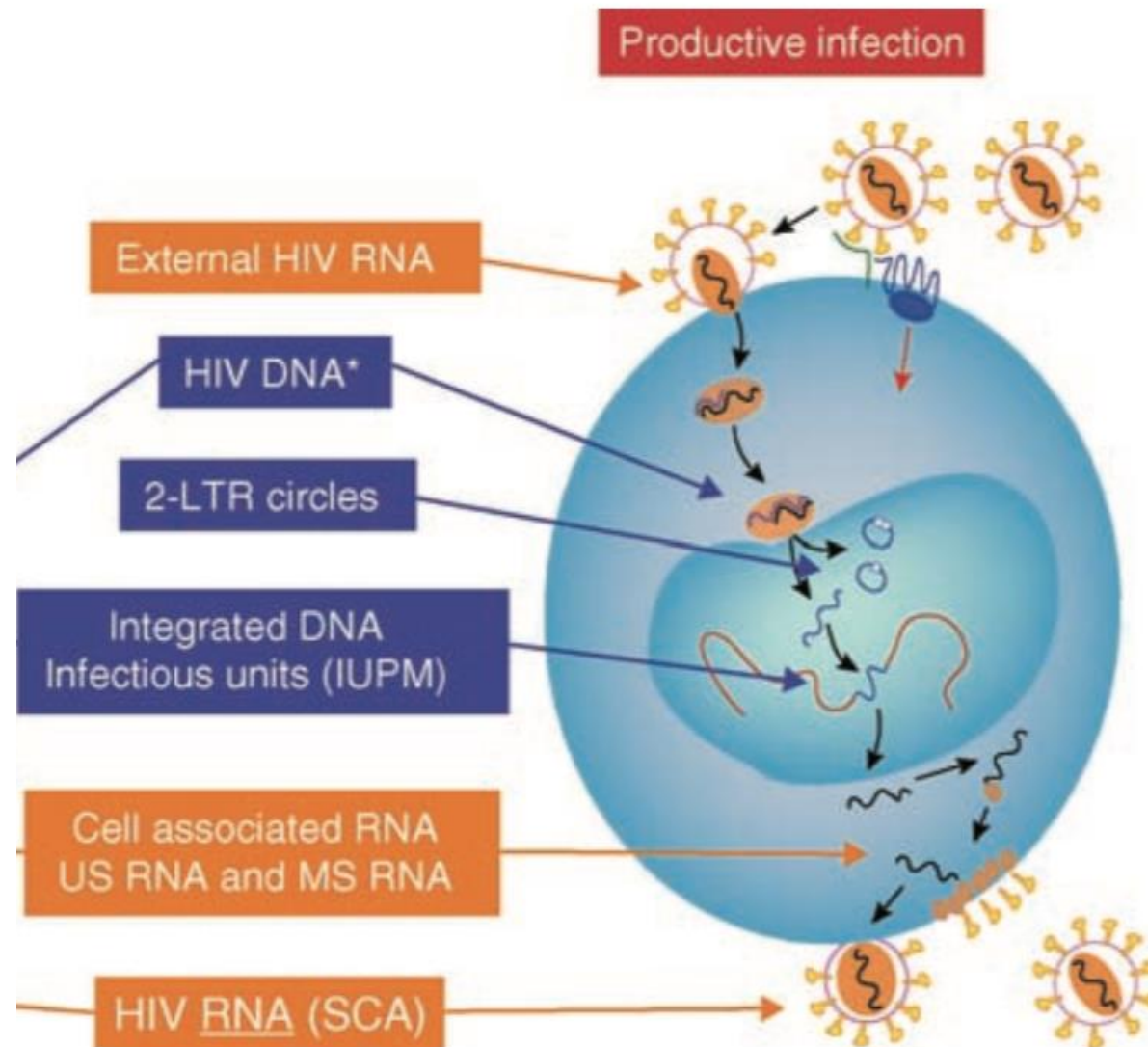
Canaud JASN
2014
Damouche Plos
Path 2015

Quand les réservoirs se remplissent-ils ?

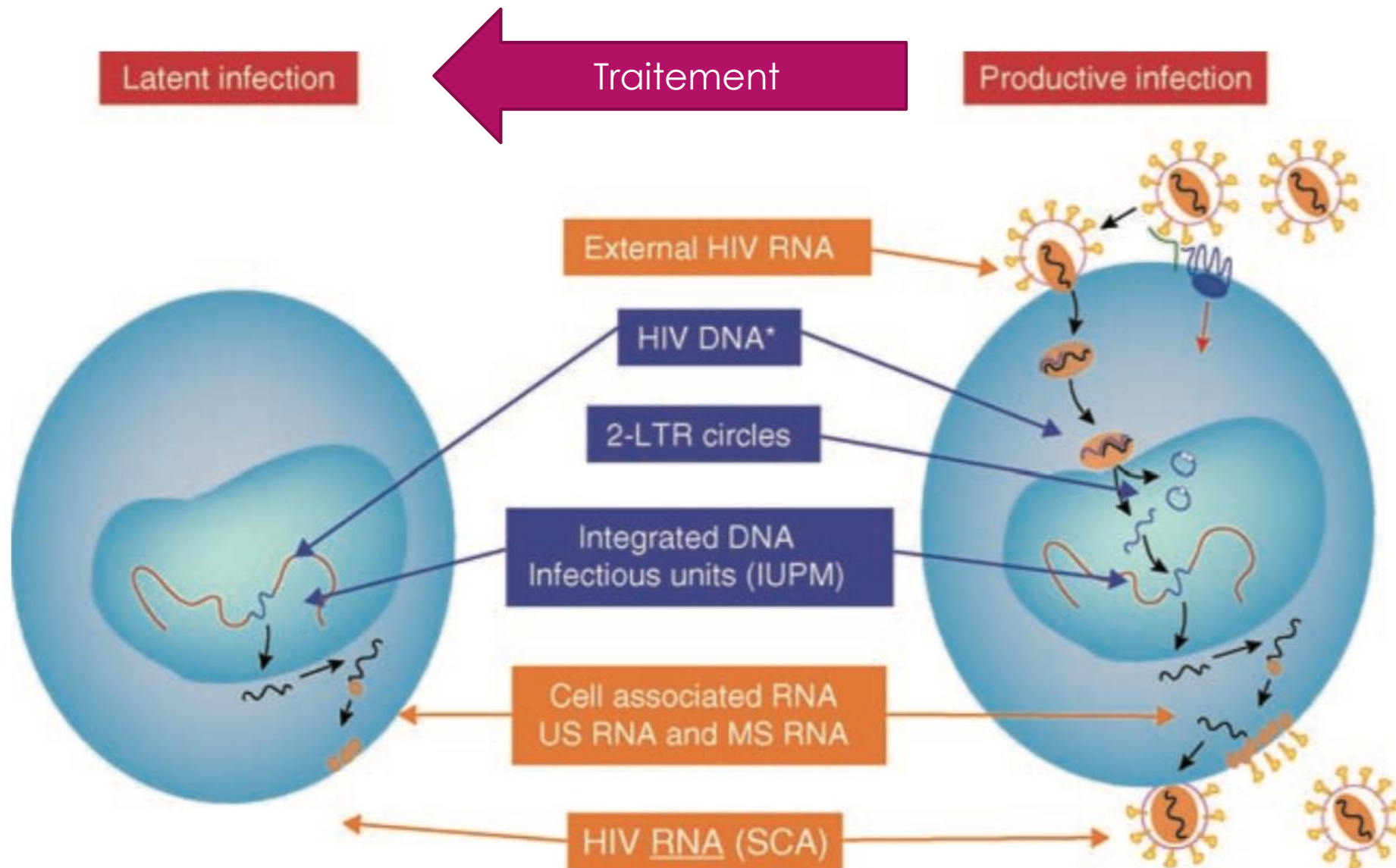


Mesurer les réservoirs : c'est complexe

- ▶ Beaucoup de méthodes sont possibles
- ▶ Beaucoup sont fastidieuses
- ▶ Certaines sont fonctionnelles, d'autres descriptives
- ▶ Certaines s'intéressent au sang, d'autres aux tissus
- ▶ Certaines sous-estiment, d'autres surestiment
- ▶ Aucune ne donne le même résultat...
- ▶ Aucune n'est standardisée ni très reproductible (à une exception)



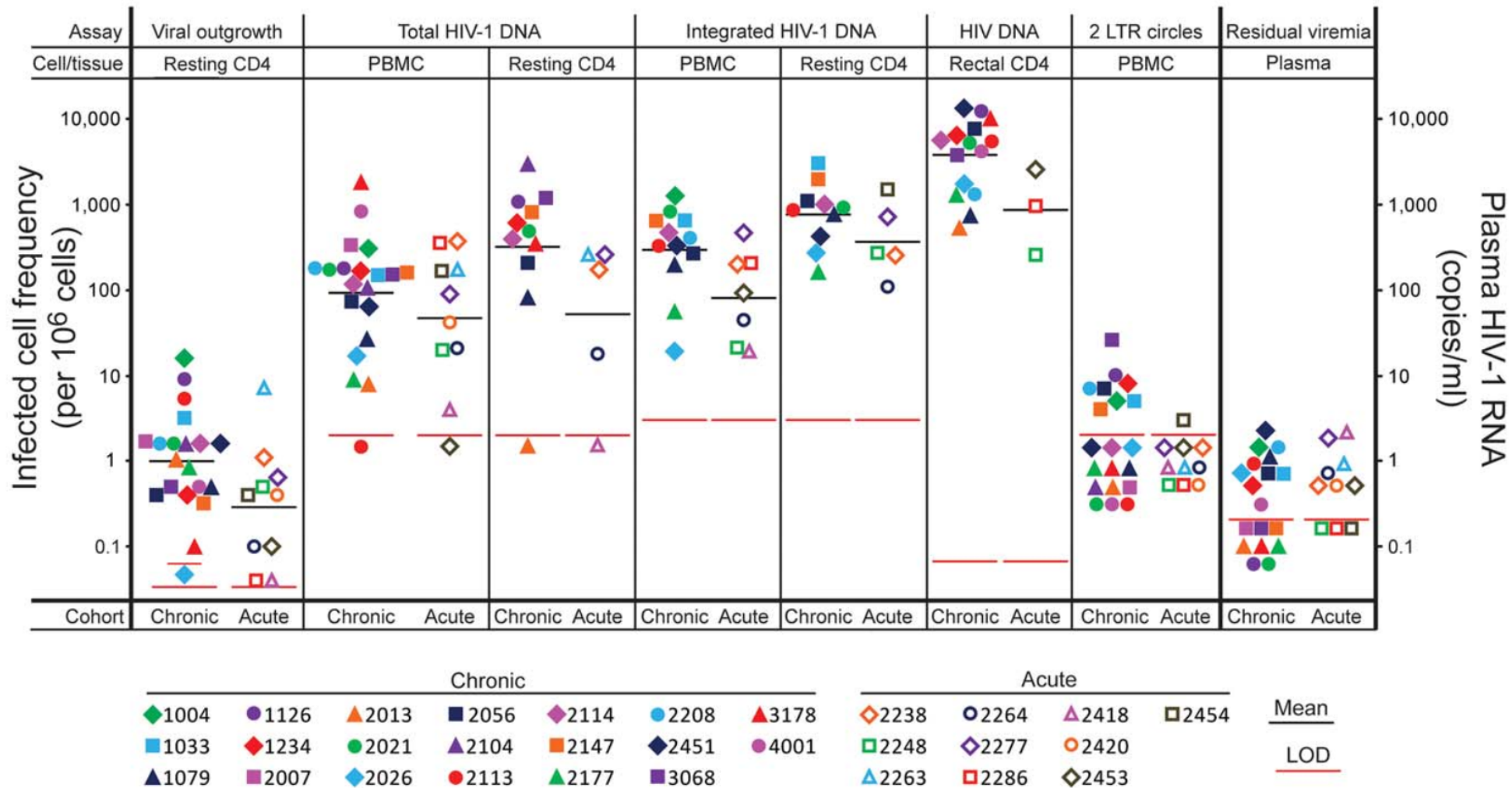
Lewin, AIDS 2011



Lewin, AIDS 2011

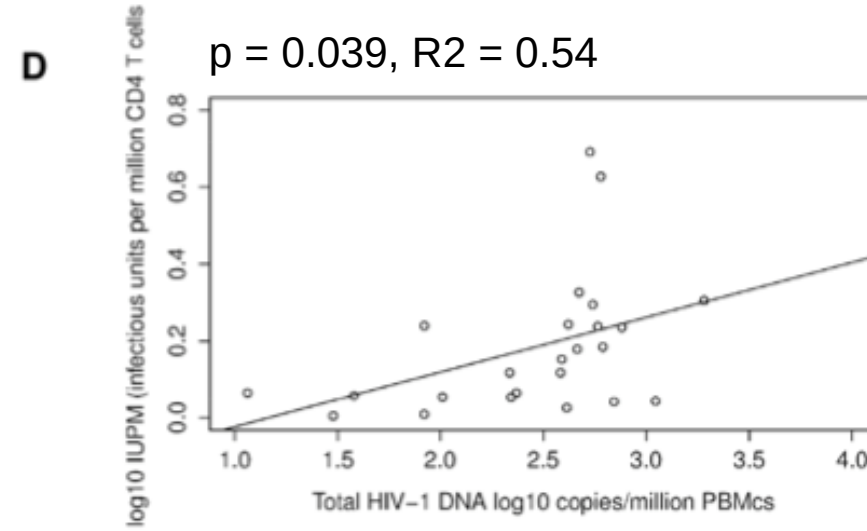
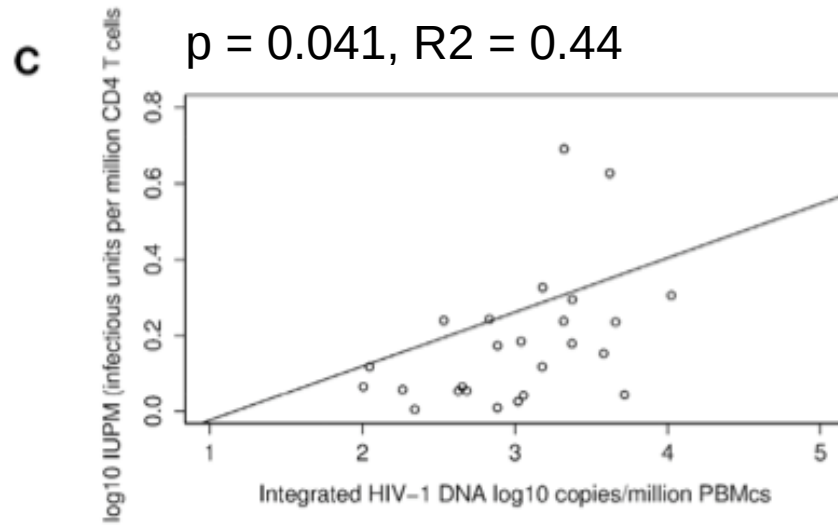
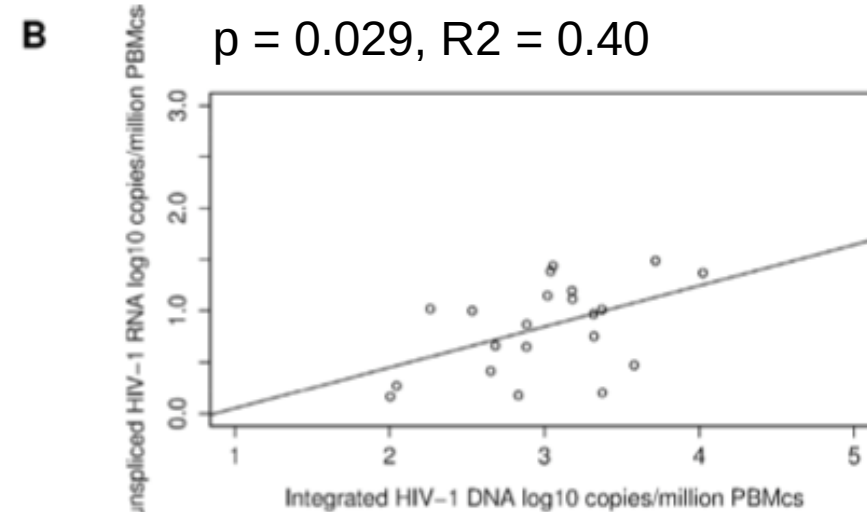
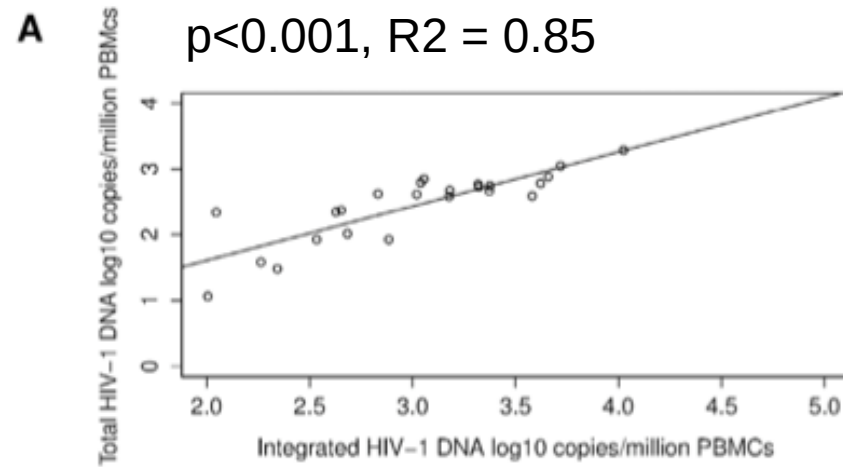
Même sous le traitement le plus efficace il n'existe pas de latence « totale »
(le réservoir déborde toujours un peu...)

Le réservoir a une taille très variable selon la méthode...



Aucun marqueur n'est parfait, les techniques sont plutôt complémentaires (tout dépend de la question qu'on se pose...)

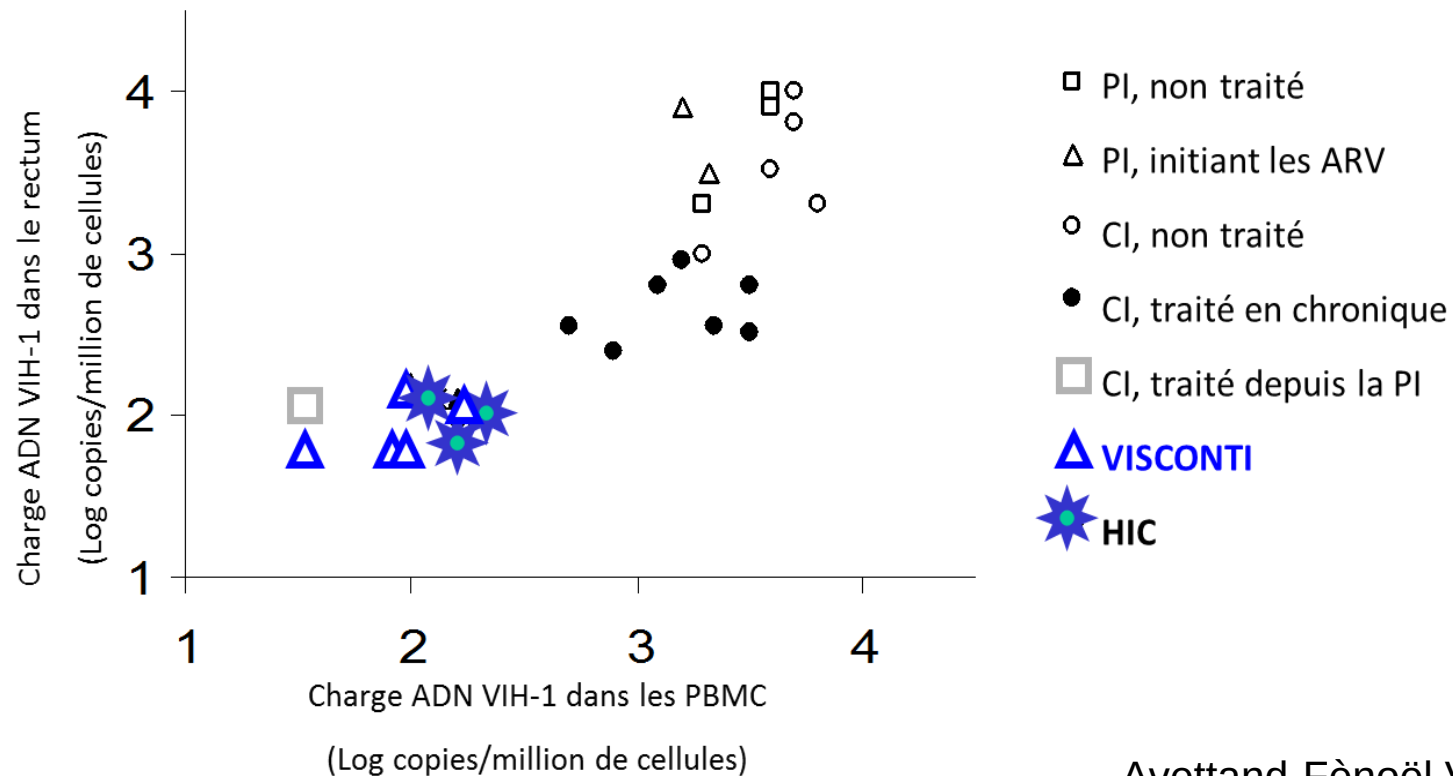
Toutefois ces méthodes sont fortement corrélées



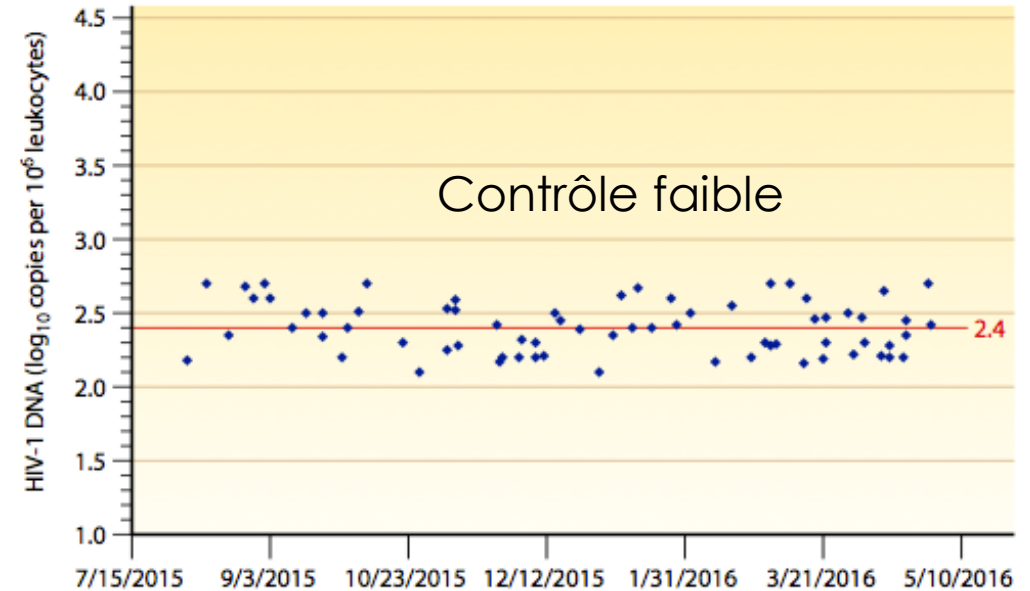
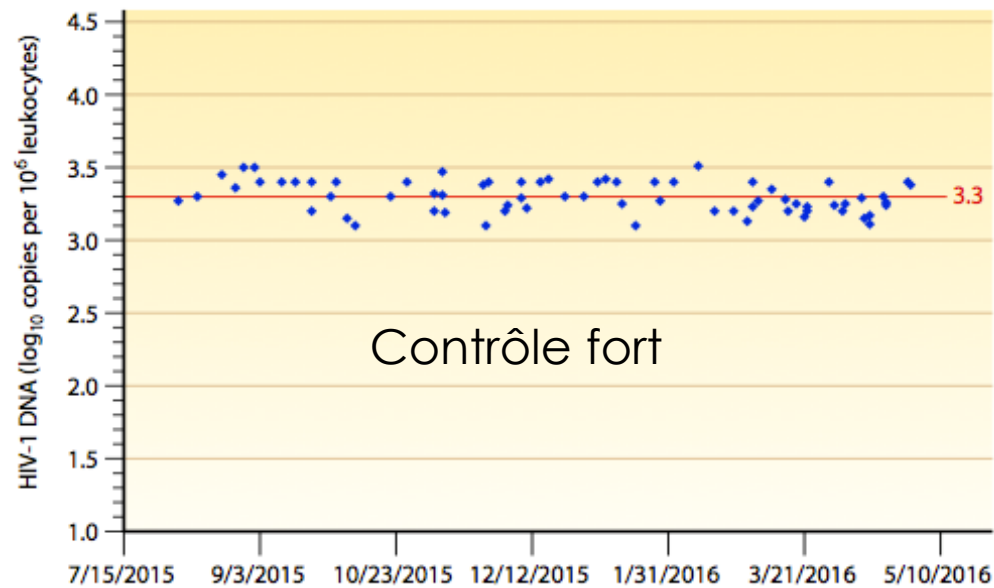
Pourquoi choisir l'ADN-VIH total / PBMC?

- ▶ **Facile, sensible, reproductible et utilisable en routine¹**
 - Kit commercial Biocentric
- ▶ Bon reflet sanguin du réservoir profond (GALT)² et de l'ADN intégré (si CV durablement indétectable)³
- ▶ Globalement l'ADN-VIH est corrélé avec toutes les autres méthodes
- ▶ **D'innombrables études sont disponibles montrant son caractère prédictif sur le cours de l'infection avec / sans traitement**
- ▶ Intégré dans les recommandations françaises (Morlat)
- ▶ **Limites : prend en compte les virus infectieux et les défectifs, quel cut-off ?**

L'ADN VIH mesuré dans le sang reflète le réservoir digestif dans toutes les situations immuno-virologiques



Reproductibilité (intra-lab.)



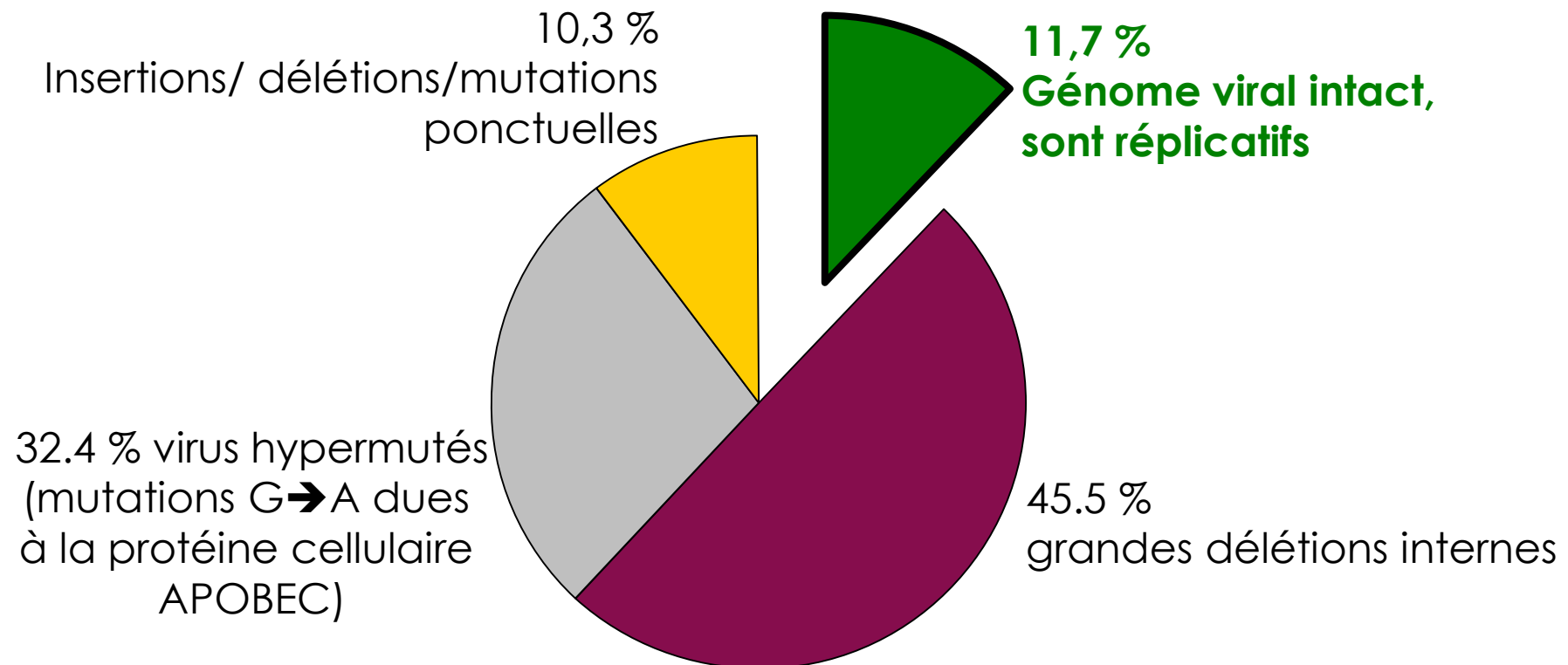
	Moyenne (log)	Ecart-type (log)	Coefficient de variation	Intervalle de confiance 95%
Contrôle fort	3,30	0,11	0,03	± 0,22 log
Contrôle faible	2,40	0,18	0,07	± 0,35 log

Contrôles testés >60 fois sur une période de >9 mois, Techniciens différents, lots de réactifs différents du test ANRS de PCR en temps réel (Biocentric), thermocycleurs différents

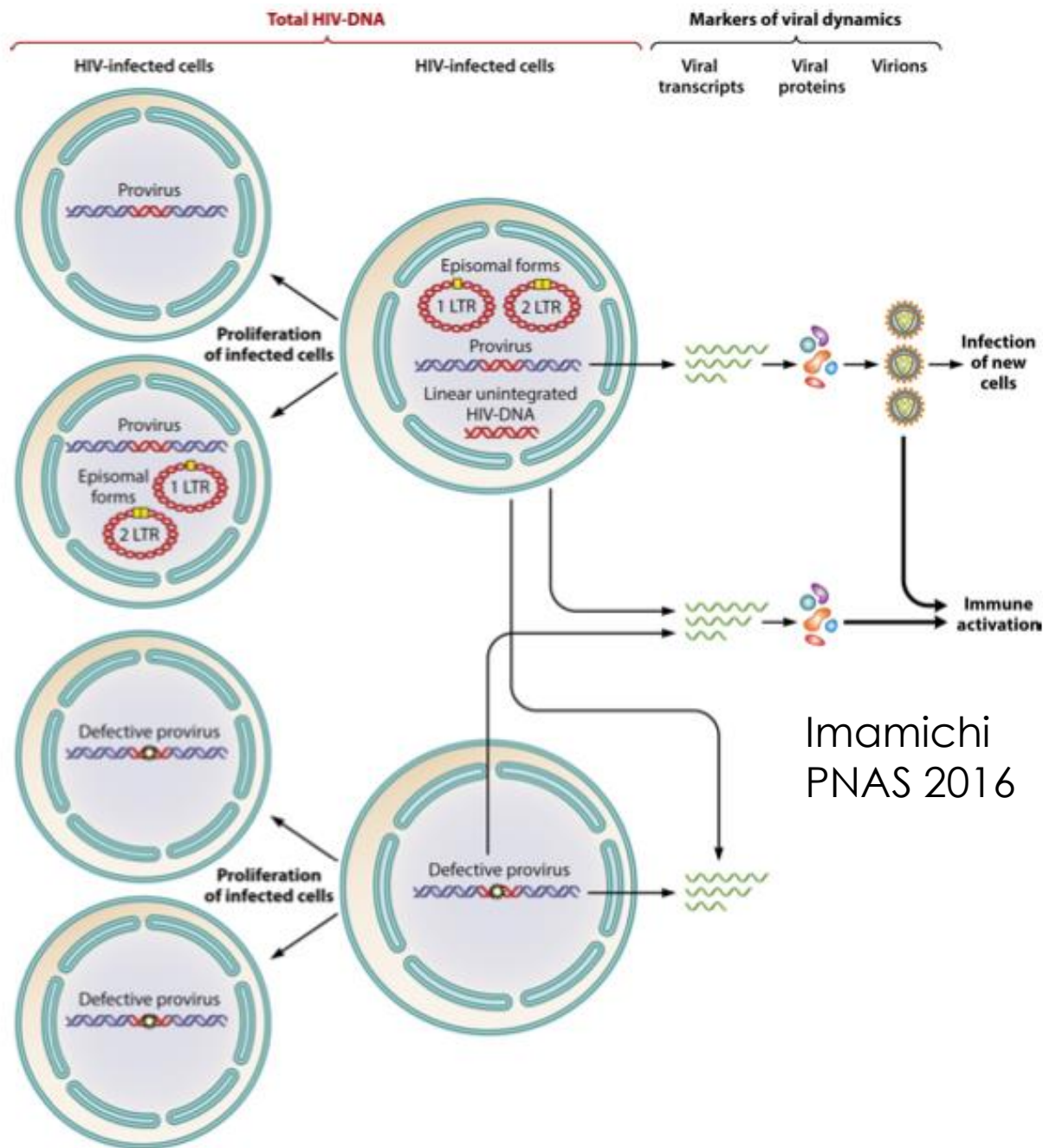
Reproductibilité (inter-lab.)

- ▶ Validée dans l'étude Trulight par exemple !
 - Necker / Caen / Tours / Poitiers
- ▶ Gantner, Mélard, Damond, Delaugerre, Dina, Gueudin, Maillard, Sauné, Rodallec, Tuaillon, Plantier, Rouzioux, Avettand-Fenoel on behalf of the ANRS-AC11. J Med Virol 2017
 - standard deviation $\leq 0.2 \log_{10}$

Mais c'est une quantification globale...



L'ADN VIH total reste malgré tout informatif car les différentes formes d'ADN VIH participent à la physio-pathologie de l'infection



ADN-VIH en pratique clinique

- ▶ Informatif sur le cours de l'histoire naturelle
- ▶ Prédicatif avant la mise sous traitement
- ▶ Informatif sous traitement
- ▶ Prédicatif avant d'arrêter le traitement

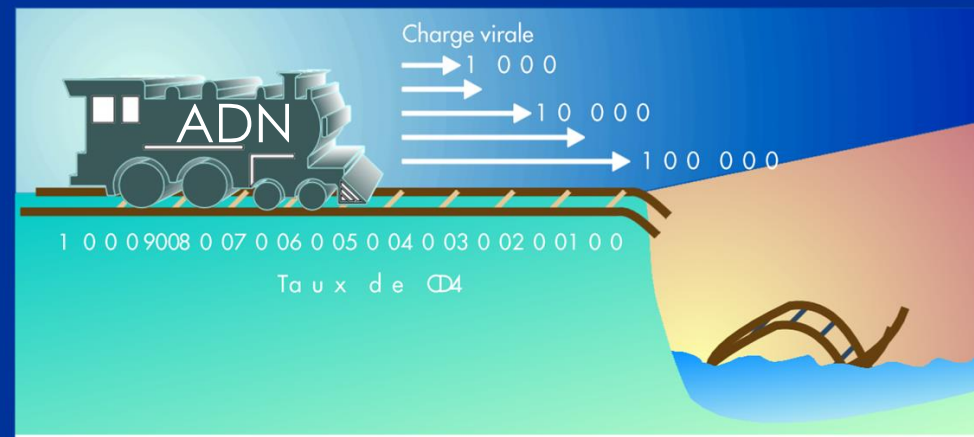
Quel intérêt de
mesurer l'ADN-VIH
avant traitement
ARV ?

Dans le « petit train », l'ADN c'est le moteur

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VIH

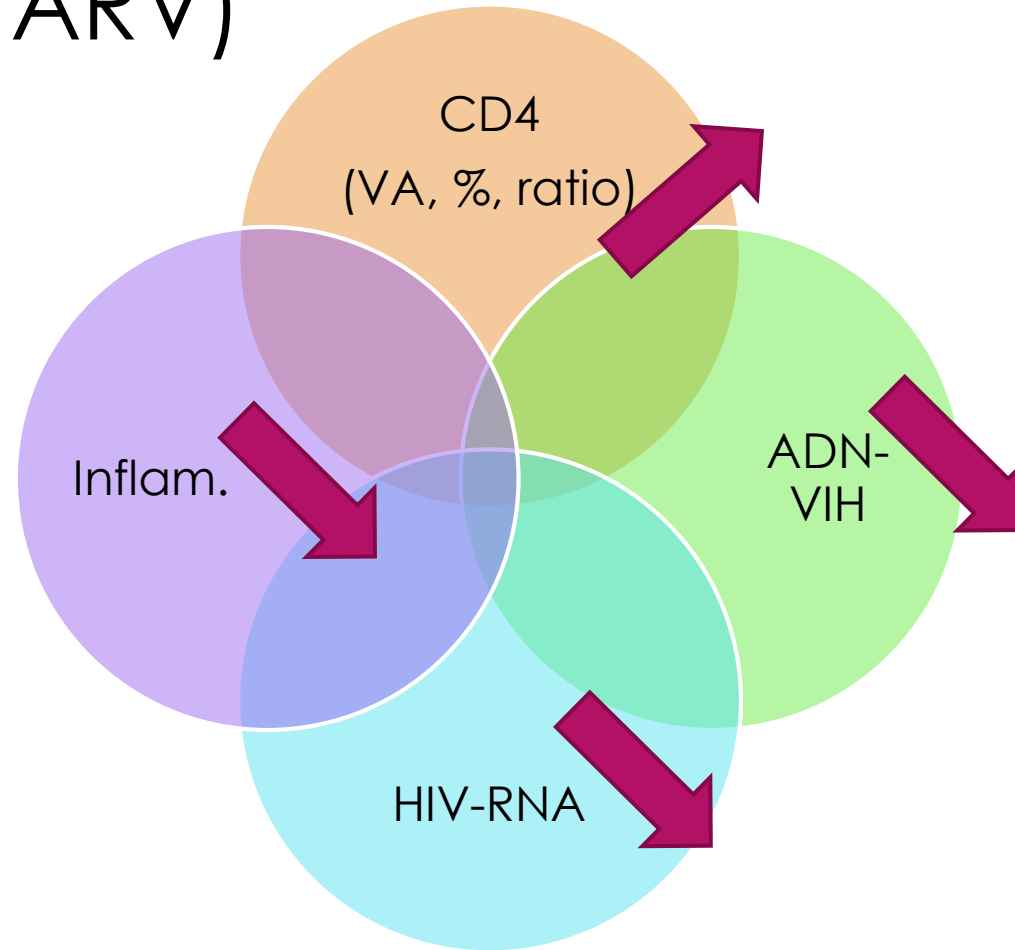
- Deux paramètres différents :

- Charge virale : vitesse d'évolution = plus faible sous traitement
- Taux de CD4 : distance du terme = plus grande sous traitement

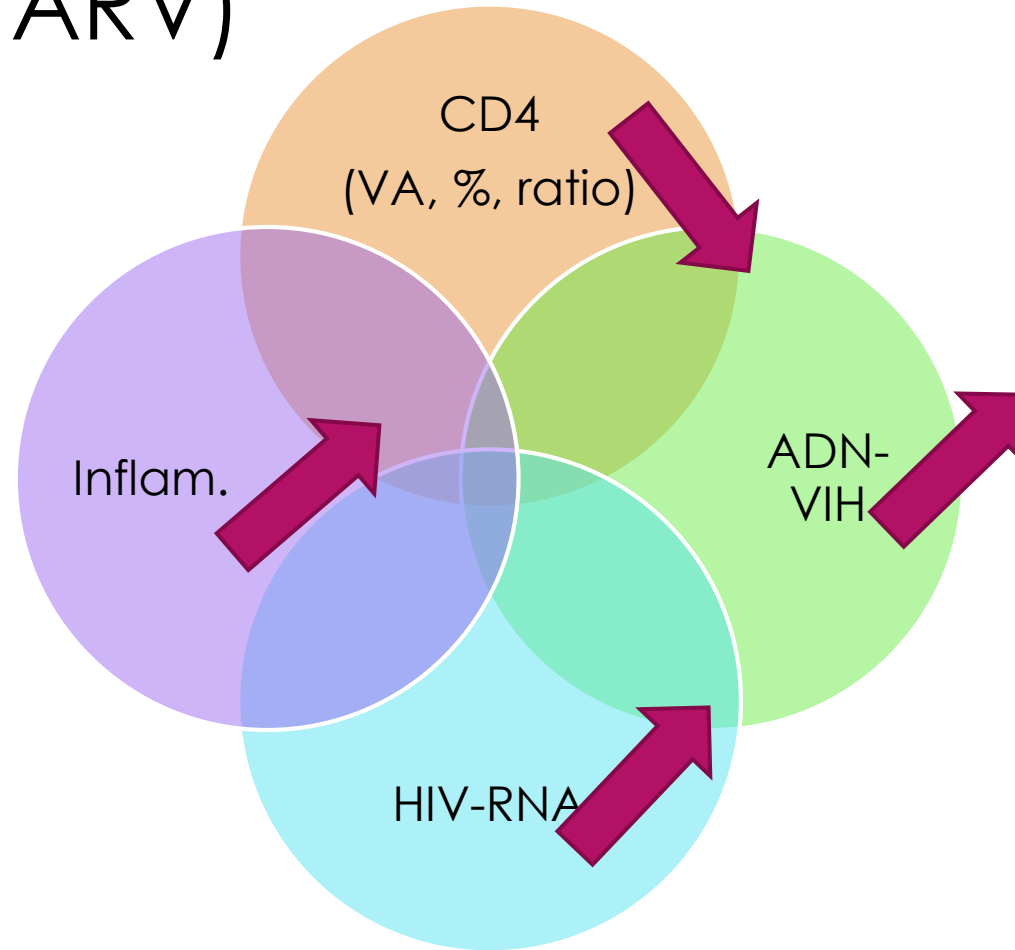


D'après Coffin T. La Lettre de l'Infectiologue 1996 ; XI, 14 : 406-9

Globalement tout est corrélé
(sans ou avec ARV)



Globalement tout est corrélé
(sans ou avec ARV)

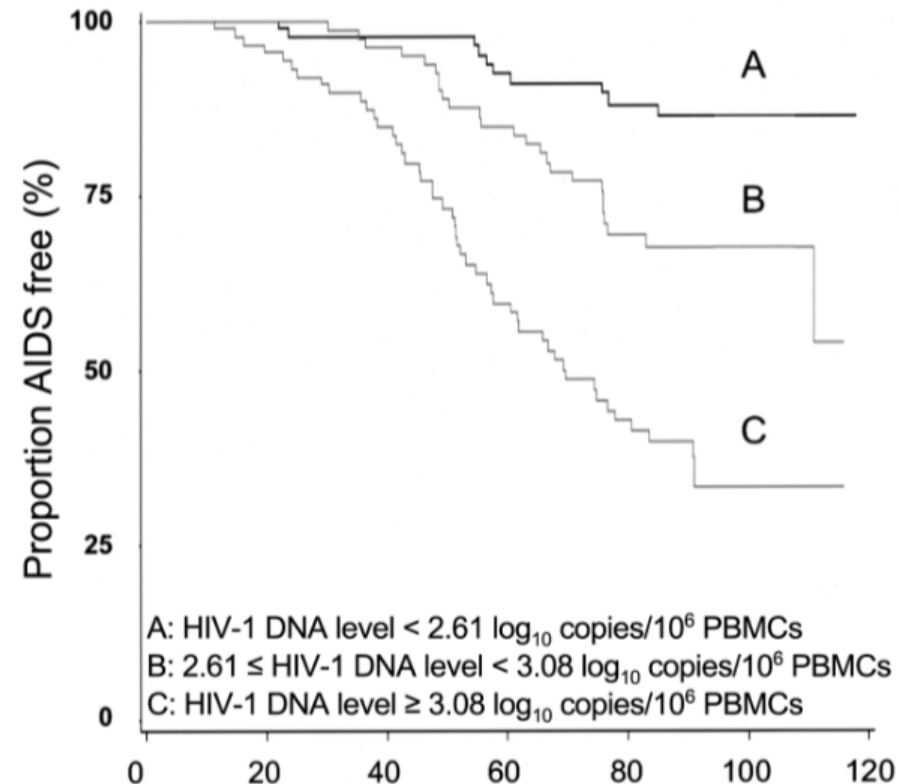


Mais chacun de ces paramètres pèse intrinsèquement
dans la balance

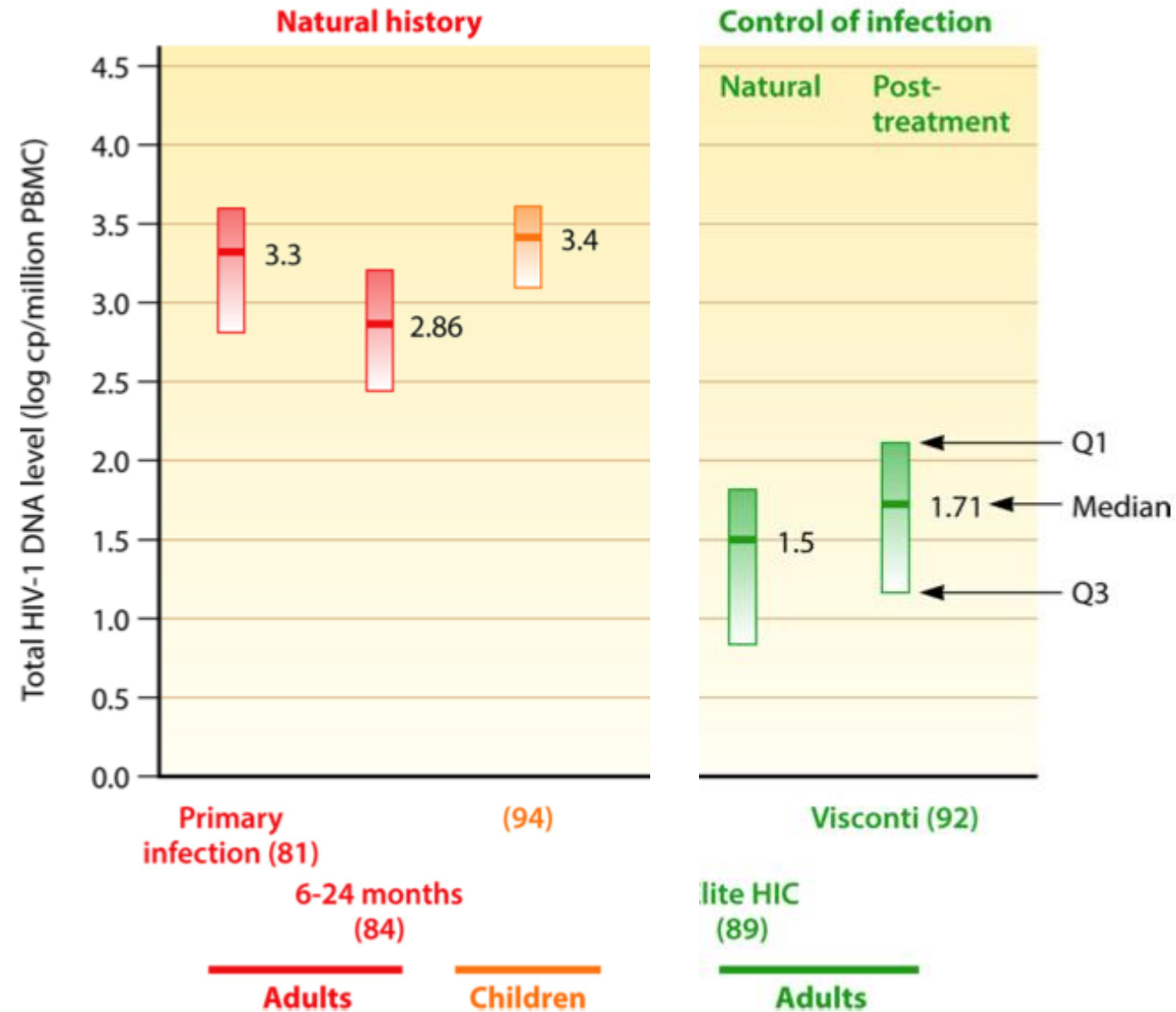
L'ADN-VIH est un marqueur prédictif de l'évolution naturelle

► Prédit l'évolution naturelle :

- vers le SIDA, le décès (indépendamment des autres paramètres CD4, CV...) ^{1,2}
- Est plus élevé chez les patients présentant une infection symptomatique (PHI ou CHI) ²
- Est très faible chez les patients contrôleurs naturels du VIH ³

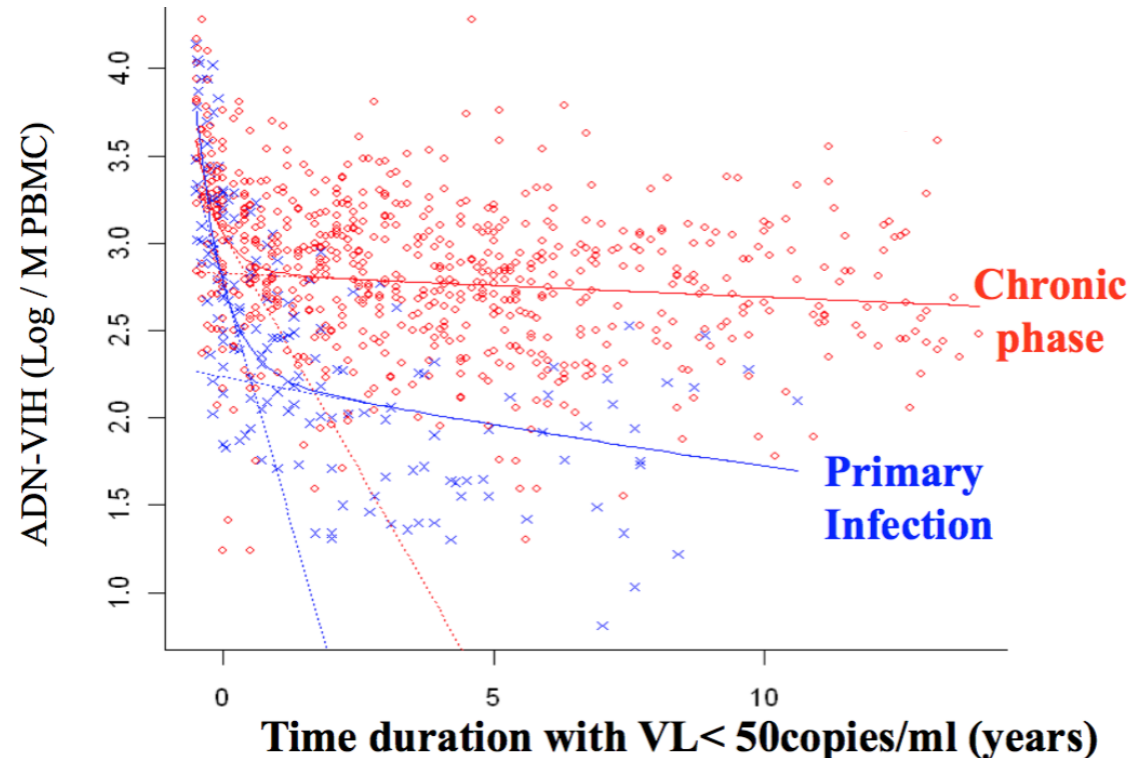


Spectre de l'ADN-VIH au cours de l'infection



L'ADN-VIH avant traitement ARV est prédictif de la réponse sous traitement

- ▶ Prédit le succès virologique et le risque de charge virale résiduelle sous traitement^{1,2}
- ▶ L'ADN-VIH de base et la précocité du traitement (= en PHI), prédisent :
 - la qualité de la restauration immunitaire
 - l'intensité de la décroissance du réservoir sous traitement³



Le contre...

Depuis l'essai START

- Tous les patients (sauf exception) doivent être traités le plus tôt possible

Depuis l'essai SMART

- Il est délétère d'arrêter le traitement = traitement à vie

Dans ce cas, quel est l'intérêt de mesurer le réservoir ?

Et quel est l'intérêt d'avoir un réservoir faible ?

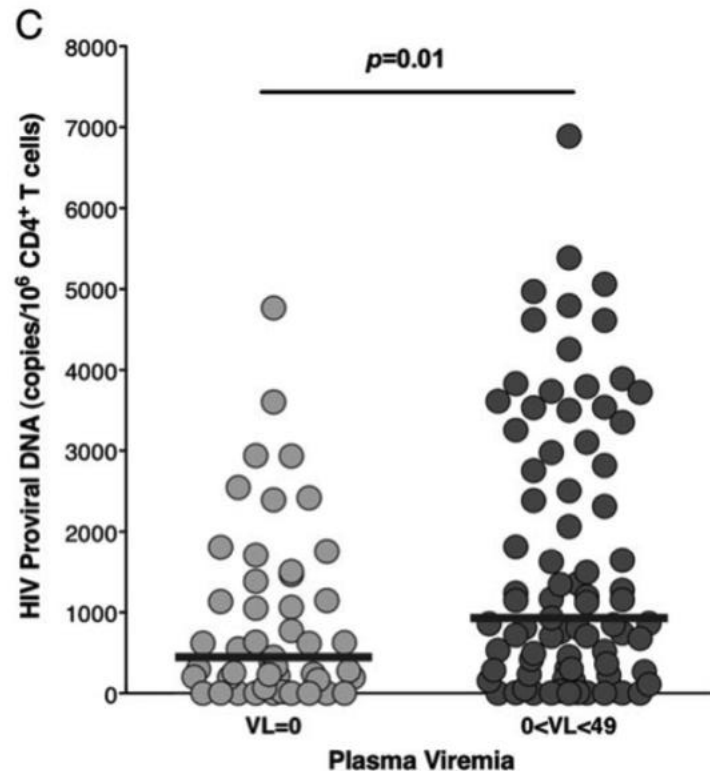
Quel intérêt de
mesurer l'ADN-VIH
sous traitement
ARV ?

L'ADN-VIH caractérise l'infection avant et depuis la mise sous ARV

- ▶ Renseigne sur la phase pré-thérapeutique :
 - Corrélé avec l'ADN, le zénith ARN et le nadir pré-thérapeutiques
 - Sur un plan qualitatif : permet de rechercher les mutations archivées et de faire le diagnostic d'infection VIH chez les enfants nés de mère infectée (même sous ARV)
 - Fait le diagnostic des « nouvelles infections à CV indétectables »
- ▶ Sous traitement l'ADN-VIH est corrélé avec (ou prédictif de) :
 - la virémie cumulée, la virémie résiduelle (en trithérapie et sous traitement allégés) et le pool de virus capables de répliquer^{1,2,3,4}
 - la qualité de la restauration immunologique et l'activation résiduelle sous traitement^{5,6}
 - la présence de réplication résiduelle dans le sperme⁷
 - des troubles neuro-cognitifs liés aux VIH⁸

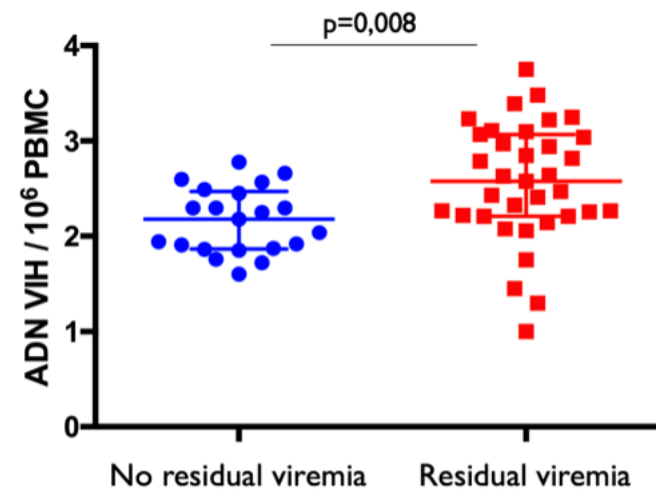
Virémie résiduelle

Trithérapie



Traitements allégés
(mono / dual)

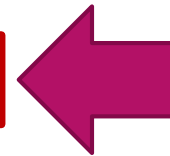
Figure 1 : Levels of HIV-DNA in PBMC among patients under LDR according to the presence of a residual viremia



Présence de virus dans le sperme

Table 2. Factors Associated With Intermittent HIV Shedding in Semen of MSM, n = 304 Samples (Evarist-ANRS EP49 Study)

	Semen Samples With HIV Detection (n = 23) N (%) or Median[IQR]	Semen Samples With No HIV Detection (n = 281) N (%) or Median[IQR]	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
			OR [CI 95%]	P Value	OR [CI 95%]	P Value
History of AIDS defining event (n = 302)						
No	21 (8.3)	233 (91.7)	1			
Yes	2 (4.2)	46 (95.8)	0.5 [1.1 ; 2.2]	.36		
Nadir CD4 (cell/mm ³) (n = 293)	287 [219 ; 326]	246 [148 ; 330]	1.0 [1.0 ; 1.0]	.59		
Current CD4 ^a (cell/mm ³)						
≤565	4 (3.9)	98 (96.1)	1			
[565 ; 725]	14 (14.3)	84 (85.7)	3.6 [1.2 ; 10.8]	.02		
>725	5 (4.8)	99 (95.2)	1.2 [1.3 ; 4.5]	.76		
Time with bpVL <50 cp/mL	2.4 [1.1 ; 5.5]	3.4 [1.8 ; 5.6]	0.9 [1.8 ; 1.1]	.24		
Years on cART (n = 300)	5.7 [2.4 ; 10.2]	6.6 [3.3 ; 13.9]	0.96 [1.9 ; 1.0]	.30		
Years on stable cART						
≤1.7	7 (7.0)	93 (93.0)	1			
>1.7 ; ≤2.5	12 (12.8)	82 (87.2)	1.9 [1.7 ; 4.7]	.19		
>2.5	4 (3.6)	106 (96.4)	0.5 [1.2 ; 1.9]	.33		
Ultrasensitive bpVL ^b (cp/mL) (n = 300)						
<10	18 (8.0)	207 (92.0)	1			
10 ; 50	4 (5.7)	66 (94.3)	0.7 [1.2 ; 2.0]	.49		
PBMC HIV-DNA ^c (n = 296)						
<313	9 (4.6)	187 (95.4)	1		1	.02
≥313	13 (13.0)	87 (87.0)	2.8 [1.2 ; 6.5]	0.01	2.6 [1.2 ; 6.0]	
Adherence to cART (n = 299)						
Nonadherent	14 (8.0)	161 (92.0)	1			
Highly adherent	9 (7.2)	116 (92.8)	0.9 [1.4 ; 2.1]	.81		
Having a STI detected at baseline						
No	22 (8.2)	249 (91.9)	1	.26		
Yes	1 (3.0)	32 (97.0)	0.29 [1.0 ; 2.5]			
Number of sexual partners over the last 3 mo steady and/or casual ^d (n = 303)	1 [1 ; 4]	2 [1 ; 7]	1.0 [1.9 ; 1.0]	.26		
Inconsistent condom use ^e (n = 249)						
No	5 (7.9)	58 (92.1)				
Yes	8 (6.5)	116 (93.6)	0.8 [1.3 ; 2.3]	.65		
No partners/no sexual intercourse	3 (4.8)	59 (95.2)	0.6 [1.2 ; 2.4]	.48		
Cannabis use during sexual relationships						
Never/rarely	18 (6.5)	260 (93.5)	1		1	.02
Sometimes/often	5 (19.2)	21 (80.8)	2.9 [1.2 ; 7.3]	.021	2.8 [1.2 ; 6.7]	



Cut-off = 2,5

Inflammation résiduelle

OPEN ACCESS Freely available online



CD4⁺ and CD8⁺ T Cell Activation Are Associated with HIV DNA in Resting CD4⁺ T Cells

Leslie R. Cockerham^{1*}, Janet D. Siliciano², Elizabeth Sinclair³, Una O'Doherty⁴, Sarah Palmer^{5,6,7}, Steven A. Yukl⁸, Matt C. Strain⁹, Nicolas Chomont¹¹, Frederick M. Hecht¹, Robert F. Siliciano^{2,12}, Douglas D. Richman^{9,10}, Steven G. Deeks¹

1 HIV/AIDS Division, San Francisco General Hospital, University of California San Francisco, San Francisco, California, United States of America, **2** Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States of America, **3** Division of Experimental Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, California, United States of America, **4** University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, United States of America, **5** Westmead Millennium Institute for Medical Research, Westmead, Australia, **6** University of Sydney, Sydney, Australia, **7** Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, **8** San Francisco VA Medical Center, San Francisco, California, United States of America, **9** Veterans Affairs San Diego Healthcare System, San Diego, California, United States of America, **10** University of California San Diego, La Jolla, California, United States of America, **11** Vaccine and Gene Therapy Institute Florida, Port St. Lucie, Florida, United States of America, **12** Howard Hughes Medical Institute, Baltimore, Maryland, United States of America

Abstract

The association between the host immune environment and the size of the HIV reservoir during effective antiretroviral therapy is not clear. Progress has also been limited by the lack of a well-accepted assay for quantifying HIV during therapy. We examined the association between multiple measurements of HIV and T cell activation (as defined by markers including CD38, HLA-DR, CCR5 and PD-1) in 30 antiretroviral-treated HIV-infected adults. We found a consistent association between the frequency of CD4⁺ and CD8⁺ T cells expressing HLA-DR and the frequency of resting CD4⁺ T cells containing HIV DNA. This study highlights the need to further examine this relationship and to better characterize the biology of markers commonly used in HIV studies. These results may also have implications for reactivation strategies.

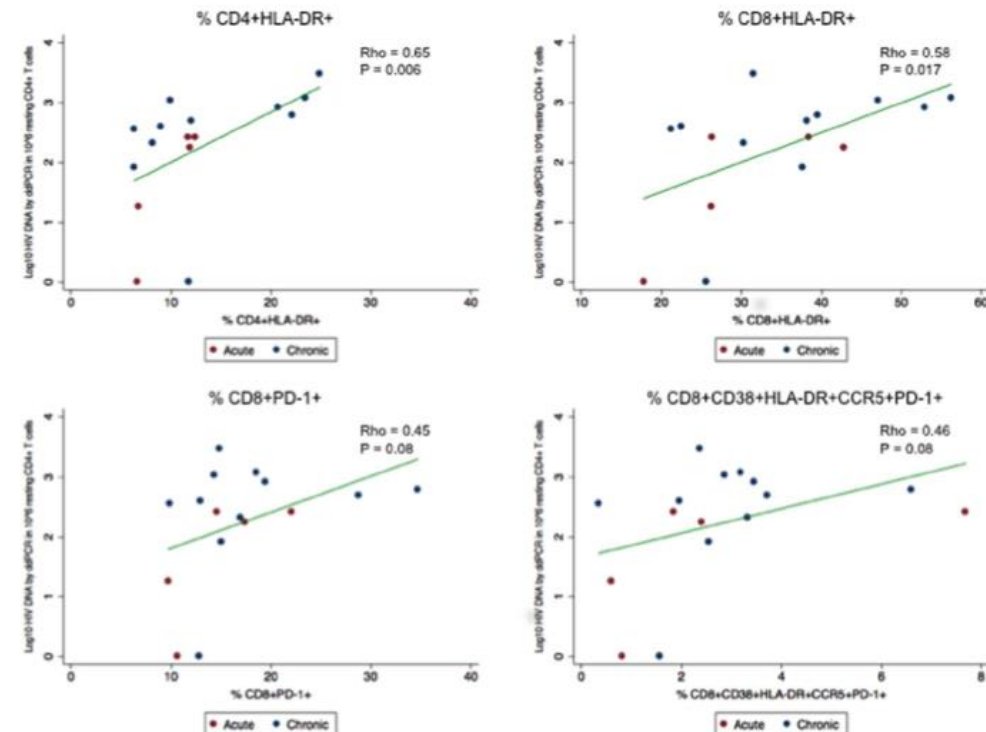


Figure 1. Markers of T cell activation are associated with levels of HIV DNA in resting CD4⁺ T cells. Scatter plots of the association between markers of T cell activation and Log₁₀ copies of HIV DNA in 10⁶ resting CD4⁺ T cells as measured by droplet digital PCR (ddPCR) are shown. Linear regression lines are also shown. Of note, n = 16 as ddPCR in resting CD4⁺ T cells was not performed for every subject due to cell availability. doi:10.1371/journal.pone.0110731.g001

L'ADN peut-il prédire l'échec virologique ?

OPEN ACCESS Freely available online



Role of Baseline HIV-1 DNA Level in Highly-Experienced Patients Receiving Raltegravir, Etravirine and Darunavir/Ritonavir Regimen (ANRS139 TRIO Trial)

Charlotte Charpentier^{1*}, Catherine Fagard^{2,3}, Céline Colin^{2,3}, Christine Katlama⁴, Jean-Michel Molina⁵, Christine Jacomet⁶, Benoit Visseaux¹, Anne-Marie Taburet⁷, Françoise Brun-Vézinet¹, Geneviève Chêne^{2,3,8}, Yazdan Yazdanpanah⁹, Diane Descamps¹, the ANRS139 TRIO Trial study group

¹ Laboratoire de Virologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, HUPNVS, Université Paris Diderot, Paris 7, PRES Sorbonne Paris Cité, EA4409, Paris, France, ² Université de Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897-Epidémiologie Statistique, Bordeaux, France, ³ INSERM, ISPED, Centre INSERM U897-Epidémiologie Statistique, Bordeaux, France, ⁴ AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Maladies Infectieuses, INSERM U943, UPMC, Paris 6, Paris, France, ⁵ AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Service de Maladies Infectieuses, Université Paris Diderot, Paris 7, Paris, France, ⁶ Hôpital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France, ⁷ AP-HP, Hôpital Bichat, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Pharmacie service de pharmacie clinique, CHU de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France, ⁸ CHU de Bordeaux, Pôle de Santé Publique, Service d'information médicale, Bordeaux, France, ⁹ AP-HP, Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, HUPNVS, Service de Maladies Infectieuses, Université Paris Diderot, Paris 7, Paris, France

Abstract

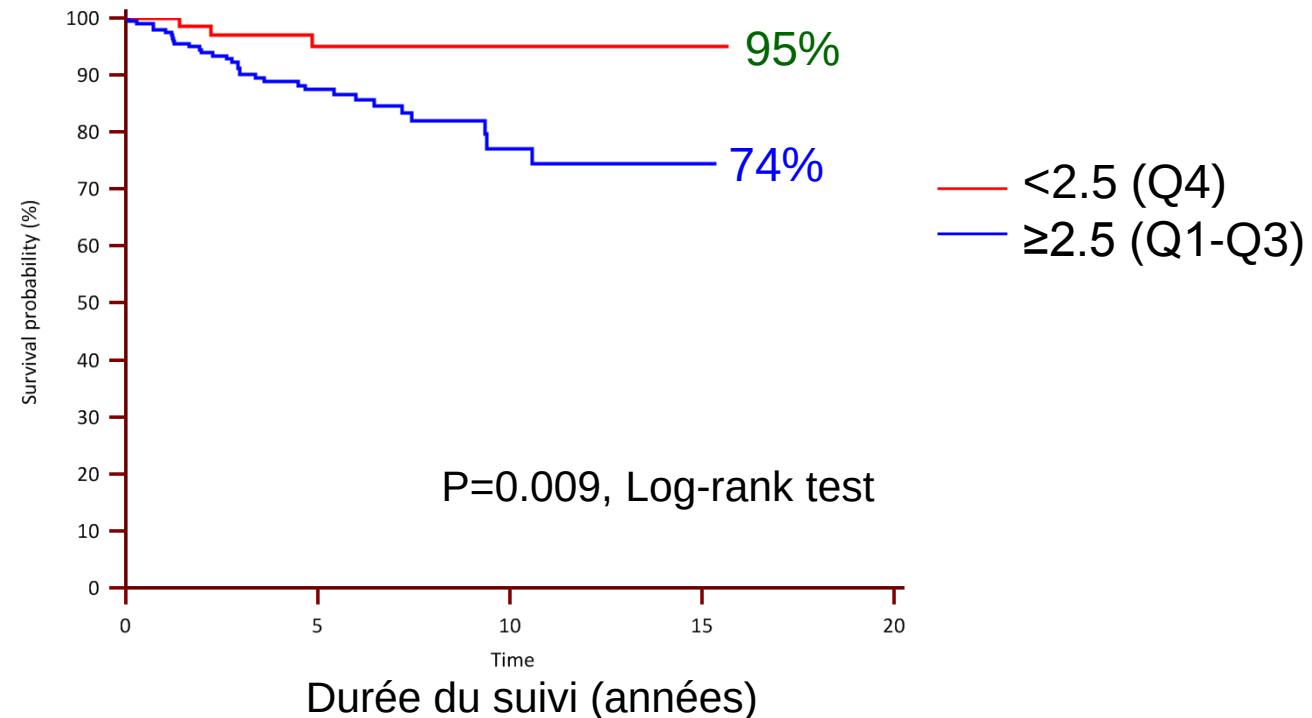
Objective: In the ANRS 139 TRIO trial, the use of 3 new active drugs (raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir), resulted in a potent and sustained inhibition of viral replication in multidrug-resistant treatment-experienced patients. The aim of this virological sub-study of the ANRS 139 TRIO trial was to assess: (i) the evolution of HIV-1 DNA over the first year; and (ii) the association between baseline HIV-1 DNA and virological outcome.

Methods: Among the 103 HIV-1-infected patients included in the ANRS-139 TRIO trial, HIV-1 DNA specimens were available for 92, 84, 88, and 83 patients at Week (W)0, W12, W24, and W48, respectively. Quantification of total HIV-1 DNA was performed by using the commercial kit "Generic HIV DNA Cell" (Biocentric, Bandol, France).

Results: Baseline median HIV-1 DNA of patients displaying virological success ($n = 61$), viral blip ($n = 20$), and virological failure ($n = 11$) were $2.34 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMC (IQR = $2.15-2.66$), 2.42 (IQR = $2.12-2.48$), and 2.68 (IQR = $2.46-2.83$), respectively. Although not statistically significant, patients exhibiting virological success or viral blip had a tendency to display lower baseline HIV-1 DNA than patients experiencing virological failure ($P = 0.06$). Median decrease of HIV-1 DNA between baseline and W48 was $-0.13 \log_{10}$ copies/ 10^6 PBMC (IQR = -0.34 to $+0.10$), mainly explained by the evolution from W0 to W4. No more changes were observed in the W4-W48 period.

Conclusions: In highly-experienced multidrug-resistant patients, HIV-1 DNA slightly decreased during the first month and then remained stable during the first year of highly potent antiretroviral regimen. In this population, baseline HIV-1 DNA might help to better predict the virological response and to tailor clinical therapeutic management as more aggressive therapeutic choices in patients with higher baseline HIV-1 DNA.

Survie sans échec virologique
(2 CV consécutives >50 cp/ml)



Données personnelles non publiées

ADN-VIH et TNC



HIV DNA and cognition in a Thai longitudinal HAART initiation cohort

The SEARCH 001 Cohort Study

V.G. Valcour, MD
B.T. Shiramizu, MD
P. Sithinamsuwan, MD
S. Nidhinandana, MD
S. Ratto-Kim, PhD
J. Ananworanich, MD, PhD
U. Siangphoe, MS
J.H. Kim, MD
M. de Souza, PhD
V. Deguttola, PhD
R.H. Paul, PhD
C.M. Shikuma, MD
For the Southeast Asia Research
Collaboration with
the University of
Hawaii (SEARCH)
001 protocol team

ABSTRACT

Objectives: The extent to which highly active antiretroviral therapy (HAART) era cognitive disorders are due to active processes, incomplete clearance of reservoirs, or comorbidities is controversial. This study aimed to determine if immunologic and virologic factors influence cognition after first-time HAART in Thai individuals with HIV-associated dementia (HAD) and Thai individuals without HAD (non-HAD).

Methods: Variables were captured longitudinally to determine factors predictive of degree of cognitive recovery after first-time HAART. Neuropsychological data were compared to those of 230 HIV-negative Thai controls.

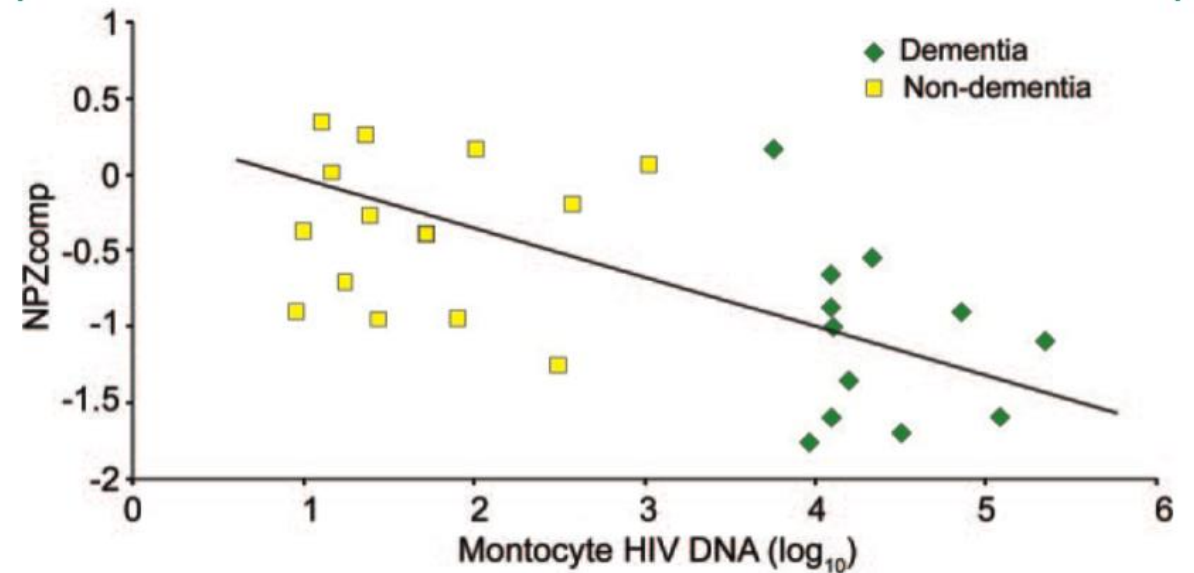
Results: HIV RNA and CD4 lymphocyte counts were not predictive of HAD cross-sectionally or degree of cognitive improvement longitudinally. In contrast, baseline and longitudinal HIV DNA isolated from monocytes correlated to cognitive performance irrespective of plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte counts pre-HAART ($p < 0.001$) and at 48 weeks post HAART ($p < 0.001$). Levels exceeding $3.5 \log_{10}$ copies HIV DNA/ 10^6 monocyte at baseline distinguished all HAD and non-HAD cases ($p < 0.001$). At 48 weeks, monocyte HIV DNA was below the level of detection of our assay (1.0 copies/ 10^6 cells) in 15/15 non-HAD compared to only 4/12 HAD cases, despite undetectable plasma HIV RNA in 26/27 cases. Baseline monocyte HIV DNA predicted 48-week cognitive performance on a composite score, independently of concurrent monocyte HIV DNA and CD4 count ($p < 0.001$).

Conclusions: Monocyte HIV DNA level correlates to cognitive performance before highly active antiretroviral therapy (HAART) and 48 weeks after HAART in this cohort and baseline monocyte HIV DNA may predict 48-week cognitive performance. These findings raise the possibility that short-term incomplete cognitive recovery with HAART may represent an active process related to this peripheral reservoir. *Neurology*® 2009;72:992-998

Address correspondence and reprint requests to Dr. Victor Valcour, Hawaii AIDS Clinical Research Program, c/o Cecilia Shikuma, Young 5th Floor, Leahi Hospital, 3675 Kilanea Avenue,

Figure 1

Baseline correlation between $\log_{10}$ monocyte HIV DNA and the NPZcomp summary score



Lower (more negative) score on NPZcomp represents poorer performance. All dementia cases were above $3.5 \log_{10}$ monocyte HIV DNA.

Cas de Monsieur I.

- ▶ Infection de découverte récente (WB complet)
- ▶ Nombreux séjours au Gabon
- ▶ 110 CD4/mm³ (12%, ratio <0,1), CV <20 cp/ml
- ▶ Aucune trace de médicament dans le plasma
- ▶ HLA B*57 positif

Cas de Monsieur I.

- ▶ Infection de découverte récente (WB complet)
 - ▶ Nombreux séjours au Gabon
 - ▶ 110 CD4/mm³ (12%, ratio <0,1), CV <20 cp/ml
 - ▶ Aucune trace de médicament dans le plasma
 - ▶ HLA B*57 positif
-
- ▶ **ADN-VIH très positif (1100 cp/10⁶ PBMC)**
 - ▶ Sous-type CRF02_AG, génotype multisensible...

Le contre...

- ▶ Même avec l'ADN-VIH et la méthode standardisée il n'existe pas (souvent) de cut-off précis pour prédire avec certitude ces évènements...
- ▶ Dans ce cas, comment interpréter une valeur d'ADN-VIH ?

Quel intérêt de
mesurer l'ADN-VIH
pour alléger
ou interrompre
des ARV ?

Un ADN-VIH faible est associé au succès virologique de stratégies allégées

- ▶ Lors d'un allègement vers une monothérapie de DRV/r ou LPV/r^{1,2,3}
 - Ce critère est mentionné dans les recommandations françaises
 - L'ADN-VIH est également associé à l'échec sous DTG mono⁴
- ▶ Lors d'un allègement par une bithérapie de 2 NRTI seuls^{5,6}
 - Exemple de Trulight
 - Probablement aucun intérêt pour les bithérapies à base de DTG ou IP boostée (*trop efficaces*)

Trulight

- ▶ TDF + FTC + 3ème agent => TDF /FTC (si ADN-VIH <2,7 Log/10⁶ PBMC)
- ▶ Dernier patient dernière visite en cours
- ▶ Efficacité démontrée dans le bras expérimental (sans comparaison avec le bras contrôle)
- ▶ Base du choix du cut-off = article descriptif (Prazuck, *HCT* 2013)
- ▶ Pas de notion de l'efficacité si >2,7 Log/10⁶ PBMC...

Financement = COREVIH CPC

Table 1. Characteristics of 37 patients who received a dual NRTI therapy (2N) either as a first-line (n=8) or simplification (n=29) strategy

Characteristics	2N as a first-line strategy (n=8)	2N as a simplification strategy (n=29)
Before 2N initiation		
Age, years	44 (35–49)	44 (39–47)
Male gender, n (%)	4 (50%)	15 (52%)
CDC stage, n (%)		
A	6 (75%)	27 (93%)
B	0	1
C	2 ^a	1 ^a
Coinfection, n		
HBV	1	0
HCV	3	6
CD4+ nadir, cells/mm ³	340 (232–453)	340 (237–400)
Highest PVL, log copies/mL	3.5 (3.3–3.7)	4.3 (3.6–4.8)
ART started at the PHI, n (%)	0	4 (14%)
Prior lines of ART, n	—	2 (1.5–4.0)
Last regimen, n (%)		
3 NRTI	—	20 (69%)
2 NRTI + 1 NNRTI	—	7 (24%)
2 NRTI + 1 PI	—	1 (3.5%)
2 NRTI + 1 INI	—	1 (3.5%)
Duration PVL <50 copies/mL, years	—	4.3 (2.1–6.6)
Last CD4+, cells/mm ³	445 (330–562)	645 (383–760)
Last CD4/CD8 ratio	0.5 (0.4–0.7)	0.7 (0.5–0.9)
Last PVL, log copies/mL	3.3 (3.0–3.6)	<1.69 (<1.69)
After 2N initiation		
Total follow-up, years	3.8 (3.2–4.0)	2.8 (1.2–5.5)
CD4+ increase at last visit, cells/mm ³	278 (207–370)	22 (–110 to +171)
All PVL values, n	114 ^b	327
<50 copies/mL	108	296
>50 and <400 copies/mL	6	23
>400 copies/mL	0	8
Last PVL <50 copies/mL, n (%)	9 (100%)	95 (96.9%)
Last HIV DNA, log copies/10 ⁶ PBMCs	1.8 (1.6–2.4)	2.6 (1.7–2.8)

Note: Values are given as median (IQR) unless otherwise indicated. 2N = dual NRTI therapy; ART = antiretroviral therapy; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; HBV/HCV = hepatitis B/C virus; INI = integrase inhibitor; IQR = interquartile range; (NN)RTI = (non)nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PHI = primary HIV infection; PI = protease inhibitor; PBMCs = peripheral blood mononuclear cells; PVL = plasma viral load.

^aTuberculosis (n = 3).

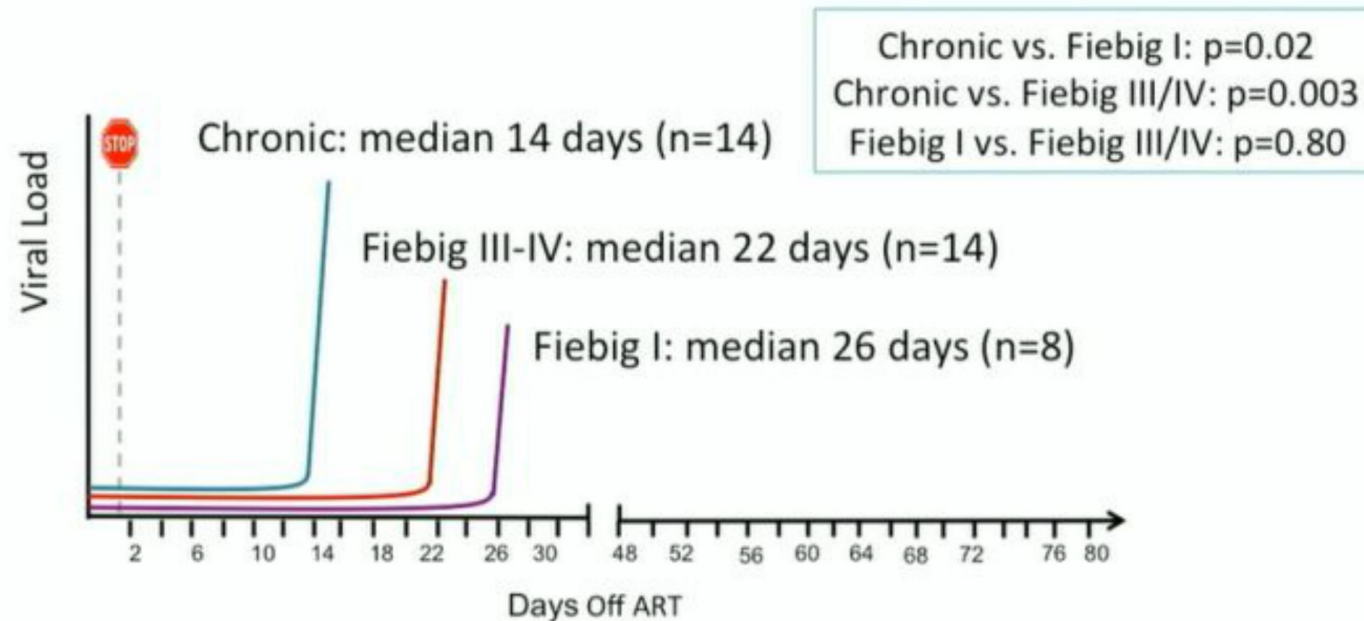
^bValues within the first 6 months of ART were censored.

L'ADN-VIH est un marqueur incontournable des stratégies de « cure »

- ▶ Traitement en primo-infection : l'ADN-VIH est prédictif du set-point viral après interruption du traitement, du risque de progression clinique et du contrôle post-thérapeutique (PTC, post-ttmt contrôleurs) chez 5-15% des patients (**traitement précoce = protection des Tcm**)^{1,2,3}
- ▶ Traitement en phase chronique : l'ADN-VIH est prédictif du set-point viral après interruption du traitement mais aussi des rares cas de contrôle post-thérapeutique^{4,5,6}
- ▶ L'ADN-VIH est devenu un marqueur-clé dans l'évaluation des stratégies d'intervention visant l'éradication ou une rémission prolongée
 - Agents anti-latence, greffe de moelle, anticorps neutralisants, vaccins, agoniste TLR7, IL-7, etc

Un tout petit réservoir ne fait pas tout ...

- Multiples échecs chez des patients en arrêt de traitement malgré un réservoir proche de l'indétectabilité¹⁻³



Le contre...

- ▶ On ne recommande pas vraiment les monothérapies
- ▶ Pas d'évidence d'un rôle prédictif en bithérapie (IP/r + 3TC ou DTG + 3TC ou DTG/RPV; pour TDF/FTC ?)
- ▶ Même avec l'ADN-VIH le plus bas il est impossible de prédire la rémission
- ▶ De toute façon on ne recommande plus les arrêts de traitement...

Utilisation de l'ADN-VIH en pratique

- ▶ Ne pas se fier à une seule valeur (moyenne de 3)
- ▶ Avoir des bornes AVANT et SOUS traitement (depuis >1,5 ans)
 - En PHI l'ADN va baisser de 1,21 Log/10⁶ PBMC (IQR = 0,94-1,64) sous cART
 - En CHI l'ADN va baisser de 0,51 Log/10⁶ PBMC (IQR = 0,24-0,90) sous cART
- ▶ Prendre l'ADN-VIH comme une valeur « globale » indiquant l'évolutivité de l'infection avant traitement (SIDA, décès) et sous traitement (inflammation et virémie résiduelle)
- ▶ Utiliser une approche semi-quantitative :
 - Faible : <2,3 sous traitement
 - Fort : >3 sous traitement
 - (on peut aussi utiliser les quartiles / tertiles de sa propre file active)

Conclusions sur la mesure du réservoir (par l'ADN-VIH total)

- ▶ Marqueur quantitatif, informatif, disponible en routine
- ▶ L'ADN-VIH est utile pour évaluer passé, présent et futur de l'infection :
 - C'est le « moteur » de l'infection
 - C'est le « disque dur » de l'histoire de la maladie / thérapeutique
 - C'est un marqueur incontournable pour développer des stratégies d'allègement extrême / rémission prolongée

Merci à V. Avettand-Fènoël et C. Rouzioux

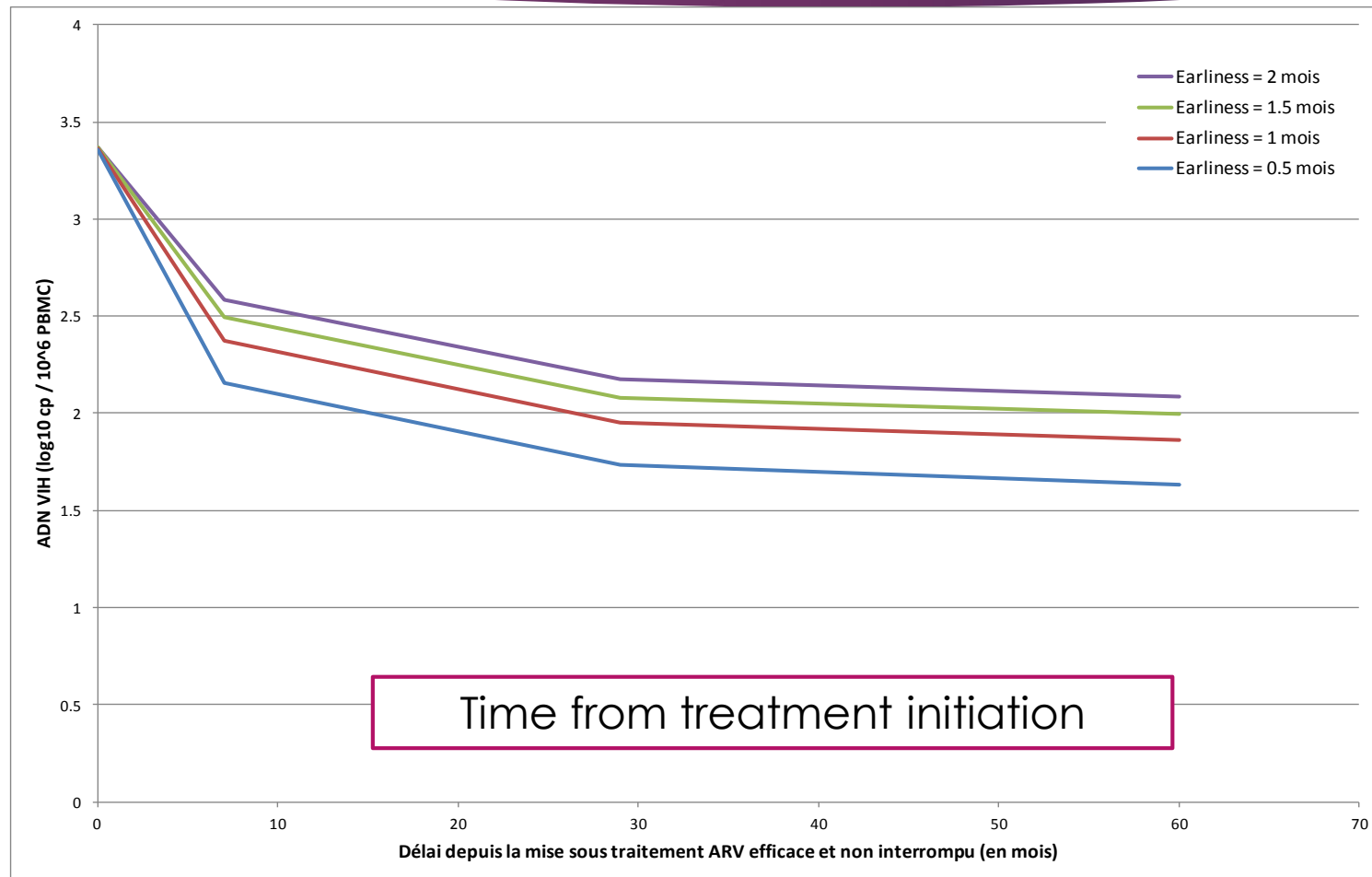


Merci pour votre attention
Et pour votre invitation !!

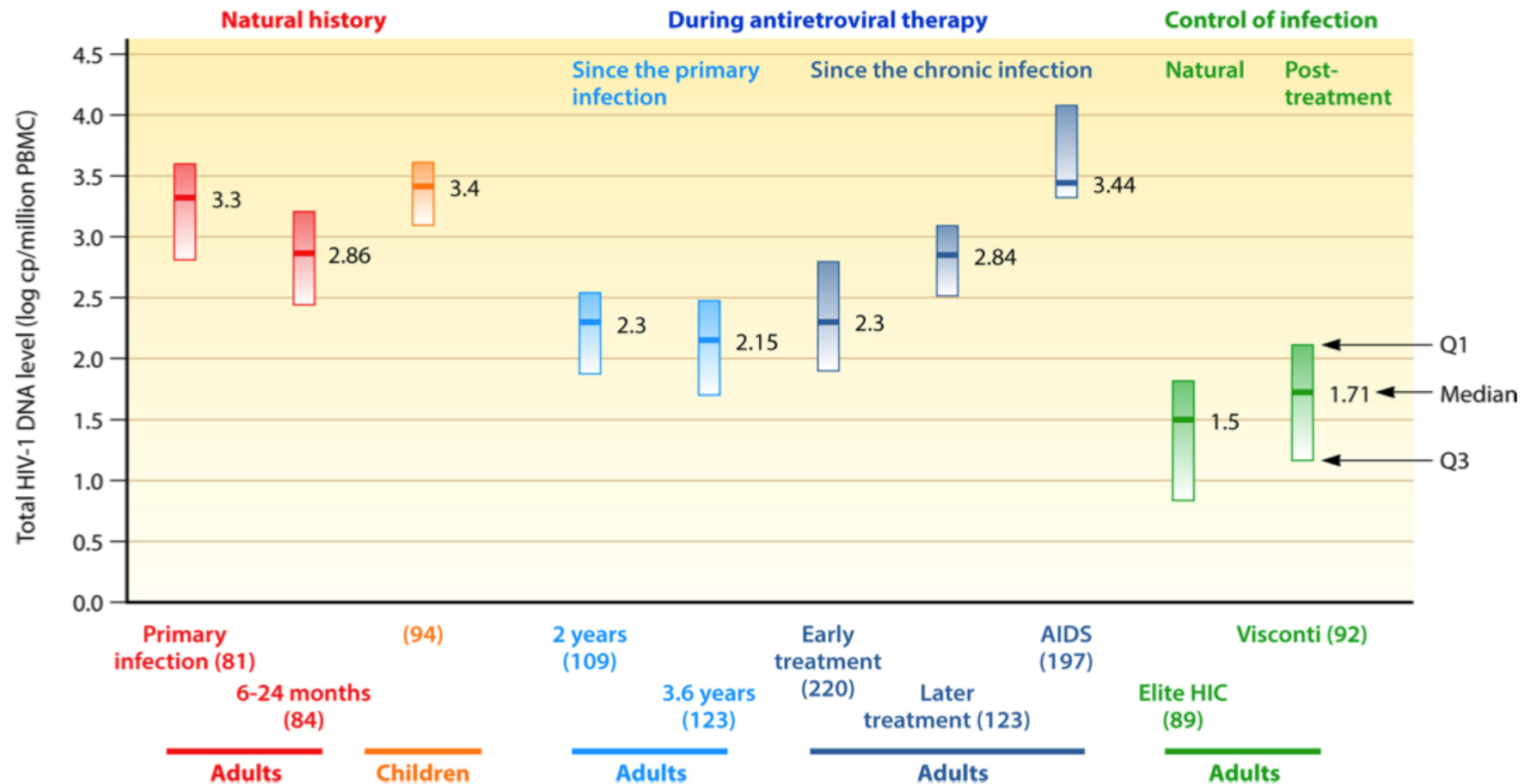


Cohorte PRIMO : décroissance de l'ADN VIH total sous traitement

327 patients on HAART, 1305 samples, 3 slope mixt model

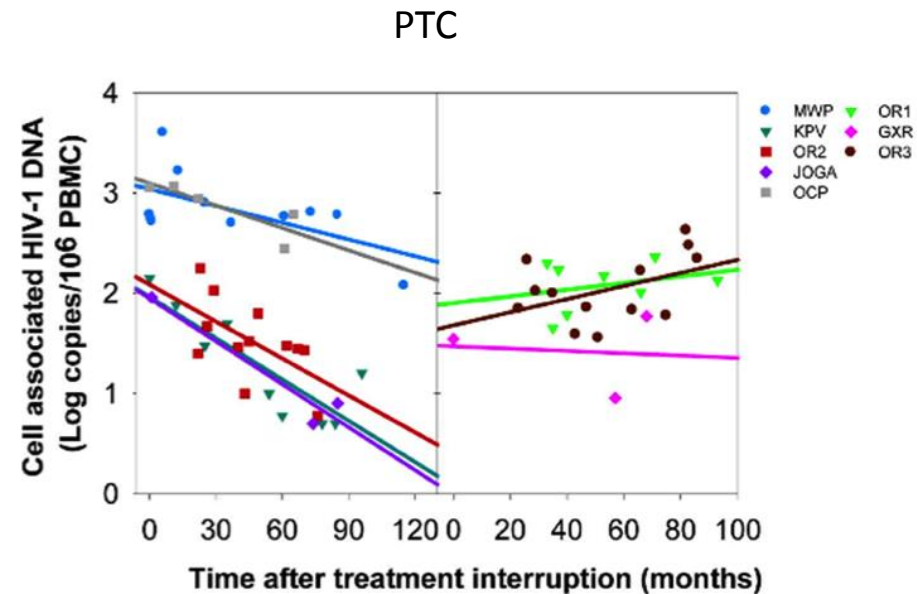
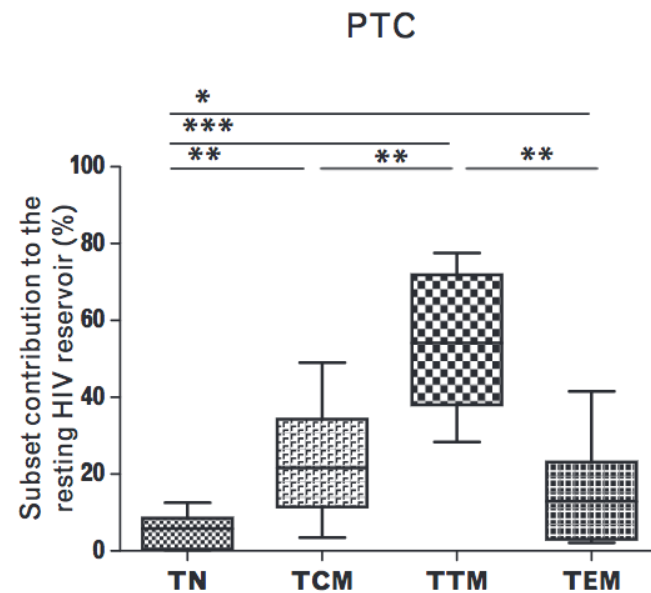


Spectre global de l'ADN-VIH dans l'infection VIH



E/P cART impacts viral distribution, diversity, integrity

- Skewed distribution¹⁻²
 - May explain why some PTCs have decreasing reservoir after TI³



- Viral restriction⁴ (escape mutants) / intact and total reservoir size⁵

1- Rouzioux et al. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 2- Cheret et al. *J Antimicrob Chemother* 2015; 3- Saez-Cirion et al. *PLoS Pathog* 2013;

3- Cockerham et al. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016; 4- Sharaf R et al. *J Clin Invest* 2018