

JNI

23^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et la région Aquitaine

Palais des Congrès

du mercredi 15 juin 2022
au vendredi 17 juin 2022



Eradication du VIH: mythe ou réalité ?

Pr LAZARO Estibaliz

Service de médecine interne

Hôpital du Haut-Lévêque, CHU BORDEAUX



université
de BORDEAUX



23^{es} JNI, Bordeaux du 15 au 17/06/20



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : LAZARO Estibaliz

Titre : Eradication du VIH : mythe ou réalité ?

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI NON


Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

Eradication à l'échelle mondiale =
ZERO nouveaux cas



Eradication totale à l'échelle Individuelle =
GUERISON



Eradication partielle à l'échelle Individuelle =
GUERISON FONCTIONNELLE

Mythe ? ... Les faits

A L'ECHELLE MONDIALE

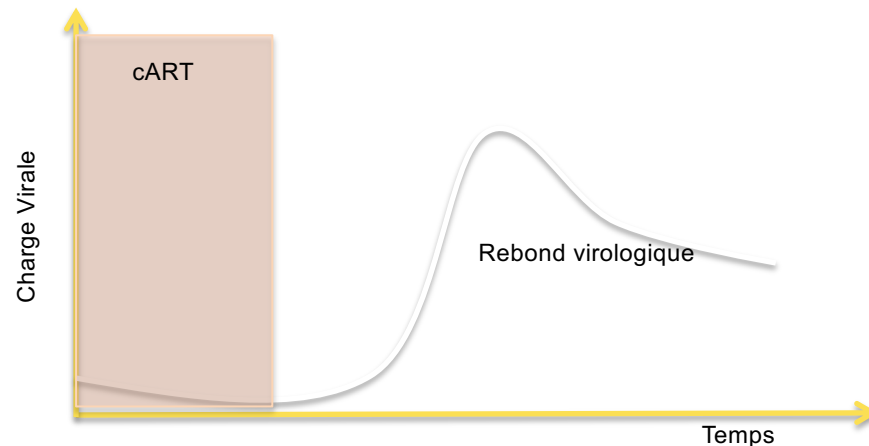
- **Pandémie la plus mortelle des temps modernes**
 - 77,5 millions de personnes infectées
 - 35 millions de décès
 - 1 décès lié au VIH toutes les minutes
 - 20 décès liés au VIH à l'issue de cette présentation



Mythe ? ... Les faits

A L'ECHELLE INDIVIDUELLE

- **Présence de réservoirs viraux inaccessibles :**
 - Aux traitements
 - Au système immunitaire



Réalité ? ... Un visage



Timothy Ray Brown

Mythe ? ... Eradication à l'échelle mondiale



Objectifs de l'OMS

STRATÉGIE MONDIALE DE LUTTE
CONTRE LE SIDA, 2021-2026
**METTRE FIN AUX INÉGALITÉS.
METTRE FIN AU SIDA.**



ONUSIDA

Les stratégies en place



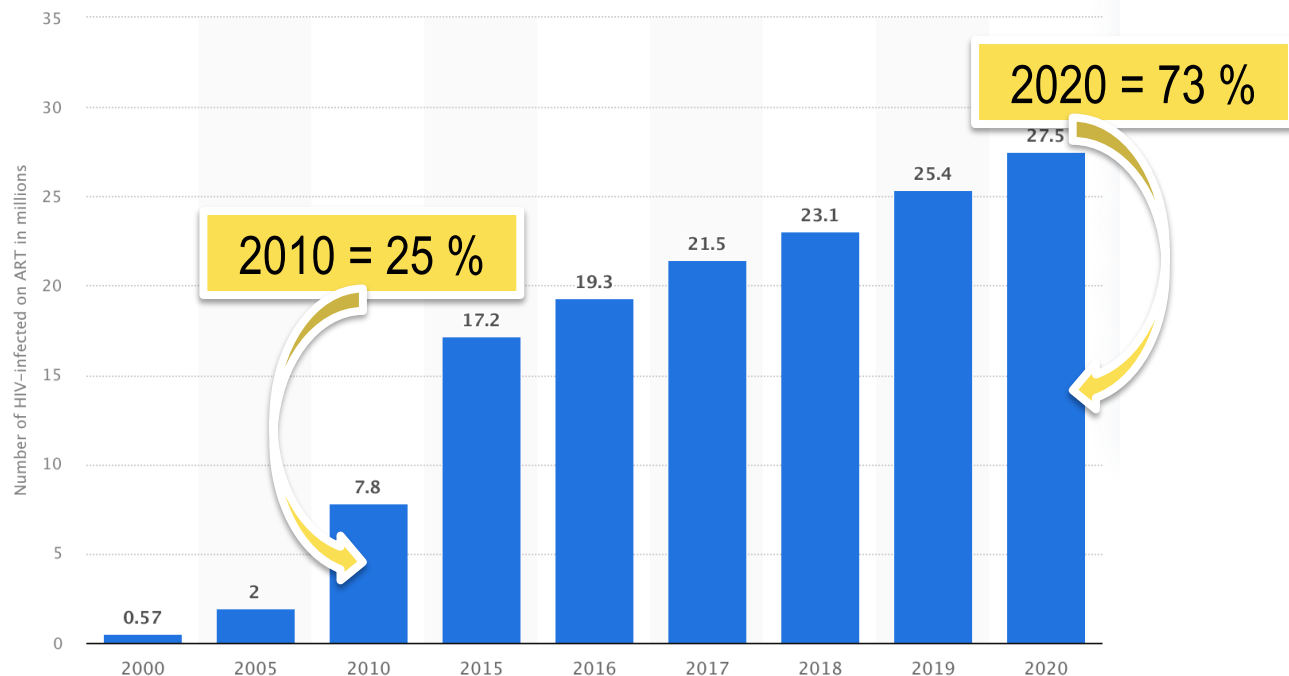
Eradiquer via le traitement



Le traitement antiretroviral : plus accessible



Accessibilité aux molécules



Le traitement antiretroviral : plus facile

Traitement
anti-
retroviral

Optimisation de la galénique :

- STR
- Long acting

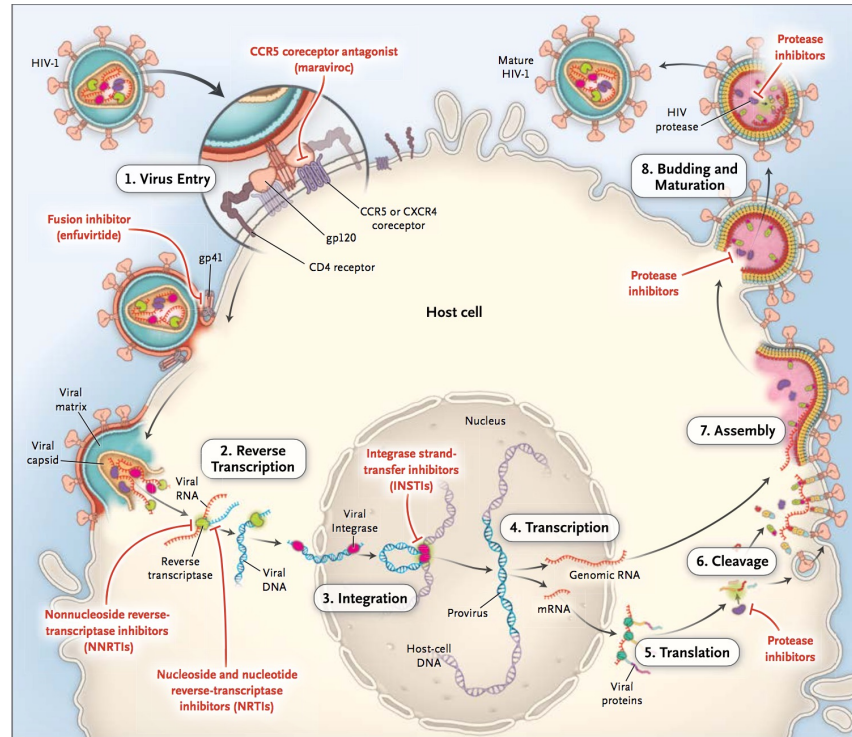


Le traitement antiretroviral : plus efficace

Traitement anti-retroviral

Optimisation des molécules

- cibles thérapeutique
- barrière génétique
- profil de tolérance

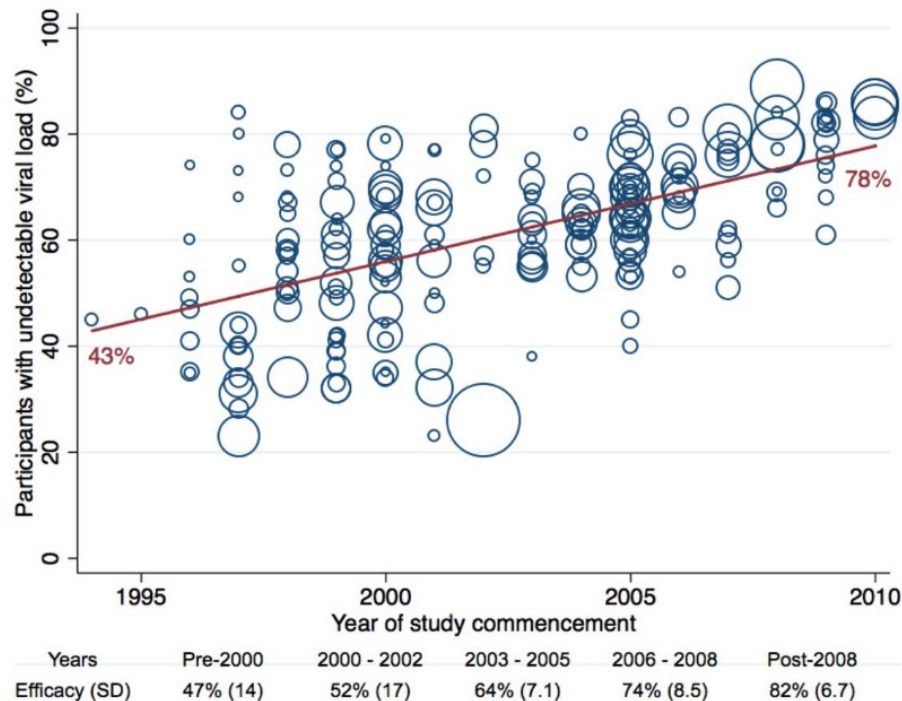


Le traitement antiretroviral : plus efficace

Traitement
anti-
retroviral

Optimisation des molécules

- cibles thérapeutique
- barrière génétique
- profil de tolérance



Prévenir via le traitement



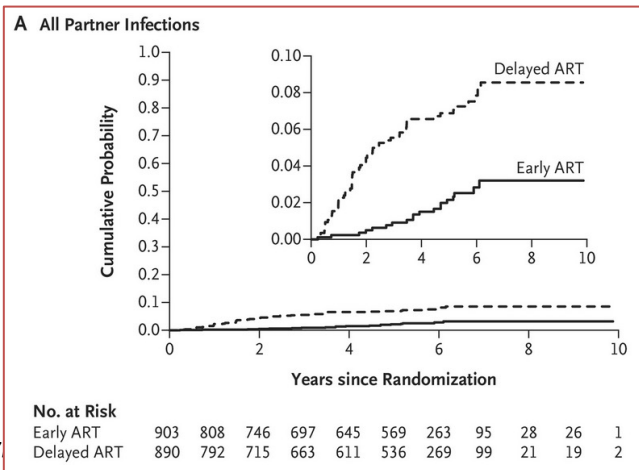
TaSP : Essai HTPN052

Prévention
par le
traitement

1763 couples séro-différents

Traitement précoce
entre 350 et 500 CD4

Traitement retardé :
< 250 CD4



24 mois de suivi :
Réduction de la transmission du
VIH de 96 % dans le groupe
traité précocément

Traitement = outil de prévention

Prévenir via le traitement

Prévention
par le
traitement

U = U

Undetectable
means
Untransmittable

Prévenir via le traitement

Prévention
par le
traitement

Dépistage élargi

Universel

Maintien dans le
soin

Eradiquer via le dépistage



Les auto-tests de dépistage

Dépistage élargi

HIV TESTING ACROSS THE GLOBE

About **84%** of people with HIV worldwide have been tested and **know their HIV status.**



Testing is the essential **first step** to accessing treatment.



2015

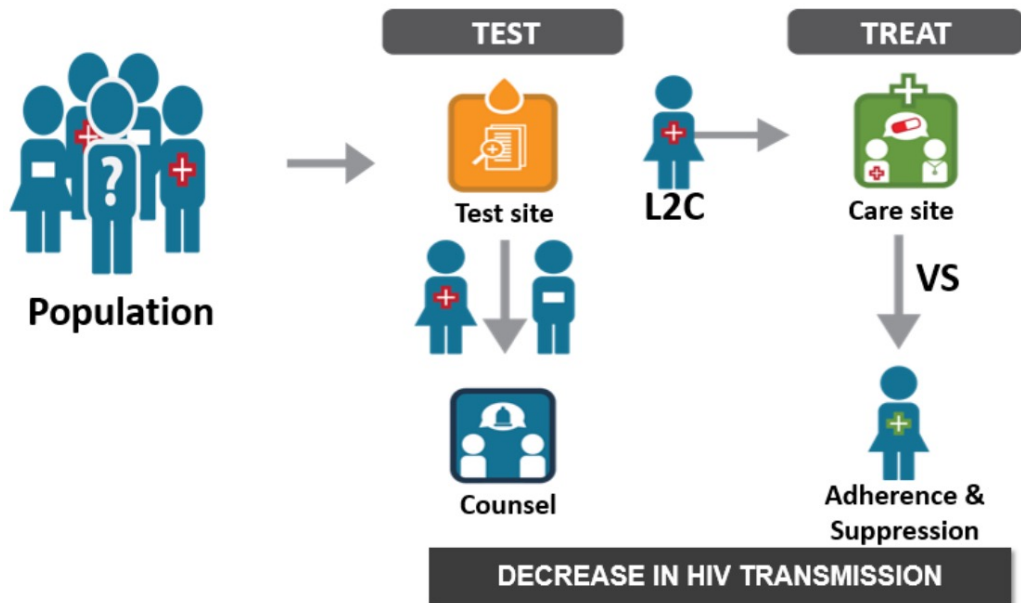
HAS



Le concept de « Test and Treat »

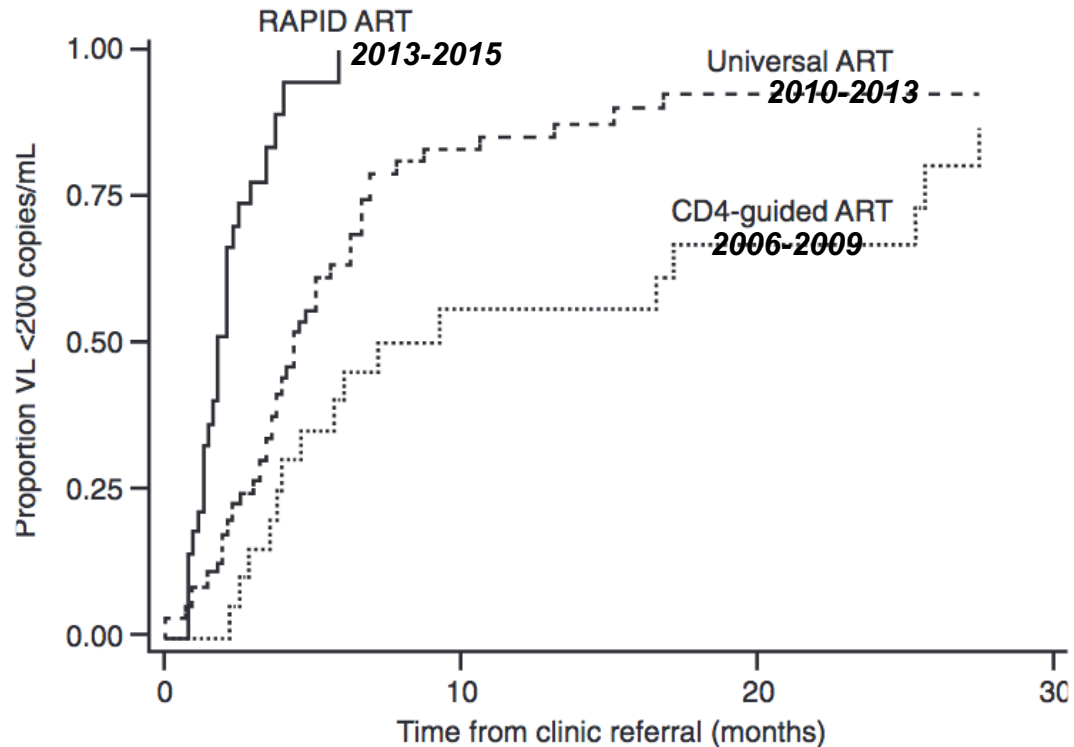
Prévention
par le
traitement

Test and Treat Conceptual Framework



Le concept de « Test and Treat »

Prévention
par le
traitement



La PrEP



La prophylaxie pre-exposition

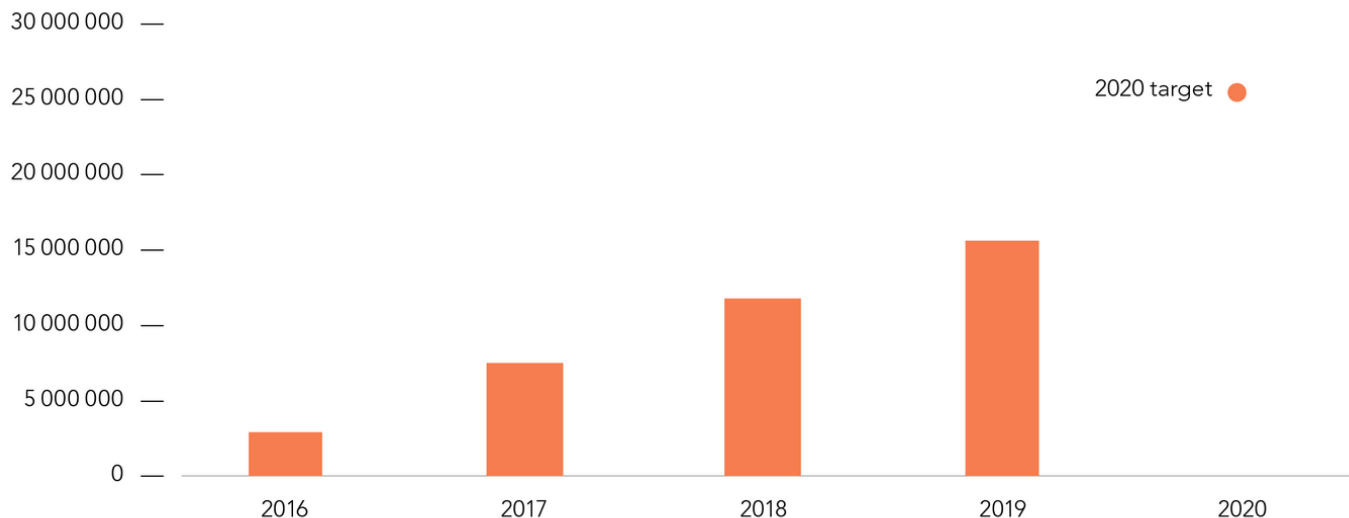
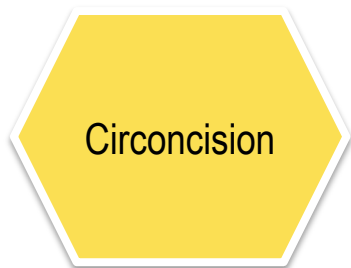


Remboursée en France
depuis janvier 2016

Les stratégies en place



Outil de prévention efficace et durable

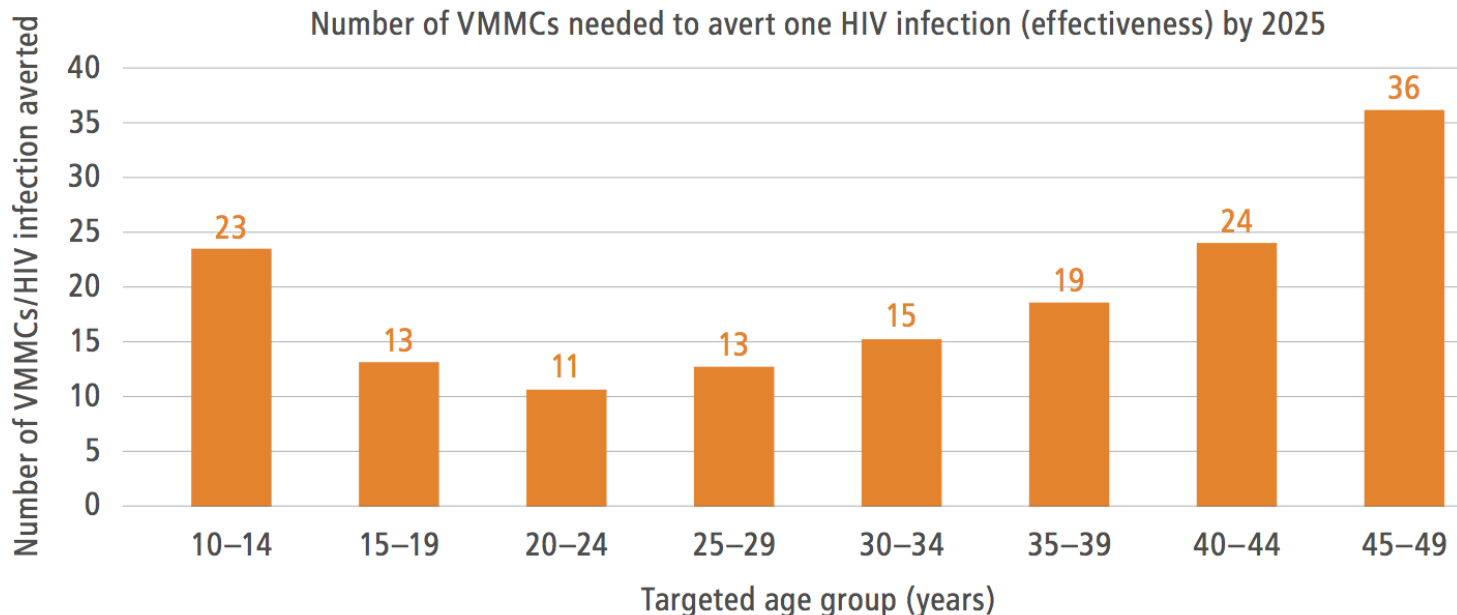
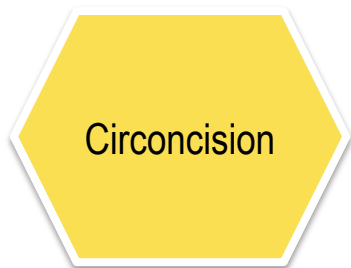


Source: UNAIDS Global AIDS Monitoring, 2020 (see <https://aidsinfo.unaids.org/>).

Note: The 15 priority countries are: Botswana, Eswatini, Ethiopia, Kenya, Lesotho, Malawi, Mozambique, Namibia, Rwanda, South Africa, South Sudan, Uganda, the United Republic of Tanzania, Zambia and Zimbabwe.

Circoncision volontaire masculine : recommandée par l’OMS (rapports 2007 et 2020) en tant que stratégie supplémentaire de prévention

Outil de prévention efficace et durable



Impact de la circoncision universelle avec une couverture de 80 % appliquée en Zambie selon les tranches d'âge.

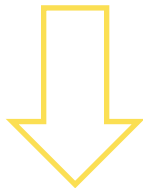
Les stratégies en place



Une stratégie de prévention efficace

Prévention
materno
foetale

- Dépistage systématique
- Traitement de toutes les femmes enceintes VIH +
- Absence d'allaitement



Transmission verticale = 0






PLANNING A PREGNANCY?



Be sure that an **HIV test** is part of your prenatal care.

HIV
gov

Une transmission verticale encore trop importante

	People living with HIV in 2020	People acquiring HIV in 2020	People dying from HIV-related causes in 2020
 Total	37.7 million [30.2–45.1 million]	1.5 million [1.0–2.0 million]	680 000 [480 000–1.0 million]
 Adults (15+ years)	36.0 million [28.9–43.2 million]	1.3 million [910 000–1.8 million]	580 000 [400 000–850 000]
 Women (15+ years)	19.3 million [15.5–23.1 million]	660 000 [450 000–920 000]	240 000 [170 000–360 000]
 Men (15+ years)	16.7 million [13.3–20.1 million]	640 000 [460 000–890 000]	340 000 [230 000–490 000]
 Children (<15 years)	1.7 million [1.2–2.2 million]	150 000 [100 000–240 000]	99 000 [68 000–160 000]

Source: UNAIDS/WHO estimates

Updated: July 2021



World Health Organization

Les objectifs de l'OMS

Michel Sidibé, Directeur exécutif de l'ONUSIDA, 2009-2019

d'ici 2020

90-90-90

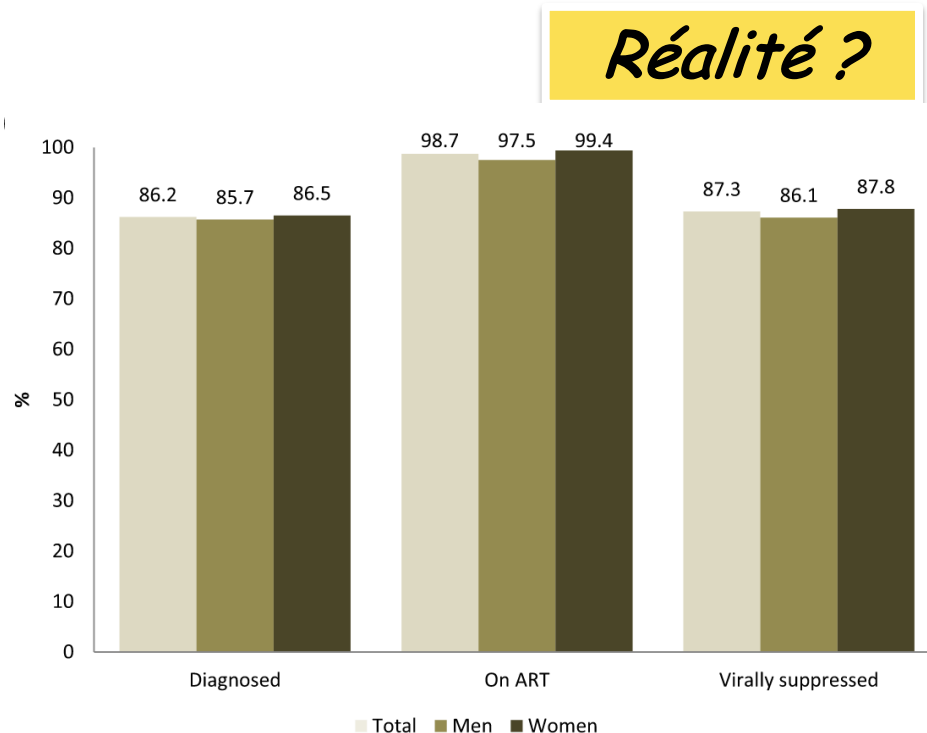
Traitement du VIH

500 000

nouvelles infections ou moins

ZÉRO

discrimination



Les objectifs de l'OMS

Michel Sidibé, Directeur exécutif de l'ONUSIDA, 2009-2019

d'ici 2020

90-90-90

Traitement du VIH

500 000

nouvelles infections ou moins

ZÉRO

discrimination

Mythe ?

**2020 : 1,5 millions de
nouvelles infections**

Les objectifs de l'OMS

d'ici 2020

90-90-90

Traitement du VIH

500 000

nouvelles infections ou moins

ZÉRO

discrimination

d'ici 2030

95-95-95

Traitement du VIH

200 000

nouvelles infections ou moins

ZÉRO

discrimination

Mythe ?

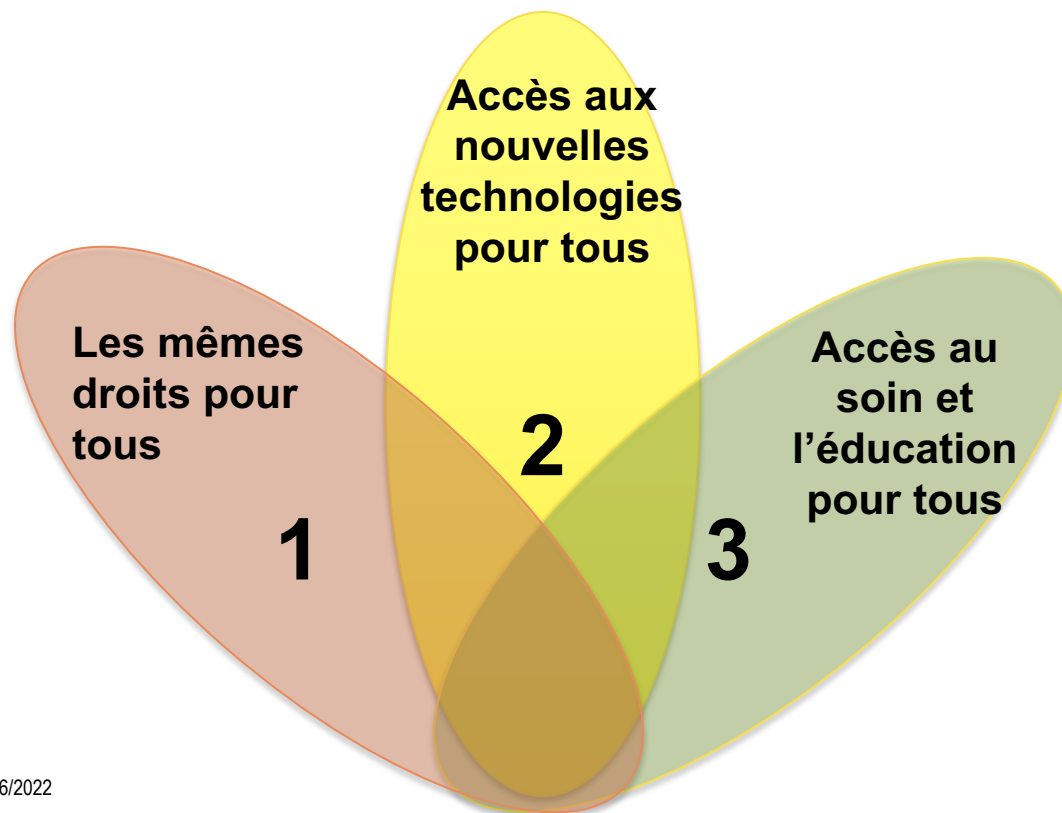
Les perspectives



***« AIDS is not over ... to end AIDS,
we have to end the inequalities
which perpetuate it »***

Winnie Byanyima,
UNAIDS executive director
8 june 2021

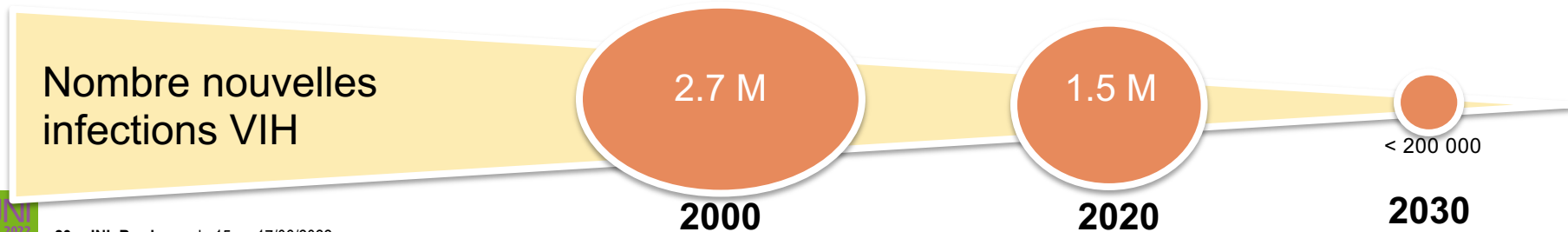
Les perspectives



La cible à atteindre

Mettre fin à l'épidémie de sida en tant que menace pour la santé publique d'ici 2030

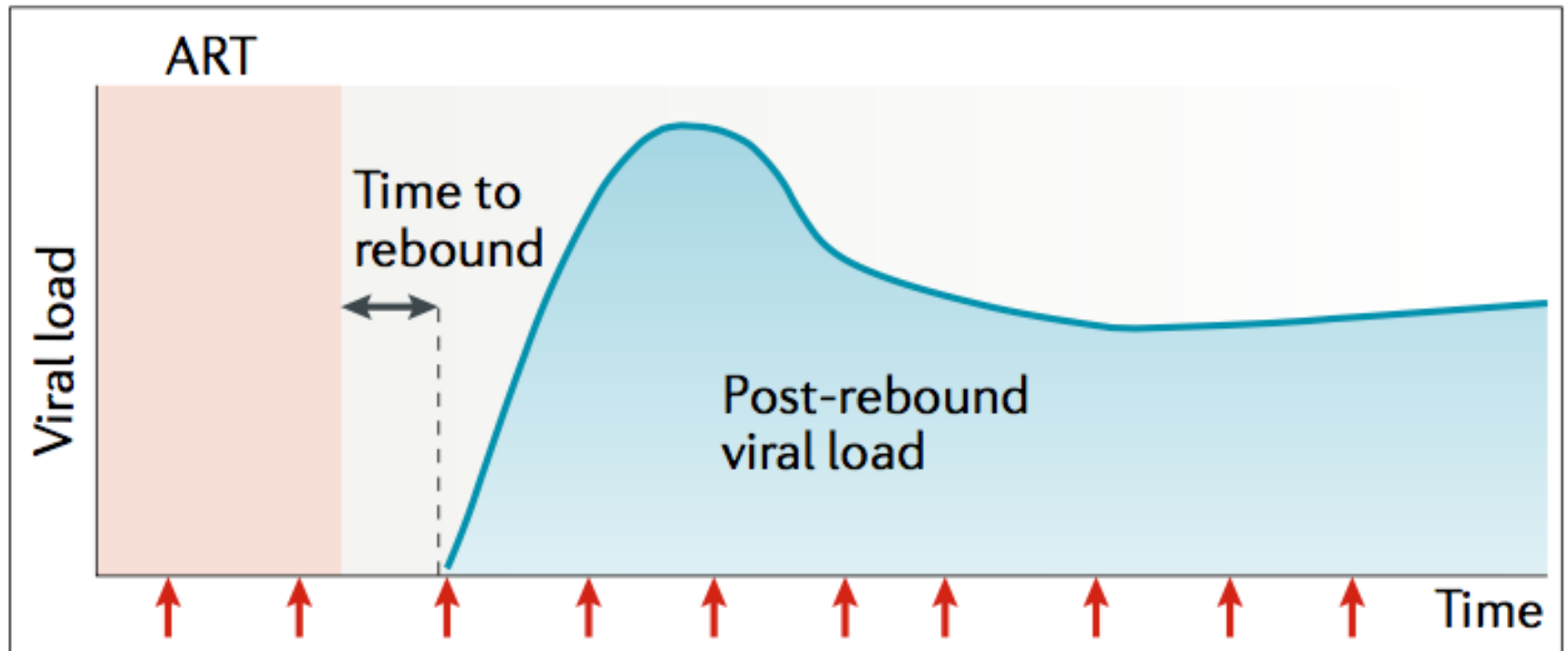
Une réalité



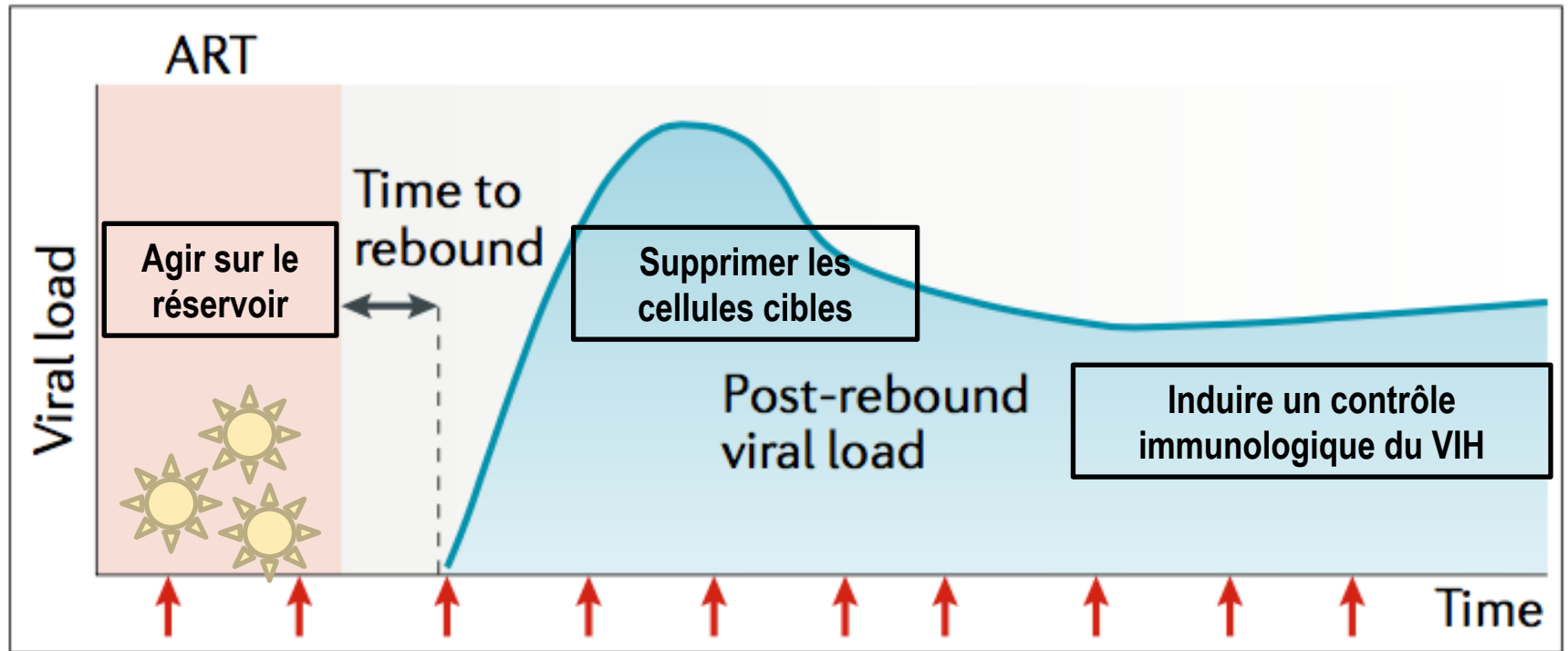
Eradiquer l'infection par le VIH à l'échelle individuelle

Un mythe ?

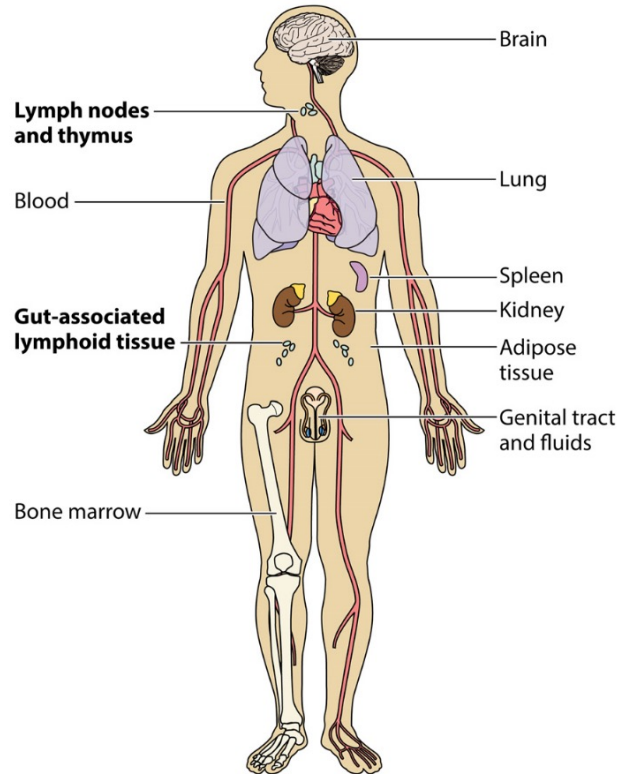
L'inexorable réactivation virale à l'arrêt des traitements



Les moyens d'y remédier



Les réservoirs



Quelle définition ?

Cellules permettant la persistance virale

Quels tissus ?

*Tissu lymphoïde ? Compartiment génital ?
Compartiment cérébral ?*

Quelles cellules ? Comment les identifier ?

LT CD4 mémoires et central mémoires

Comment le mesurer ?

ADN proviral : témoin suffisant du réservoir viral ?

Cibler le réservoir viral

Patients Boston



Greffe médullaire

Conditionnement : suppression
de la majorité des LT (dont les cellules
latentes infectées)

**Rebond à 3 et 8 mois de
l'arrêt des traitements
antiretroviraux**

Bébé du Mississippi



Traitement précoce à
30 heures de vie

**Rebond à 19 mois
de l'arrêt du
traitement**

Cibler le réservoir viral



Patients Boston

Greffe médullaire

Conditionnement :

suppression de la majorité des LT (dont les cellules latentes infectées)

Rebond à 3 et 8 mois de l'arrêt des traitements antiretroviraux

Traitement en primo-infection ?

Un bénéfice sur le réservoir modeste

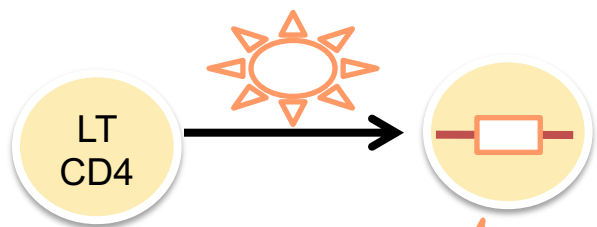
Shelton, AIDS Rev 2020

Pas d'intérêt du traitement précoce sur le rebond viral

Colby, Nature med, 2018

Henrich, Ann Intern Med. 2014
Luzuriaga, NEJM 2015

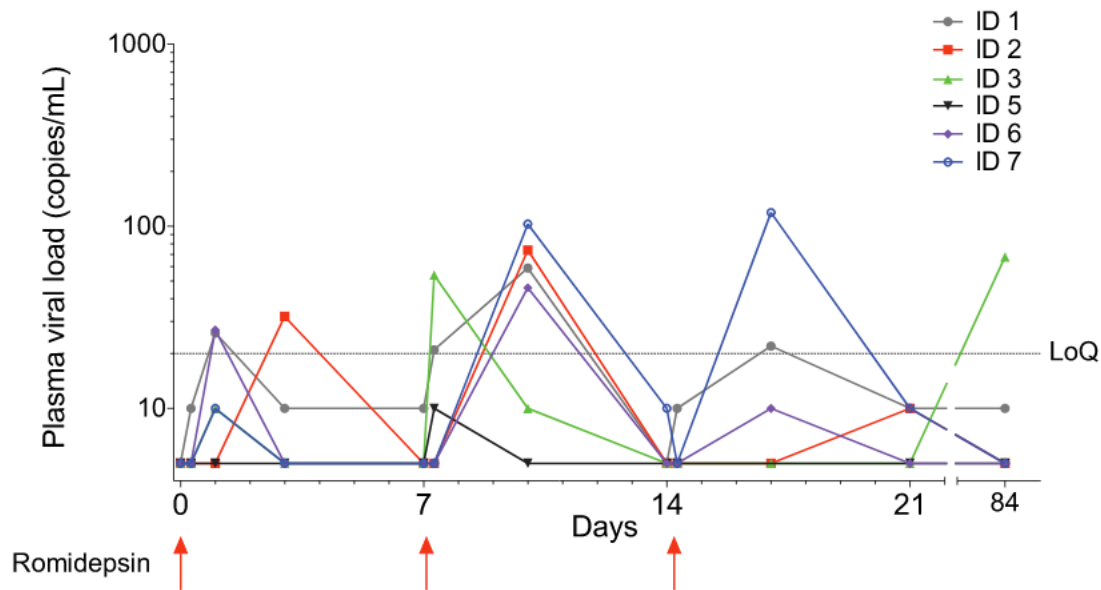
Agir sur la latence virale et purger le réservoir



Activation
Transcription

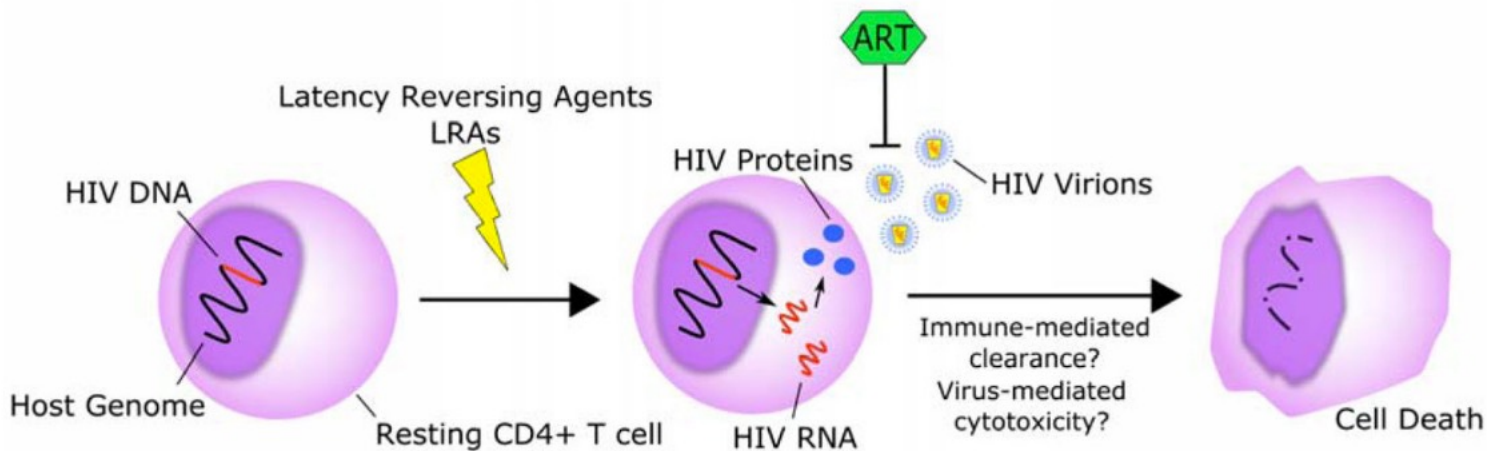
Vorinostat
Panabinstat
Romidepsin

Plasma viral load



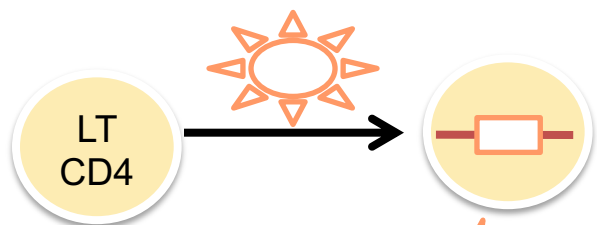
Agir sur la latence virale et purger le réservoir

Stratégie « SHOCK AND KILL »



Agir sur la latence virale et purger le réservoir

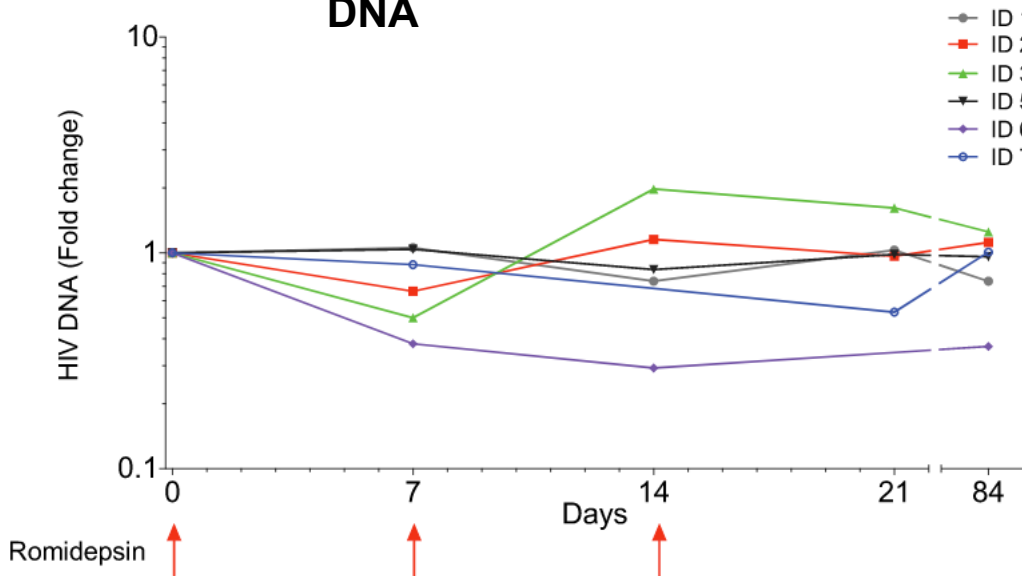
Stratégie « SHOCK AND KILL »



Activation
Transcription

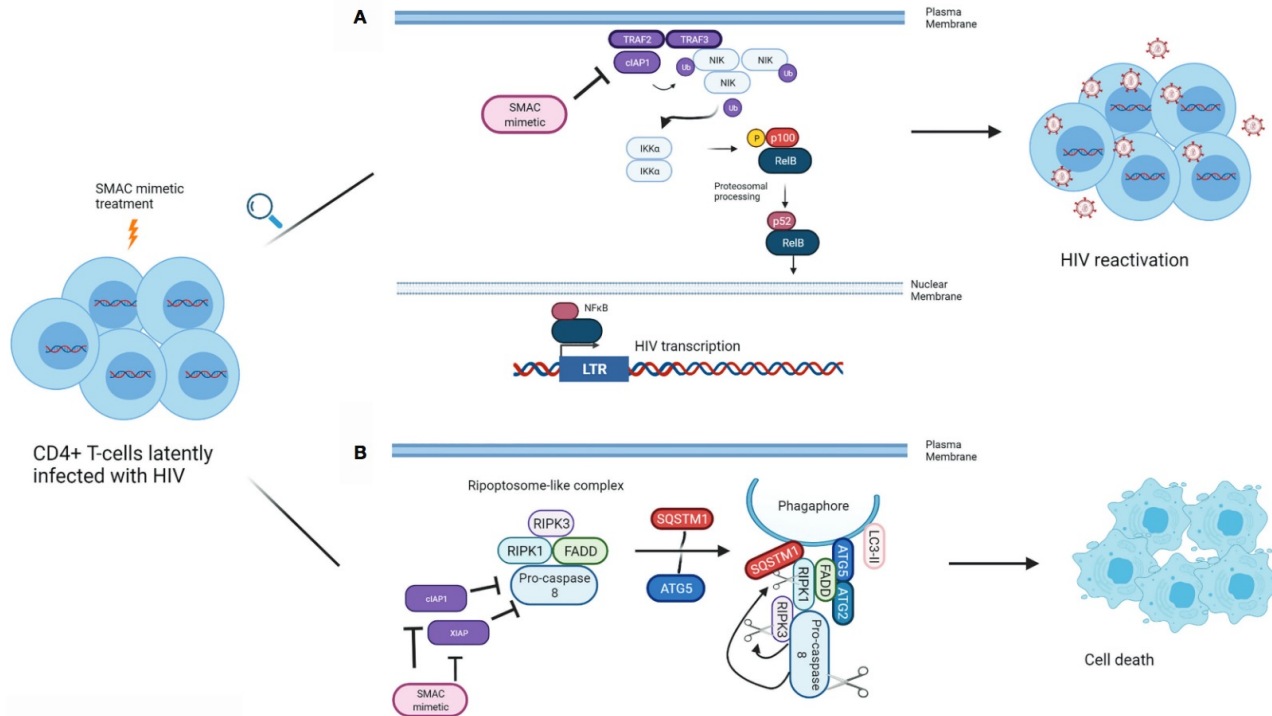
Vorinostat
Panabinoestat
Romidepsin

Relative Change in HIV DNA



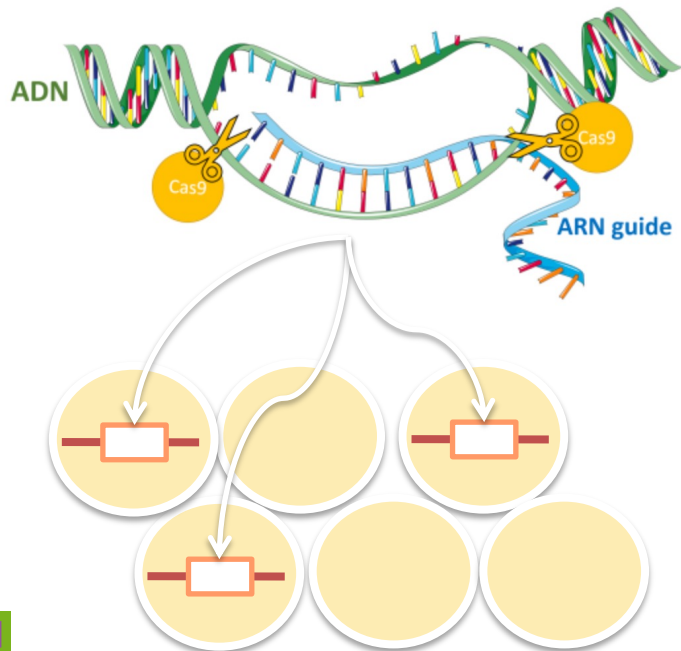
Les traitements de nouvelle génération

SMAC mimétiques : molécule pro-apoptotiques

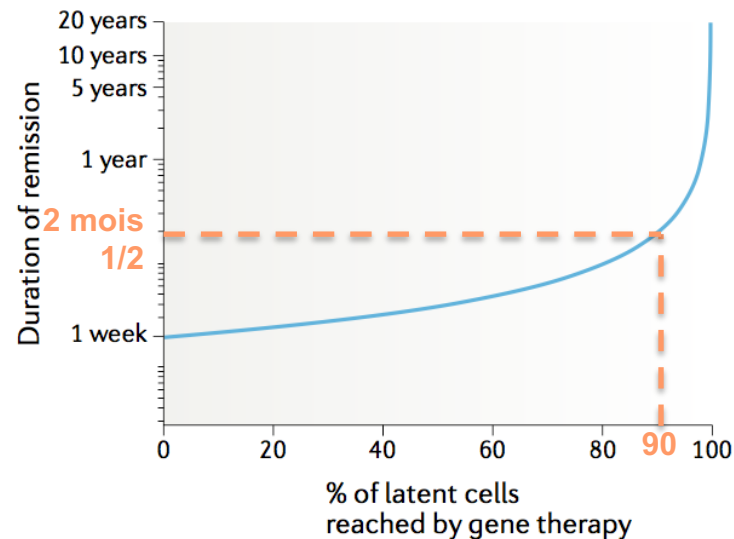


Cibler le provirus des cellules latentes

CRISPR/Cas9 Gene Editing

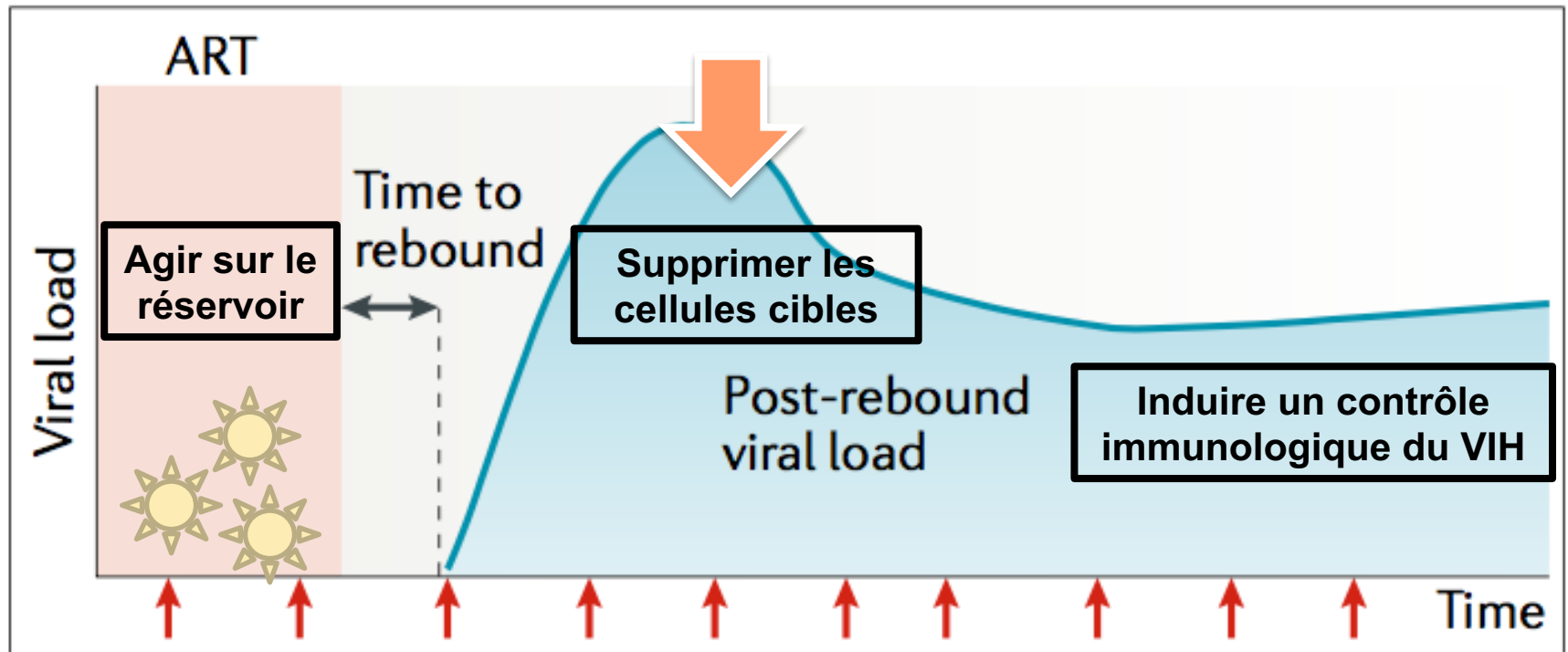


Limite : fraction des cellules génétiquement modifiées



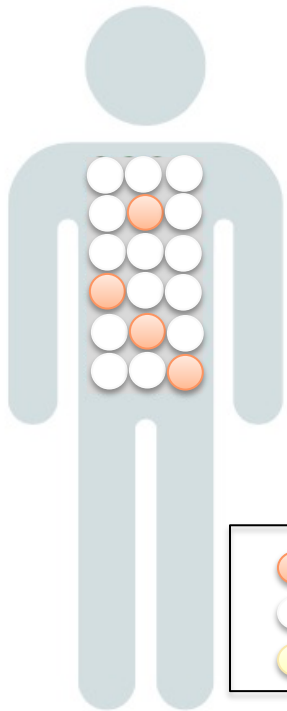
Saayman, Expert Opin Biol Ther. 2015
Kaminski, Scientific reports 2016
Davenport, Nature Rev Immunol, 2019

Les moyens d'y remédier



Eradiquer les cellules cibles

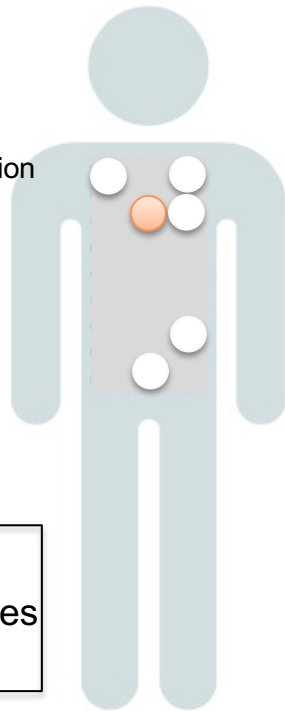
Cas du patient de Berlin



Conditionnement : élimination des LT infectés

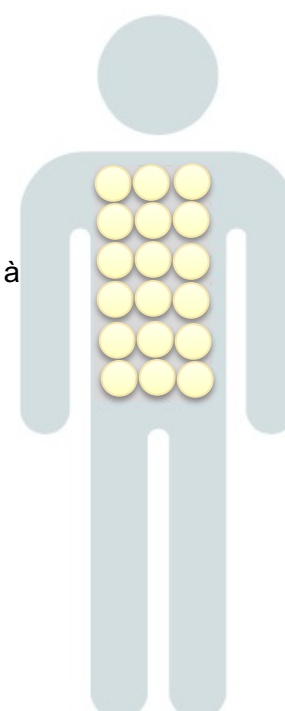
Diminution du réservoir

- Cellules infectées
- Cellules non infectées
- Cellules CCR5 Δ 32



Greffe moelle osseuse donneur CCR5 Δ 32

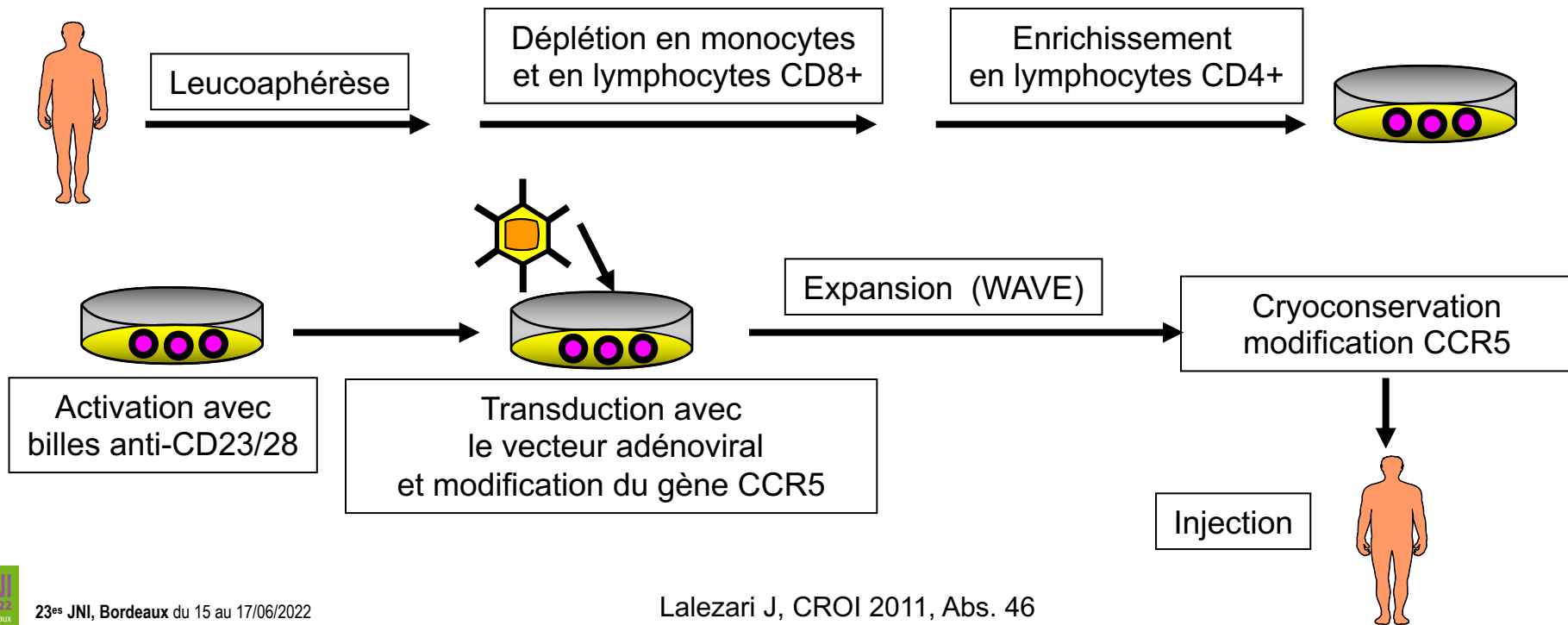
Cellules non permissives à l'infection



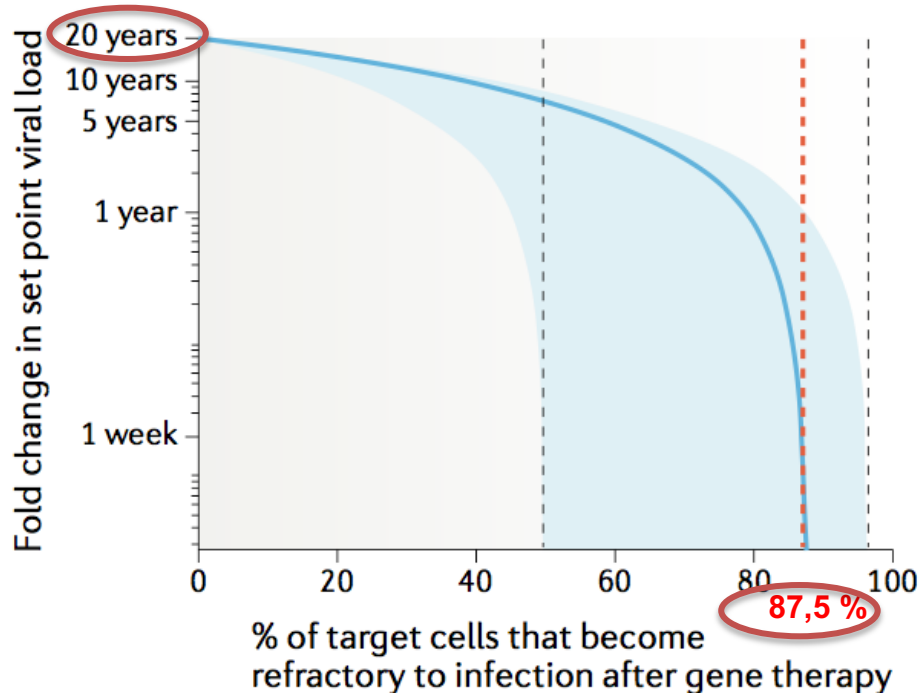
Eradiation du réservoir

Eradiquer les cellules cibles

Thérapie Génique ciblant le CCR5



Eradiquer les cellules cibles

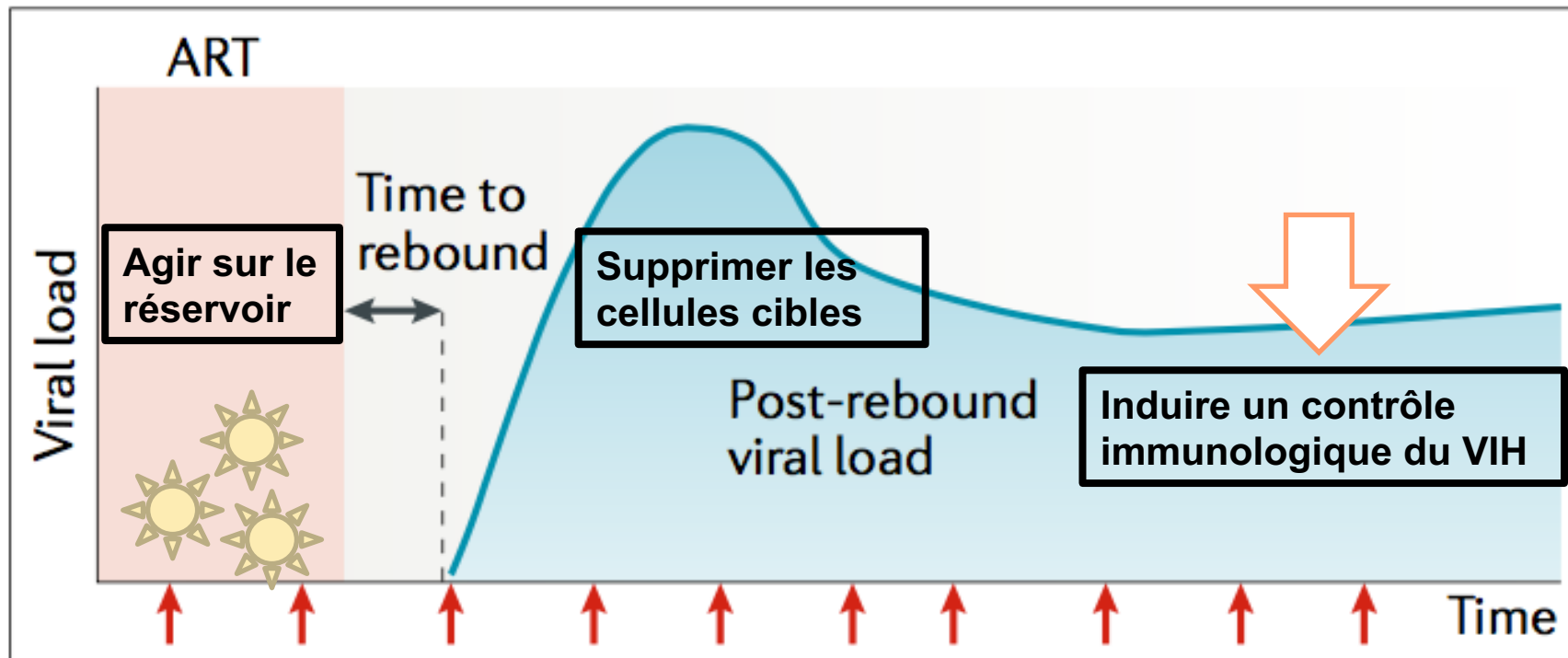


Absence de réplication virale si

> 87,5 % des cellules

deviennent non permissives à l'infection

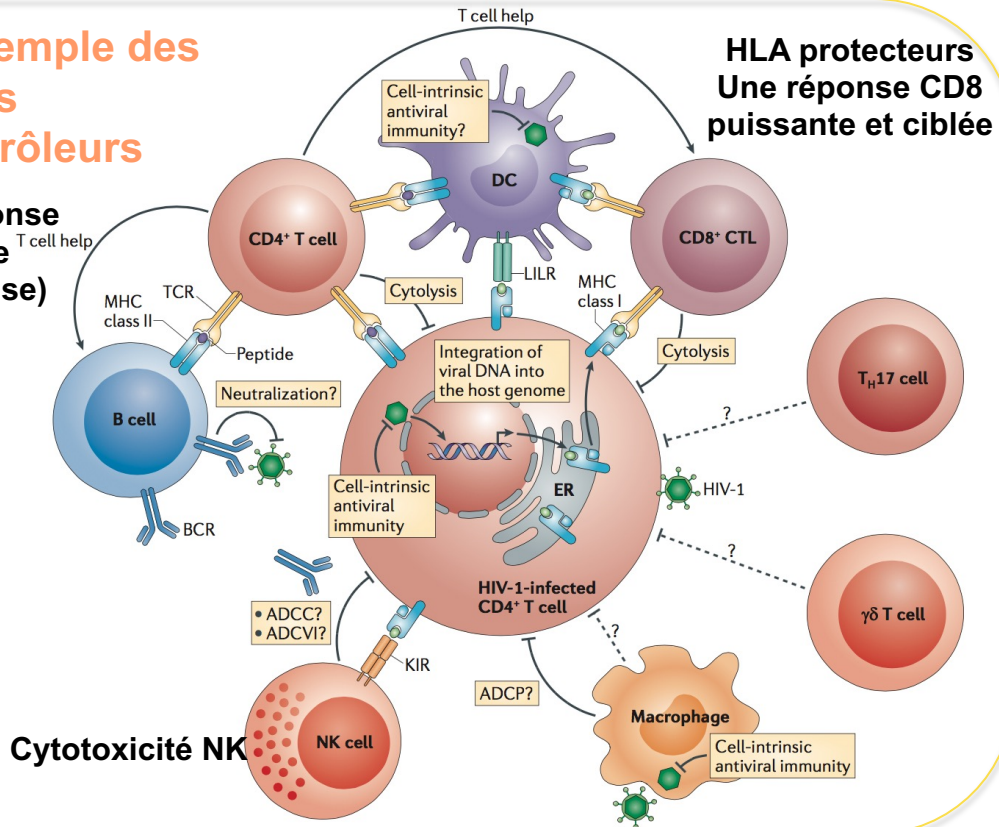
Les moyens d'y remédier



Contrôle immunologique de l'infection

L'exemple des élités contrôleurs

Une réponse CD4 forte (muqueuse)



HLA protecteurs
Une réponse CD8 puissante et ciblée

Les contrôleurs post-traitement :

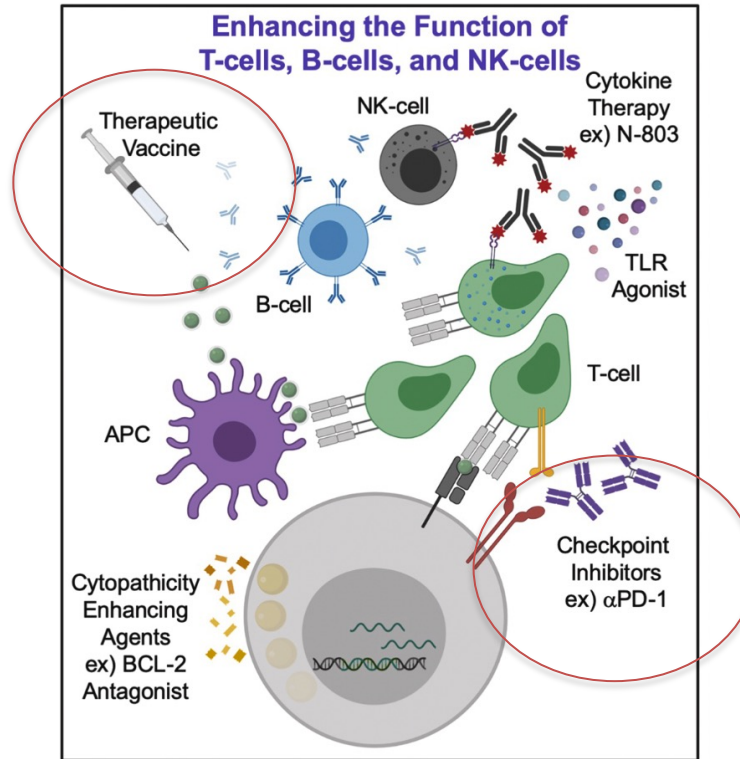
- Réponse humorale forte
- Réponse CD8 faible
- Absence de HLA protecteur

Cytotoxicité NK

Walker, Nature Rev Immunol 2013
Saez-Cirion, Plos Pathogen, 2013

Molinos-Albert, Nature communication 2022

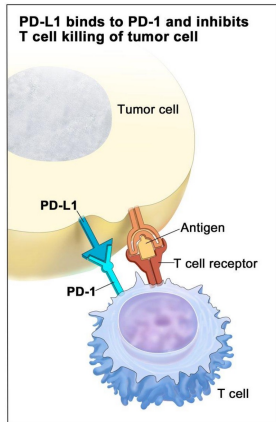
Optimiser le contrôle immunologique de l'infection



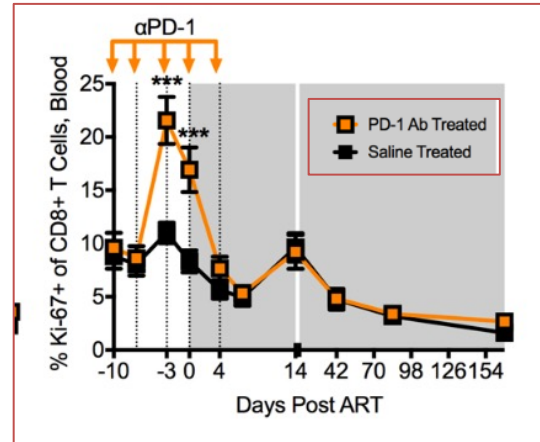
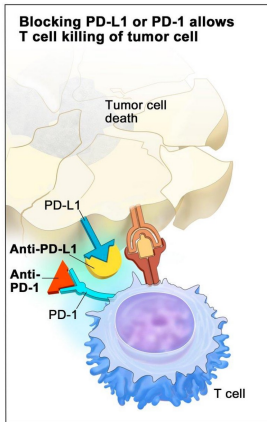
Reservoir Reduction ⚡ LRAs: IL-15SA (N-803), SMAC Mimetics, TLR Agonists, Others
Immunotoxins

Optimiser le contrôle immunologique de l'infection

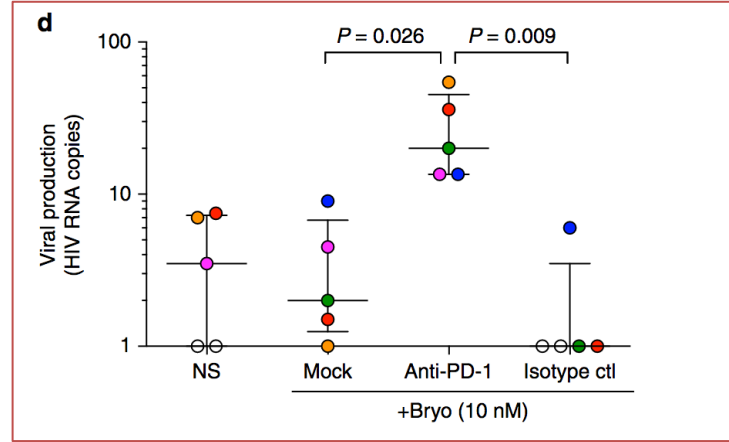
Checkpoint inhibiteurs



National Cancer Institute

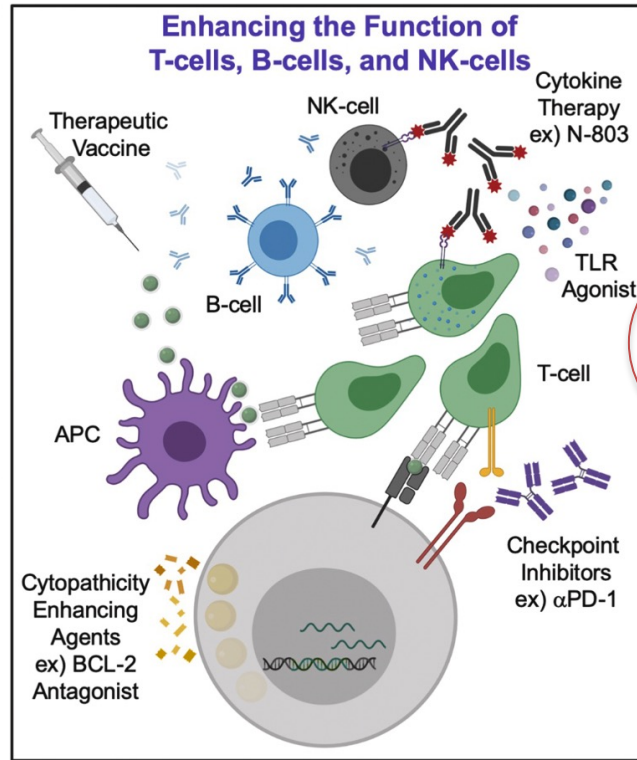


Mylvaganam, JCI 2018

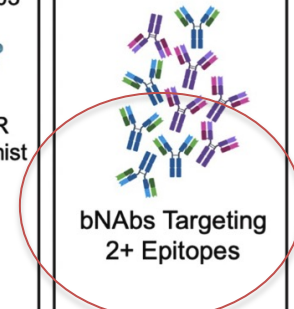


Fromentin Nature commun 2019

Optimiser le contrôle immunologique de l'infection



Harnessing Antibodies



DART Molecules



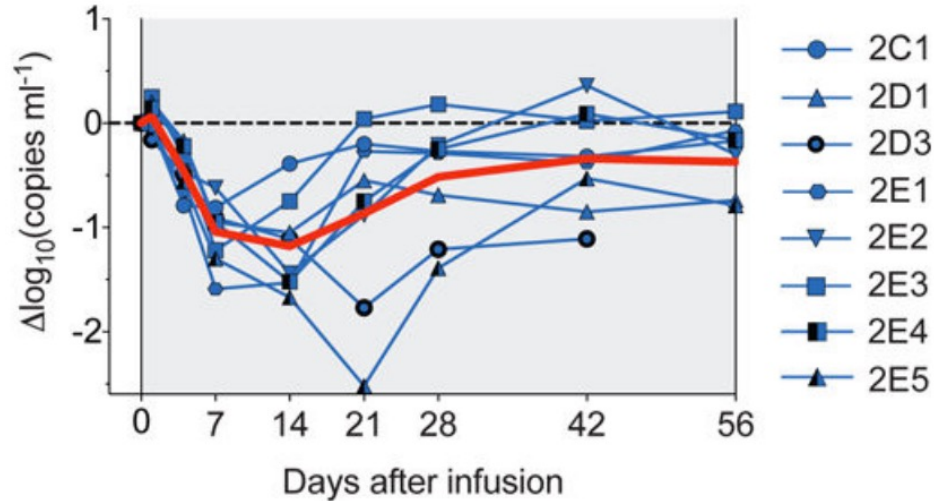
Non-Neutralizing Abs

Reservoir Reduction ⚡ LRAs: IL-15SA (N-803), SMAC Mimetics, TLR Agonists, Others
Immunotoxins

Optimiser le contrôle immunologique de l'infection

Ac
neutralisants

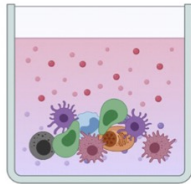
3BNC117



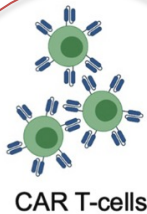
Diminution de la CV de 0,8 à 2,5 log₁₀ après
une seule perfusion 30 mg/Kg
Période de 28 jours maximum

Optimiser le contrôle immunologique de l'infection

Harnessing T-cell Therapies



Antigen-Expanded Autologous T-cells

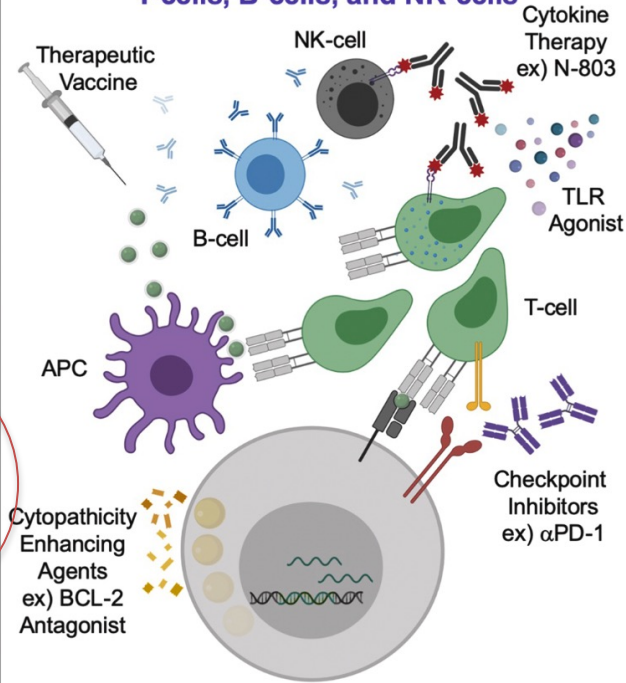


CAR T-cells



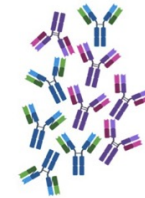
γδ T-cells

Enhancing the Function of T-cells, B-cells, and NK-cells



Reservoir Reduction ⚡ LRAs: IL-15SA (N-803), SMAC Mimetics, TLR Agonists, Others
Immunotoxins

Harnessing Antibodies



bNAbs Targeting 2+ Epitopes

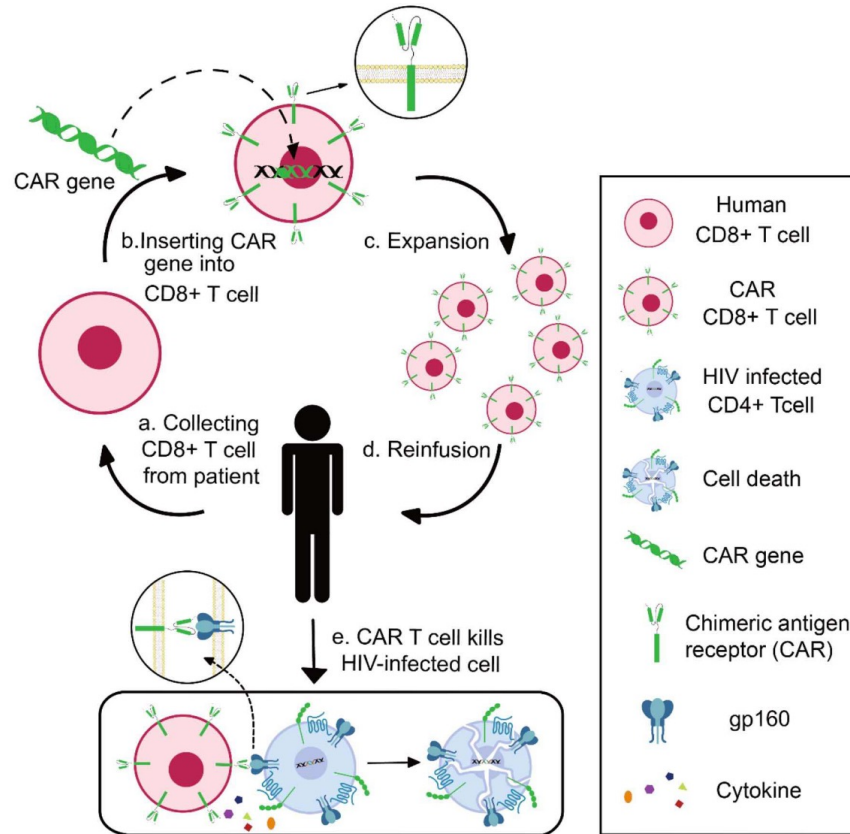


DART Molecules



Non-Neutralizing Abs

Eradication du VIH via les CAR-T cells ?

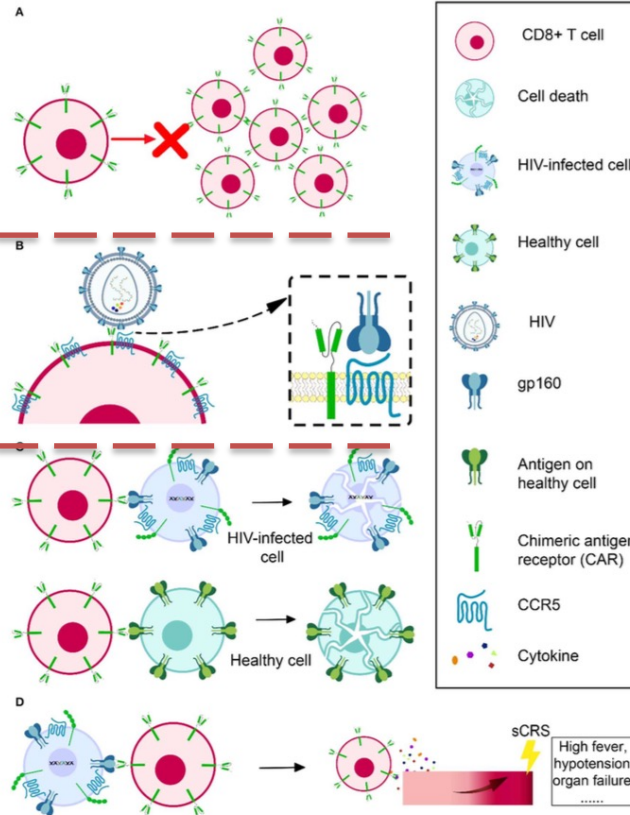


Les principaux freins

Susceptibilité à l'infection VIH

Effets secondaires

Syndrome de relargage cytokinique

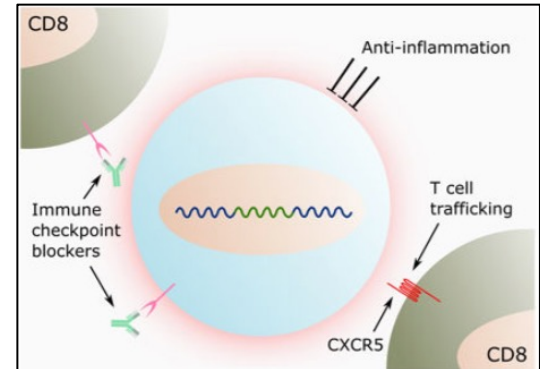
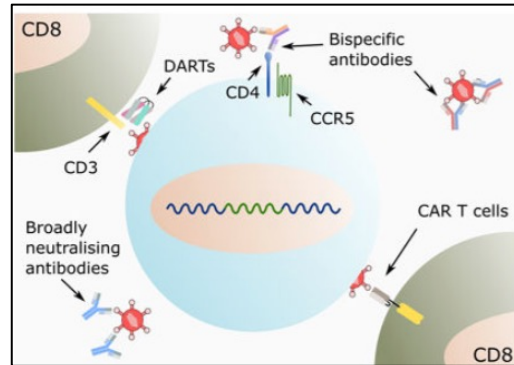
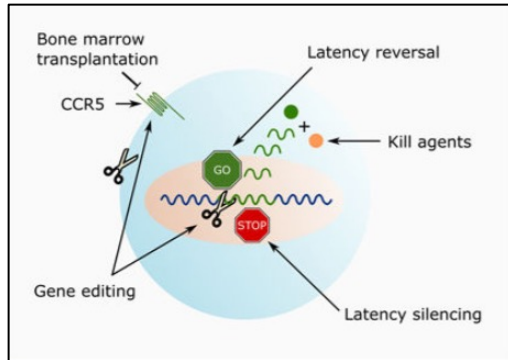


Les barrières qui restent à franchir

Réservoirs et leur quantification

Latence virale et réplication résiduelle

Combinaison des stratégies en développement



Eradication
du VIH

Guérison
fonctionnelle



