



CEMI 20

20^{ème} Colloque sur le

Contrôle Epidémiologique des Maladies Infectieuses

27 mars 2015 - Institut Pasteur Paris

L'éradication du VIH/SIDA est-elle possible ? (point de vue d'un clinicien)

Dr Laurent HOCQUELOUX

SMIT, CHR d'Orléans – La Source

Cohorte VISCONTI (ANRS – CODEX)



Liens d'intérêts

- AbbVie
- Actélion
- Bristol-Myers-Squibb
- Gilead
- MSD
- Tibotec (Janssen)
- ViiV Healthcare

Eradiquer le VIH / SIDA : un double enjeu



Eradiquer le VIH / SIDA : un double enjeu



INDIVIDUEL

Eradiquer le VIH / SIDA : un double enjeu



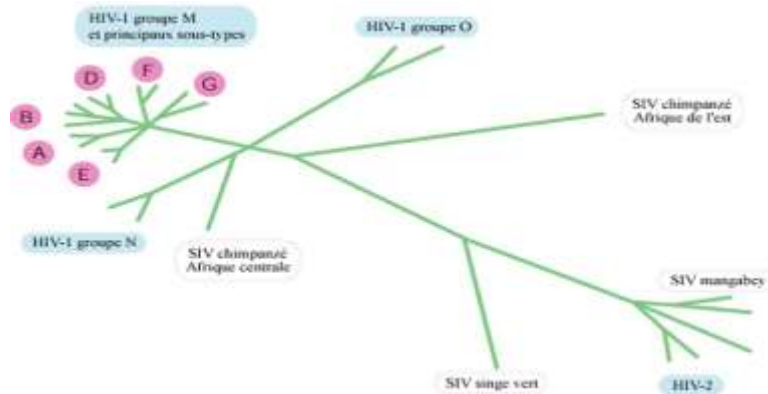
INDIVIDUEL

Introduction

Comprendre les obstacles
à une éradication du VIH/SIDA
(individu / population)

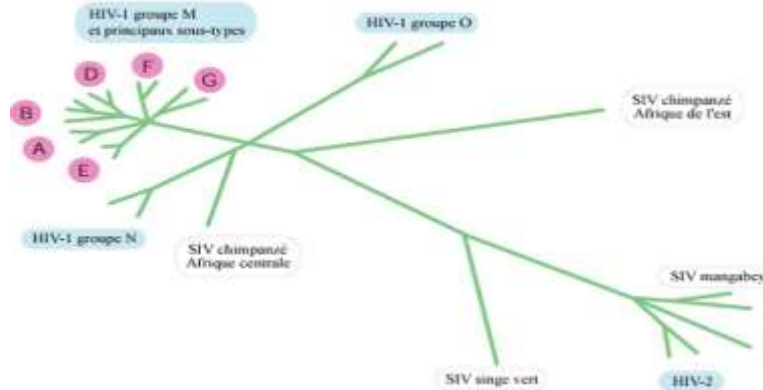
Origines de la maladie

- Passage du singe à l'homme

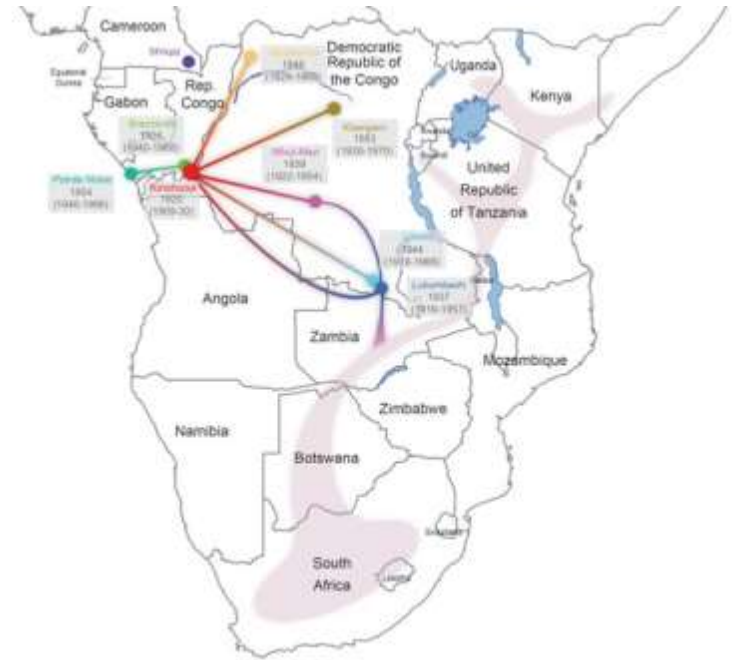


Origines de la maladie

- Passage du singe à l'homme

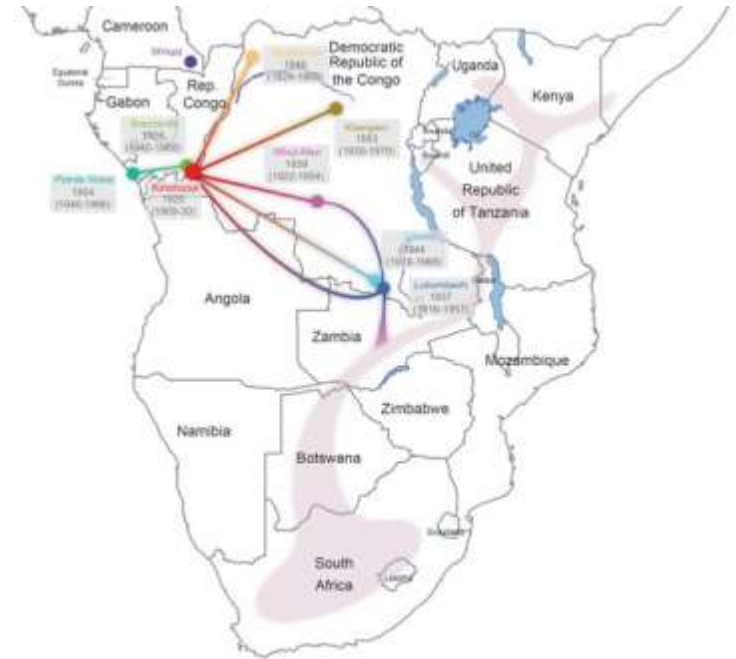
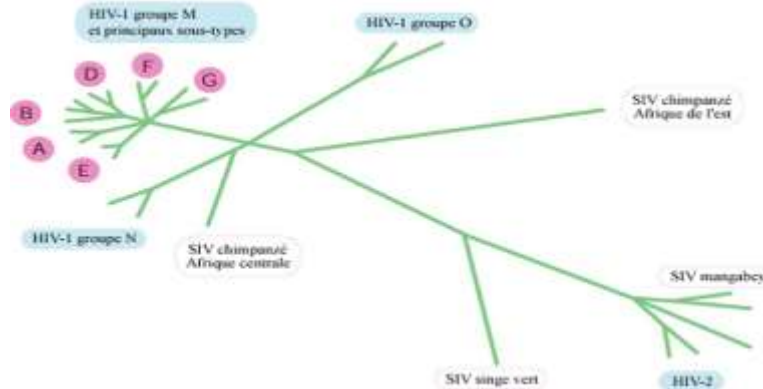


- Expansion liée à l'urbanisation



Origines de la maladie

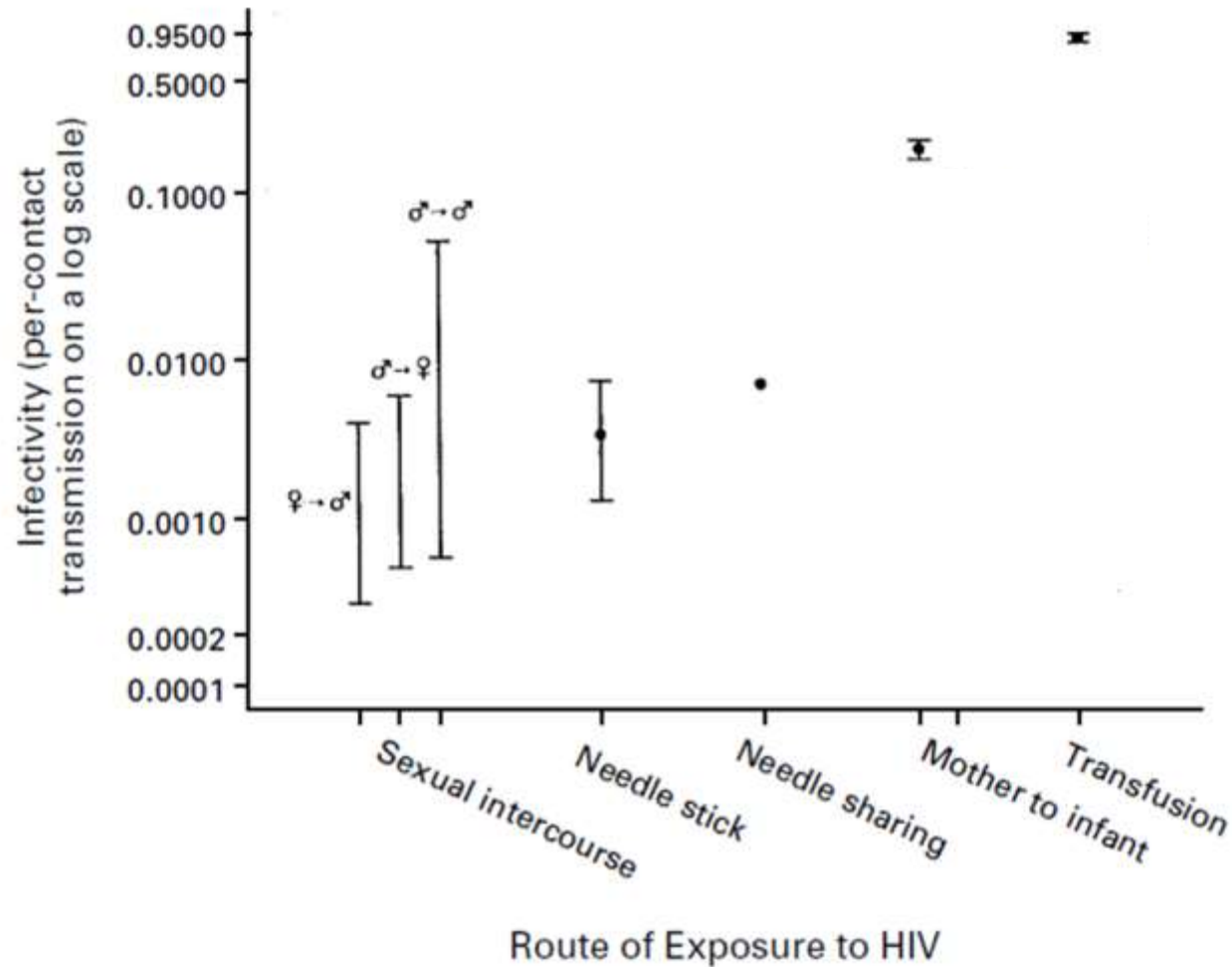
- Passage du singe à l'homme



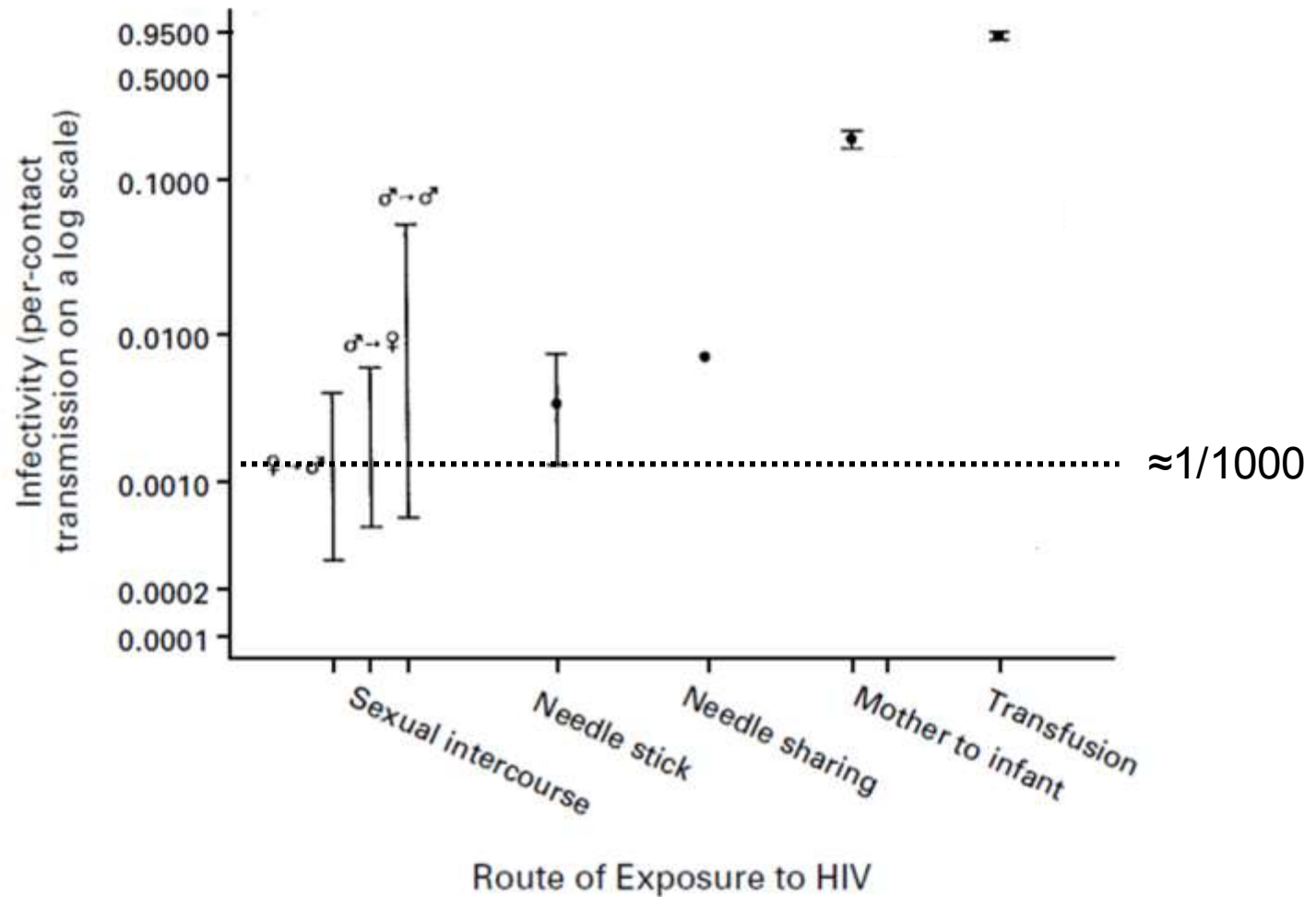
- Expansion liée à l'urbanisation
- Dissémination :
 - Moyens de transports
 - Comportements humains
 - Sexuels
 - Toxicomanie



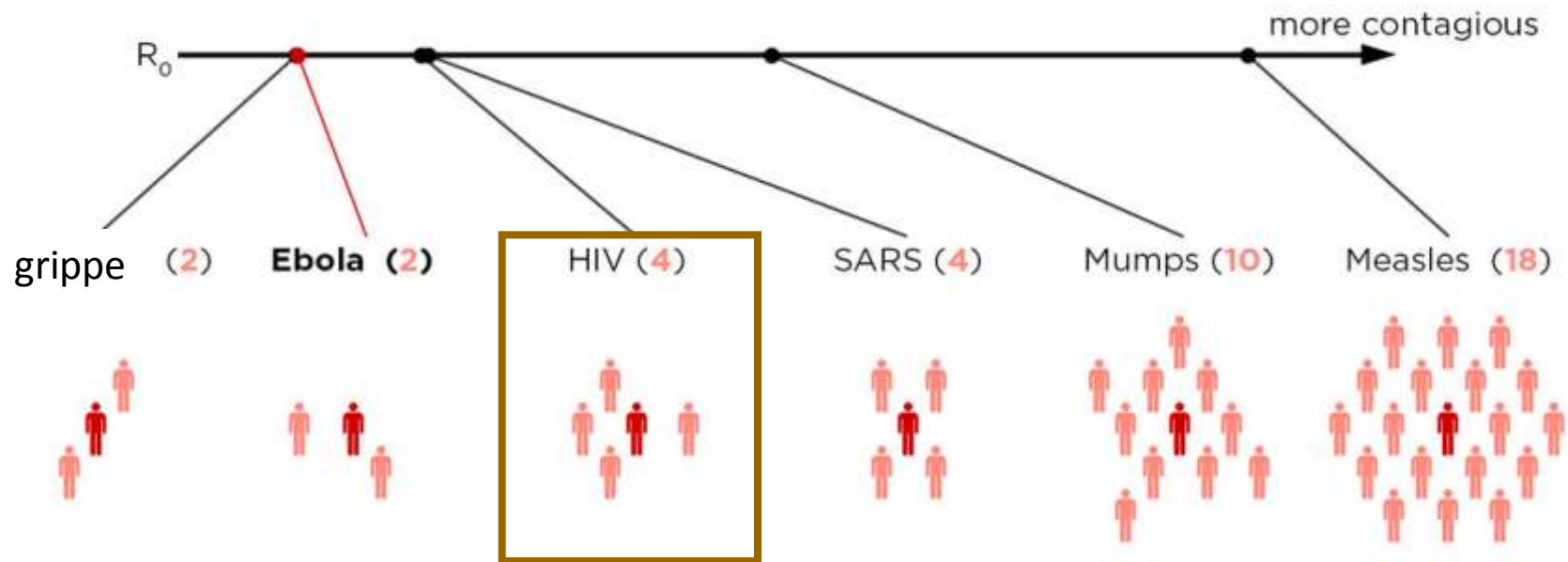
Une transmission globalement peu efficace



Une transmission globalement peu efficace

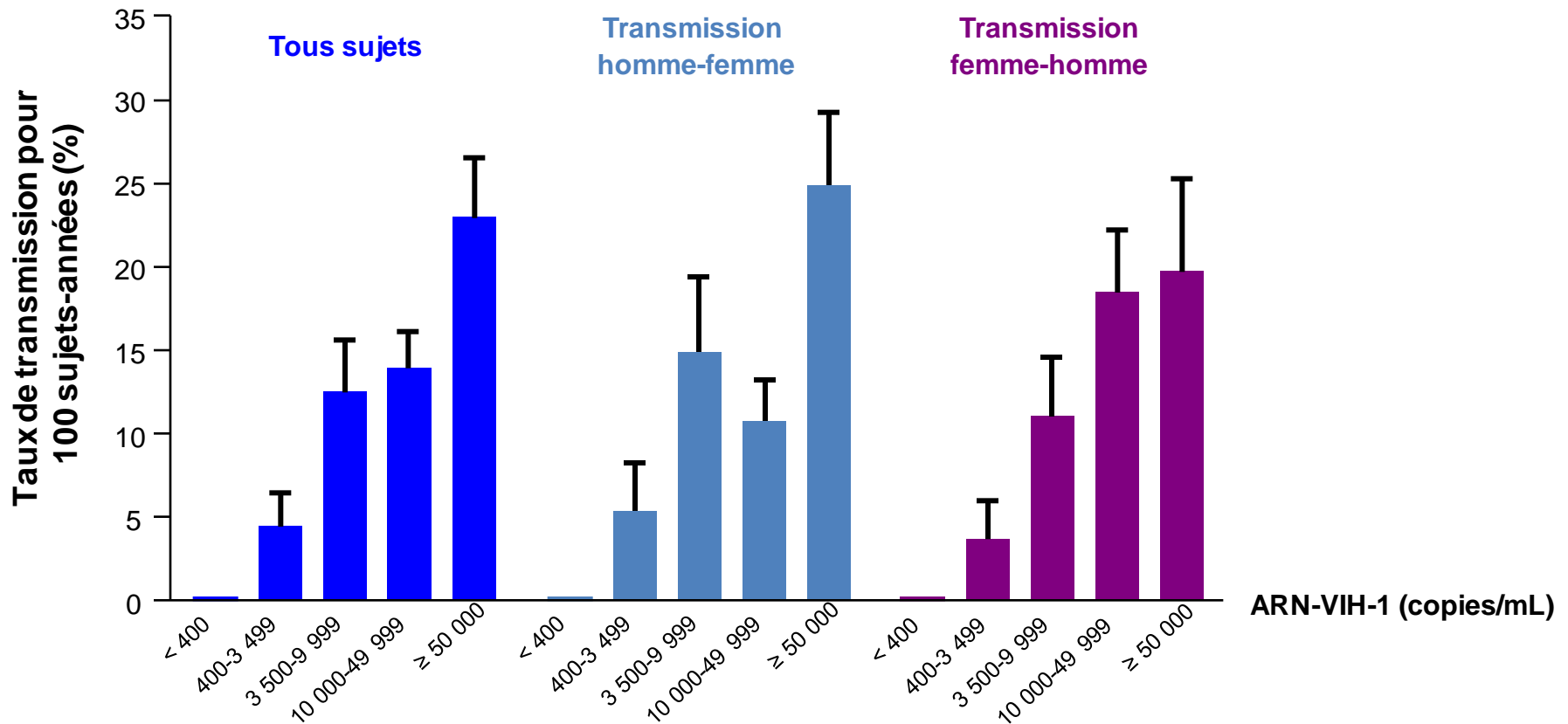


Contagiosité faible mais prolongée



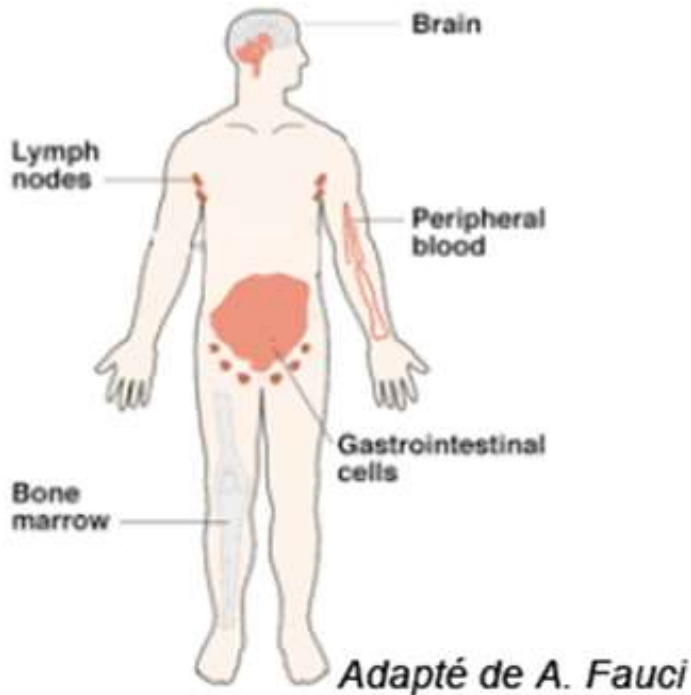
R_0 = nombre de cas secondaires générés en moyenne par un cas pendant toute sa phase contagieuse dans une population susceptible et en l'absence de mesure de contrôle

Transmission liée à la charge virale (sang./génitale)



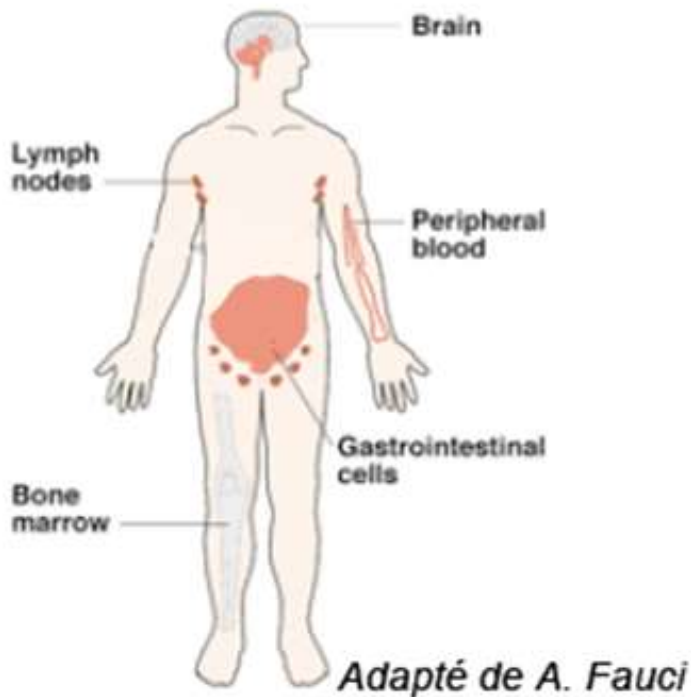
Un réservoir disséminé

- Dès la primo-infection : virus intégré, partout dans l'organisme, parfois sanctuarisé, réactivable à vie...

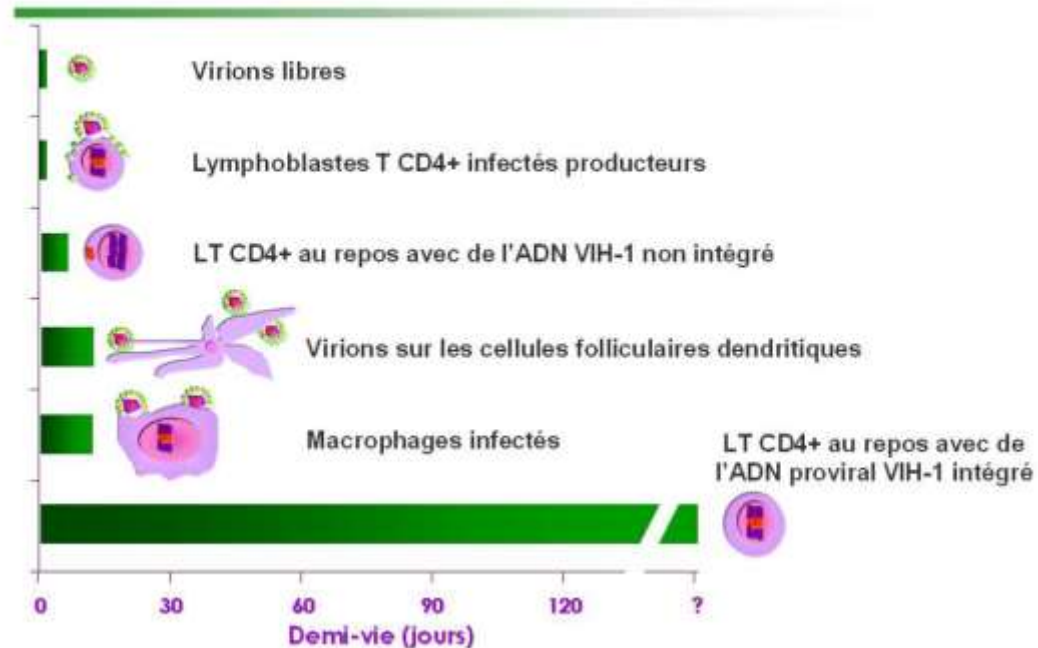


Un réservoir disséminé

- Dès la primo-infection : virus intégré, partout dans l'organisme, parfois sanctuarisé, réactivable à vie...

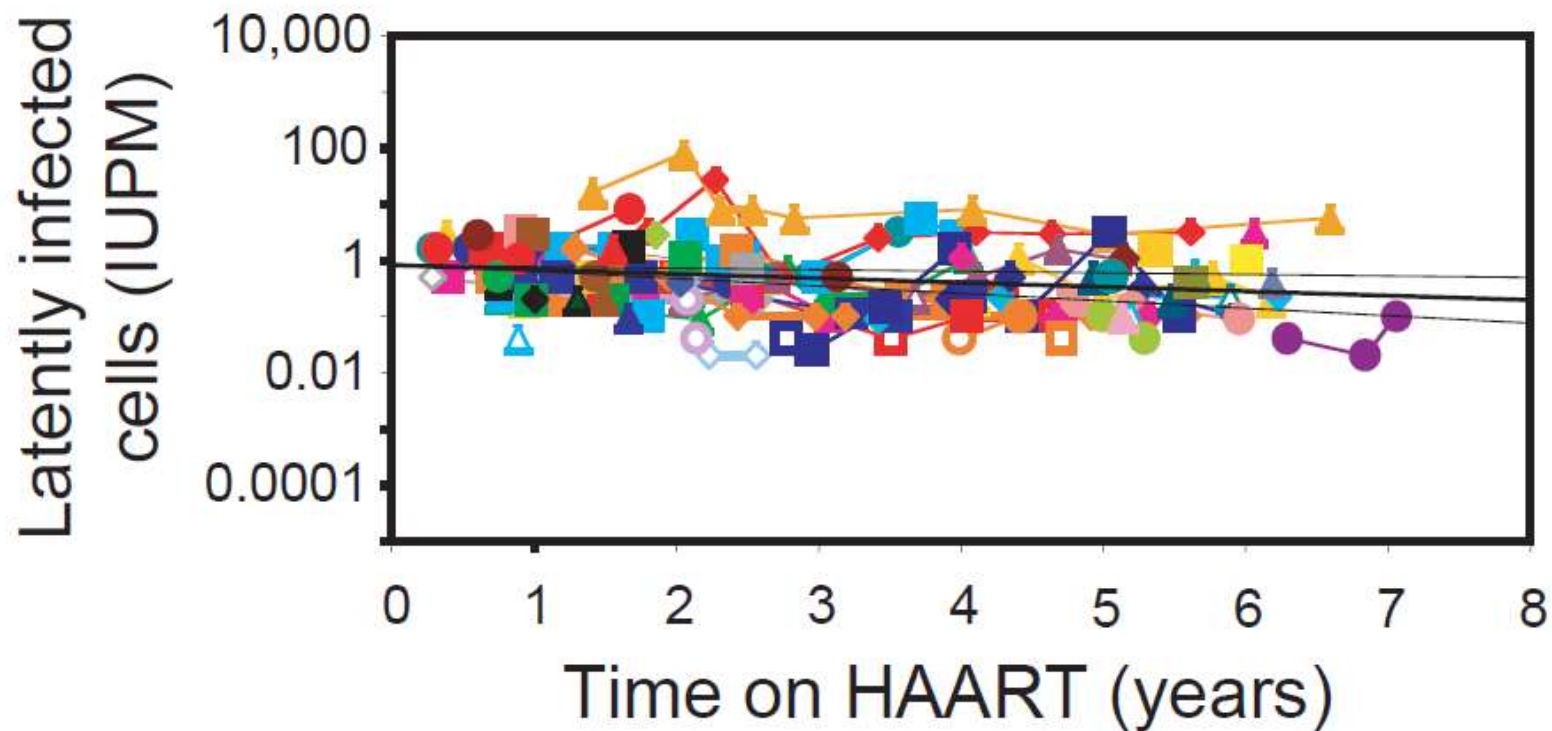


Demi-vies estimées des différentes formes du VIH



Un réservoir pérenne malgré les ARV

- En phase chronique le réservoir viral est quasi insensible au traitement



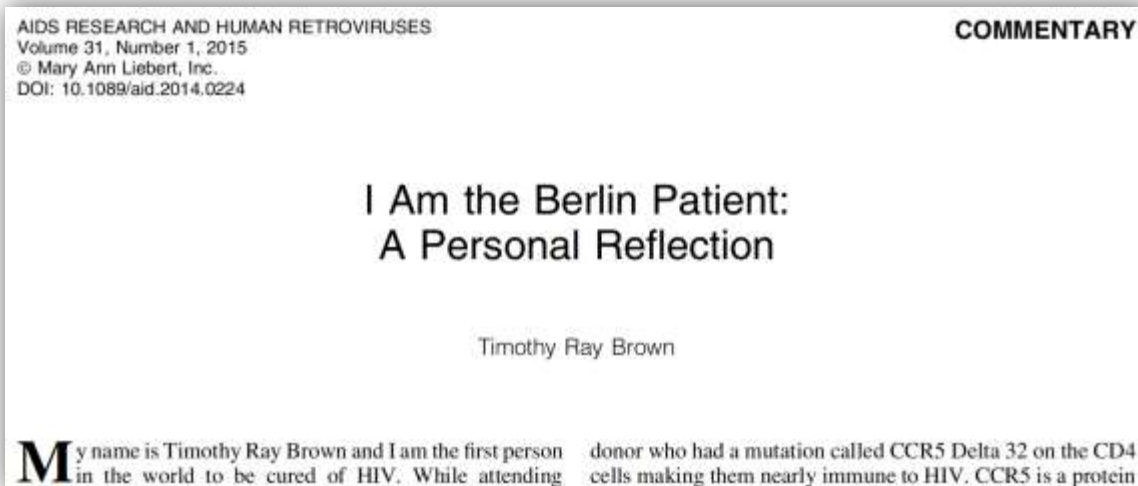
Eradication du VIH chez un individu infecté

L'objectif le plus « facile » des deux...



Objectif

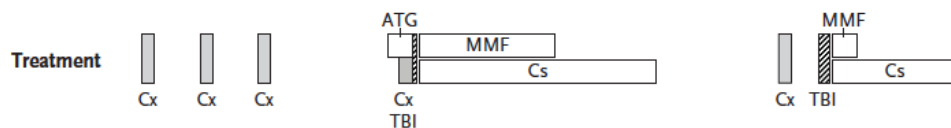
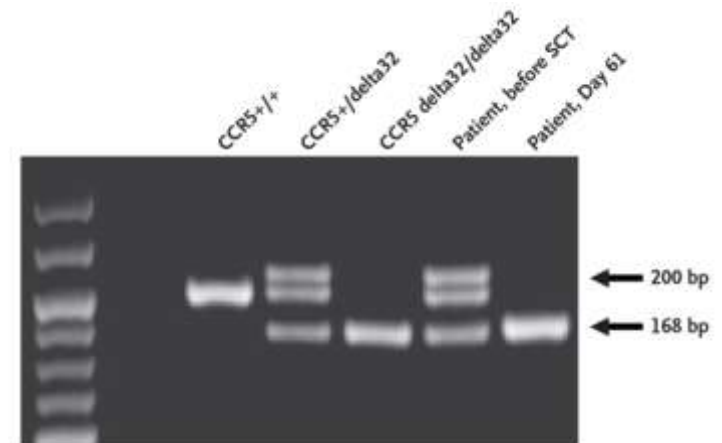
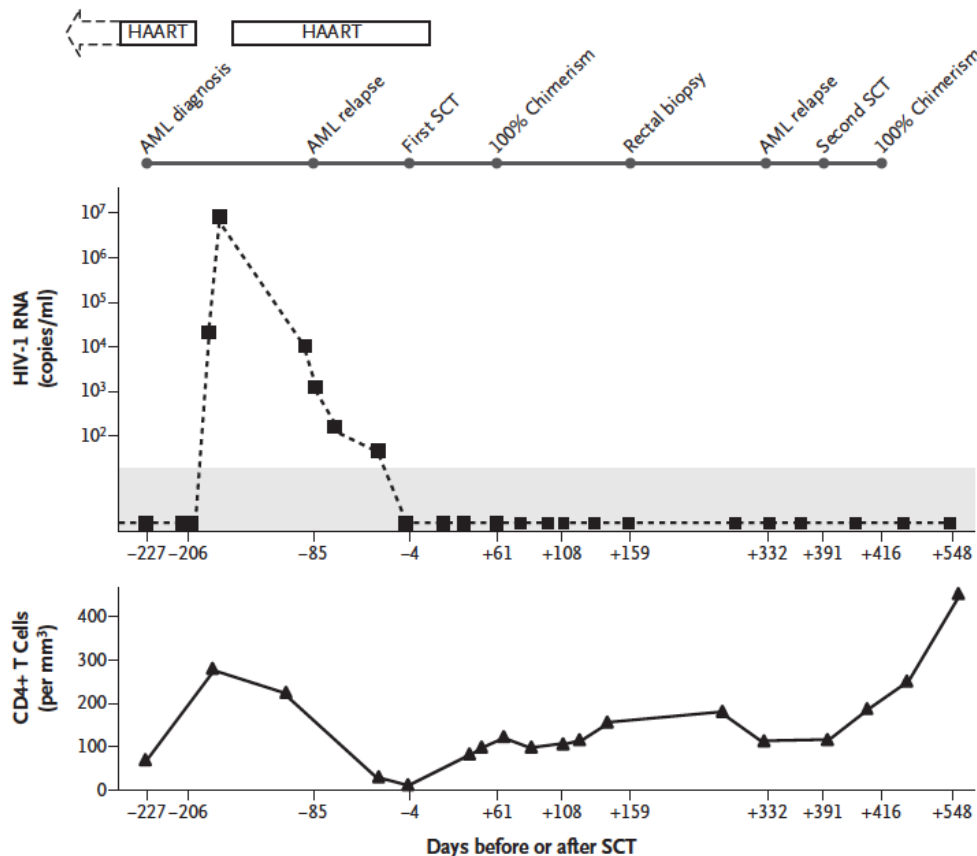
- Faire disparaître chez un individu toute forme de virus capable de rentrer dans un nouveau cycle de réplication et de produire des virions fonctionnels
- Ceci a été réalisé une (seule) fois : c'est l'histoire de Timothy Ray Brown ou le « Berlin patient »



Quelle recette ?

Long-Term Control of HIV by *CCR5* Delta32/ Delta32 Stem-Cell Transplantation

Gero Hütter, M.D., Daniel Nowak, M.D., Maximilian Mossner, B.S.,

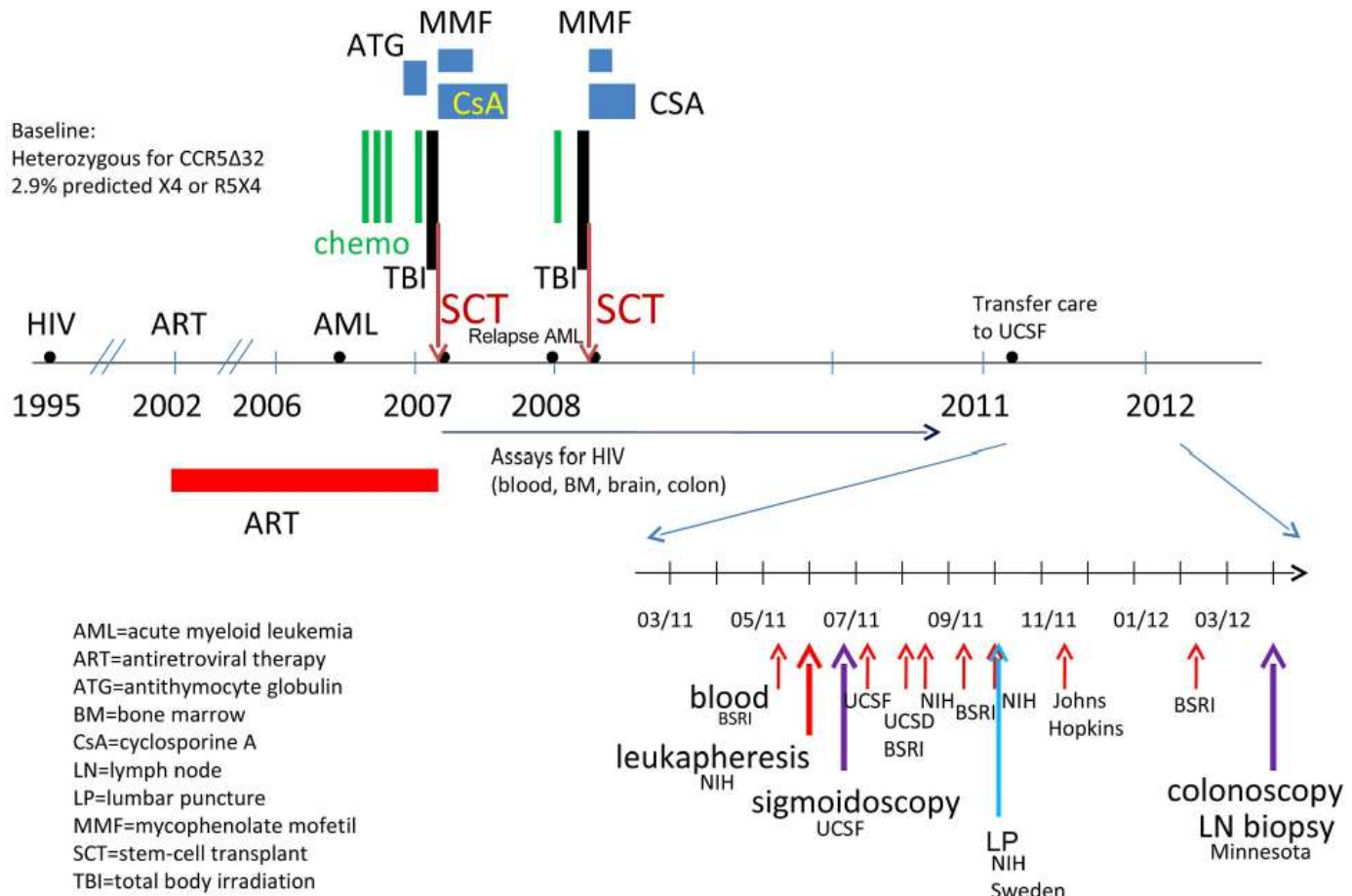


Quelle preuve d'une éradication ?

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS PATHOGENS

Challenges in Detecting HIV Persistence during Potentially Curative Interventions: A Study of the Berlin Patient



Aucune trace d'un virus capable de se répliquer chez T.R. Brown

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS PATHOGENS

Challenges in Detecting HIV Persistence during Potentially Curative Interventions: A Study of the Berlin Patient

Table 4. Summary of virologic measures.

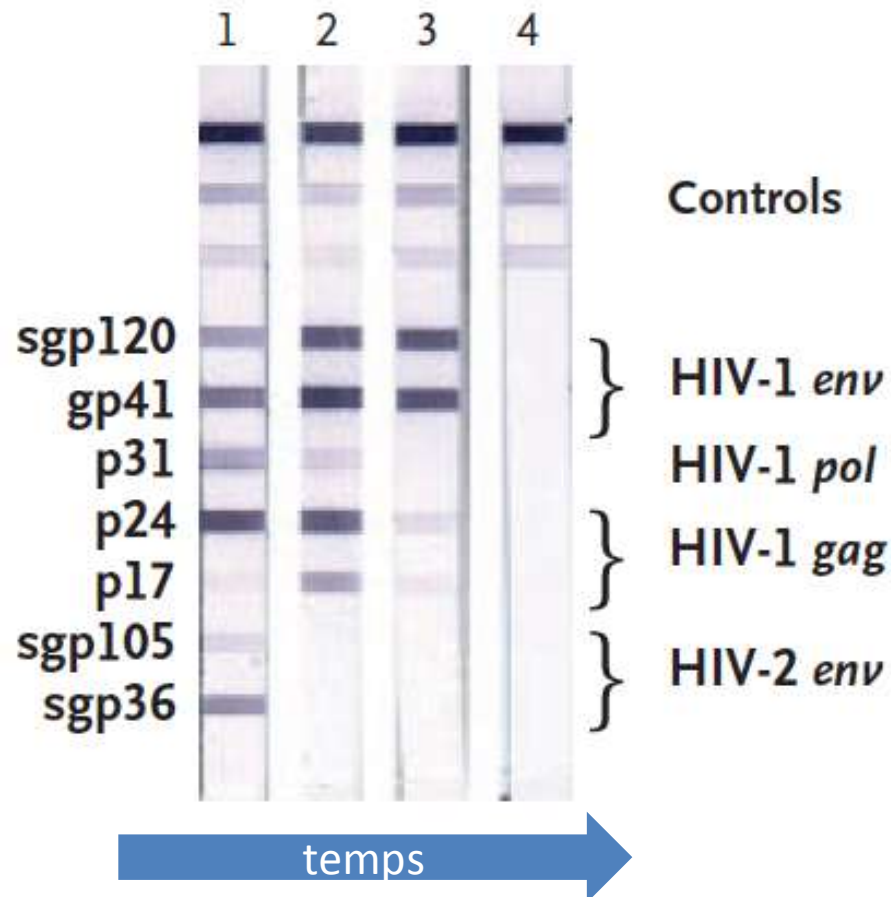
Sample	Measure	# Labs that tested samples	# Labs with + Test	Consensus	Typical levels in ART-suppressed patient	Fold Difference
Plasma	HIV RNA	4	2 labs (3 samples)	?Intermittent positive, ?<1 copy/ml	1–2 copy/ml	2–20
PBMC	HIV DNA	4	0	Negative (≤ 1 in 10^{6-7})	751 per 10^6 total PBMC [18]	750–7500
PBMC	HIV RNA	3	0	Negative (≤ 1 in 10^{6-7})	66 per 10^6 total PBMC [18]	66–660
Sorted cells from blood	HIV DNA	1	0	Negative	Unknown	
Sorted cells from blood	HIV RNA	1	0	Negative	Unknown	
Peripheral CD4+T	IUPM	2	0	Negative (≤ 1 IU/ 10^{7-9} cells)	1 per 10^6 CD4+T [8,9,11,12]	10–1000
CSF	HIV RNA	2	0	Negative		
CSF cells	HIV DNA	1	0	Negative		
Lymph node	HIV DNA	1	0	Negative	1–12 copies/100 ng [14]	
Lymph Node	HIV RNA	1	0	Negative	≤ 4 log ₁₀ copies/g (FDC) [14]	
Rectum (biopsy or cells)	HIV DNA	2	1	?Intermittent positive, <1 in 10^6 cells	777 per 10^6 total gut cells [18]	780
Rectum (biopsy or cells)	HIV RNA	3	0	Negative (< 1 in 10^{6-7})	21 per 10^6 total gut cells [18]	21–210
Ileum (biopsy or cells)	HIV DNA	1	0	Negative (≤ 1 in 10^6)	415 per 10^6 total gut cells [18]	415
Ileum (biopsy or cells)	HIV RNA	2	0	Negative (≤ 1 in 10^6)	37 per 10^6 total gut cells [18]	37

Corolaire : plus de virus, plus de défense...

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS PATHOGENS

Challenges in Detecting HIV Persistence during Potentially Curative Interventions: A Study of the Berlin Patient



Peut-on reproduire ce résultat ?

- Leçons de quelques tentatives ratées :
 - *Patients de Boston* : pas de greffon $\Delta 32$ homozyg.
 - *Patient de Berlin-bis* : échappement du virus par changement de tropisme... (CXCR4)
 - D'autres équipes ne retrouvent pas de diminution importante du réservoir
- Faut-il une double allogreffe de moelle avec TBI et donneur $\Delta 32$ homozygote ?
 - Doit-on encore essayer ? Est-ce éthique ?

Alternatives / perspectives

Moduler la réactivation du VIH / rendre les cellules résistantes à l'infection, par ex. :

- Réactiver et tuer les cellules infectées latentes
- Renforcer l'immunité (anti-PD1,...)
- Thérapie génique (autogreffe de CD4 résistants au VIH, virus anti-sens,...)
- Vaccin thérapeutique (efficacité \approx placebo)
- **Chercher une rémission prolongée (cure fonctionnelle), basée sur l'expérience des contrôleurs du virus**

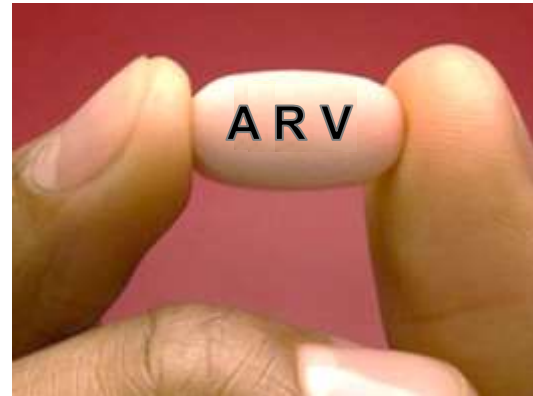
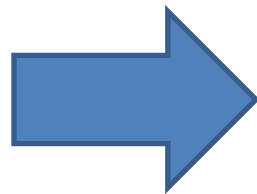
Alternatives / perspectives

Chercher une rémission prolongée, basée sur l'expérience des contrôleurs du virus :

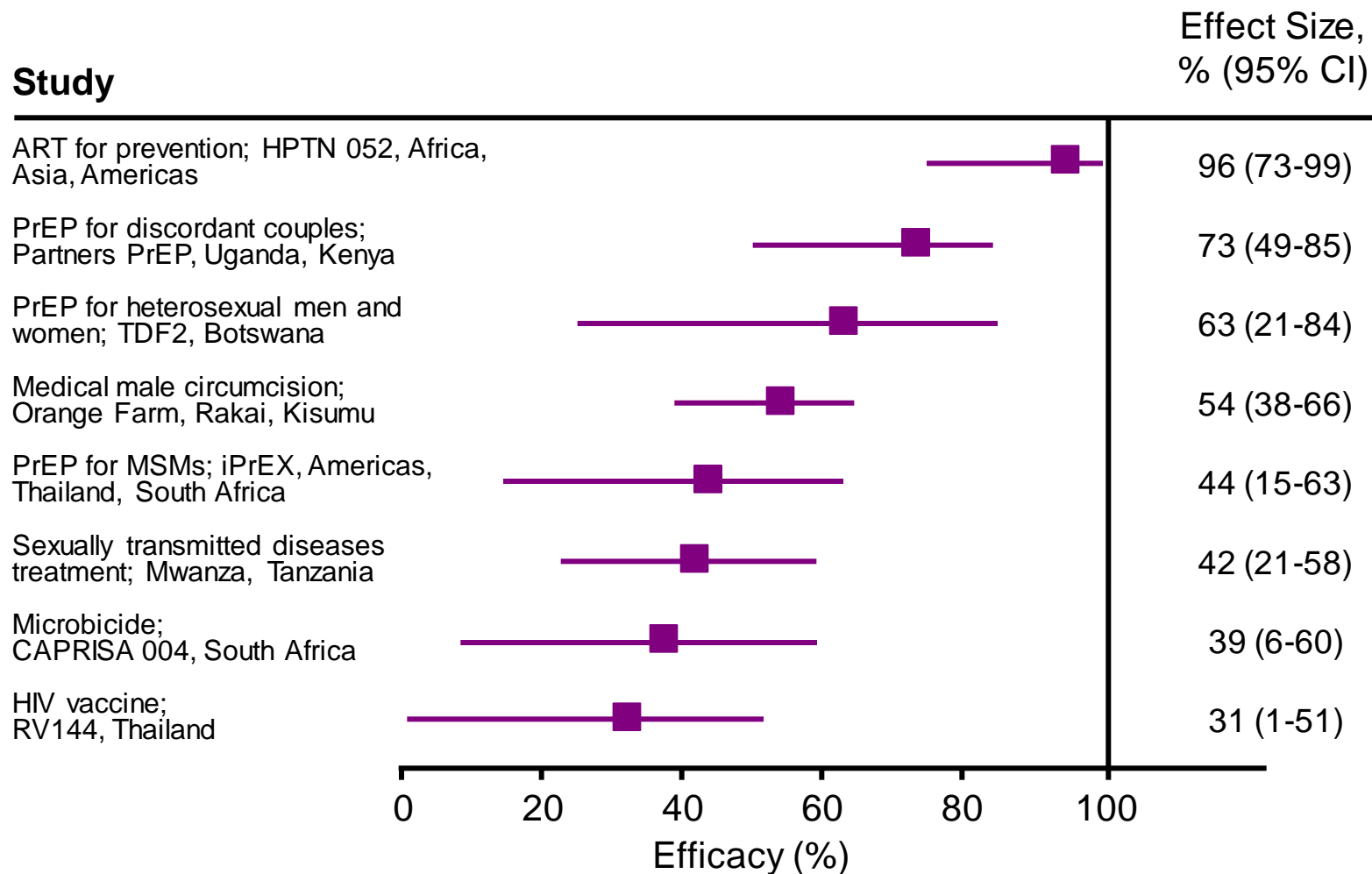
- Naturels (1/300) : HIV controllers (HIC)
 - Rôle du HLA, des CTL
- Après traitement (5-10%) : Post-Treatment Controllers (PTC) de la cohorte VISCONTI
 - Rôle des ARV en primo-infection / plusieurs années
 - Réduction importante du réservoir viral
 - Restriction génétique du virus
 - Conservation de l'immunité innée (NK) et adaptative

Eradication du VIH/SIDA à l'échelle de l'humanité

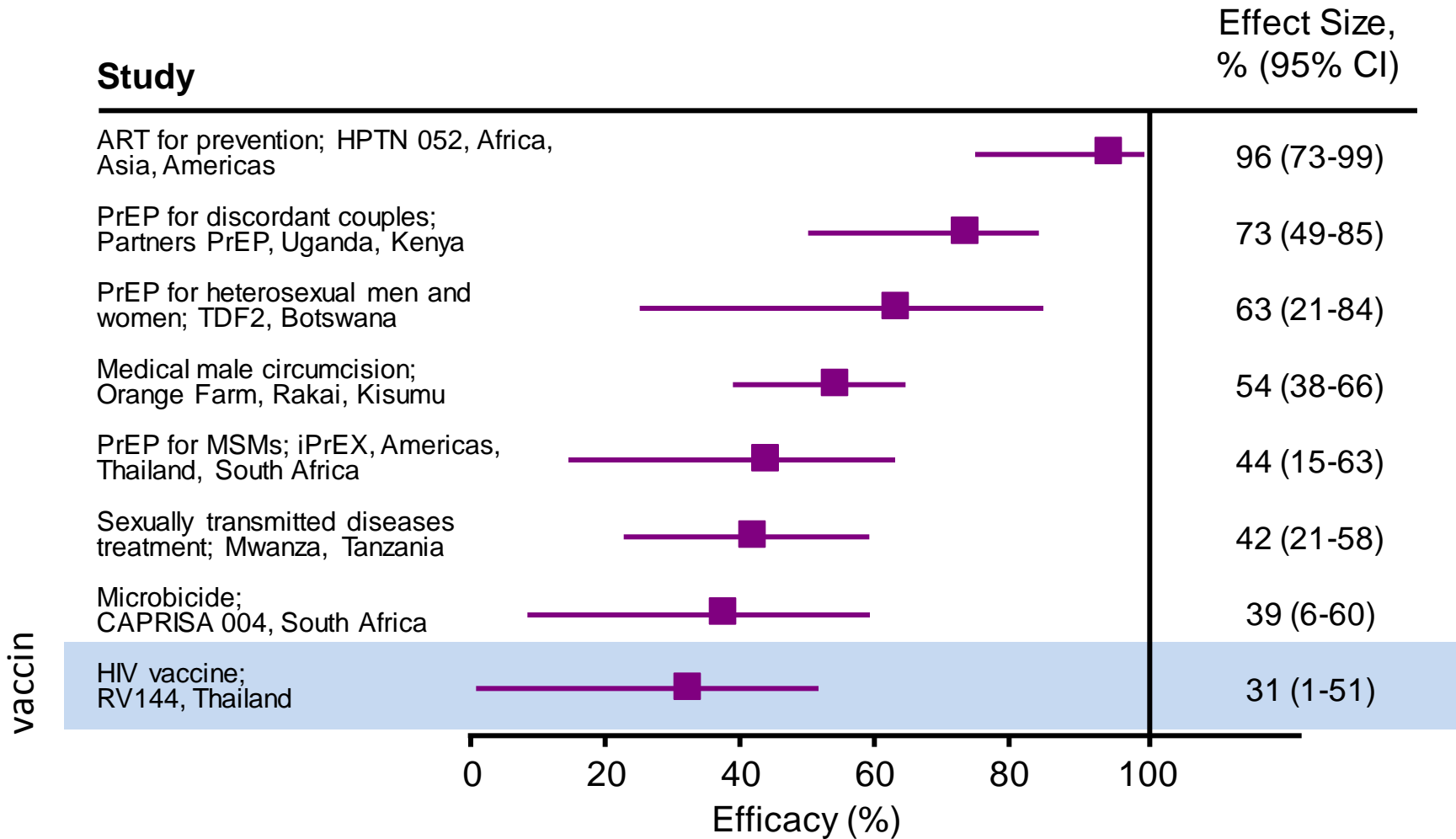
Possible, sur le papier...
(Prévenir, dépister – traiter)



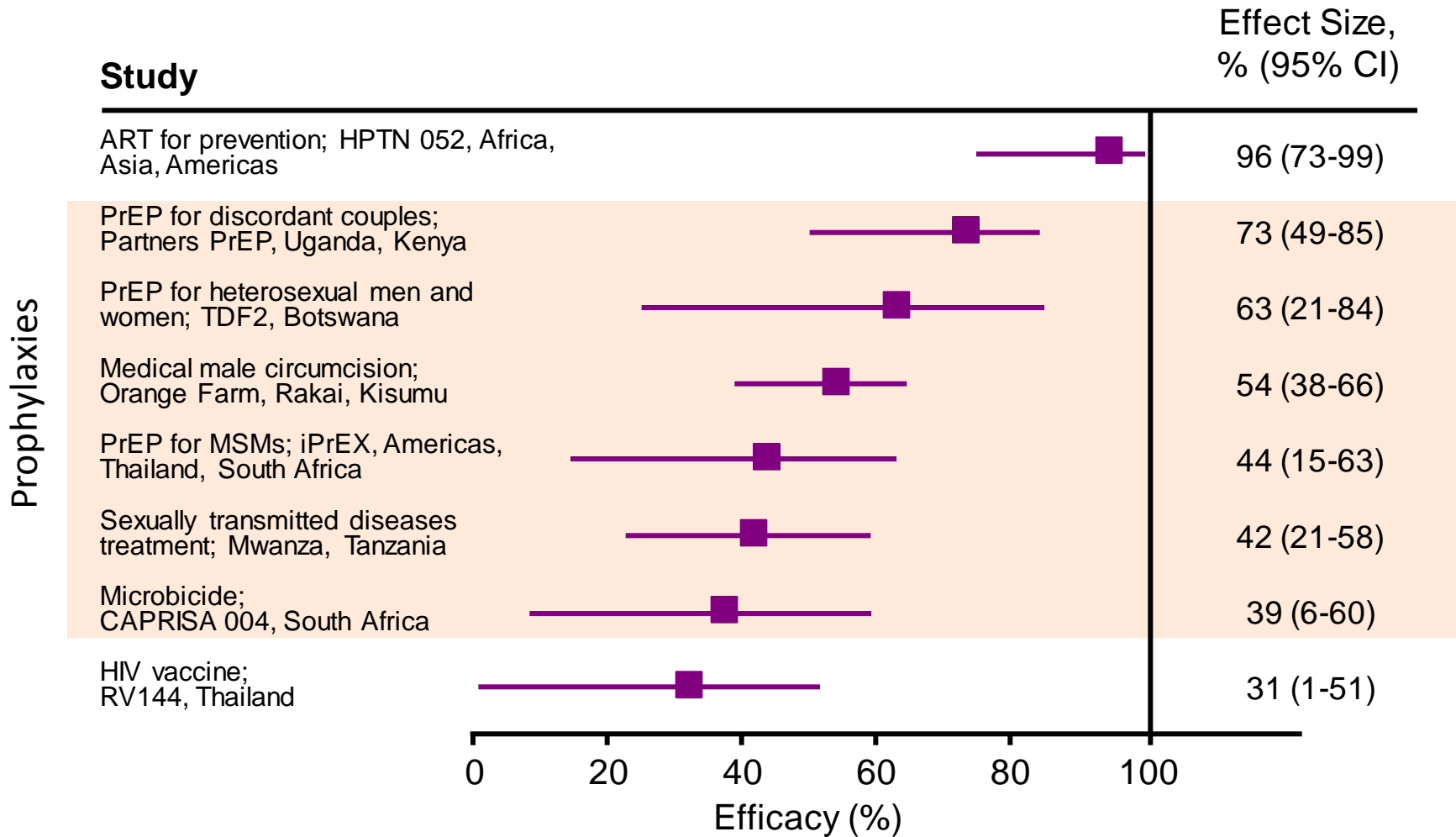
Moyens actuels pour réduire la transmission



Moyens actuels pour réduire la transmission

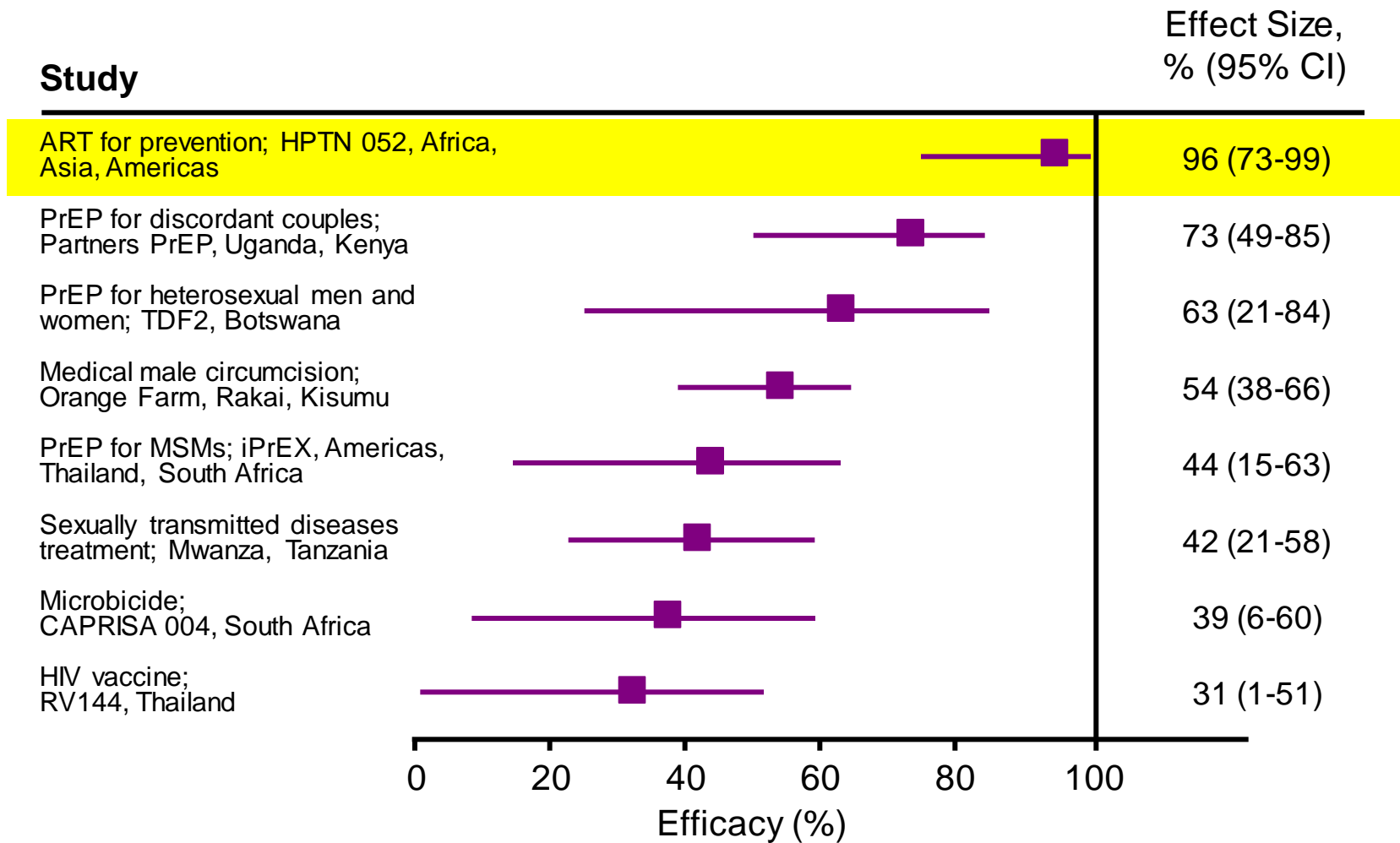


Moyens actuels pour réduire la transmission



Moyens actuels pour réduire la transmission

ARV curatifs



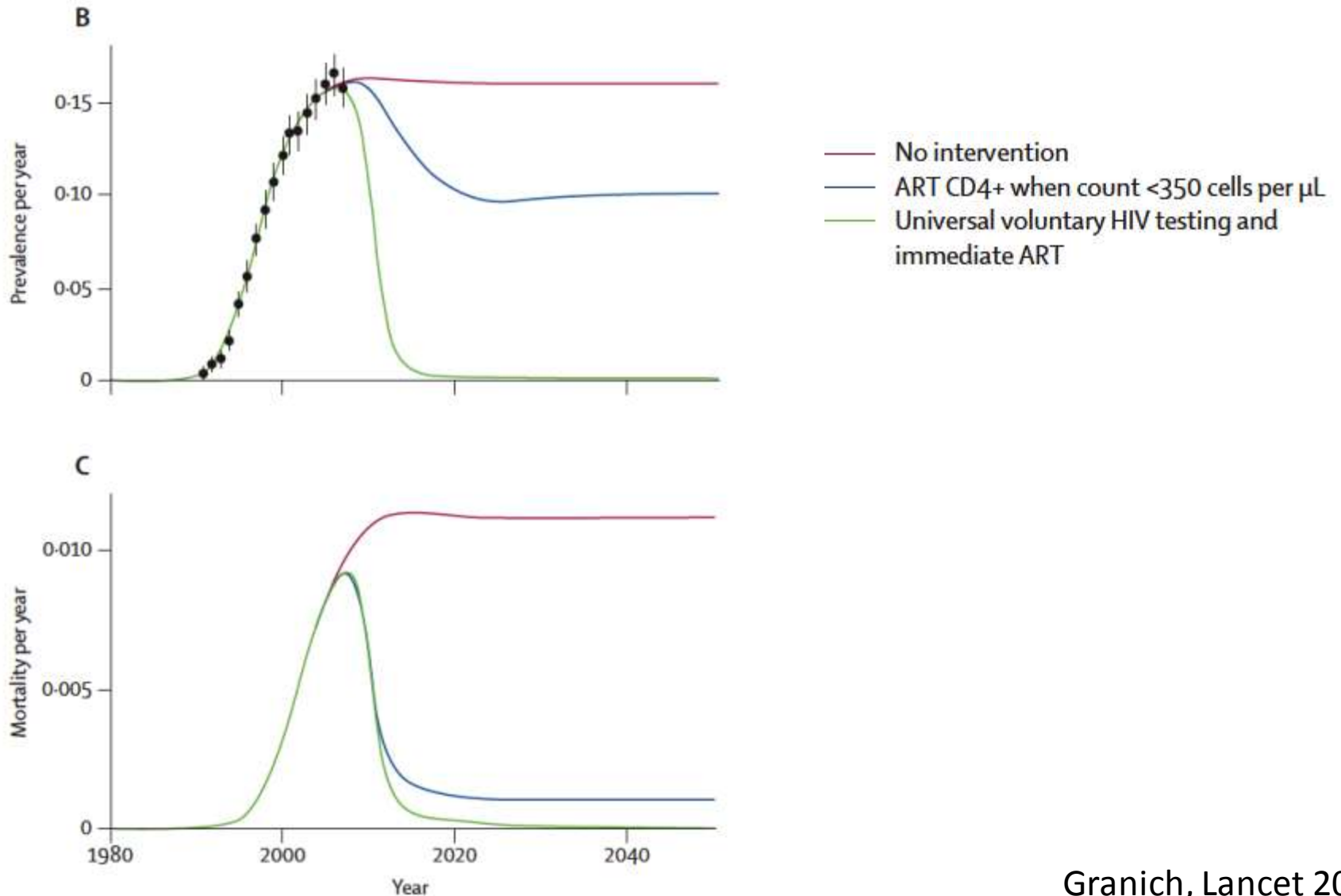
Traitement comme prévention (TasP)

- Sous ARV efficace (CV<50 cp/ml) et prolongé :
 - 0 contamination des enfants de mères VIH+
 - 0 contamination des partenaires de personnes VIH+
 - Couples hétérosexuels
 - Couples homosexuels
- Mais l'intervalle de confiance ne permet pas d'exclure un très faible risque de contamination

Modèle mathématique d'éradication

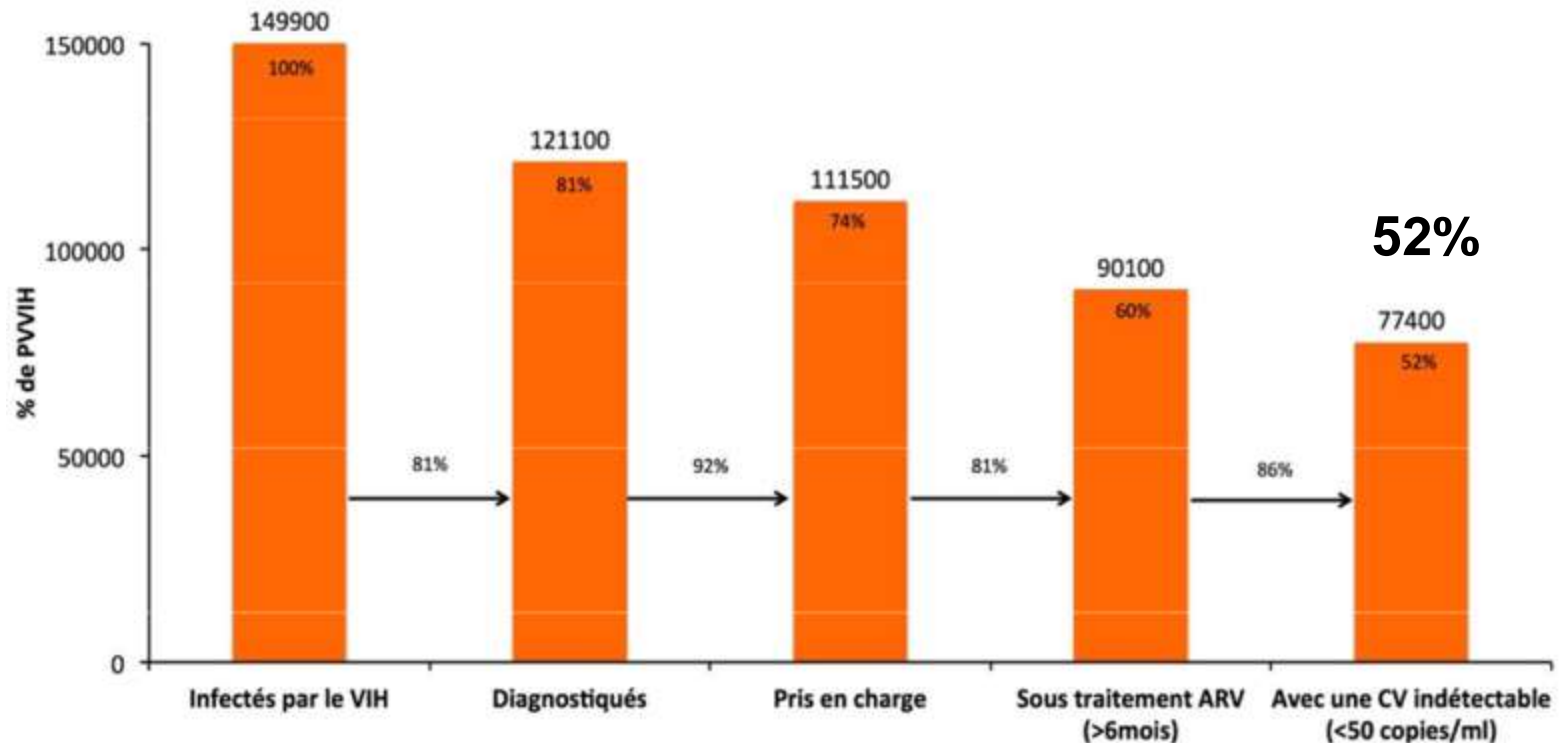
- Préalable
 - Plus de nouvelle transmission singe – homme
- Chez l'homme, de manière systématique, universelle et prolongée :
 - Dépistage du VIH
 - Rétention dans les soins
 - Traitement ARV immédiat (et à vie) chez toute personne infectée par le VIH
 - Pendant au moins 3 générations...

Ce que l'on peut théoriser...



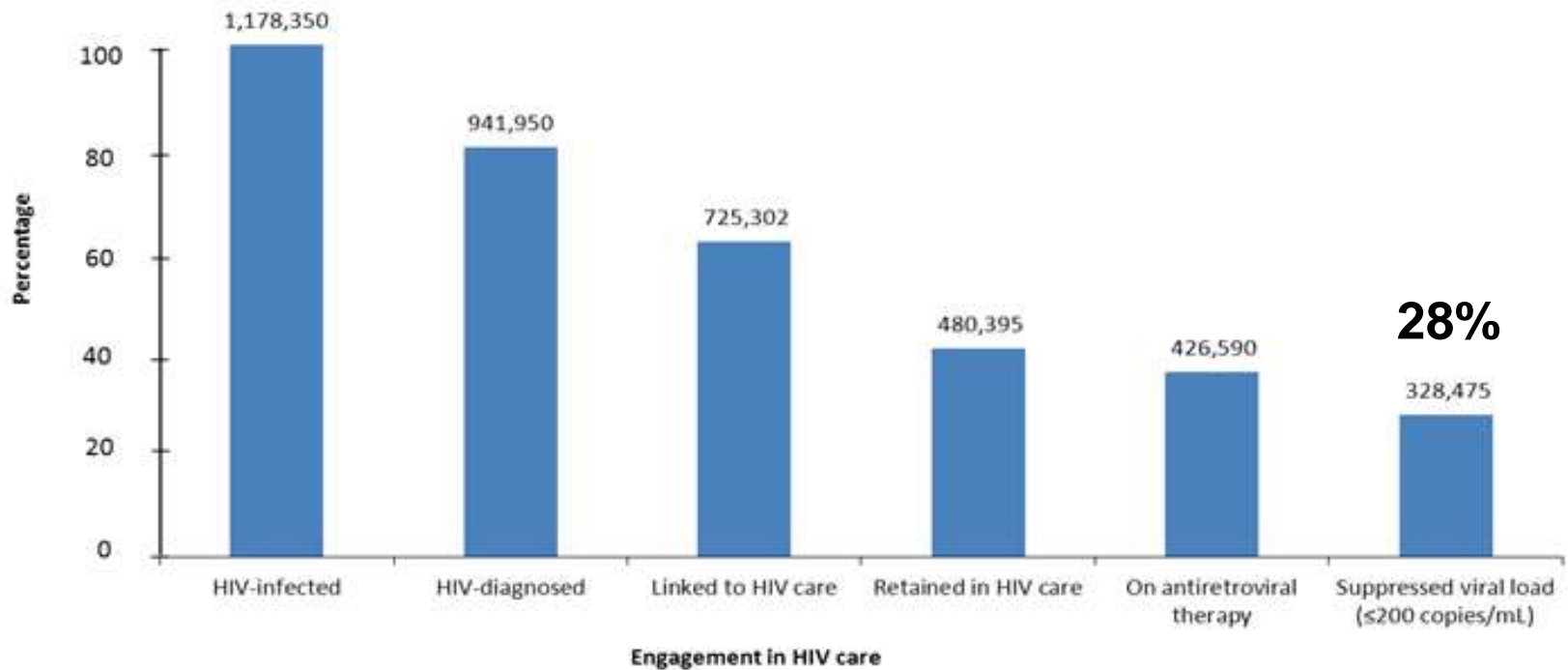
Ce que l'on observe

- Cascade des soins dans un pays riche et offrant un accès facile au dépistage et aux ARV (la France)



Ce que l'on observe

- Aux USA

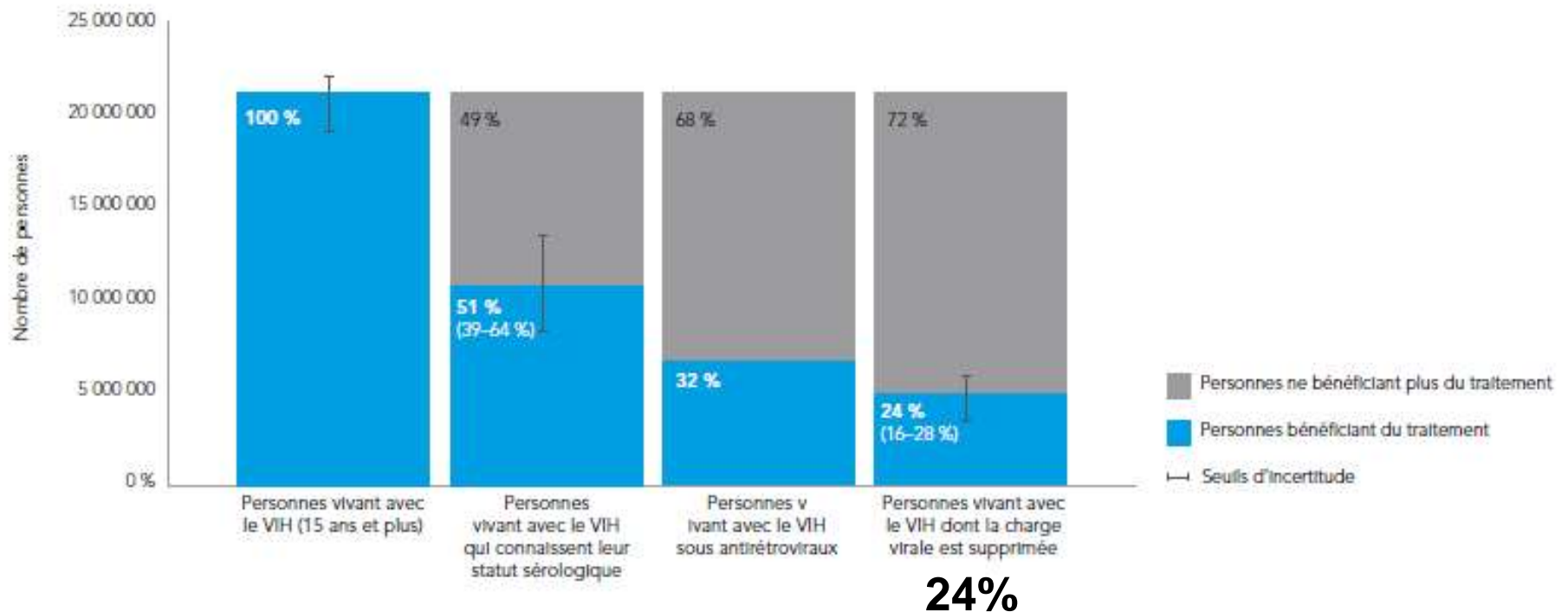


Source: Centers for Disease Control and Prevention. Vital Signs: HIV prevention through care and treatment—United States. *MMWR* 2011;60(47):1621.

Ce que l'on observe

- En Afrique sub-saharienne

Présentation succincte du processus thérapeutique en Afrique subsaharienne, 2012



Autres limites

- Observance $\geq 90\%$ toute une vie
- Coûts
- Toxicité cumulée (potentielle) des trithérapies ARV à très long terme
- Etc...

L'humanité a besoin d'une solution "vaccinale" !

Direct *in vivo* injection

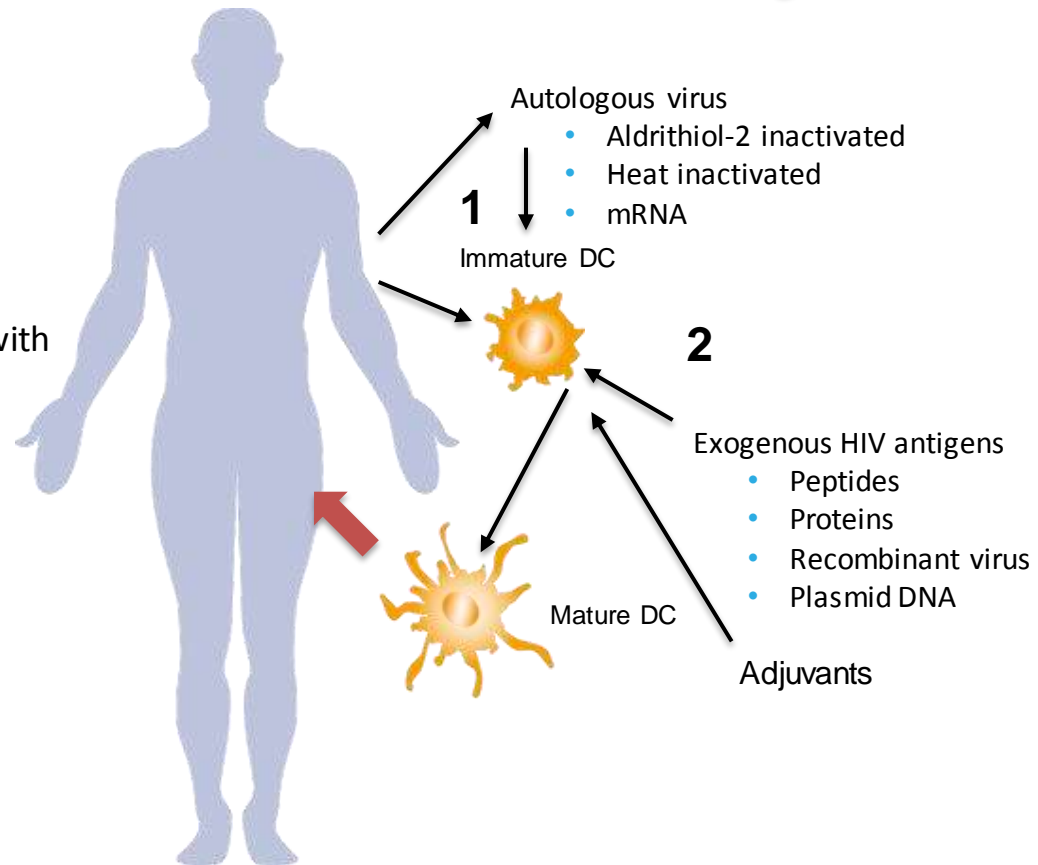
Non-targeted

- Peptides
- Viral vectors/live viruses
- DNA vaccines

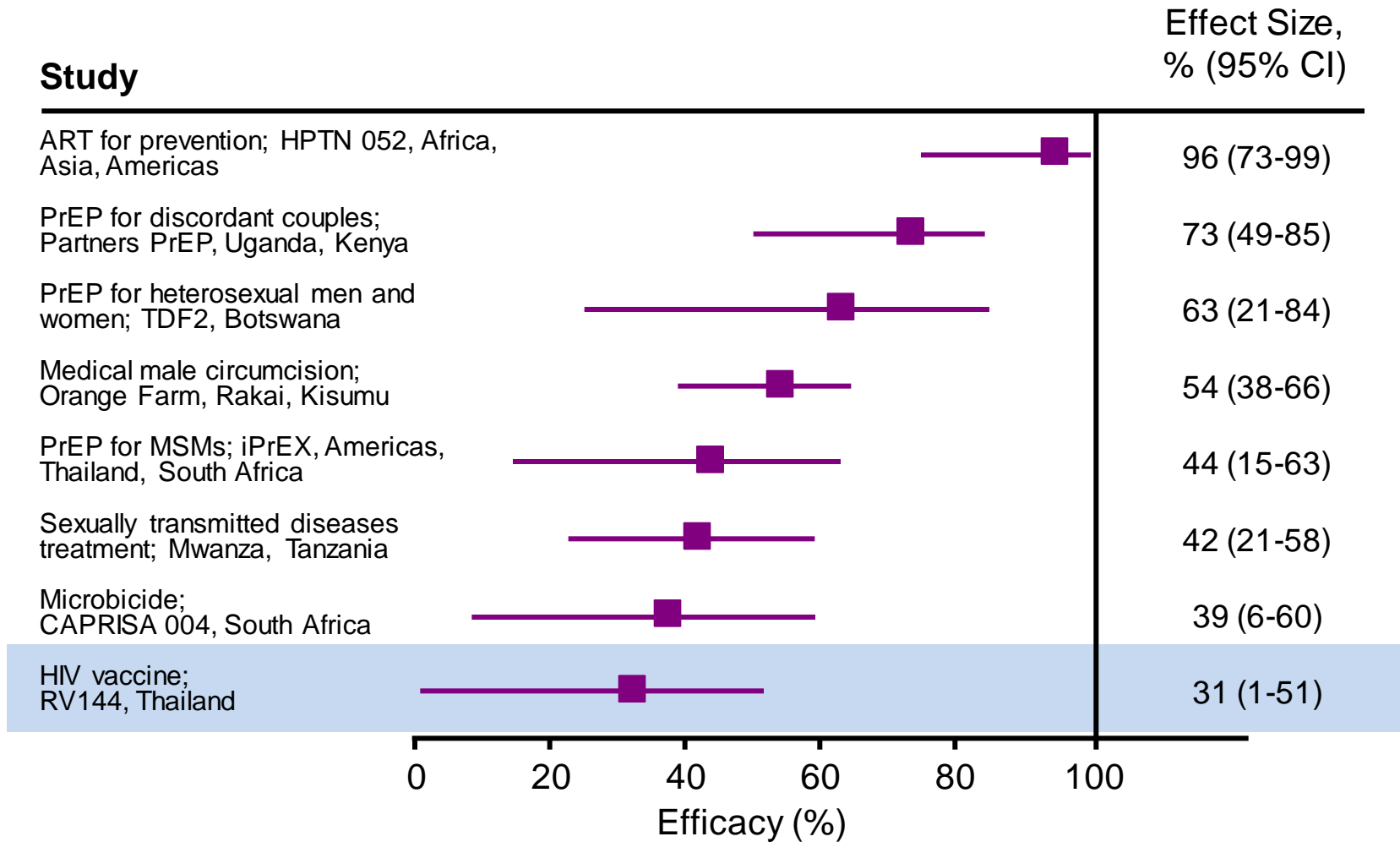
Targeted

- Protein antigens complexed with DC-SIGN or DEC205

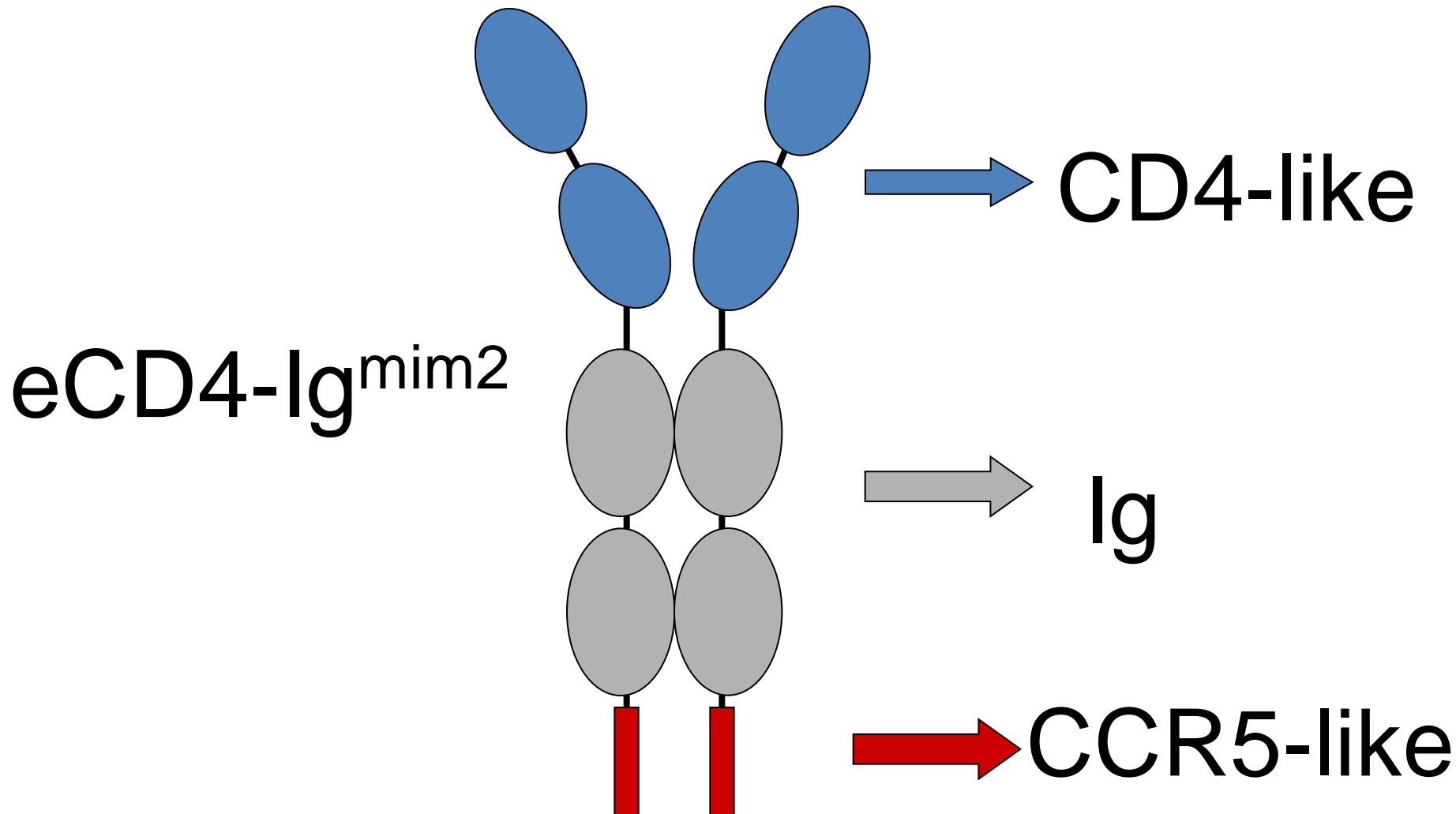
Ex vivo loading



Efficace...

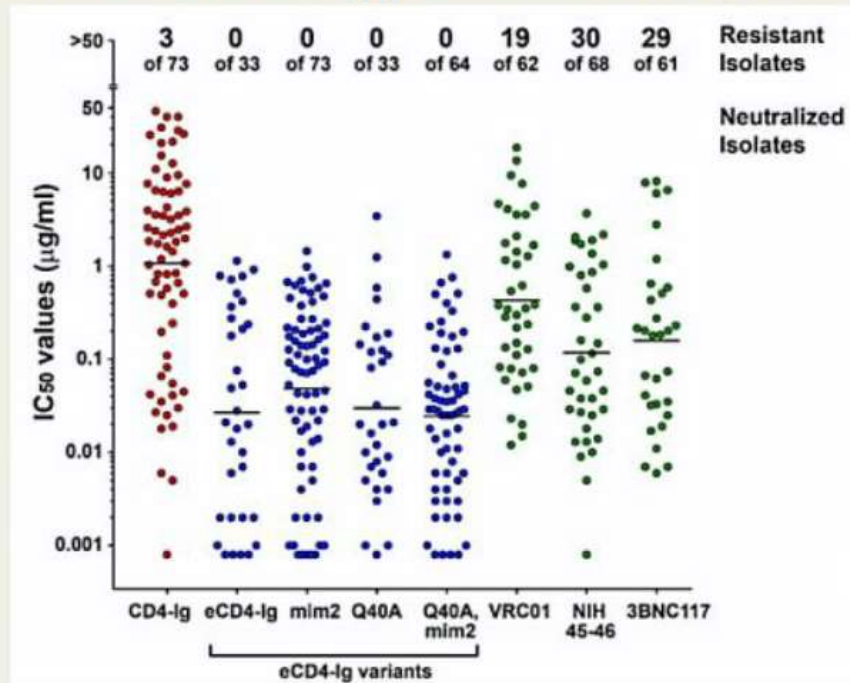


Rêvons un peu... avec les protéines super-neutralisantes !



eCD4-Ig^{mim2}

Summary of IC₅₀s from two panels



eCD4-Ig^{mim2} (our lead candidate)

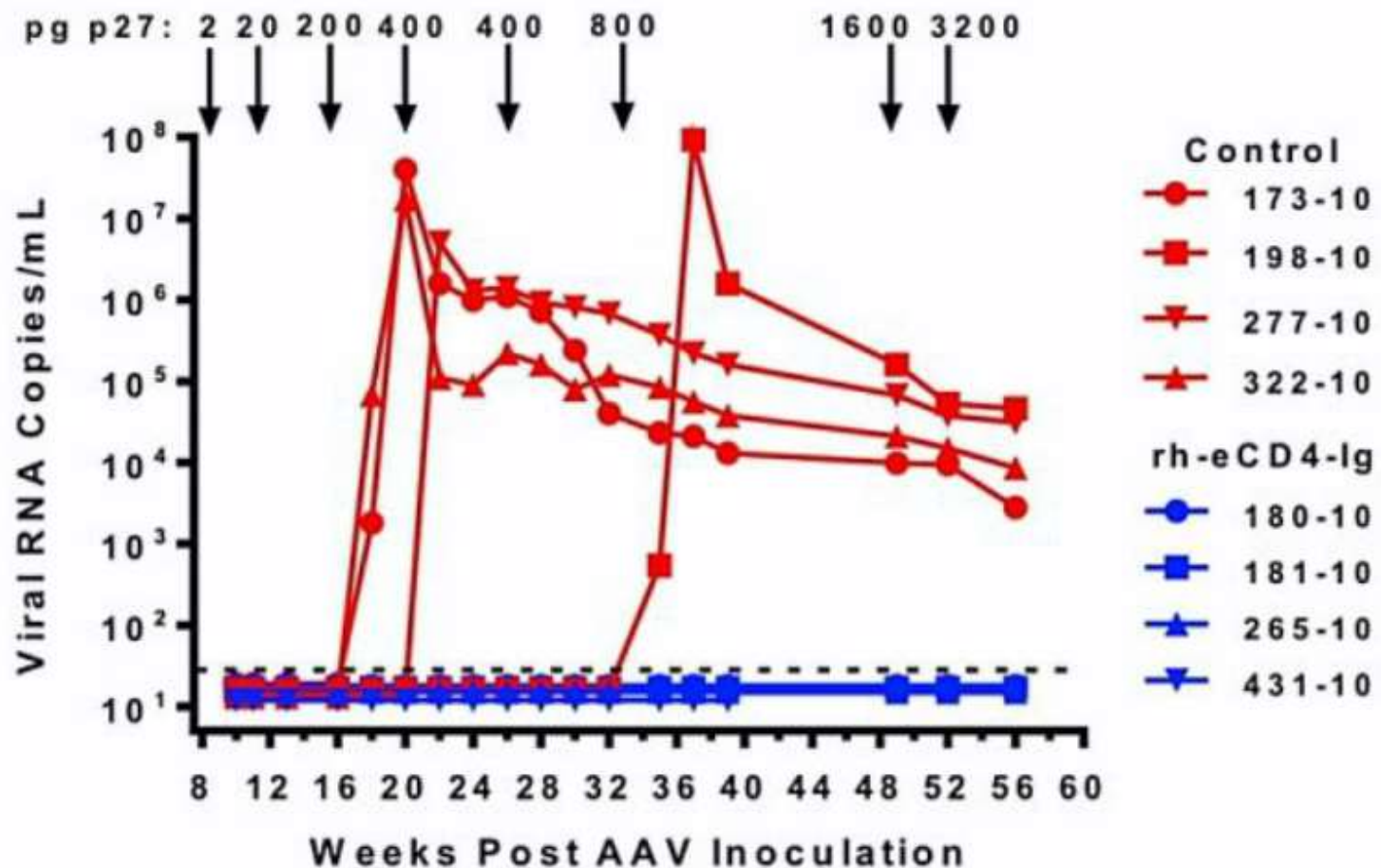
Geometric mean IC₅₀ < 0.05 µg/ml (panels biased toward hard-to-neutralize)

All IC₅₀s < 1.2 µg/ml

All IC₈₀s < 5.2 µg/ml

100% isolates neutralized, including SIV and HIV-2 isolates

AAV-rh-eCD4-Ig protects from six infectious SHIV-AD8 challenges, the last 16x the AID_{50} at 1 year



Controls

4 of 4 infected

AAV-eCD4-Ig

0 of 4 infected (p = 0.0062)

En attendant un vaccin...

- Prévention : éducation, PrEP, PEP, PTME
- Dépister / traiter beaucoup plus largement :
 - **perte de chance** des patients non dépistés / traités
- Faciliter la prise des traitements et diminuer leurs effets indésirables :
 - Formes combinées (STR)
 - Allègement thérapeutique (bi/monothérapies)
 - Nouvelles galéniques : injectable, action longue
 - Autres cibles thérapeutiques...

Conclusions

Eradication du virus chez un individu ?

- Possible, mais **pas raisonnable, incertaine, dangereuse, bien trop couteuse**
- Préférer une vie sous traitement, le plus précocement possible !
- De approches thérapeutiques innovantes devraient permettre :
 - d'éradiquer la prise quotidienne des ARV
 - d'arrêter les ARV ?

Eradication de la maladie VIH/SIDA ?

- **Inconcevable avec les outils actuels**
- Envisageable si :
 - Un vaccin efficace est mis au point (incertain)
 - Une autre approche thérapeutique est trouvée
 - Type eCD4-Ig^{mim2}
- En attendant :
 - Prévention
 - Améliorer le dépistage et l'accès aux ARV +++
 - Ceci a déjà permis de faire reculer la maladie

Remerciements

- Mes collègues CHRO
 - T. Prazuck
 - B. De Dieuleveult
- ANRS AC32
 - C. Rouzioux
 - V. Avettand-Fènoël
- Institut Pasteur
 - A. Saez-Cirion
 - H. Mouquet
- Cohorte VISCONTI
 - Patients
 - Investigateurs
- VRI / H. Mondor
 - S. Hüe
 - Y. Lévy
- Cohorte CODEX
 - O. Lambotte
 - B. Autran



Cure fonctionnelle : connue depuis 1999

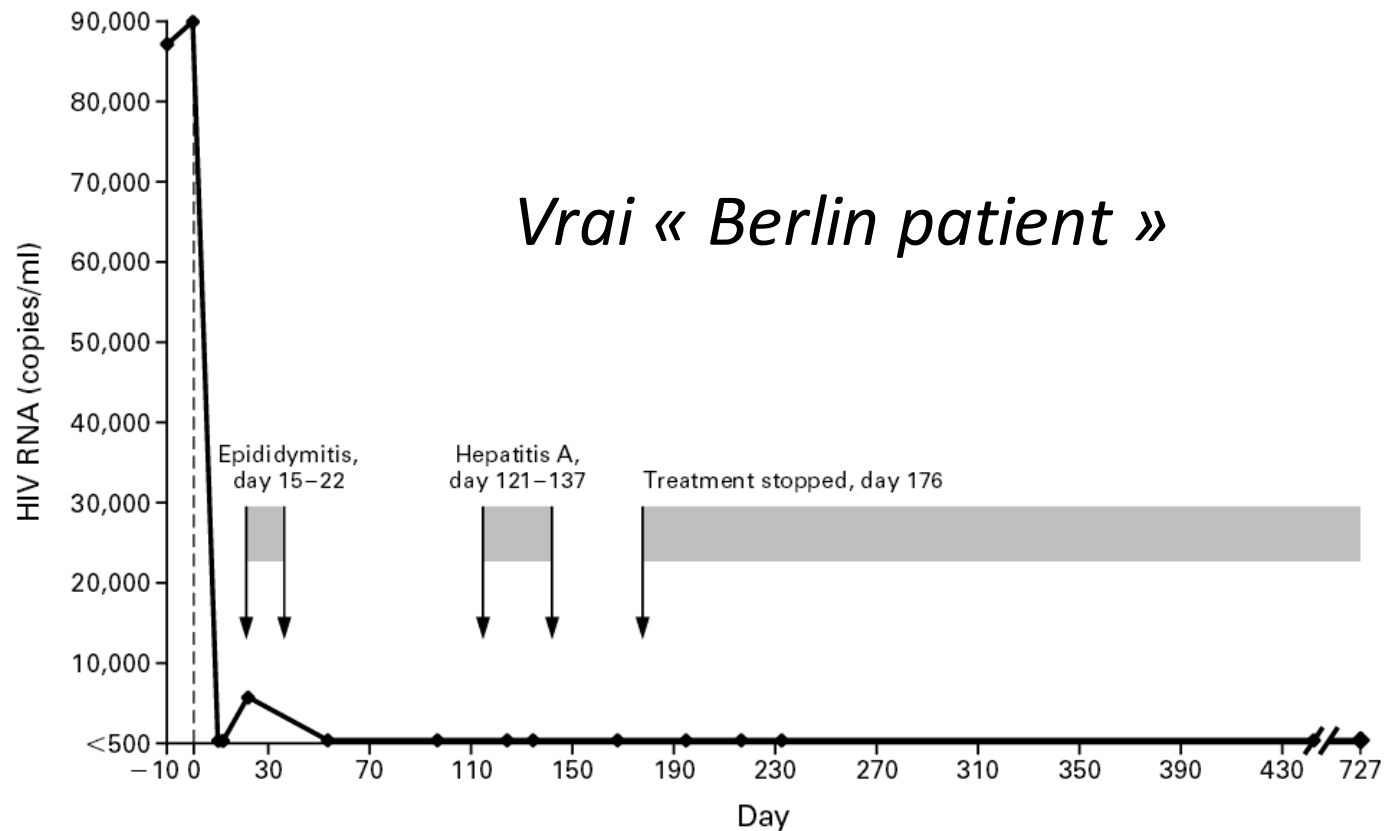


Figure 1. Plasma Levels of HIV RNA in the Patient.

Plasma levels of HIV RNA were measured by a branched-chain DNA assay with a limit of sensitivity of 500 copies per milliliter. Day 0 was the first day of treatment. Shaded areas indicate periods of no treatment.

Une quarantaine de cas décrits depuis

- Lafeuillade A. et al, *J Infect Dis* 2003 N=2
- Steingrover R. et al, *AIDS* 2008 N=2
- Fomsgaard, *ARHR* 2008 N=1
- Hocqueloux L. et al, *AIDS* 2010 N=5
- Salgado M. et al, *Retrovirology* 2011 N=1
- Goujard C. et al, *Antiv Therapy* 2012 N=14
- Lodi S. et al, *Arch Intern Med* 2012 N=11
- Sáez-Ciri3n A. et al, *PLoS Pathogens* 2013 N=14
- Congr3s divers N>3

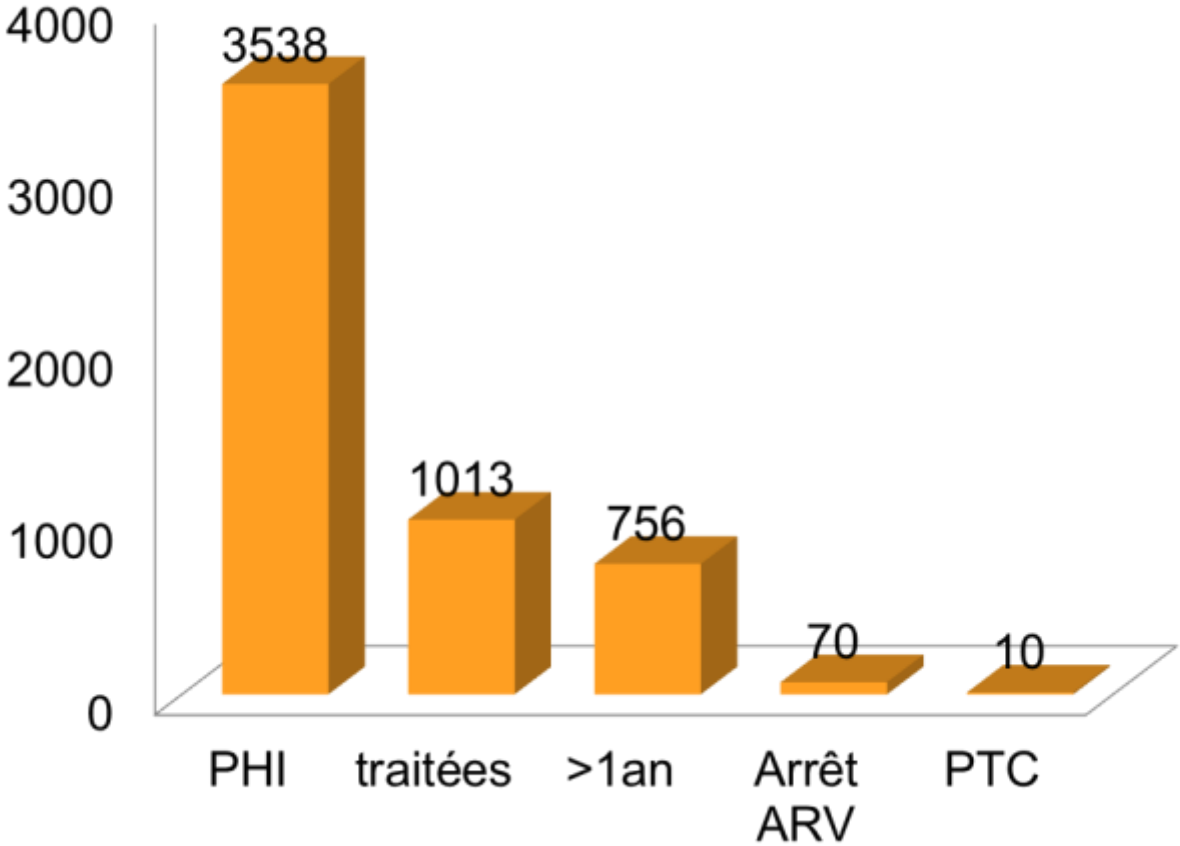
The ANRS International VISCONTI (i-VISCONTI) Post Treatment Controller (PTC) Cohort

Treatment for more than 12 months and initiated either in primary-infection
or during the chronic phase.

Control of viral load after treatment interruption <400 copies/mL for at least
12 months (and at inclusion)



Cascade vers le statut de PTC

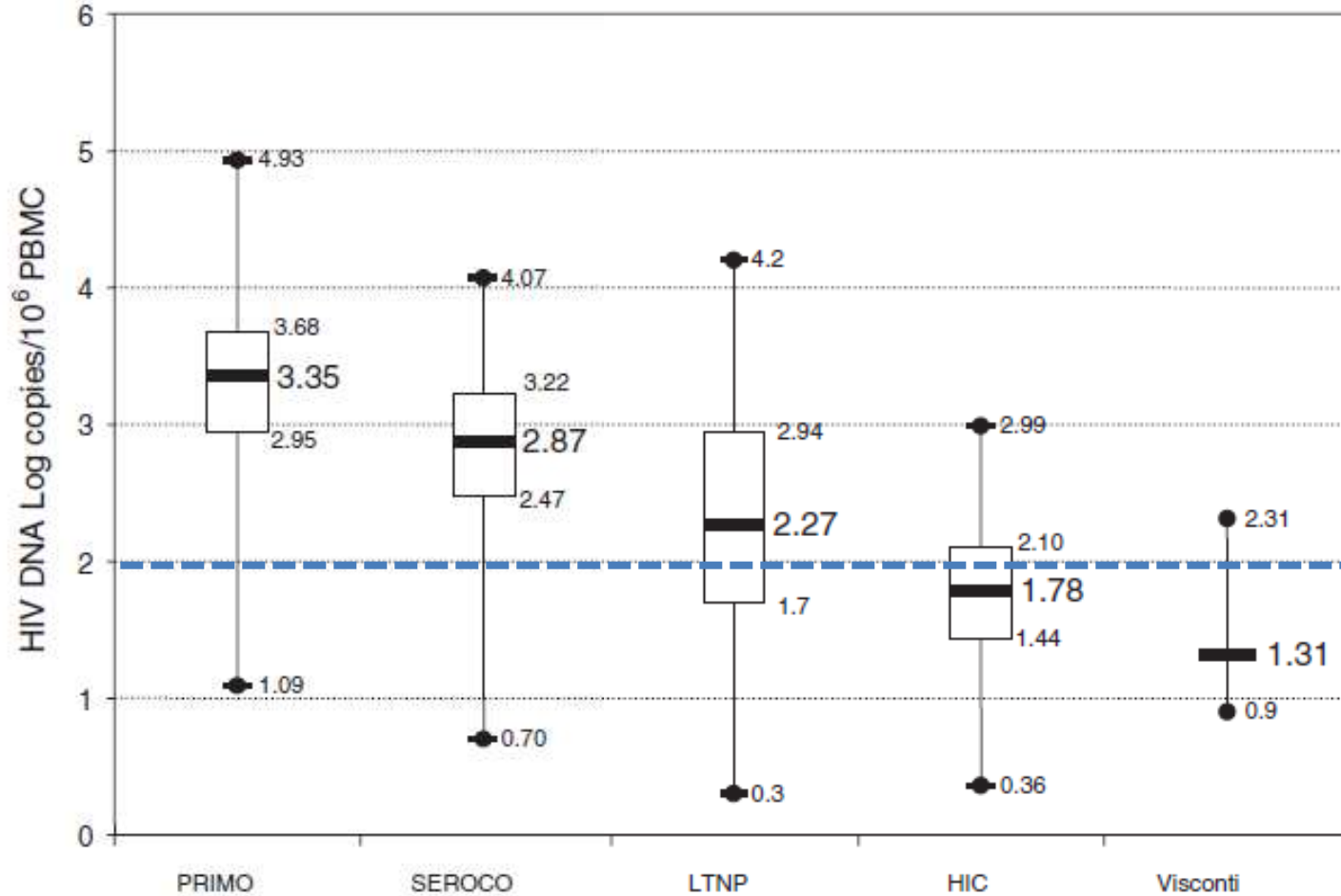


Fréquence des PTC

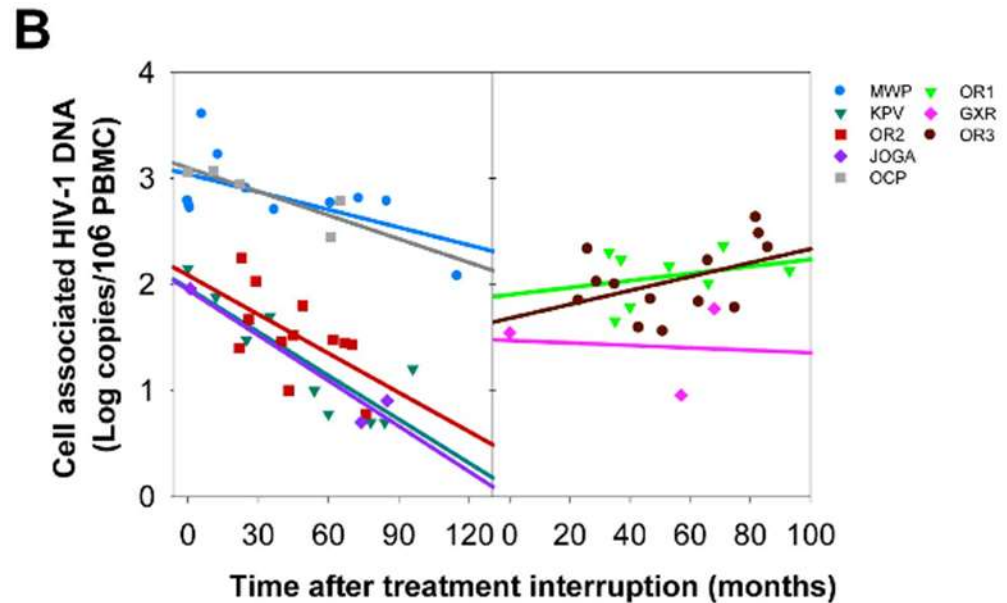
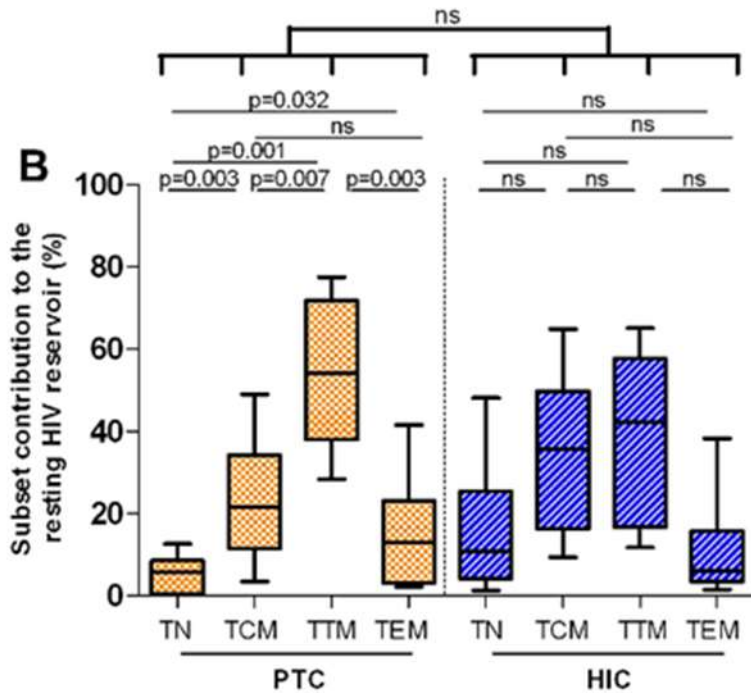
- Steingrover R. et al, *AIDS* 2008 8%
- Hocqueloux L. et al, *AIDS* 2010 15%
- Goujard C. et al, *Antiv Therapy* 2012 8.5%
- Lodi S. et al, *Arch Intern Med* 2012 10.5%
- Sáez-Ciri3n A. et al, *PLoS Pathogens* 2013 14%
- Ch3ret A et al., *Lancet Infect Dis* 2015 3%
- Frater J. et al, *CROI* 2015 14%

environ 10%

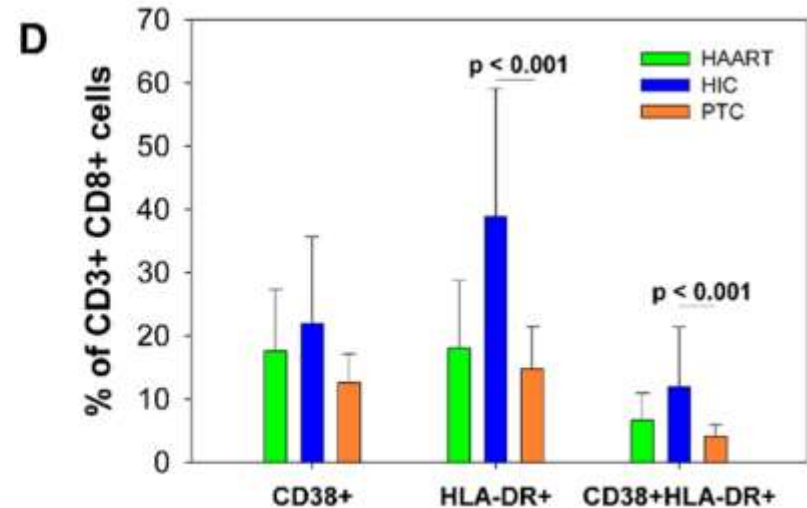
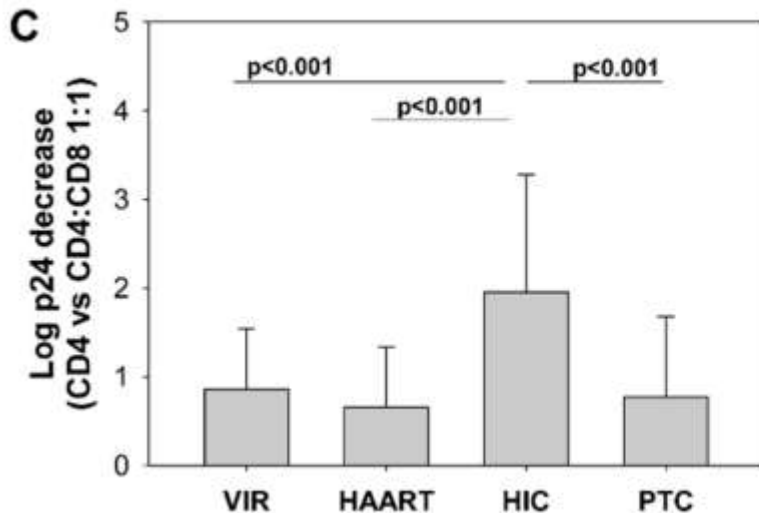
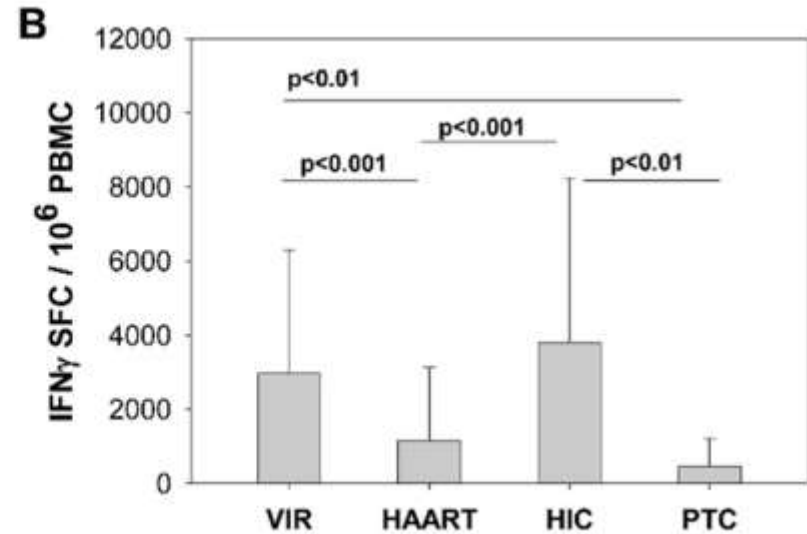
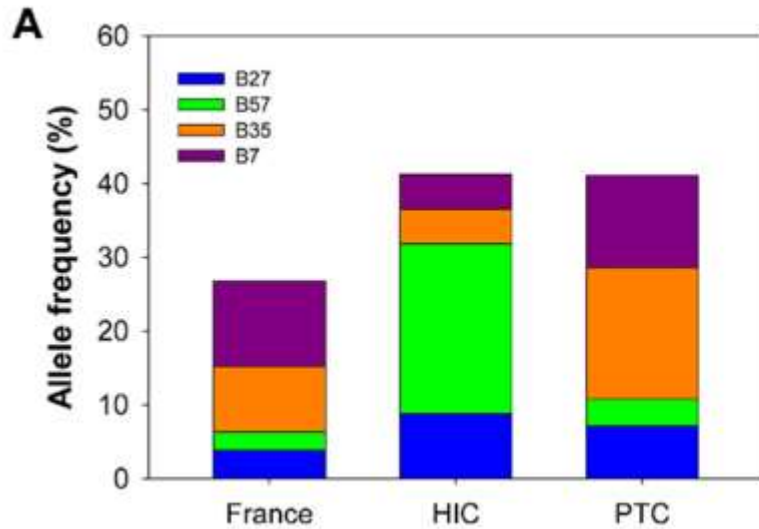
Les PTC ont très faible réservoir



Le traitement précoce a préservé les T_{cm}



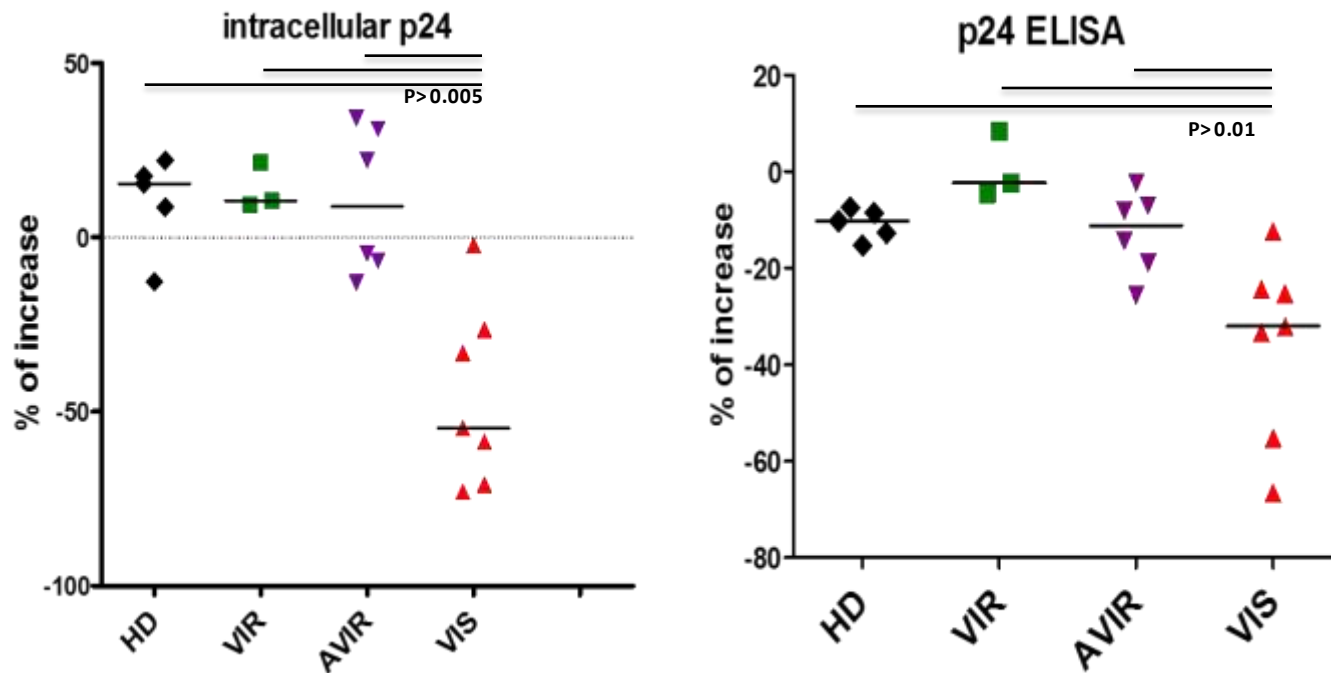
Données génétiques et immunologiques



Comment les PTC contrôlent-ils le virus ?

- Pas de forte suppression des CD8 (\neq HIC)
- Mais en face : faible réservoir et restriction génétique
- Préservation de l'immunité innée / acquise (par le ttmt précoce)
 - Polyfonctionnalité des CD4 et des CD8
 - **Activité NK +++**
- Faible inflammation résiduelle ?
- Répression de la latence ?

High capacity to control *in vitro* HIV infection on autologous CD4 T cells in Visconti patients



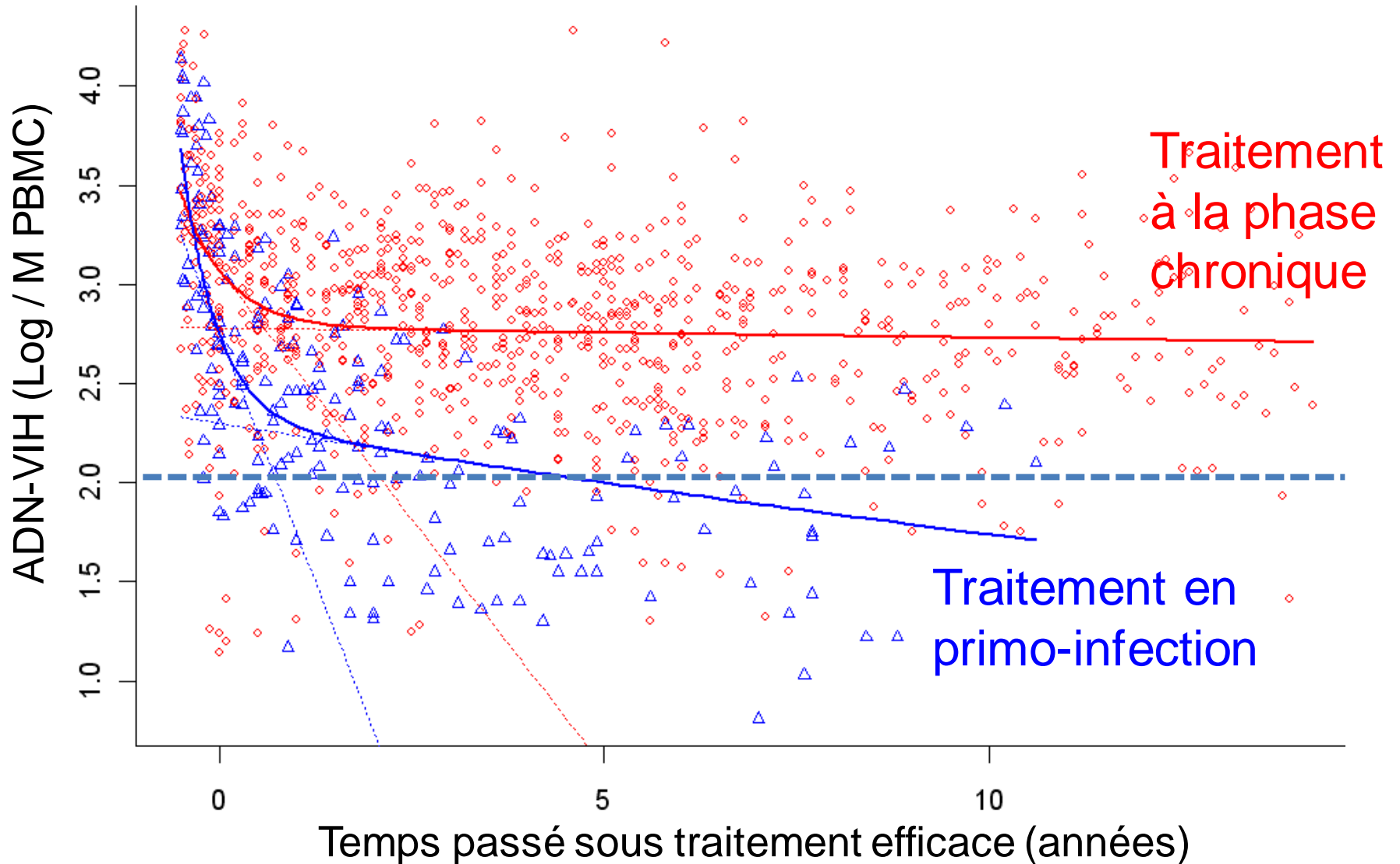
NK cells from Visconti patients have better capacity to control HIV infection in autologous CD4 T cells as measured by the lower expression of p24

Quels traitements pour une rémission ?

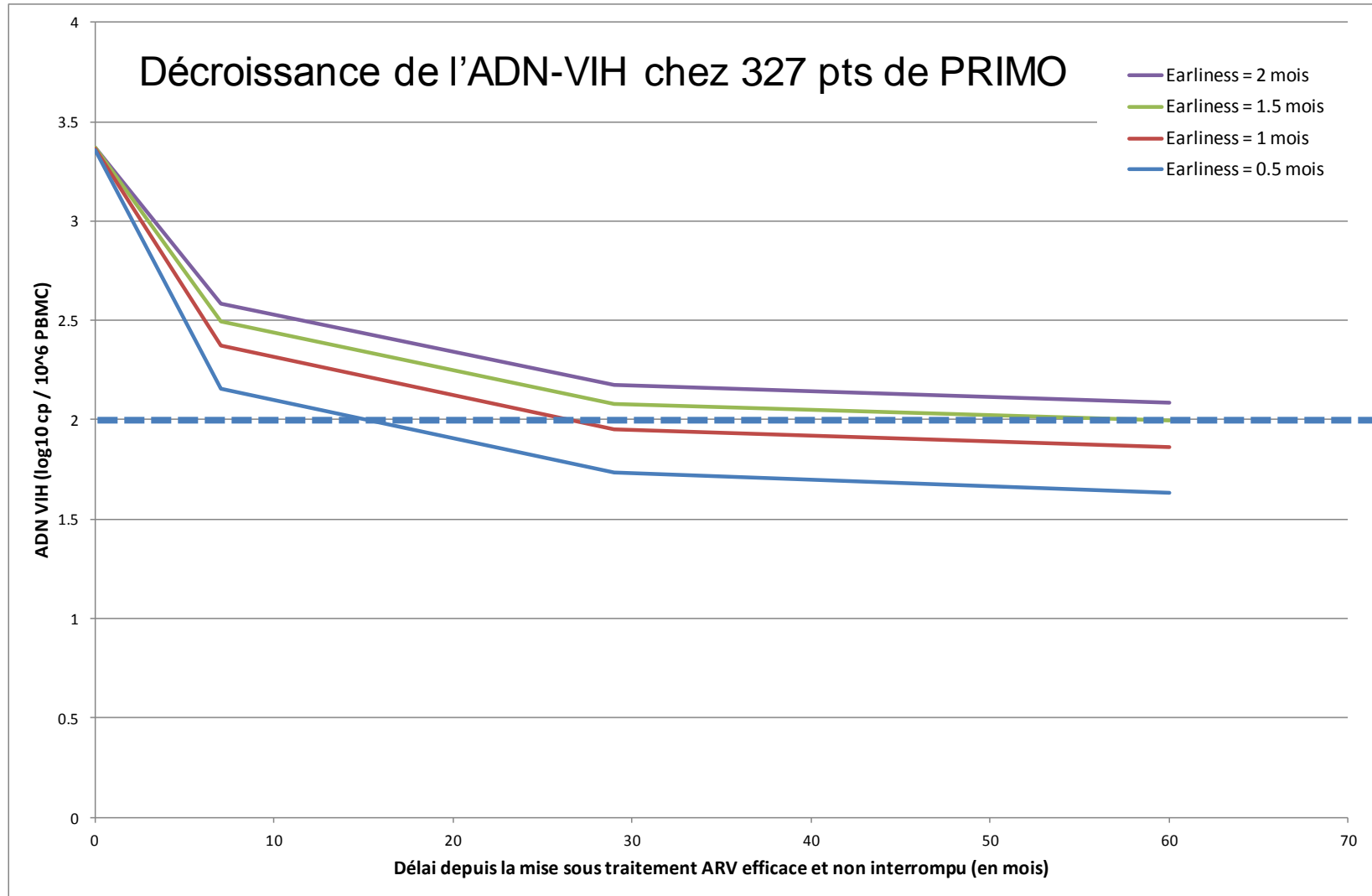
Principales pistes :

- Diminuer le réservoir de façon drastique
- Conserver / amplifier l'immunité (anti-VIH)
 - Innée (NK)
 - Adaptative (CTL, Ac, etc)
- Moduler la latence virale
 - Mais dans quel sens ?

Le traitement en PHI atteint l'objectif ADN



Le plus tôt étant le mieux...

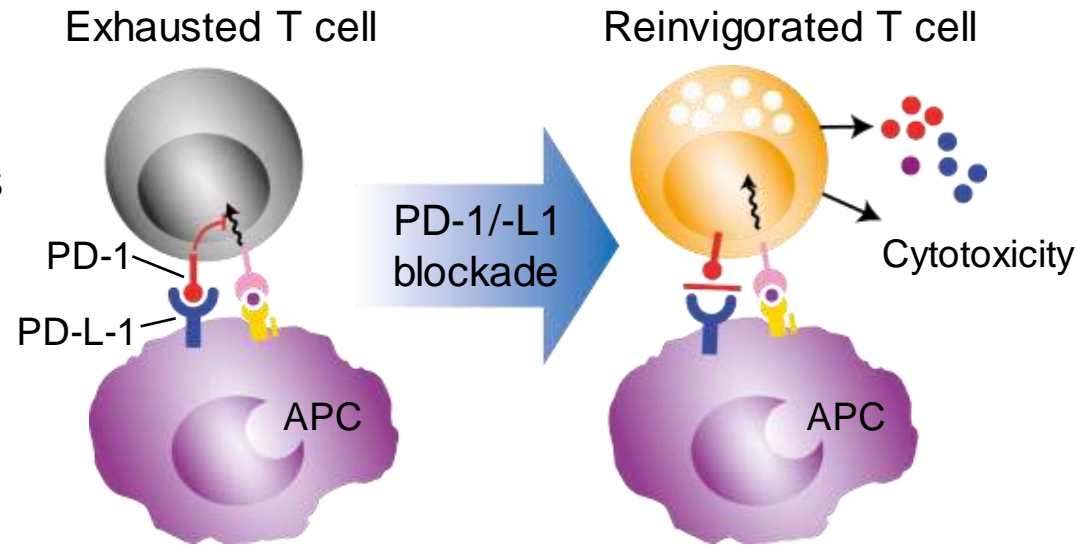


Réduire encore le réservoir : allogreffer ??

- Echec des « patients de Boston »
 - Mini-conditionnement, pas de greffon CCR5 – $\Delta 32$
 - Malgré la diminution faramineuse du réservoir
 - Les patients n'avaient plus d'immunité spécifique
 - Rechute rapide avec tableau de PHI
- Echec d'un « nouveau patient de Berlin »
 - Échappement rapide, malgré un greffon $\Delta 32 / \Delta 32$
 - Sélection d'un virus CXCR4

Immune stimulation: PD-1 blockade helps to refresh exhausted T cells

- Persistent antigenaemia leads to T-cell exhaustion
- PD-1 is a key inhibitory receptor affecting T-cell response
 - Increased on virus-specific T cells in chronic HIV
 - CD4+ and CD8+ cells
- Inhibition of PD-1/PD-L1 (murine study)
 - Restores HIV-specific immune function *in vitro* and *ex vivo*
 - Reduces viraemia and prolongs survival *in vivo*



APC, antigen-presenting cell.

Kick and Kill Strategy to Eliminate Reservoirs of Latent HIV

KICK

Activate expression of HIV

KILL

Kill cells expressing HIV proteins

