

Données récentes sur les HIV Controllers

Cohorte ANRS CO18 HIV Controllers / CO21 Codex

Pr Olivier Lambotte

Service de Médecine Interne CHU Bicêtre

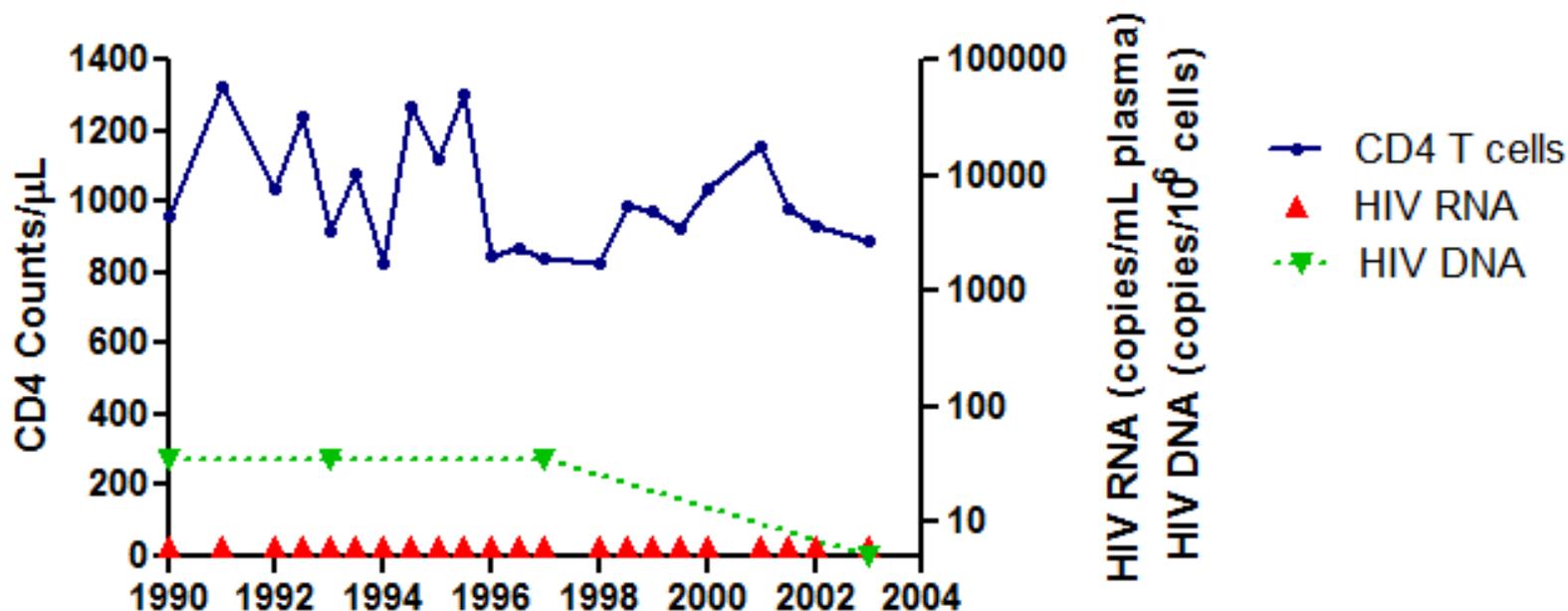
13^e Journées Nationales d'Infectiologie

Tours Juin 2012

Conflits d'intérêts

- Aucun

HIV Controller : définition virologique



- **HIV CONTROLLER :**

- ▶ Infection VIH > 5 ans
- ▶ 5 dernières charges virales consécutives en ARN < 400 copies/ml
- ▶ Jamais de traitement anti-rétroviral

Moins d'1% des patients suivis

Quelques définitions...

HIV controller = définition virologique

USA

- Elite controllers : 3 VL < 50/75 copies pendant > 12 mois
- Viremic controllers : 3 VL > 50/75 < 2000 copies pendant > 12 mois
- Long term non progressors = Asymptomatique Long Terme
= **Définition Immunologique (maintien taux LTCD4)**

Overlap partiel avec définition HIV controller (10%)

- Pas de TARV

Hypothèses

- **Patients avec un contrôle spontané de la réplication virale du VIH**
 - **Virus atténué**
 - **Susceptibilité génétique réduite au VIH**
 - **Réponse immune efficace**
- **Etude ANRS EP36 débutée en 2005...**

Le VIRUS

- Le virus est compétent pour la réplication chez la grande majorité des patients
- **Virus infectieux = transmission infection**
- Un virus défectif n'explique pas le phénotype « HIV controller »
- **CV plasmatiques très faibles mais positives, en RT-PCR ultrasensible**
- **Taux très faibles d'ADN viral dans les PBMCs**

Génétique : rôle du HLA

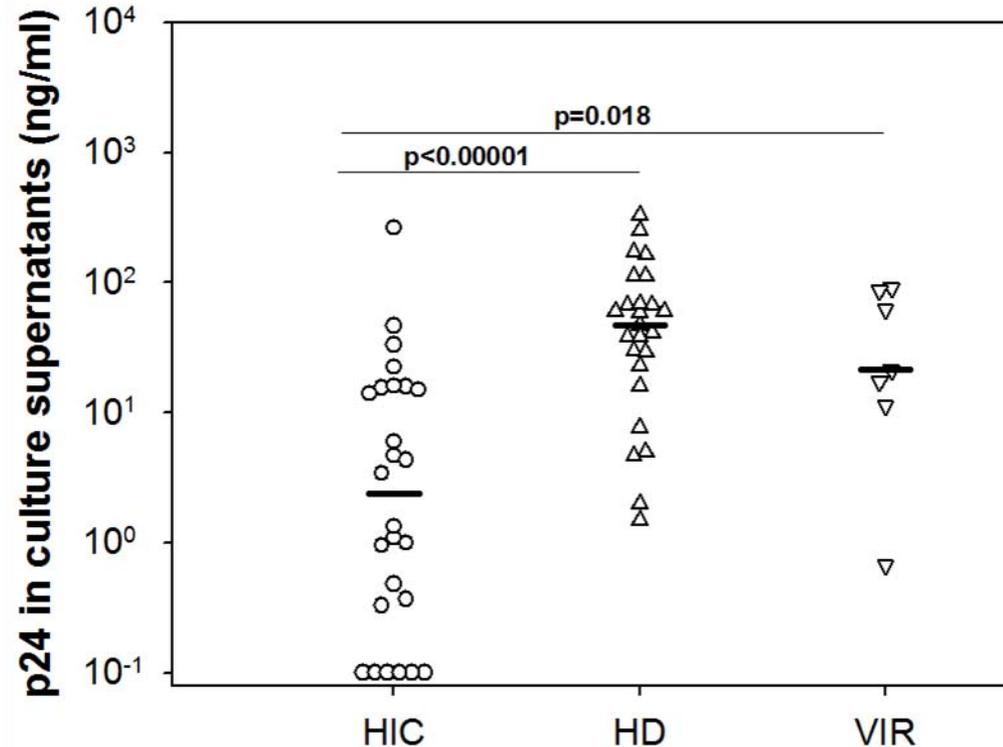
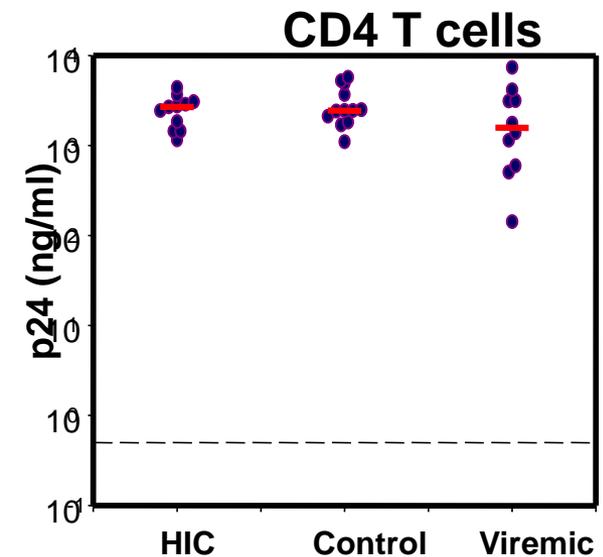
- Sur représentation de HLA B57 (B27)
- 58% dans l'observatoire français
- 44% à 66% dans les études US
- Données de génomique
- Gènes réponse innée (MICA MICB C4) et adaptative (HLA B et C)

Susceptibilité génétique

2006 : les LTCD4 des HIC sont infectés par le VIH sans difficulté

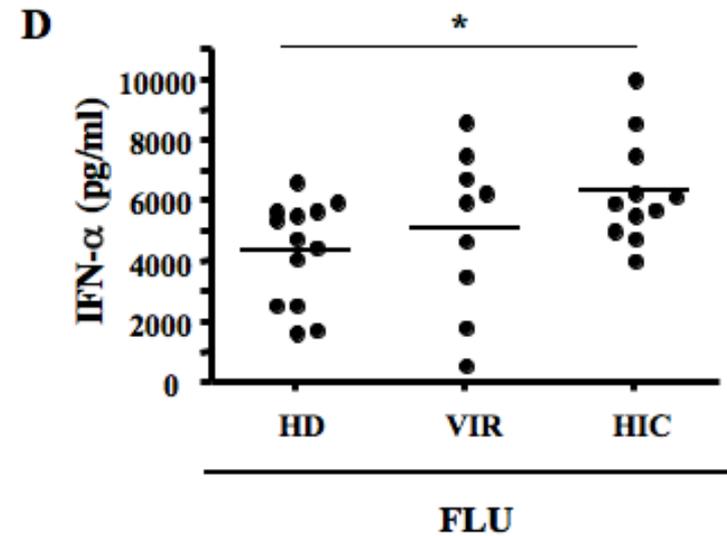
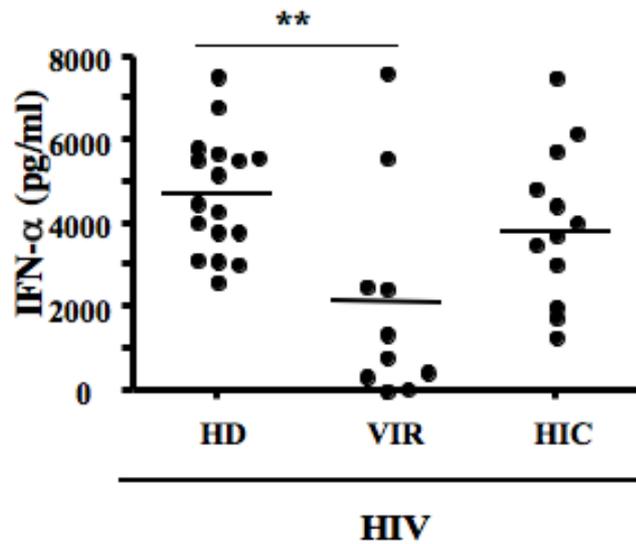
2011 : en condition sub-optimale d'infection :

mise en évidence d'une susceptibilité réduite à l'infection des LTCD4 des HIC (et des macrophages)



Le système immunitaire inné

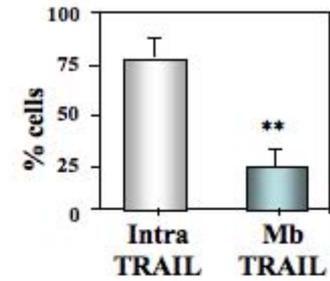
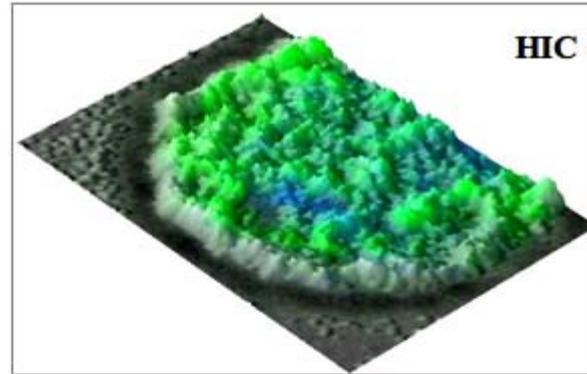
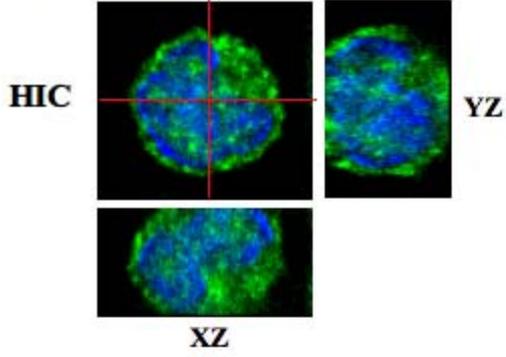
- Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) sont fonctionnelles chez les HIC
- Production normale d'Interféron α



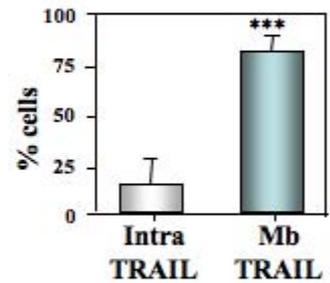
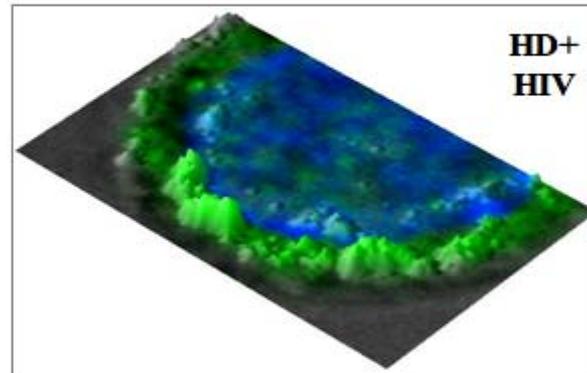
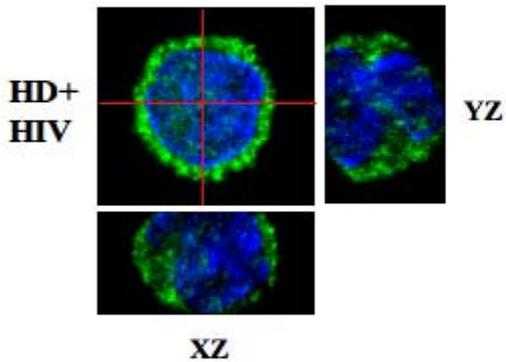
- Nombre et % normaux
- Expression et induction normale de TRAIL > IKpDC

Induction de TRAIL à la surface des pDCs en présence de virus (gp120)

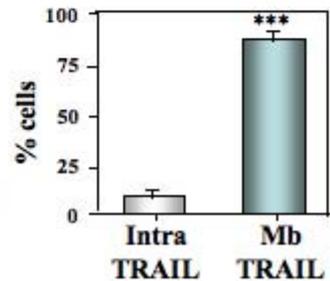
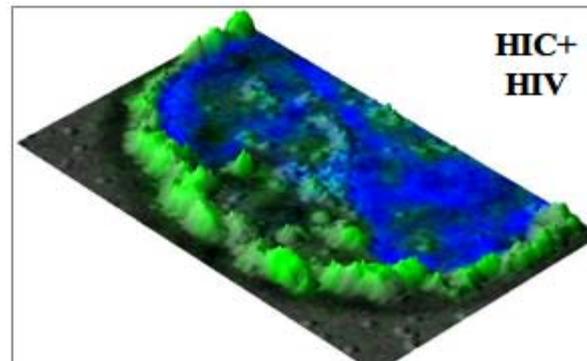
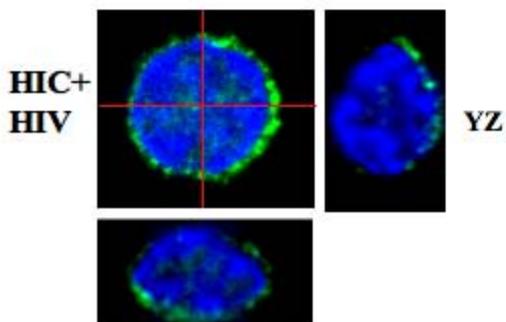
B



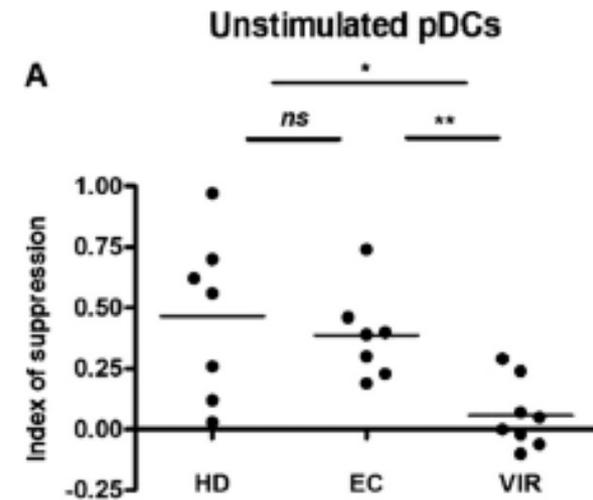
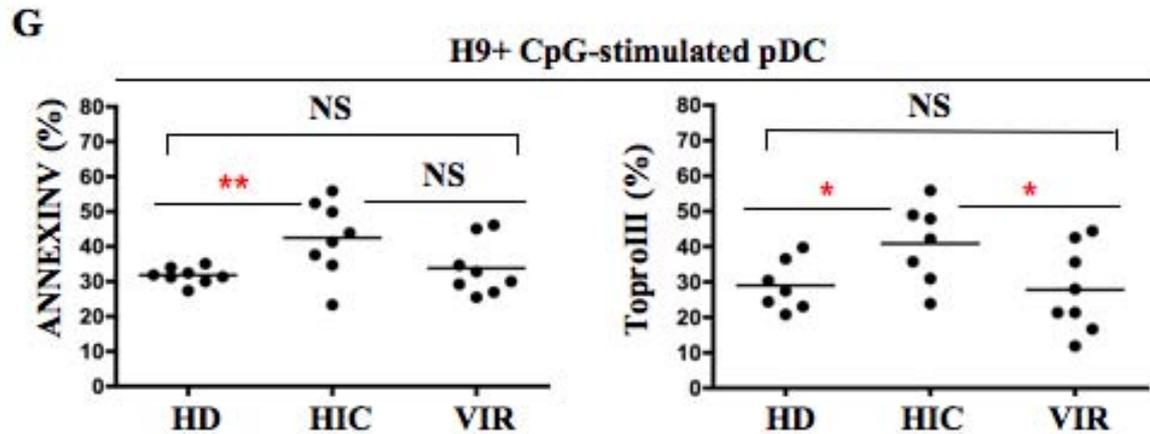
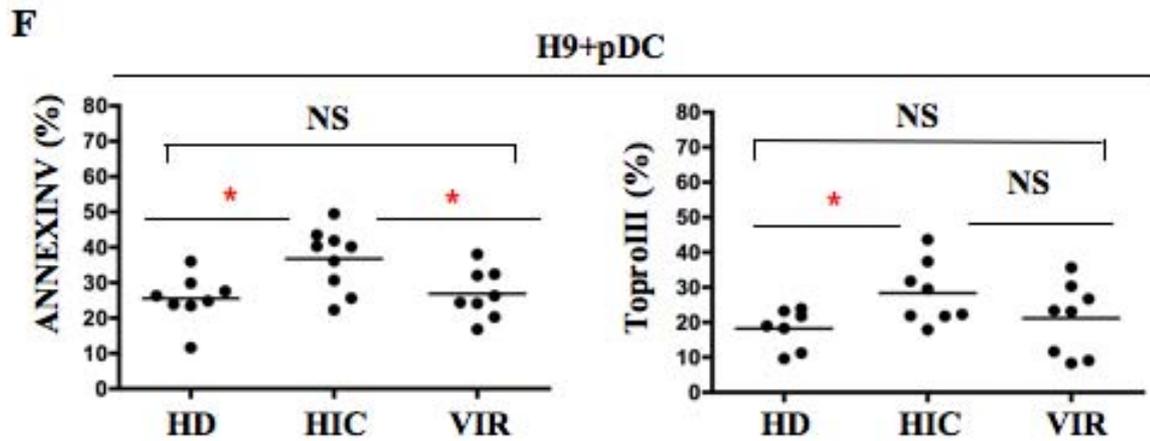
C



D

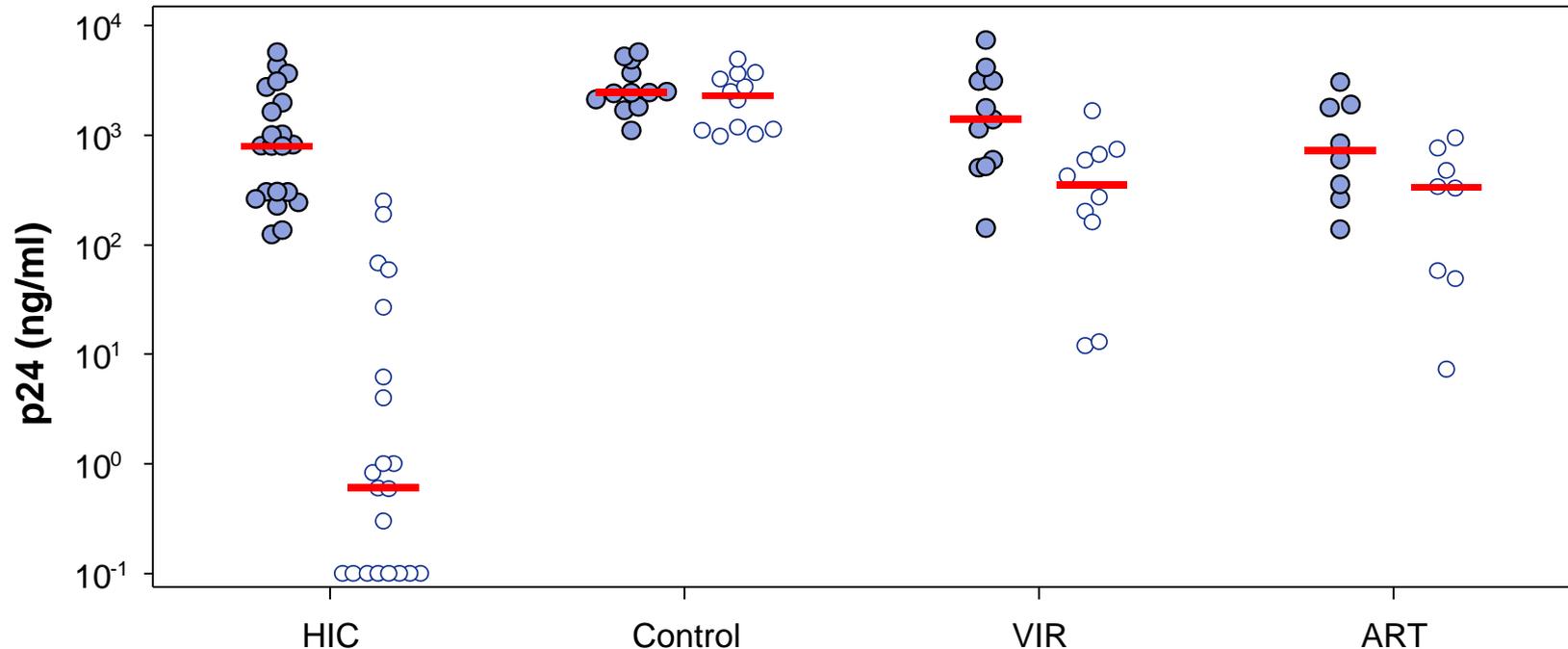


Les pDCs des HICs tuent efficacement les cellules infectées et réduisent la réplication du virus



Système immunitaire : les LT CD8

Les L TCD8 **non pré-stimulés ex vivo** contrôlent la réplication du VIH chez les patients HIC



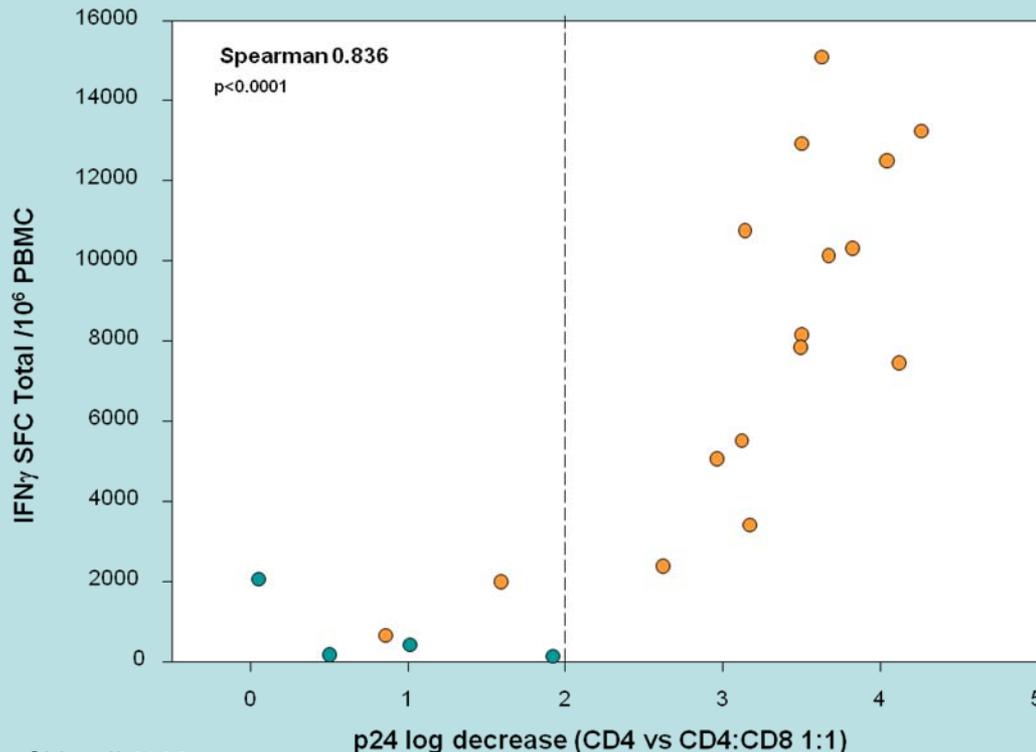
CD4:CD8 T cells co-cultures (1:1)

- CD4 T cells
- CD4:CD8 1:1
- Mean

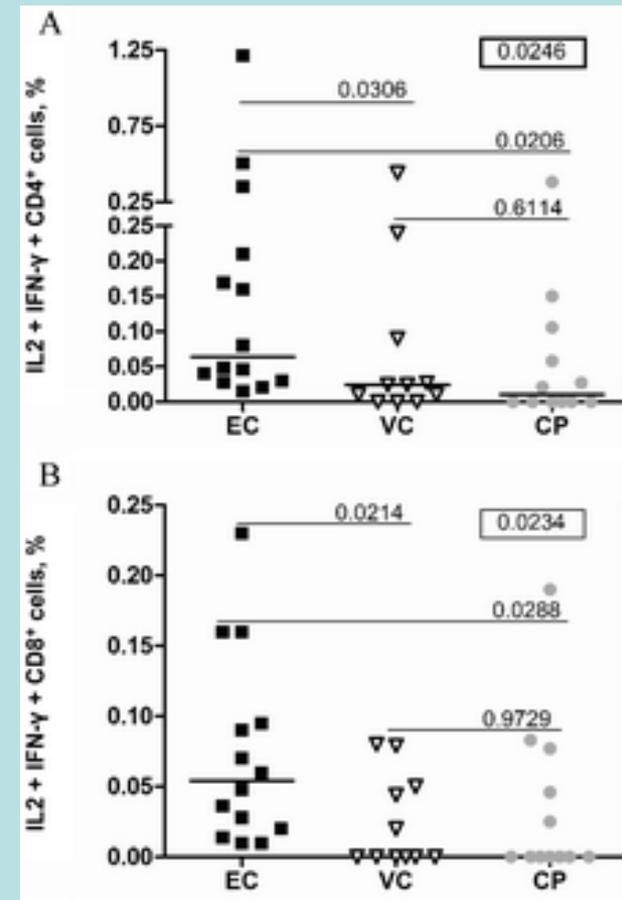
Systeme immunitaire : les LT CD8

1/ Corrélation entre la capacité suppressive des LTCD8 et le nombre de LTCD8 spécifiques du VIH

2/ Hétérogénéité des réponses TCD8 anti-VIH



- HICs bearing HLA B27 and/or B57
- HICs bearing other HLA alleles

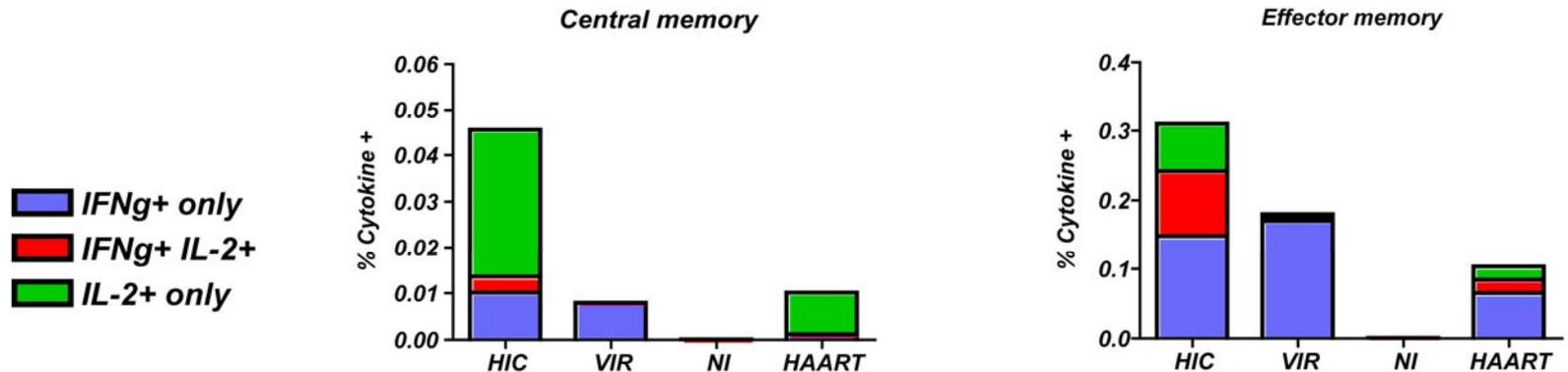


Systeme immunitaire : les LT CD8

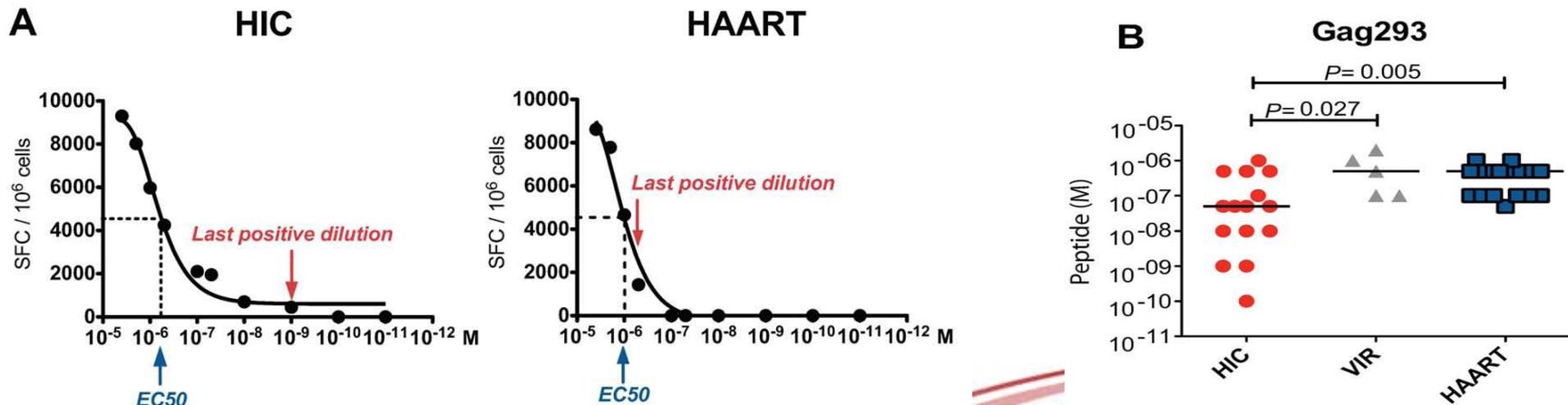
- 1. Capacité des LT CD8 à tuer les LTCD4 infectés**
- 2. Corrélation entre le nombre de LTCD8 spécifiques de Gag et leur capacité à bloquer la réplication virale**
- 3. Les LT CD8 spécifiques du VIH sont polyfonctionnels (IL2, perforine...) dans sang / muqueuses**
- 4. Les virus des patients B27+ ou B57+ ont des mutations dans le gène Gag ⇒ diminution de la fitness virale ⇒ Pression de sélection des LTCD8 sur le VIH**

Systeme immunitaire : les LT CD4

1. Présence de lymphocytes TCD4 centraux mémoires et CD4 effecteurs polyfonctionnels (production cytokines IL2+IFN γ)

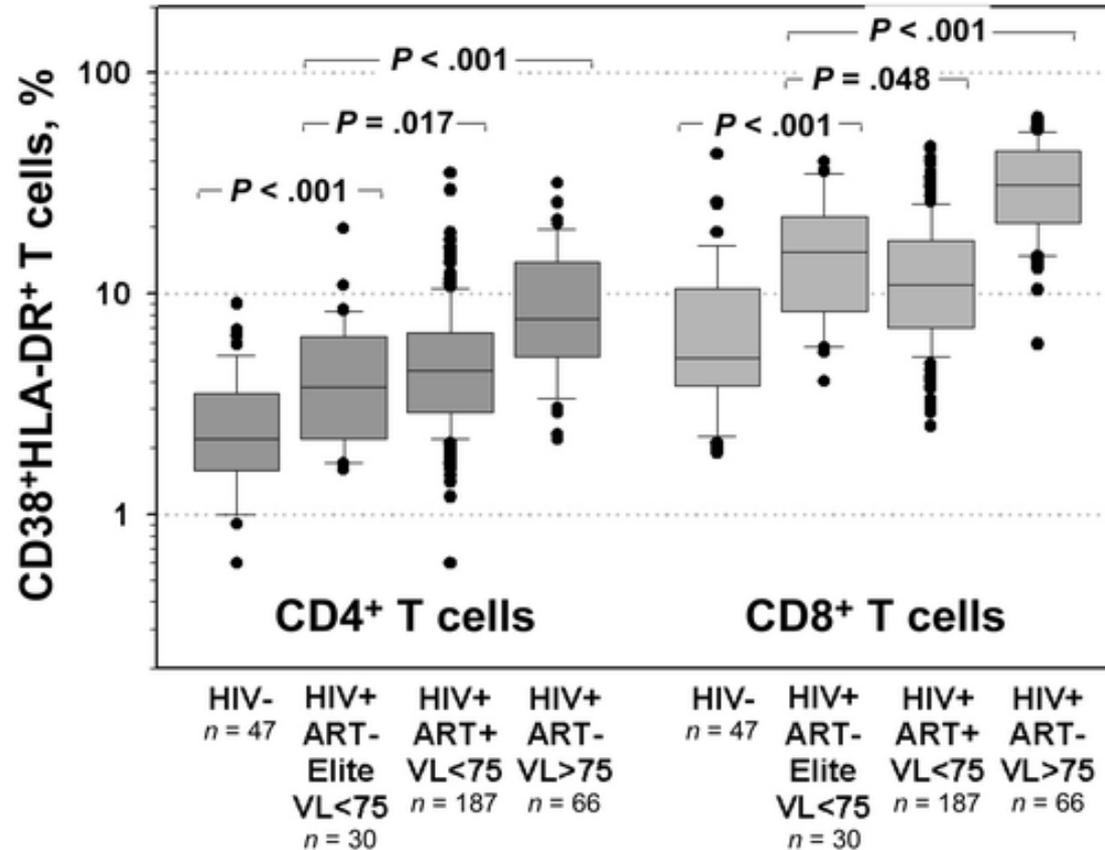
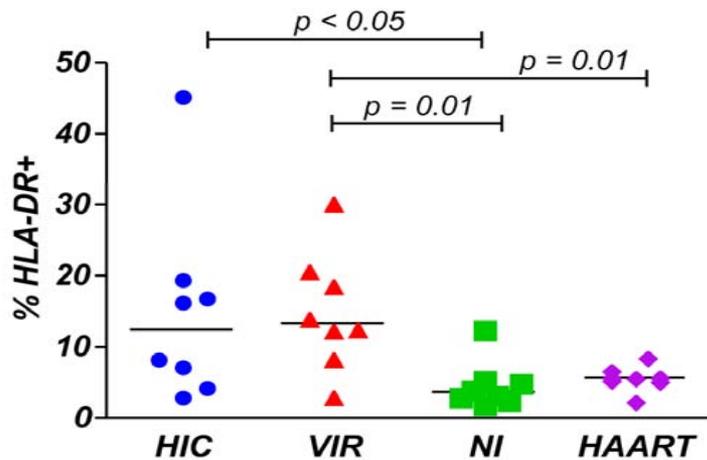


1. Avidité importante pour les Peptides de gag (Gag 293)



Le Système immunitaire est activé chez les controllers

Effector Memory



Conclusions et perspectives

- Le phénotype HIV controller n'est pas lié à des virus défectif
- Restriction de l'infection dans les LTCD4 et macrophages
- Réponse T4 mémoire spécifique du VIH préservée
- Rôle clé des lymphocytes T CD8 pour contrôler la réplication virale mais hétérogénéité parmi les patients

- Questions +++

Importance du suivi long-terme : la naissance de la cohorte ANRS CO18

- Création de la cohorte ANRS CO18 HIV controllers pour le suivi à long terme des patients HIC (1/7/9) puis CODEX ANRS CO21 (rassemblement avec cohorte ALT)
- 186 patients controllers inclus

Descriptif I

- 51% femmes
- Âge médian Dg VIH : 30 [IQR : 25-36] ans
- Âge médian inclusion : 46 [Etendue : 19-78] ans
- 66% caucasiens
- 63% conta par voie sexuelle, 14% IVDU
- Préférence sexuelle : 82% hétérosexuels exclusifs

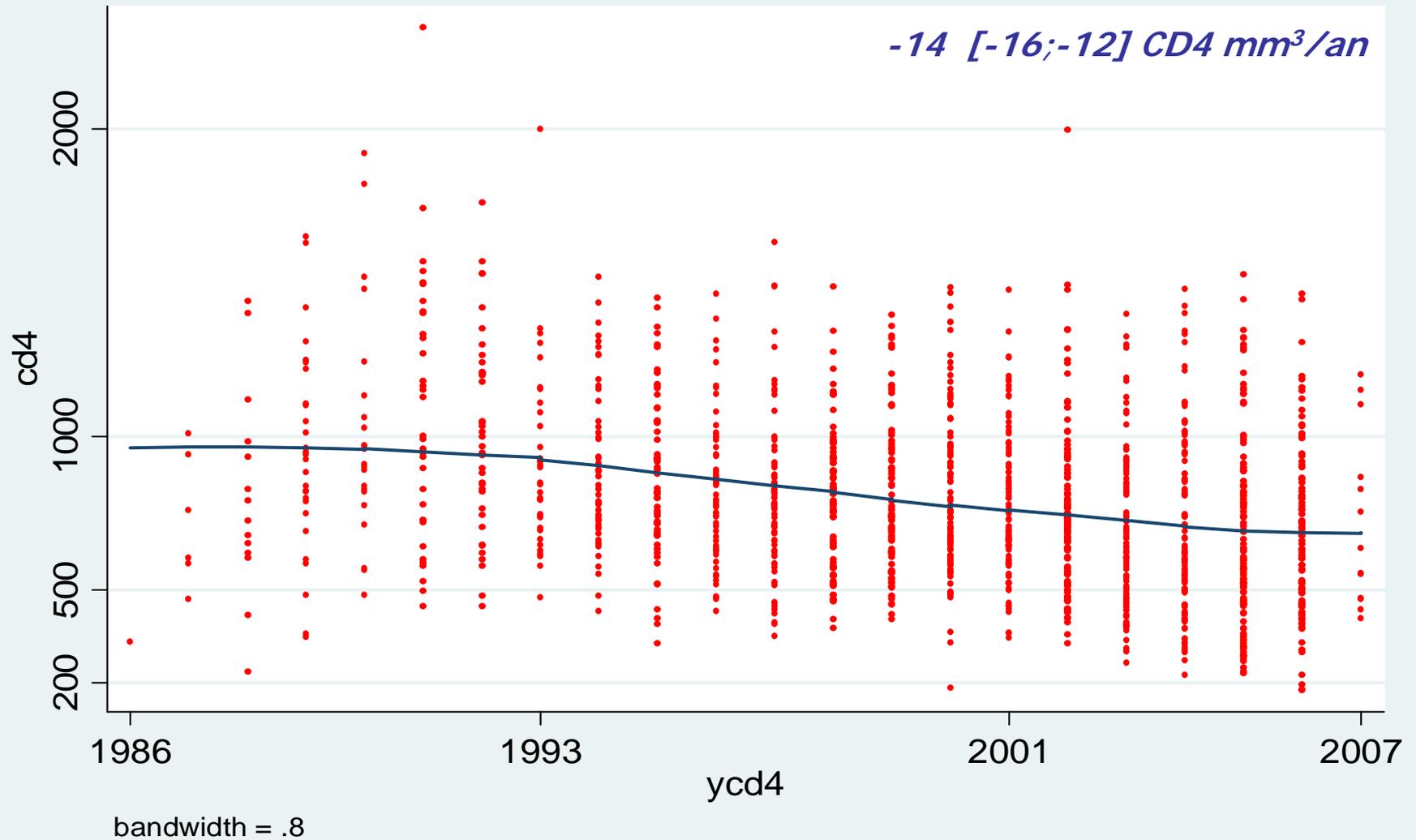
- Année médiane Dg HIV : 1994 [Etendue : 1983-2005]
 - soit en médiane 17 années d'infection VIH connue

Descriptif II (à l'inclusion)

- 93% des souches virales sont du sous type B
- Médiane CD4 : 769 [IQR : 599-981]
 - 13% mesures < 500, 2% (n=93) < 350
- ARN VIH-1
 - 26% des mesures > seuil de détection, dont 124 (4%) mesures > 400 copies/ml

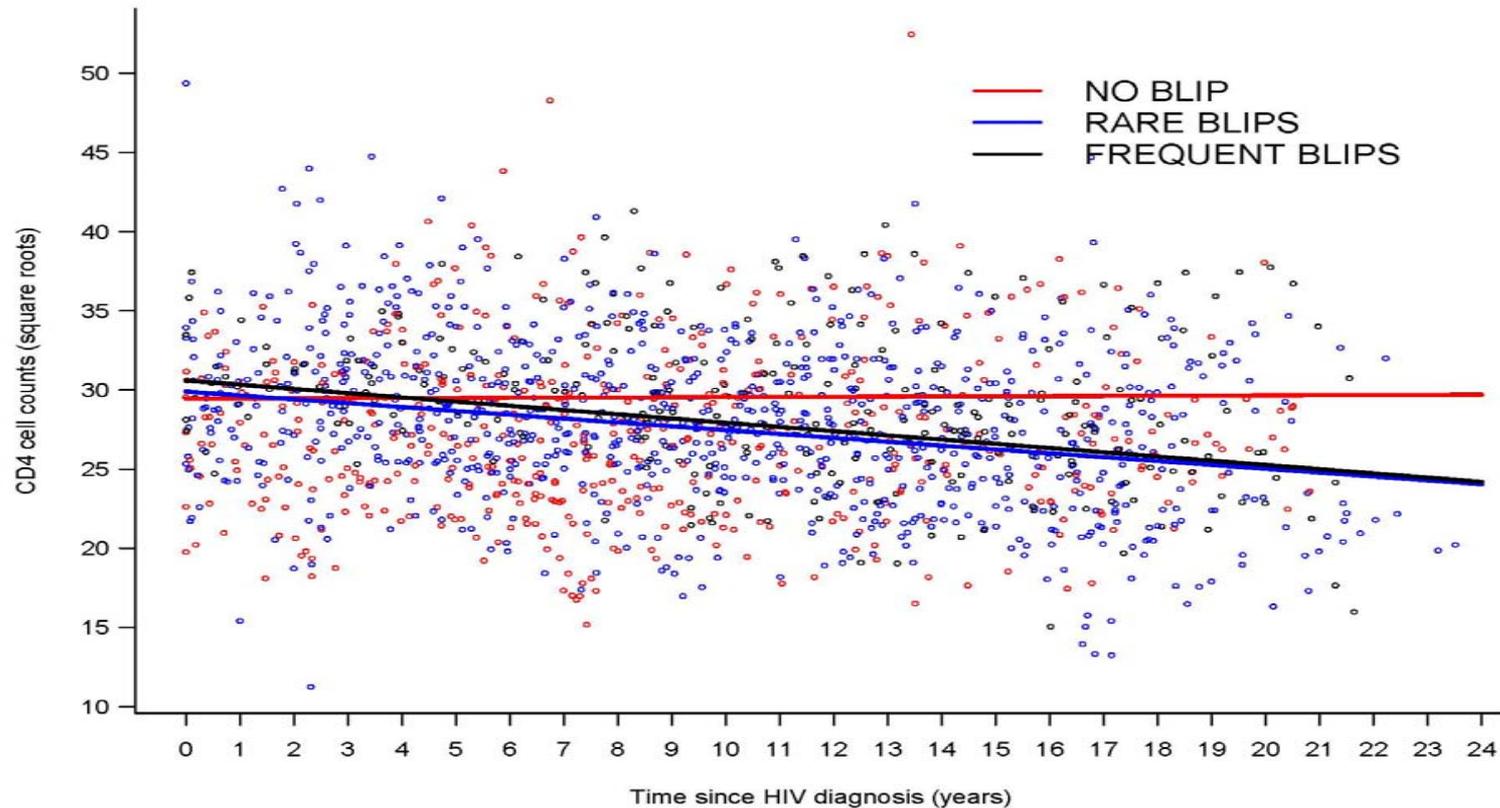
Evolution du nombre de CD4 (/mm³) au cours du temps

Lowess smoother



Evolution des LTCD4 selon la présence de blips (observatoire)

Diminution du taux de LT CD4 semble liée aux blips

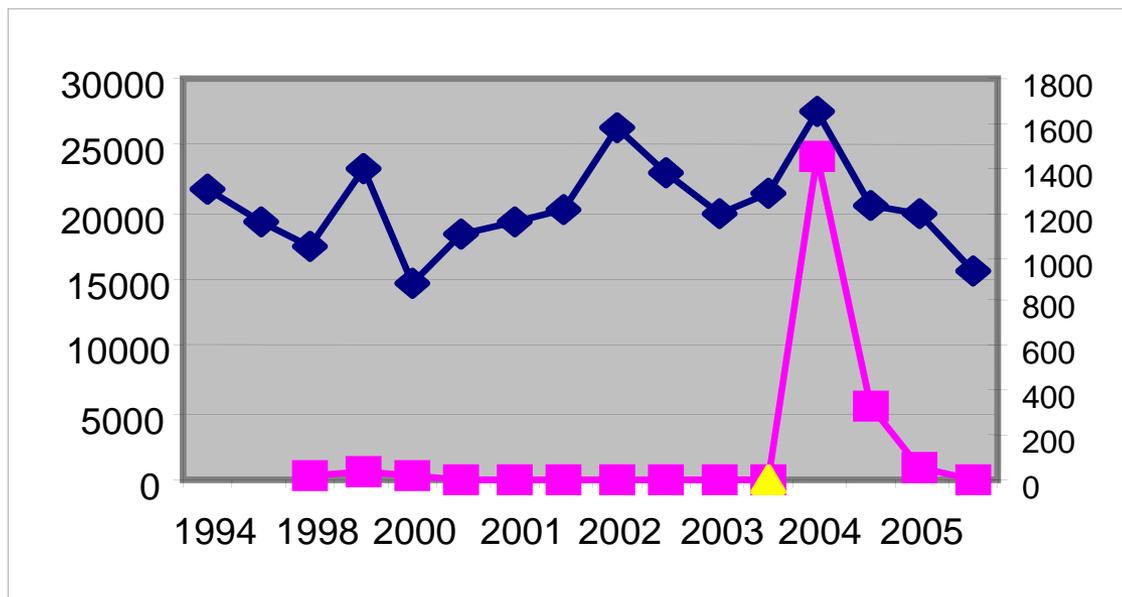


Boufassa et al., PLoS One. 2011 Apr 21;6(4):e18726.

Okulicz et al. J Infect Dis. 2009 Dec 1;200(11):1714-23.

Evolution à ce jour

Perte
transitoire de
contrôle...



Six patients ont développé un cancer (Obs + cohorte):
lymphome bas grade, 2 Kc digestif , 2 Kc poumon, 1 CHC

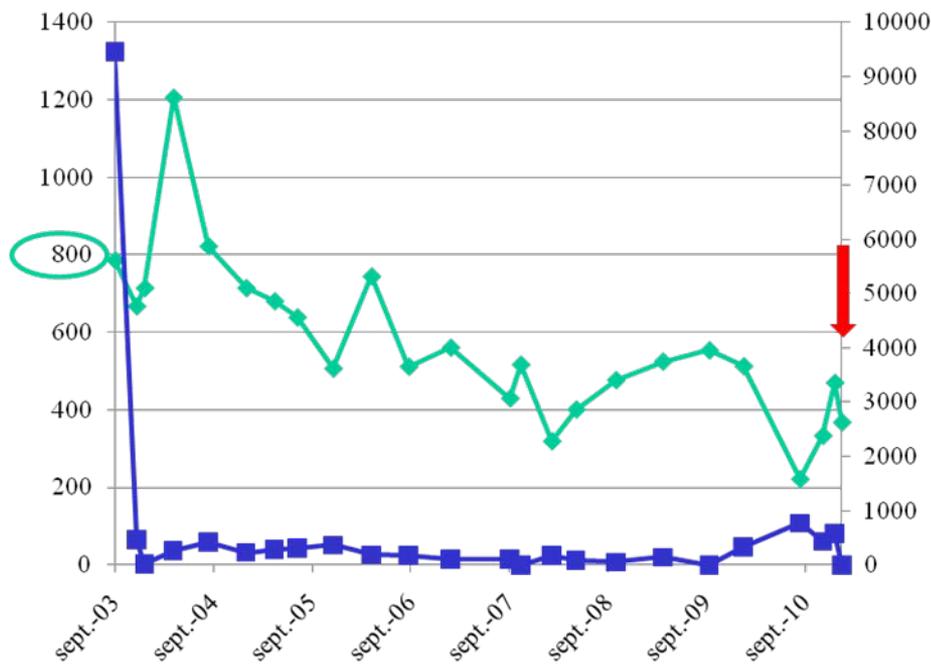
Trois patients sont décédés

Evolution dans la cohorte

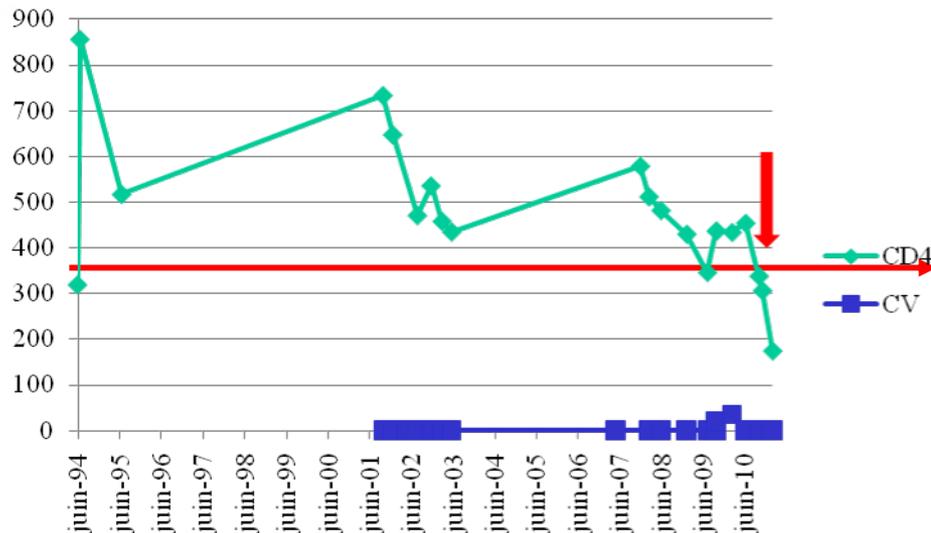
- Cohorte CO18

- 20 patients ont leurs deux derniers taux de LT CD4 < 500
- 9 patients ont leur dernier taux de LT CD4 < 350 mais 2 seulement sous ARV
- 7 patients sont sous HAART

Et le traitement des patients HIV
Controllers ...?



18003
 HAART FEV 2011
 échappement
 immunologique
 baisse des LT CD4
 mais réplication
 (21/24)

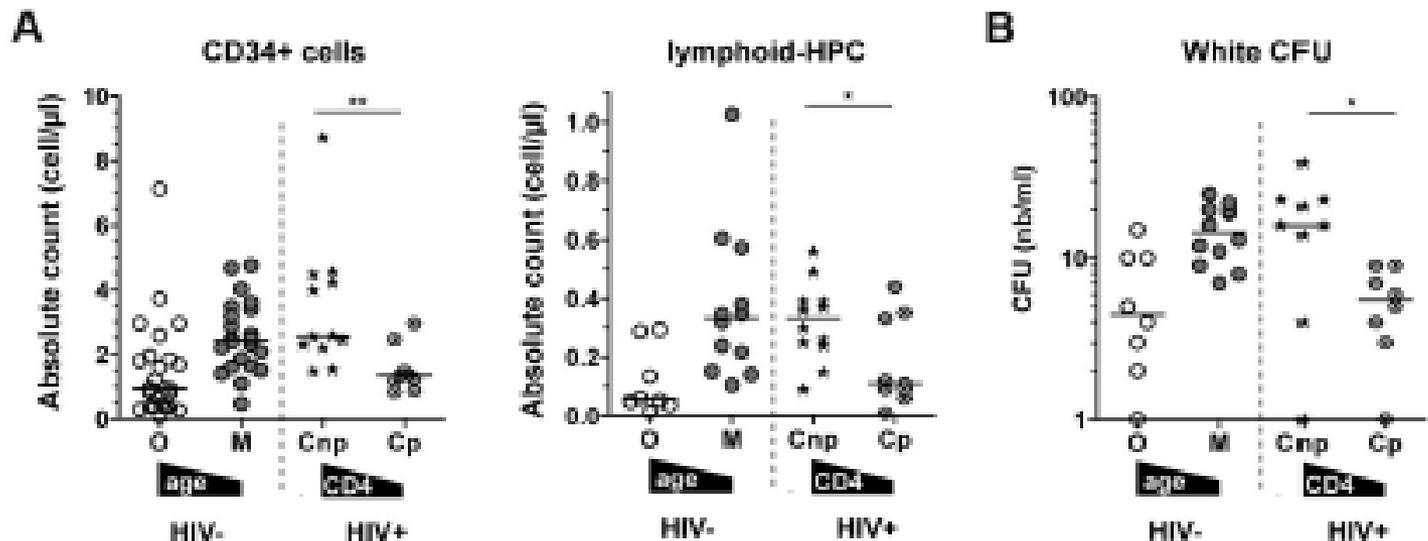


171 001
 HAART FEV 2011
 Echappement
 immunologique
 Baisse des LT CD4
 Bronchites

1 blip à 35 copies en Fev 2010

Faut-il traiter les patients HIV controllers chez lesquels les LT CD4 baissent ?

- Origine de cette diminution
 - Le virus (blips) mais traitement ARV semble peu efficace s'il n'y a pas de blips !!
 - L'inflammation > proposition de traitement modulant l'inflammation (association d'hydroxychloroquine et statine)
 - Le vieillissement du système immunitaire

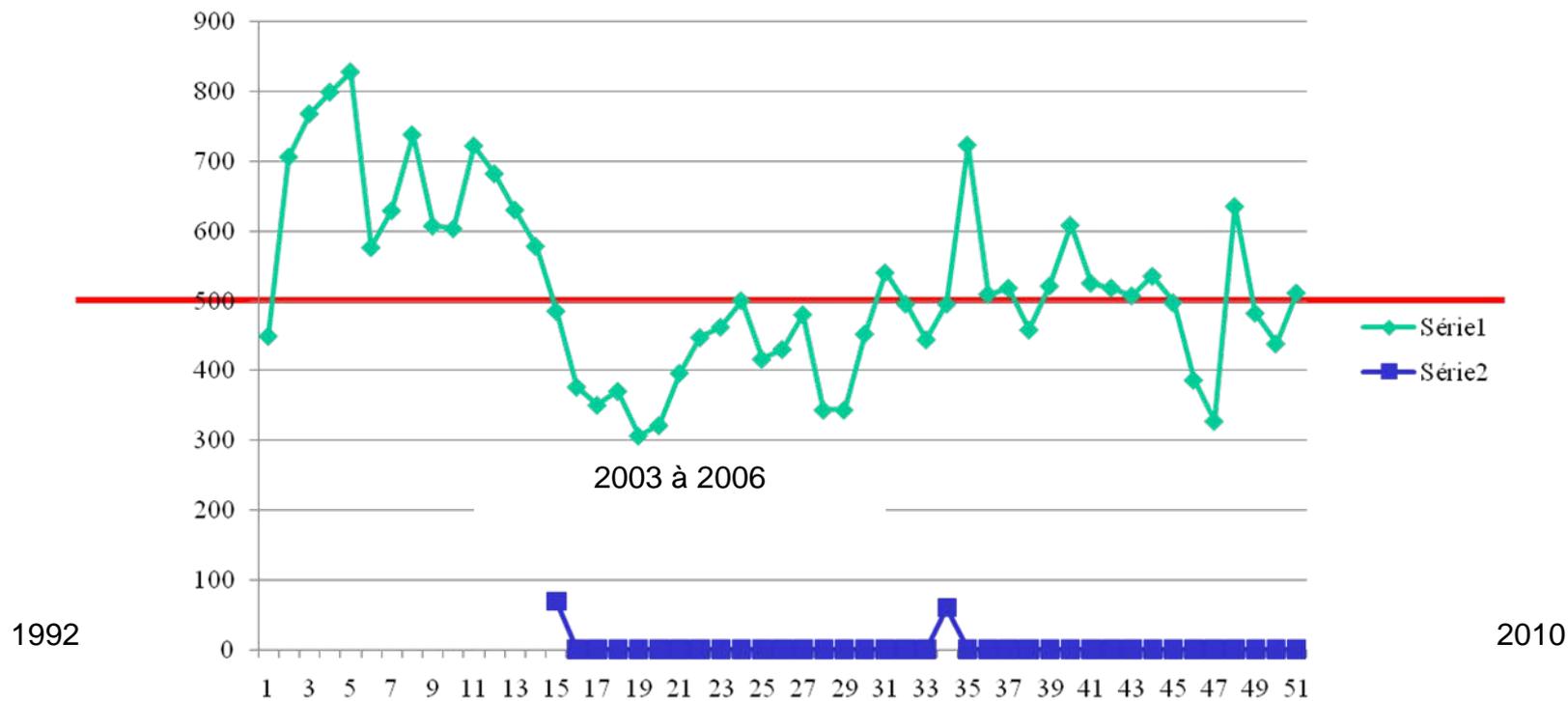


Faut-il traiter les patients HIV controllers chez lesquels les LT CD4 baissent ?

- Etre prudent et ne pas se précipiter : **SURVEILLANCE**
- CD4 durable < 350 : **ART**
- CD4 > 350 et < 500 et pente négative :
Hydroxychloroquine + statine

Fluctuations spontanées des taux de LT CD4 chez les patients HIV Controllers

- Des passages, parfois prolongés en dessous de 500 T CD4 ne sont pas rares avec correction spontanée (15 patients sur 70), sans lien clair avec la CV



Conclusion

- Les patients HIV controller représentent un modèle de contrôle réussi du VIH
- Quelles sont les conséquences de ce contrôle ?
- Rationnel pour des interventions thérapeutiques pour « créer » un controller...
- Hétérogénéité parmi les controllers > autres mécanismes à découvrir

Un groupe de controllers pourrait être considéré comme un modèle de guérison fonctionnelle ?

- **INSERM U 802, Bicêtre**
 - Pr Jean-François Delfraissy
 - Dr Alain Venet
 - Dr Martine Sinet
 - Christine Lacabartz
 - Aurelia Lamine
 - Camille Lecuroux
 - Christine Bourgeois
- **INSERM U 822 Bicêtre**
 - Dr Laurence Meyer
 - Dr Faroudy Boufassa
 - Dr Azeb Tadesse
- **Immunology Laboratory at Pitié Salpêtrière Hospital (Paris)**
 - Dr Ioannis Theodorou
 - Dr Julien Guergnon
- **Virology Laboratory at Necker Hospital (Paris)**
 - Dr Véronique Avettand Fenoel
 - Pr Christine Rouzioux
- **CNRS UMR 8147 at Necker Hospital (Paris)**
 - Dr Jean Philippe Herbeuval
 - Dr Lucie Barblu
- **INSERM U 778 (Strasbourg)**
 - Dr Christiane Moog
- **Unit of Retroviruses, Pasteur Institute, Paris**
 - Dr Gianfranco Pancino
 - Dr Asier Sáez-Cirión
 - Pierre Versmisse
 - Pr F Barré-Sinoussi
- **Department of Molecular Medicine, Pasteur Institute, Paris**
 - Pr Jacques Thèze
 - Dr Benoit Vingert
 - Dr Lisa Chakrabarti
- **The clinicians and nurses**
 - All the members of the Cohort
- **The patients !**
- **Collaborations USA**
 - **Dukes University**
 - Pr Barton Haynes
 - Dr Guido Ferari
 - Dr David Montefiori
 - Dr Georgia Tomaras
 - **UCLA**
 - Dr Peter Hunt
 - **NIH**
 - Dr Daniel Douek
 - Dr Jason Brenchley



Grants from ANRS, Sidaction, University Paris XI, INSERM

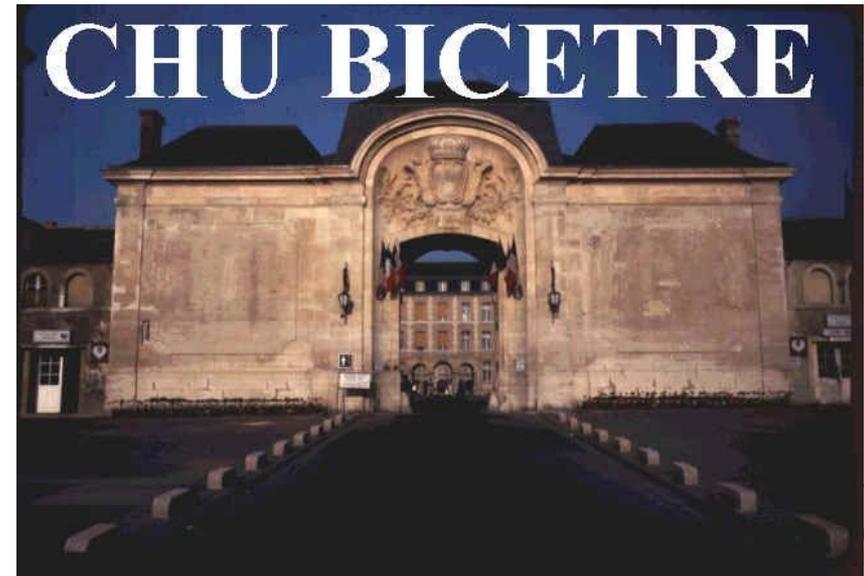


Agence nationale de recherches sur le
sida et les hépatites virales
*French national agency for research on
AIDS and viral hepatitis*



Inserm

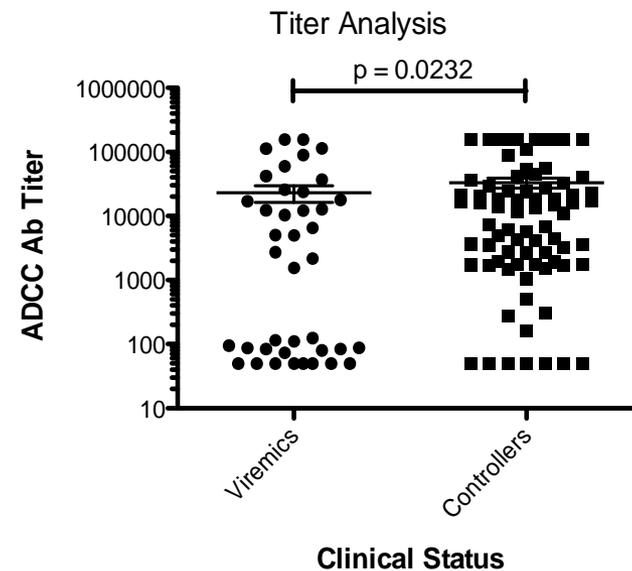
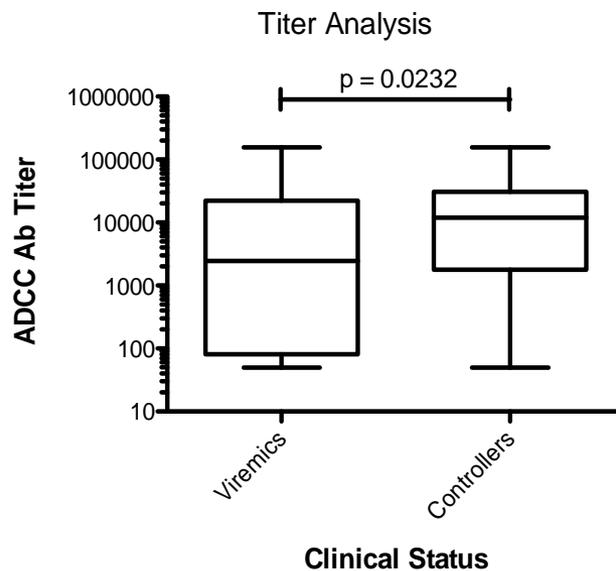
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



C'est fini...

Systeme immunitaire : les lymphocytes B

- Moins d'Ac neutralisants classiques (Fab médié) que les patients virémiques
- Autant d'Ac neutralisants FcR médiés
- Grande hétérogénéité
- Rôle ADCC



Cohorte ANRS CO18

INSTITUT PASTEUR

Infectability of autologous CD4 T cells , DCs
 Control of HIV by CD8 T cells
 Gianfranco Pancino
 Role of NK cells
 Daniel Scott-Algara
 Modulation of HLA
 Olivier Schwartz
 State of CD4 activation
 HIV specific CD4T cell response
 Lisa Chakrabarti

HIV specific CD8 T cell response
 Alain Venet
INSERM U802, Bicêtre

pDC
 Jean-Philippe Herbeuval
CNRS UMR8147 , Paris

ANRS EP36 I to VII
ANRS CO18 Cohort
 PI: Olivier Lambotte

Genetic protection
 Genome Wide Analysis
 Ioannis Theodorou
Inserm U543, Paris

Epidemiology
 Cohort = 100 patients enrolled
 Laurence Meyer
INSERM U822, Bicêtre

Presence of defective virus
 O Lambotte INSERM U802, Bicêtre
 Quantification of HIV RNA+ DNA
 Christine Rouzioux
Virology department, Necker Hospital, Paris

Humoral immune response
 Chritiane Moog
INSERM U778, Strasbourg

USA Duke Human Vaccine Institute
 Humoral immune response
 Barton Haynes, David Montefiori, Guido Ferari, Georgia Tomaras

EUROPE : Collaboration with CASCADE COHERE PRIMO
 Laurence Meyer, Olivier Lambotte

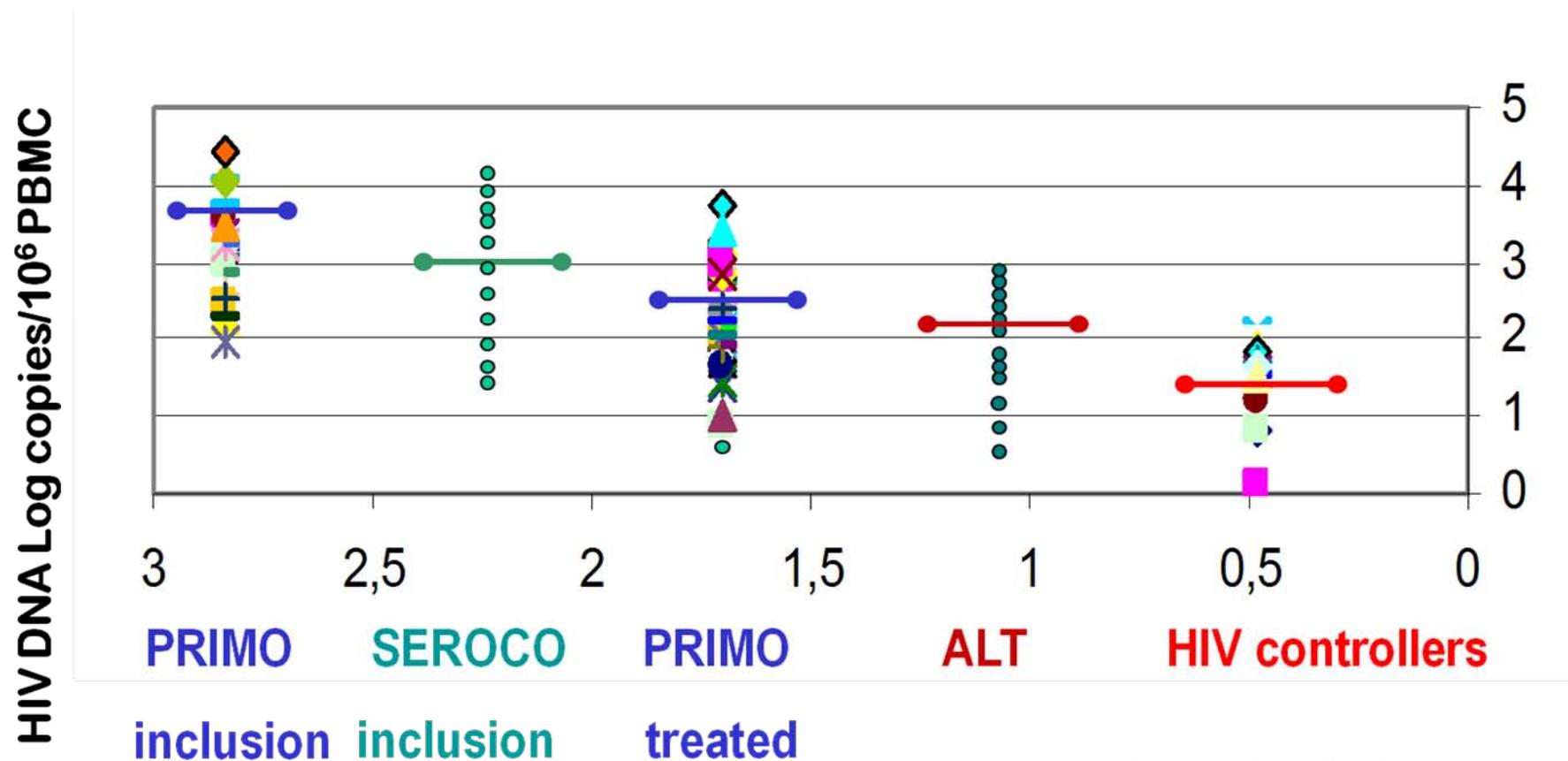
La cohorte ANRS CO18 HIV Controllers

• Projets en cours

- Questions qualité de vie (étude ANRS EP36 VII)
- Collaboration avec les groupes européens Cascade et COHERE
- Collaboration avec le groupe Vaccin de l'ANRS
- Etudes de physiopathologie (Etude interactions DC-CD8, étude des Weak responders...)
- Hôpital de Jour « standardisé »

Le VIRUS

A low amount of HIV DNA in PBMC is associated with a low risk of HIV disease progression



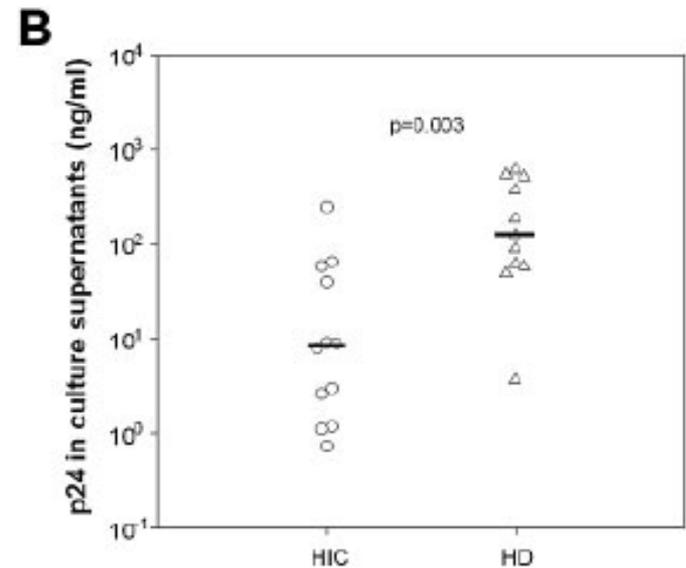
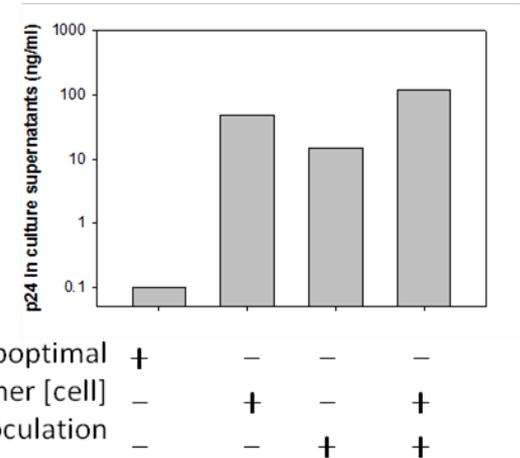
Susceptibilité génétique 2

- Mécanisme saturable
- Mécanisme précoce car réduction répllication de virus à 1 seul cycle et intégration réduite

Susceptibilité réduite également de l'infection des macrophages

Mécanisme ?

Discussion sur rôle p21



Pratiques de protection

« depuis la connaissance de la séropositivité »

- 91% des patients de la cohorte ont eu des relations sexuelles depuis la connaissance de la séropositivité
- 43 patients de l'observatoire ont eu des relations sexuelles avec des partenaires négatifs
 - 30 utilisent préservatifs, 12 non et 1 manquant
 - Pas de changement de statut pour ceux-ci : pas de séroconversion déclarée

Cohorte : 3 séroconversions !!! Mais 2 > refus d'analyse du virus par le partenaire contaminé, et 1 cas ?

35 controllers hommes ont eu 79 enfants

70 femmes ont eu 56 enfants

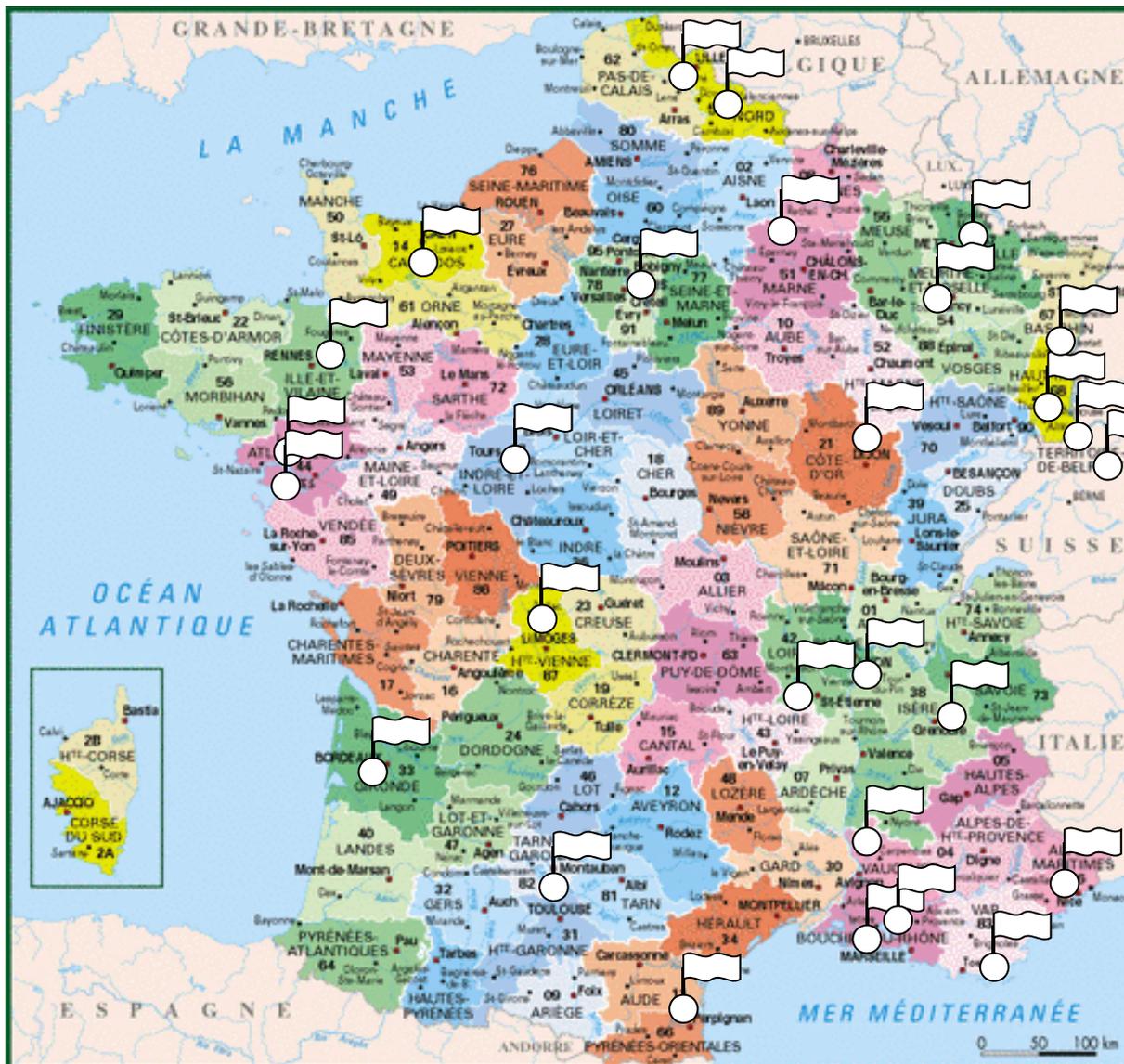
0 contamination

Données hépatites virales (Observatoire)

- Renseignée pour VHC : 54 patients
 - VHC négatif : 32 pts (med : 2004; range: 1994-2007)
 - VHC positif : 22 pts (med : 1995; range : 1985-2006)
 - PCR disponible : 22 pts dont 8 patients ARN VHC > seuil de détection
- Vaccin hep B renseigné pour 46 pts (18 vac +)

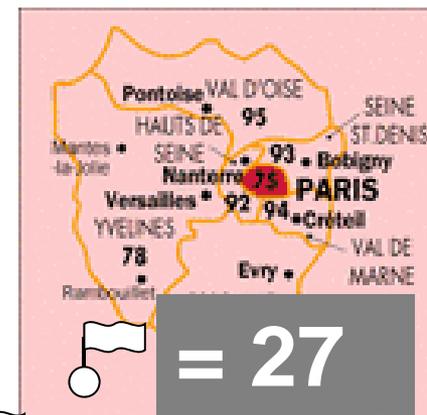
ETUDE EN COURS

Données de la cohorte ANRS CO18 HIV Controllers



55 centres

186 patients



Importance du suivi long-terme : la naissance de la cohorte ANRS CO18

- Observatoire national des patients HIC : 2006 – 2008 : 83 patients
- Permet études de virologie et génétiques
- MAIS PAS DE SUIVI CLINIQUE.....
- Donc **Création de la cohorte ANRS CO18 HIV controllers pour le suivi à long terme des patients HIC (1/7/9) puis CODEX ANRS CO21 (rassemblement avec cohorte ALT)**
 - Suivi long terme clinique (cancer, cardiovasculaire, effet de l'inflammation chronique...)
 - Assurer le recrutement des projets de recherche physiopath.
 - Etude des pertes de contrôle > suivi long terme