



Patients « HIV controllers » à charge virale toujours strictement indétectable

Un sous-groupe de patients caractérisés par des niveaux bas de réservoirs VIH
et des réponses immunitaires faibles

Etienne Canouï, Camille Lécuroux, Véronique Avettand-Fenoël, Marine Gousset,
Asier Saez-Cirion, Laurence Meyer, Faroudy Boufassa, Olivier Lambotte, Nicolas Noël

*Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique; Le Kremlin Bicêtre
INSERM U1184 – Immunologie des maladies virales et autoimmunes; Le Kremlin Bicêtre
Service de Virologie – Necker; Paris
Institut Pasteur – Unité HIV, Inflammation et Persistance; Paris
INSERM U1018 – CESP; Le Kremlin-Bicêtre
Université Paris Sud; Le Kremlin-Bicêtre*

Contexte général: les patients « HIV controllers »

- **Patients rares contrôlant spontanément (*i.e.* sans traitement) la réplication virale**
 - Regroupés en France dans la cohorte ANRS CO21
 - Définition: 5 dernières CV ARN VIH < 400 copies/mL, suivi > 5 ans
 - 241 patients inclus (52% femmes), contamination sexuelle prédominante
- **Caractéristiques générales**
 - Infectés par un virus compétent
 - Contexte génétique notable (surreprésentation HLA B57/58 et B27)
 - Réponse immunitaire efficace (CD8, CD4, NK/ADCC)
 - Réservoirs VIH (ADN cellulaire total) bas
 - Inflammation systémique limitée mais présente, rôle des IFN/IP10

Lambotte O et al, *Clin Infect Dis* **2005**; 41(7): 1053–6

Lamine A et al, *AIDS* **2007**; 21(8): 1043–5

Saez-Cirion A et al, *PNAS* **2007**; 104(16): 6776–81

Lécuroux C et al, *J Virol* **2014**; 88(1): 176–87

Noel N et al, *AIDS* **2014**; 28(4): 467–76

Noel N et al, *J Virol* **2016**; 90(13): 6148–58

Avettand-Fenoël V et al, *Clin Microbiol Rev* **2016**; 29(4): 859–80.

Problématique: hétérogénéité des définitions et place des traitements

- « HIV controllers »/ « Elite controllers »: > 10 définitions dans la littérature...
- Profil évolutif patients hétérogène selon seuil de charge virale pris dans la définition

Table 1. Characteristics of the study population at enrollment into the cohort.

	HICs with immune progression (n = 10)	HICs with virologic progression (n = 5)	Non-progressor HICs (n = 202)
Male gender, n (%)	3 (30)	3 (60)	98 (48,5)
Age (years)	48 [43–56]	34 [32–34]***	45 [39–50]
Duration of known HIV infection (years)	18 [13–23]	5 [5–8] ***	13 [8–20]
HLA B57+ (%)	3/9 (33)	1/5 (20)	65/165 (39,4)
HCV+ status, n (%)	3 (30)	1 (20)	44 (22,8)
CD4+ T cell nadir (/mm ³)	245.5 [220.3–259.8] ***	433 [405.8–455.8]	496 [376–657.5]
CD4+ T cell count (/mm ³)	416.5 [296–435] ***	643 [527–1447]	763.5 [559.3–950.3]
Ultrasensitive HIV RNA (copies/mL)	117 [12–274]**	118 [78–1023]**	34 [11–89]
Total HIV DNA (copies/10 ⁶ PBMCs)	11 [11–21]	42.5 [31.5–66.3]*	11 [10–46]
% of detectable VLs during history	35 [17–52] *	32 [17–47]	21 [18–25]

Results are quoted as the median [IQR] or as a percentage. All comparisons were performed relative to the group of non-progressor HICs.

*: p<0.05

** : p<0.01

***: p<0.001

- Activation immunitaire et progression plus importante si blips ou ADN élevé
- Réponse au traitement ARV variable selon le timing d'introduction

Olson AD et al, *PLoS One* 2014;9(1):e86719.
Noel N, Lerolle N et al, *PLoS One* 2015; 10(7): e0131922.
Boufassa F et al, *PLoS One* 2014;9(1): e85516.

Patients et méthodes

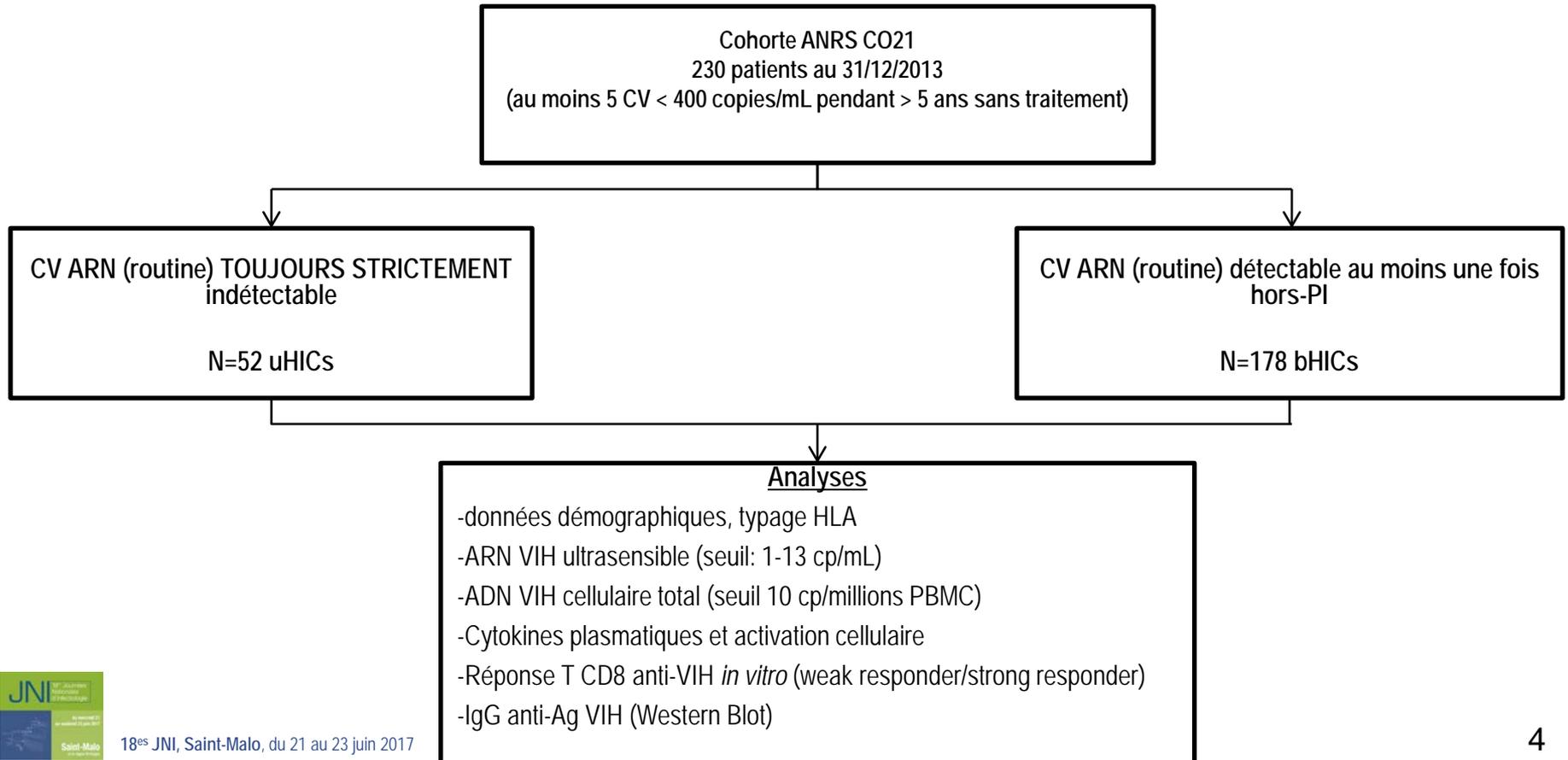


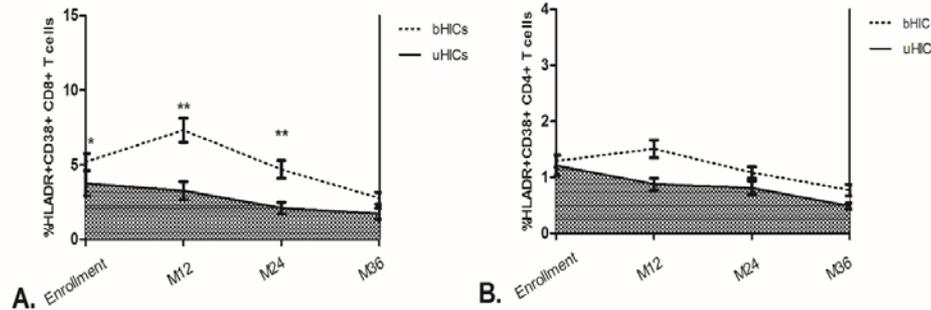
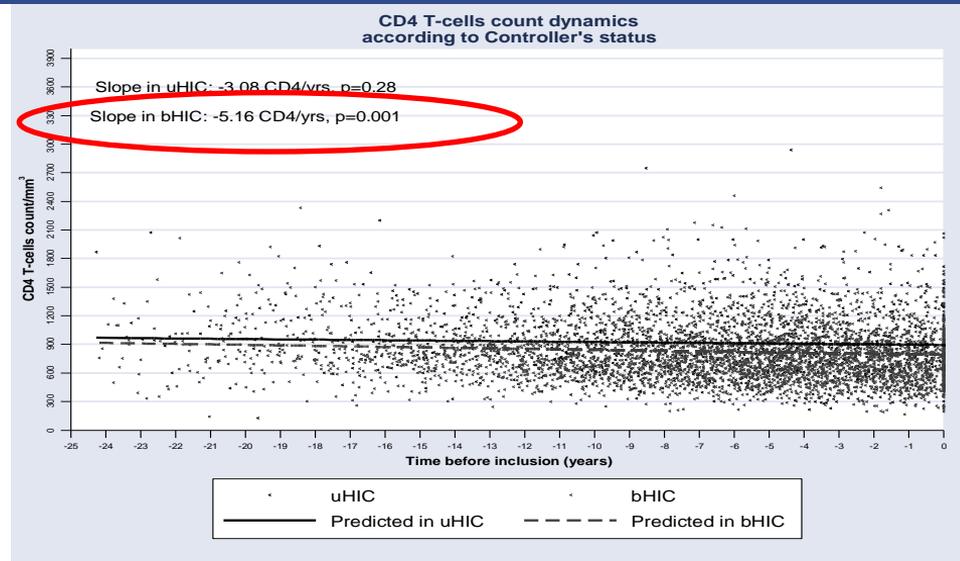
Table 1. Characteristics of the study population at enrolment in the CODEX cohort.

	uHICs (n=52)	bHICs (n=178)	p
Male, n (%)	18 (35)	88 (49)	0.06
Age at HIV diagnosis (years)	29 [25-35]	31 [26-37]	0.29
Year of HIV diagnosis	1996 [1989-2002]	1998 [1990-2004]	0.21
Age at enrolment in the CODEX cohort (years)	45 [40-52]	46 [39-51]	0.83
Year of enrolment	2010 [2009-2011]	2010 [2009-2012]	0.37
Duration of follow-up (years) since HIV diagnosis	18 [12-24]	16 [10-24]	0.15
Protective HLA alleles			
HLA-B57, n (%)	25/50 (50)	58/175 (33)	0.03
HLA-B27/57/58, n (%)	35/50 (70)	90/165 (55)	0.05
HCV co-infection, n (%)	19 (31.7)	34 (21.0)	0.10
HBV co-infection, n (%)	0	1 (0.6)	1
CD4+ T cell count (cells / μ L) at enrolment	790 [638-1038]	711 [520-920]	0.04
Ultrasensitive HIV-RNA (copies/mL), n=168	<4 [<2-<4]	21 [7-84]	<0.0001
% undetectable ultrasensitive HIV-RNA VL, n=168	33/41 (80)	30/127 (24)	<0.0001
HIV-DNA (copies per 10 ⁶ PBMCs), n=136	<10 [<10-11]	21 [<10-52]	0.0004
% undetectable HIV-DNA	18/30 (60)	28/106 (26)	0.0006
Weak responders (%)	31/44 (70)	105/156 (67)	0.69
WR + protective HLA alleles (%)	23/44 (52)	51/156 (33)	0.02

Data are presented as median [IQR] or n (%), respectively. uHICs= "VL undetectable" HICs; bHICs= "with blips" HICs; HCV= Hepatitis C virus; Hepatitis B virus; HBV and HCV status were determined by hepatitis B surface antigen and anti-hepatitis C antibody; WR= Weak responder; VL= viral load

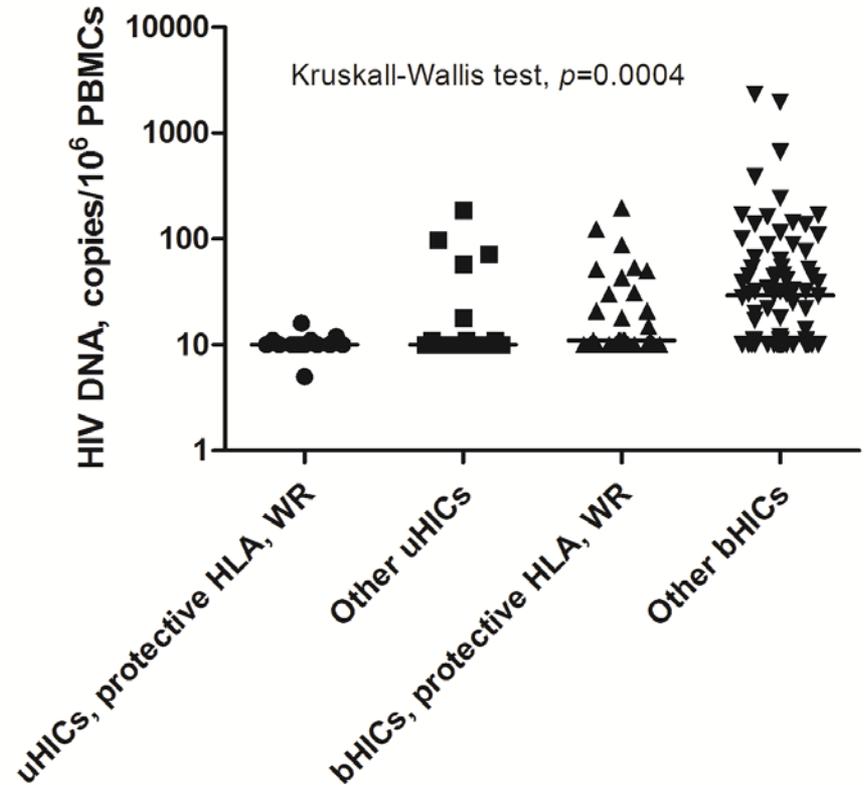
uHICs

- pas de baisse significative des CD4 dans le temps
- Pas ou peu d'activation cellulaire T CD8
- Taux de CD14 soluble (activation monocytaire) plus bas que bHICs



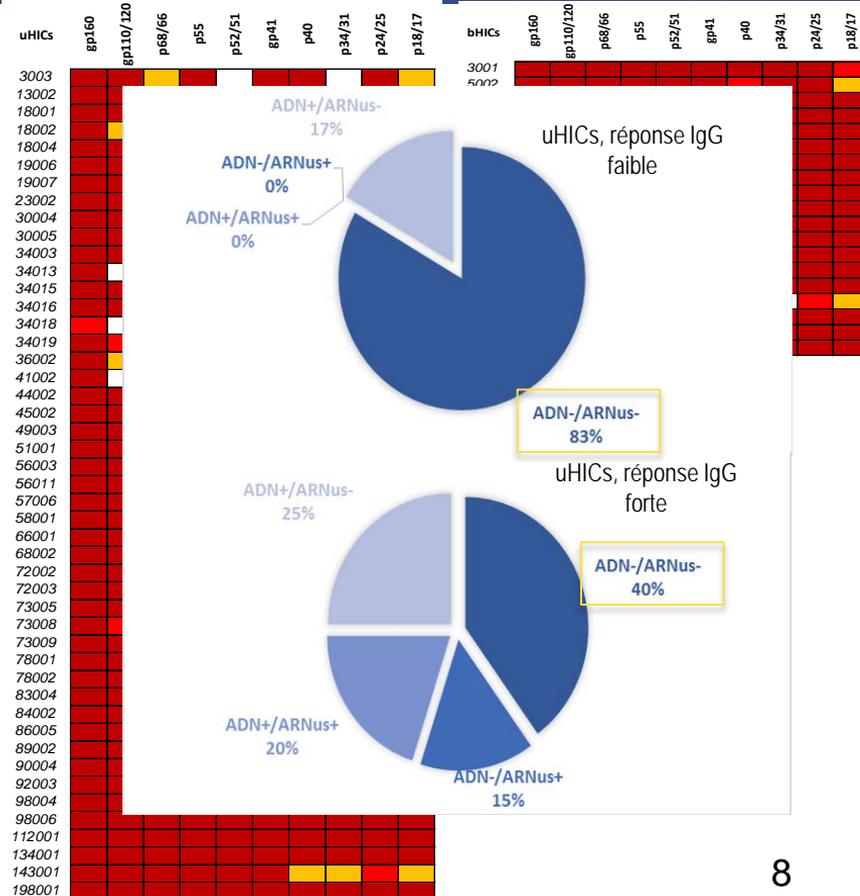
uHICs

- Caractérisation d'un « phénotype » combinant HLA protecteur et faibles réponses CD8 in vitro (50% uHICs).
- Niveaux d'ADN VIH très bas
- Faible stimulation antigénique



uHICs

- 10/47 patients testés (21%) avaient des réponses IgG spécifiques manquantes
- Association avec des niveaux bas d'ADN et ARNus VIH



Discussion et conclusion

- **Caractérisation phénotypique à large échelle de patients à ARN strictement indétectable**
 - HLA protecteur + activation lymphocytaire T CD8/CD4 faible
 - Faibles réponses anticorps anti-VIH: reflet des réservoirs et de la stimulation antigénique?
 - ARNus très bas voire indétectable (80%): faible réplication virale résiduelle
 - ADN VIH total extrêmement bas: faibles niveaux de réservoirs VIH
- **Mécanismes?**
 - Restriction anti-virale intracellulaire (pDC, CD4, monocytes)
 - Faible stimulation antigénique: capacité des CTL (NK, CD8) à limiter la réactivation virale

Burbelo PD et al, *J Infect Dis* **2014**; 209(10): 1613–7

Saez-Cirion A et al, *Blood* **2011**; 118(4): 955–64

Canoui et al, *JAIDS* **2016**.

Noel N et al, *J Virol* **2016**; 90(13): 6148–58

Avettand-Fenoël V et al, *Clin Microbiol Rev* **2016**; 29(4): 859–80

Bansal A et al, *AIDS* **2015**; 29(17): 2245–54

- **Questions**
 - Quelles conséquences cliniques malgré une inflammation systémique limitée?
 - Probablement aucun bénéfice à un traitement ARV chez les uHICs?
 - Intérêt de caractériser ces patients pour la question du traitement?

INSERM U1184

*O.Lambotte
N.Noel
C.Lécuroux
C.Bourgeois
R.Legrand
S.Gérard
M.Bitu
S.Hua
A.Damouche*

CHU Bicêtre

*C.Goujard
N.Lerolle
K.Bourdic*

Institut Pasteur

*A.Saez-Cirion
G.Pancino
M.Müller-Trutwin*

Les patients



INSERM U1018

*L.Meyer
F.Boufassa
A.Tadesse
S.Hendou
L.Tran*



CHU Necker

*V.Avettand-Fenoël
M.Gousset
C.Rouzioux*

ANRS CO21

*B.Autran
J-F Delfraissy
ANRS CO21 Study Group*