

Etude VISCONTI

Viro-Immunological Studies in CONTrollers after Treatment Interruption

Dr. Laurent HOCQUELOUX



Patients VISCONTI = post-treatment controllers (PTC)

- Patients traités en primo-infection (PHI)
 - CV <400 cp/mL pendant >12 mois après arrêt du traitement ARV
 - Capables de contrôler la réplication virale après (grâce au?) traitement
-

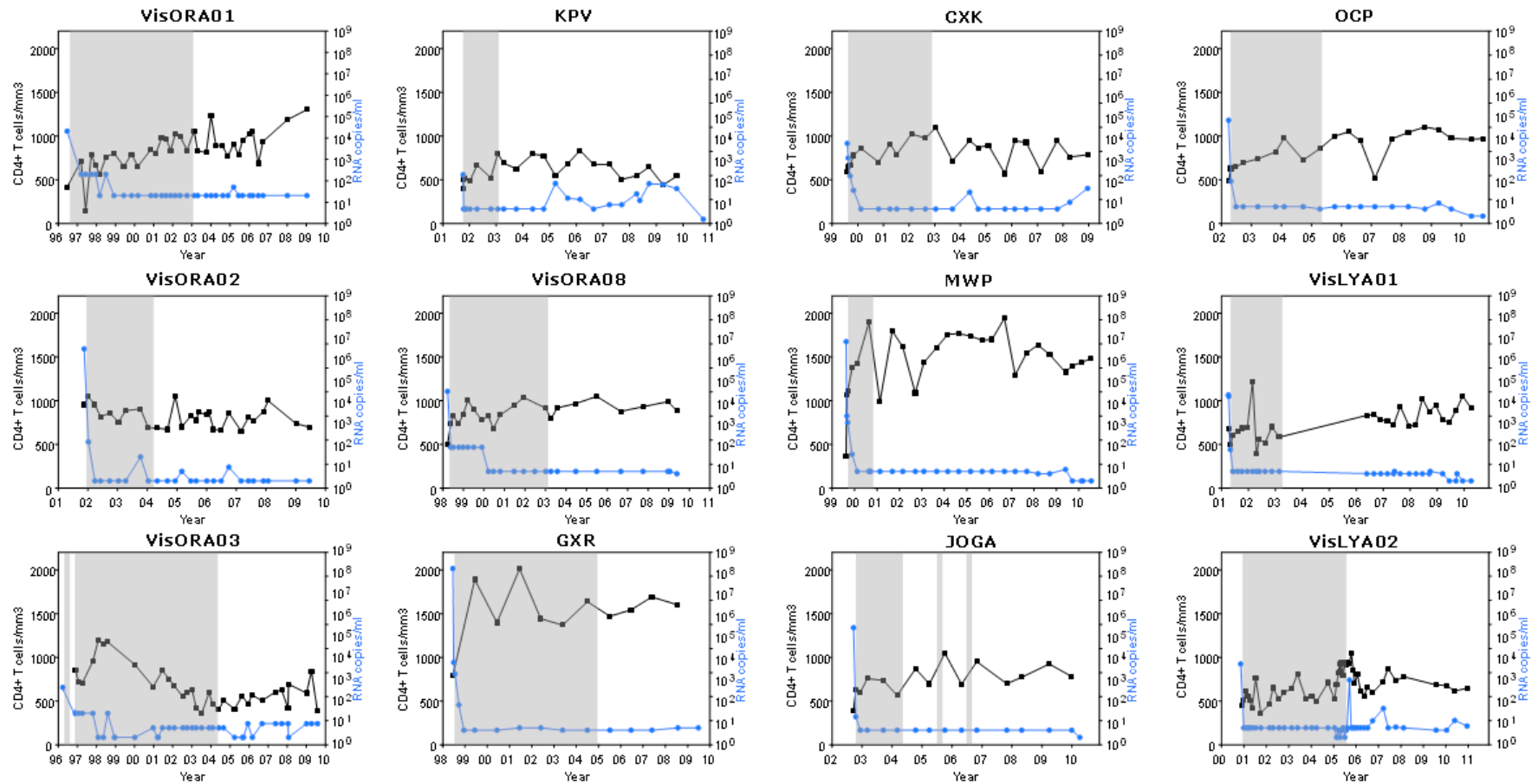
Patients HIC = HIV contrôleurs ≈ Elite Controllers

- Jamais traités
- CV <400 cp/mL (90%) pendant plusieurs années
- Capables de contrôler la réplication virale naturellement

Exemple d'un des 18 patients PTC inclus

- Homme 48 ans, hétérosexuel
Asthénie, fièvre, sueurs, candidose oesophagienne en juin 1999
 - HIV+ le 15/06/1999
 - 4 bandes sur le WB, 580 CD4, 830 CD8, CV=6.04 log/mL
- Mis sous CBV + CXV mi juillet 1999, puis CBV + NFV, pendant 4 ans avec un contrôle virologique parfait
- En juillet 2003 : CD4 = 831, CD8 = 220, CV<20, arrêt de tout traitement
- Depuis (jusqu'à nov 2011) : aucun symptôme, CV<20 (toujours) et derniers CD4 = 1251, CD8 = 265

Evolution of plasma HIV-1 RNA viral loads and CD4+ T cell counts



Plasma HIV-1 RNA viral loads (in blue) and CD4+ T cell counts (in black) during follow up and since diagnosis for the 12 patients included in the study. The areas in grey represent the period in which patients received HAART.

VISCONTI: Virological and Immunological Studies in CONTrollers after Treatment Interruption

Definition: Patients who initiated treatment within 10 weeks of primary infection and who maintained HIV-RNA < 400 copies/mL for at least 12 month since ART interruption.

Characteristics of patients included in the study			
Number of patients	12		
Women	4 (33)	Median year of diagnostic	2000 [1996-2002]
Sexual pref. among men (n=7)		Time on HAART (months)	35 [12-92]
Heterosexual	1(14.3)	Time since interruption (months)	72 [46-115]
Homosexual	6(85.7)	CD4+ T cell counts (cells/ml)	
Ethnical origin (n=10)		First value*	489 [371-955]
Caucasians	10(100)	At HAART interruption	911 [354-1639]
Transmission group (n=11)		Last value	837 [388-1598]
Sexual	10 (91)	HIV-1 RNA Viral load (log copies/ml)	
IVDU	0 (0)	First value*	5.0 [3-7.3]
Others	1 (9)	Last value	1.7 [1.7-2.46]

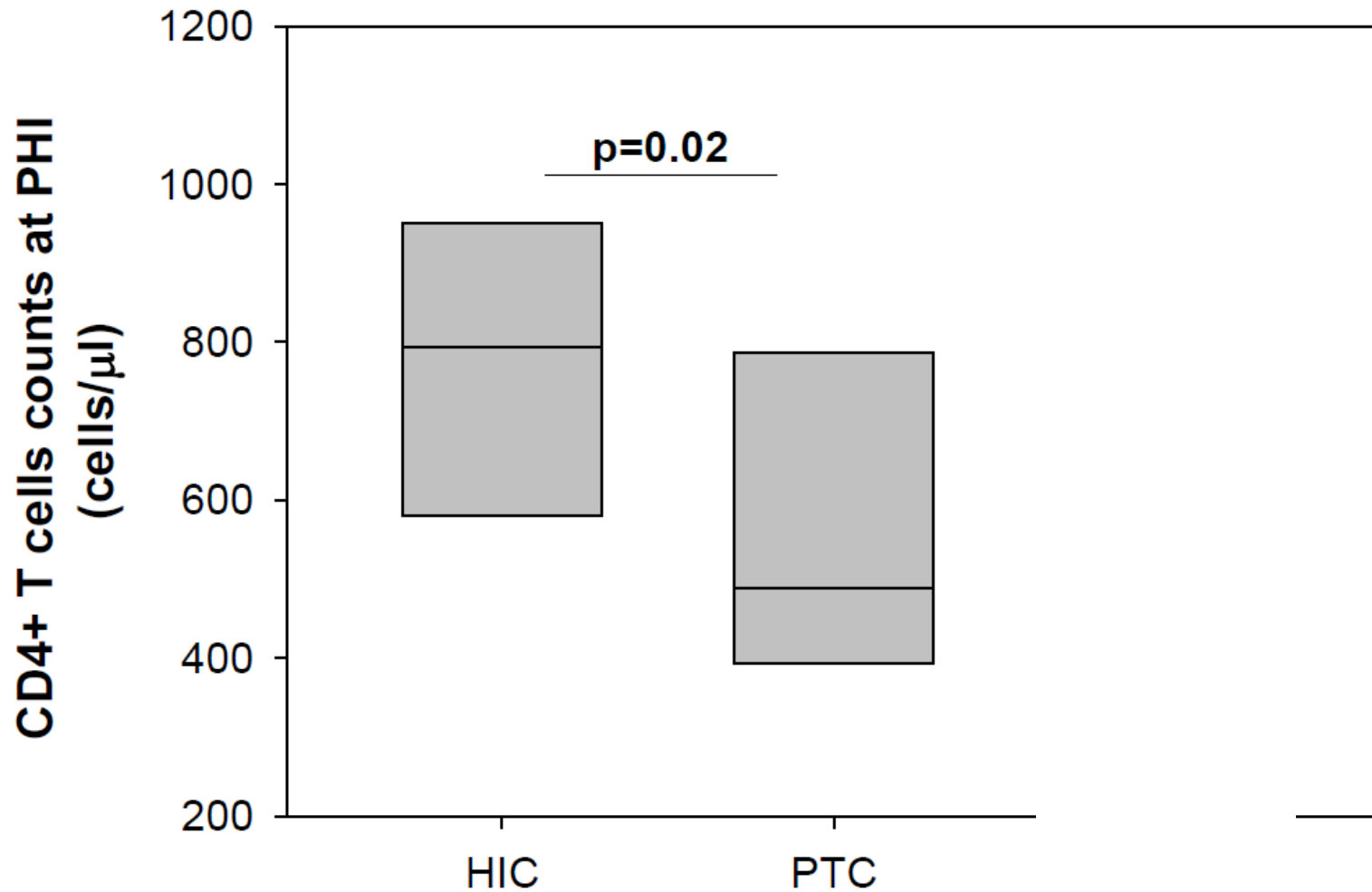
Data are number (%) or median [range]; IVDU = intravenous drug use; * Following HIV diagnosis

Les Visconti sont-ils des HIC traités ?

- Peut-on prouver que le traitement en primo-infection est responsable du contrôle immuno-virologique ?
 - Aucune étude randomisée n'est raisonnablement concevable pour le démontrer
- HIC et VISCONTI ont-ils des caractéristiques communes ou des différences majeures ?
 - Fréquence du phénomène
 - Caractéristiques à l'inclusion
 - Terrain génétique
 - Mécanisme du contrôle

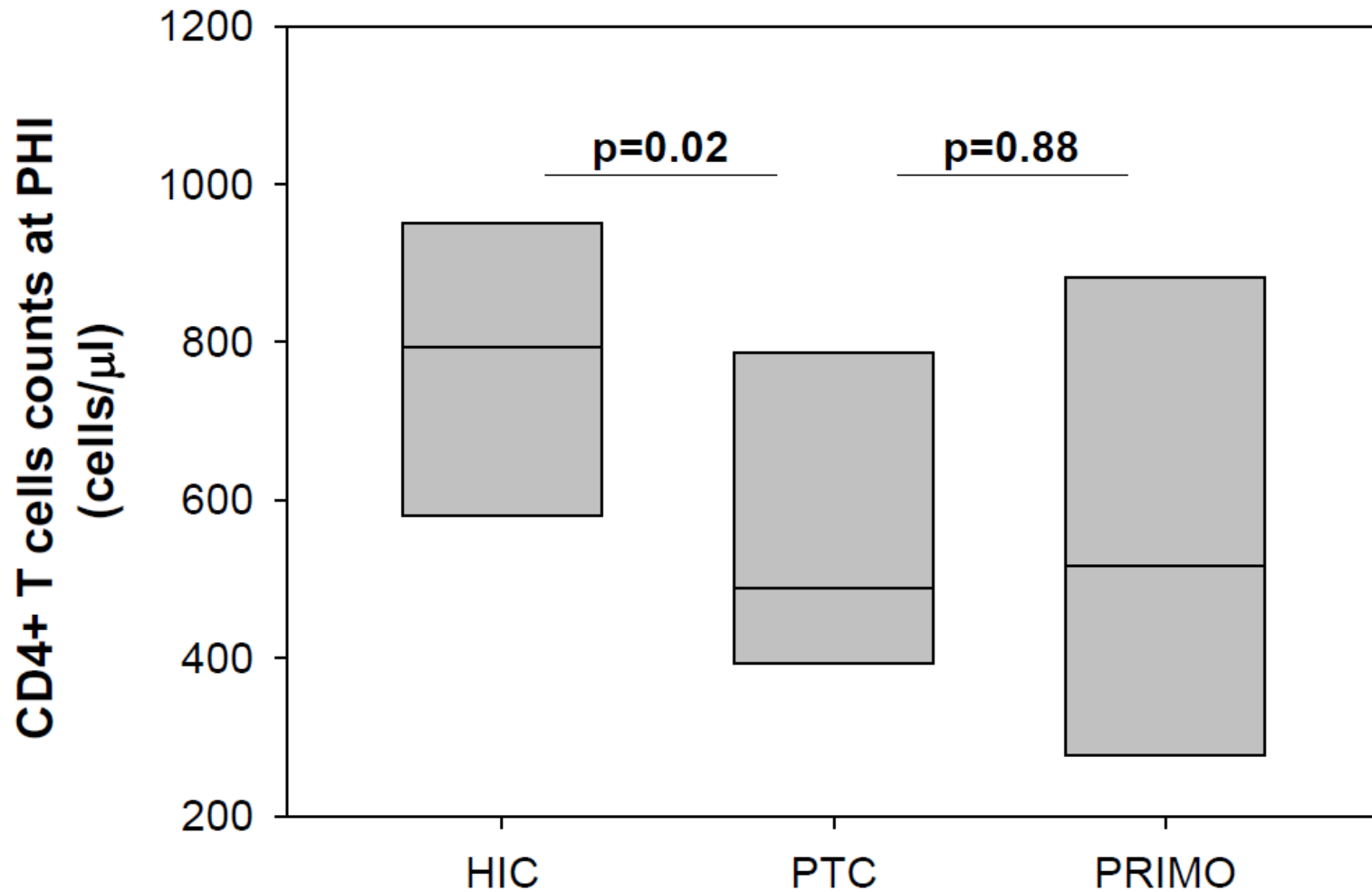
- VISCONTI et HIC n'ont pas la même présentation clinique
 - Les VISCONTI sont majoritairement des patients symptomatiques à la primo-infection (PHI) : 85%
 - Pas les HIC (<<10% diagnostiqués à la PHI)
- Fréquence du phénomène différente
 - 15% d'une cohorte de patients traités en PHI plus d'un an contrôlent la CV « comme des HIC »; environ 7-10% dans la cohorte PRIMO; 4,5% dans la cohorte de Toulon
 - Fréquence habituelle des HIC: 1/300 patients (0.33%)
- Caractéristiques immuno-virologiques différentes à la primo-infection

A la primo-infection les CD4 des VISCONTI sont < aux HIC



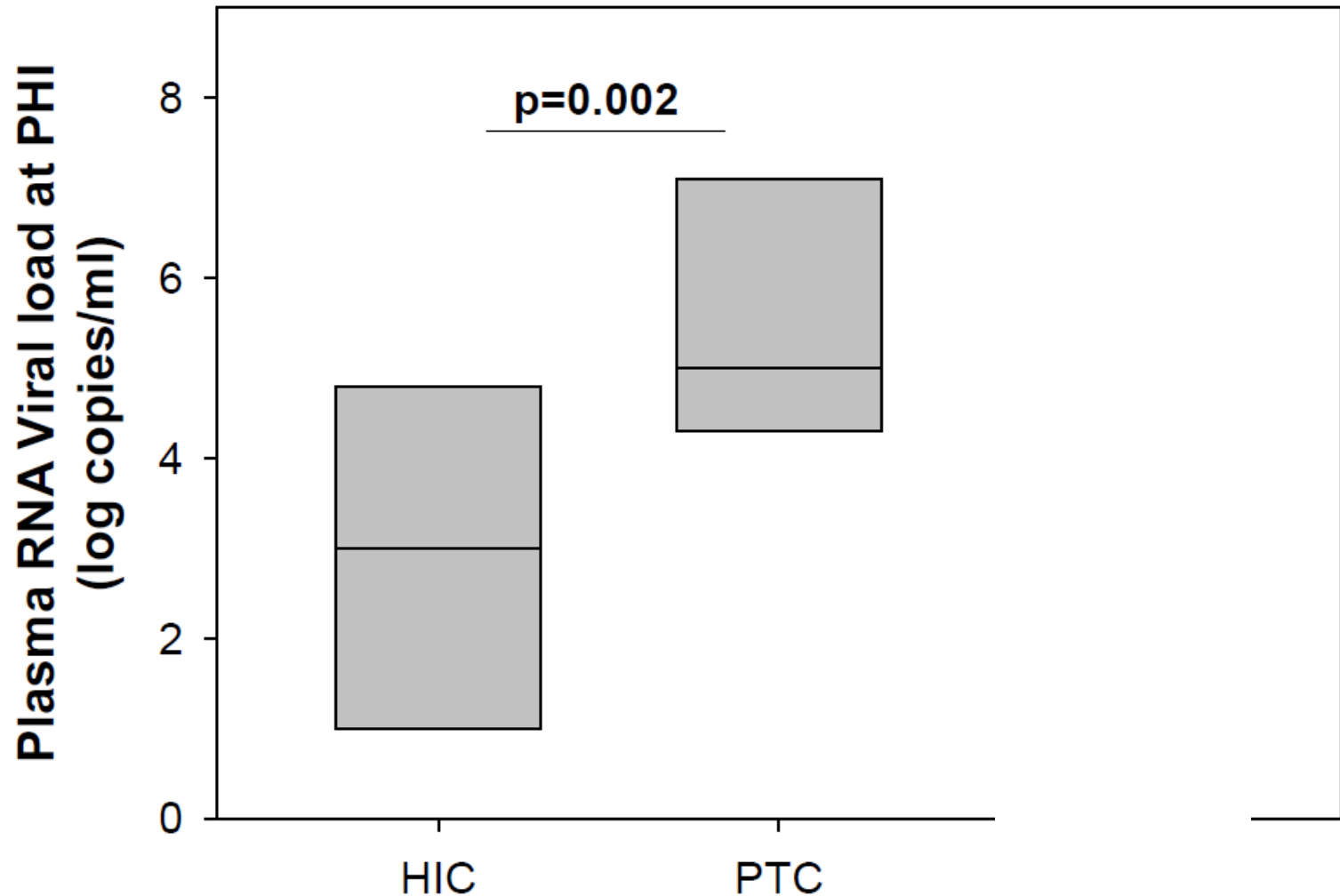
CD4+ T cell counts during primary infection for patients enrolled in the ANRS PRIMO cohort who exhibited spontaneous control of infection (n=8) (HIC), PTC in our study (n=12) and patients in the ANRS PRIMO cohort who did not control infection (n=1245). The median and the 10th and 90th percentiles are shown for each group.

A la primo-infection les CD4 des VISCONTI sont = cohorte PRIMO



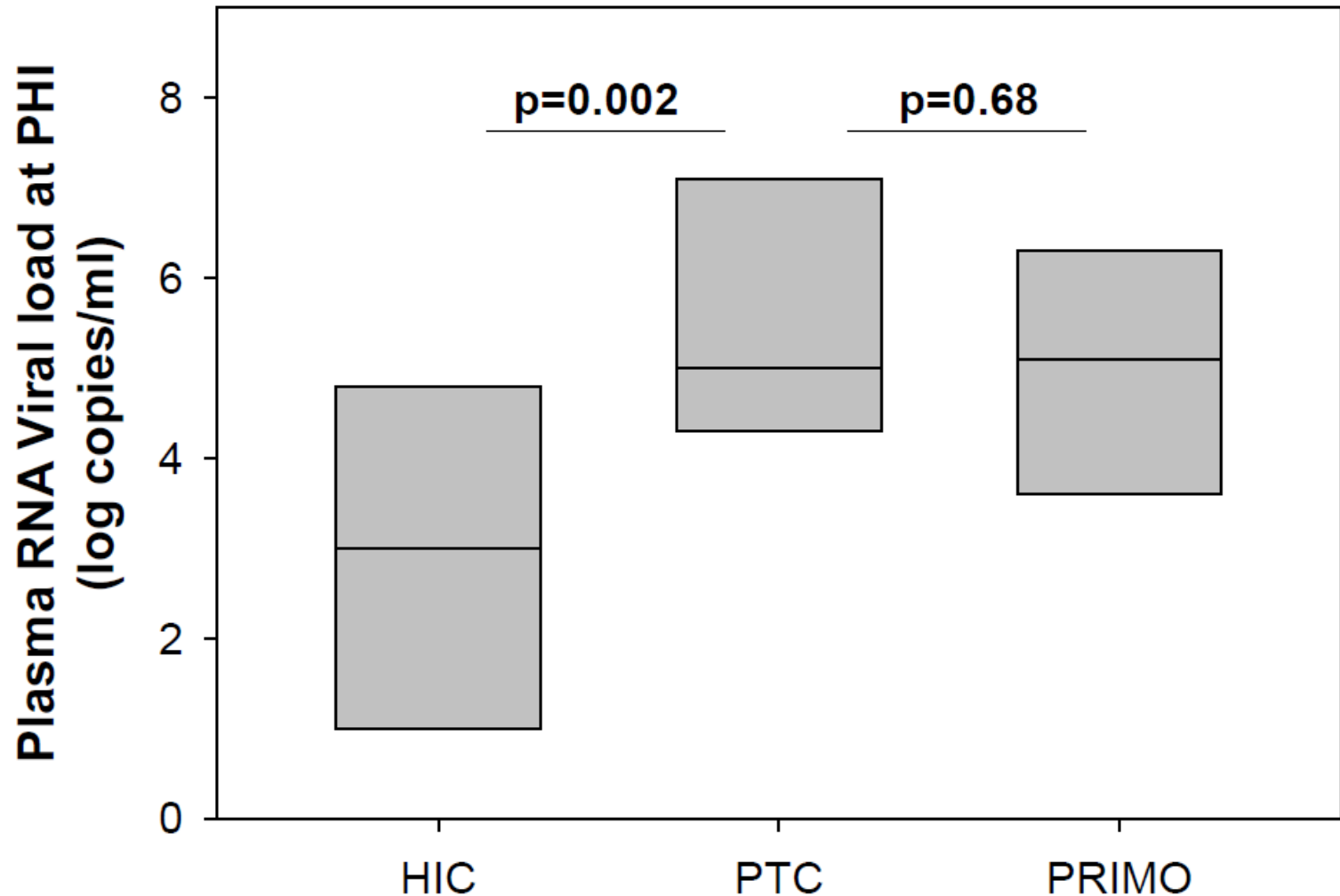
CD4+ T cell counts during primary infection for patients enrolled in the ANRS PRIMO cohort who exhibited spontaneous control of infection (n=8) (HIC), PTC in our study (n=12) and patients in the ANRS PRIMO cohort who did not control infection (n=1245). The median and the 10th and 90th percentiles are shown for each group.

A la primo-infection la charge virale des VISCONTI sont > aux HIC



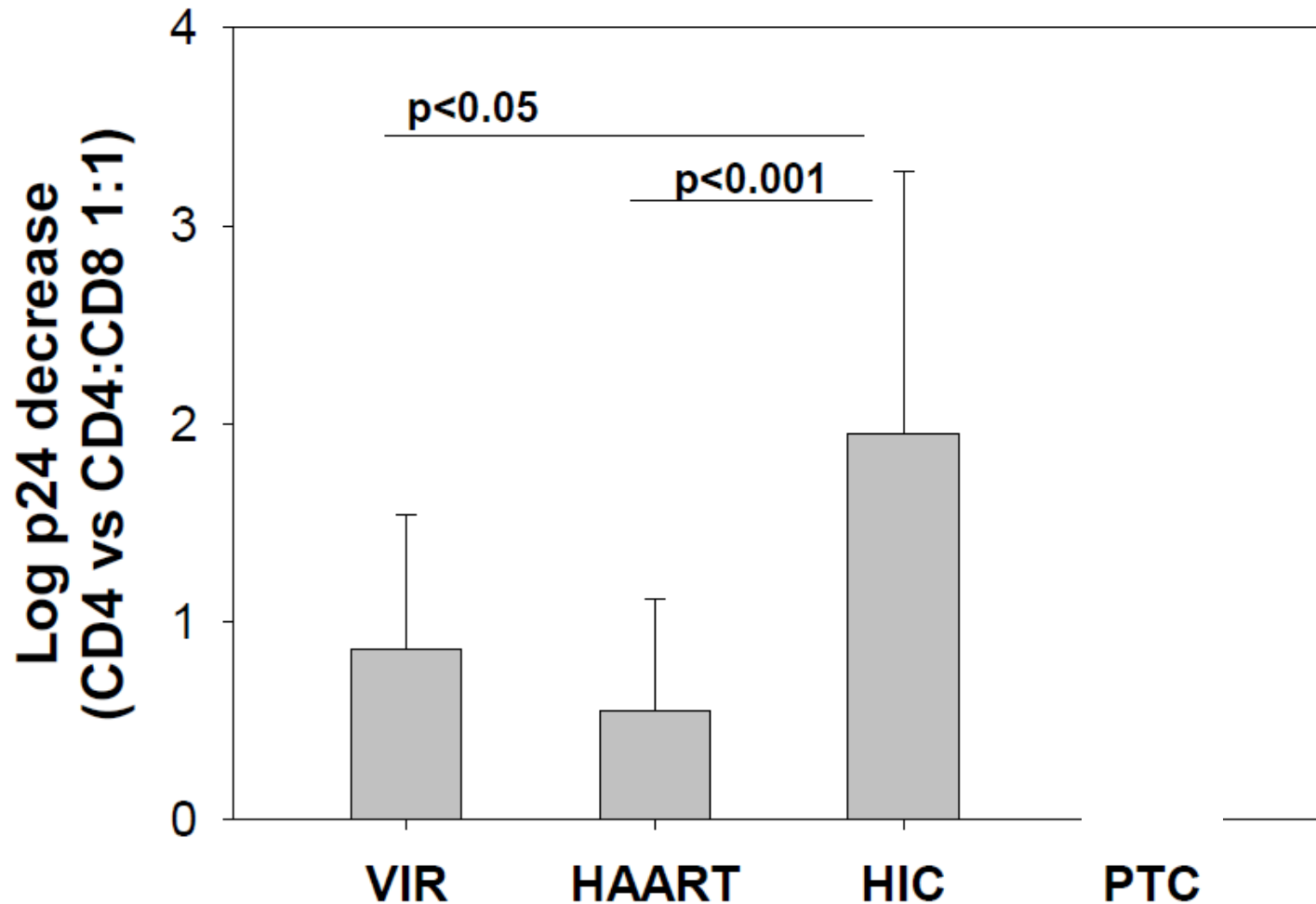
PVL during primary infection for patients enrolled in the ANRS PRIMO cohort who exhibited spontaneous control of infection (n=8) (HIC), PTC in our study (n=12) and patients in the ANRS PRIMO cohort who did not control infection (n=1245). The median and the 10th and 90th percentiles are shown for each group.

A la primo-infection la charge virale des VISCONTI sont = PRIMO

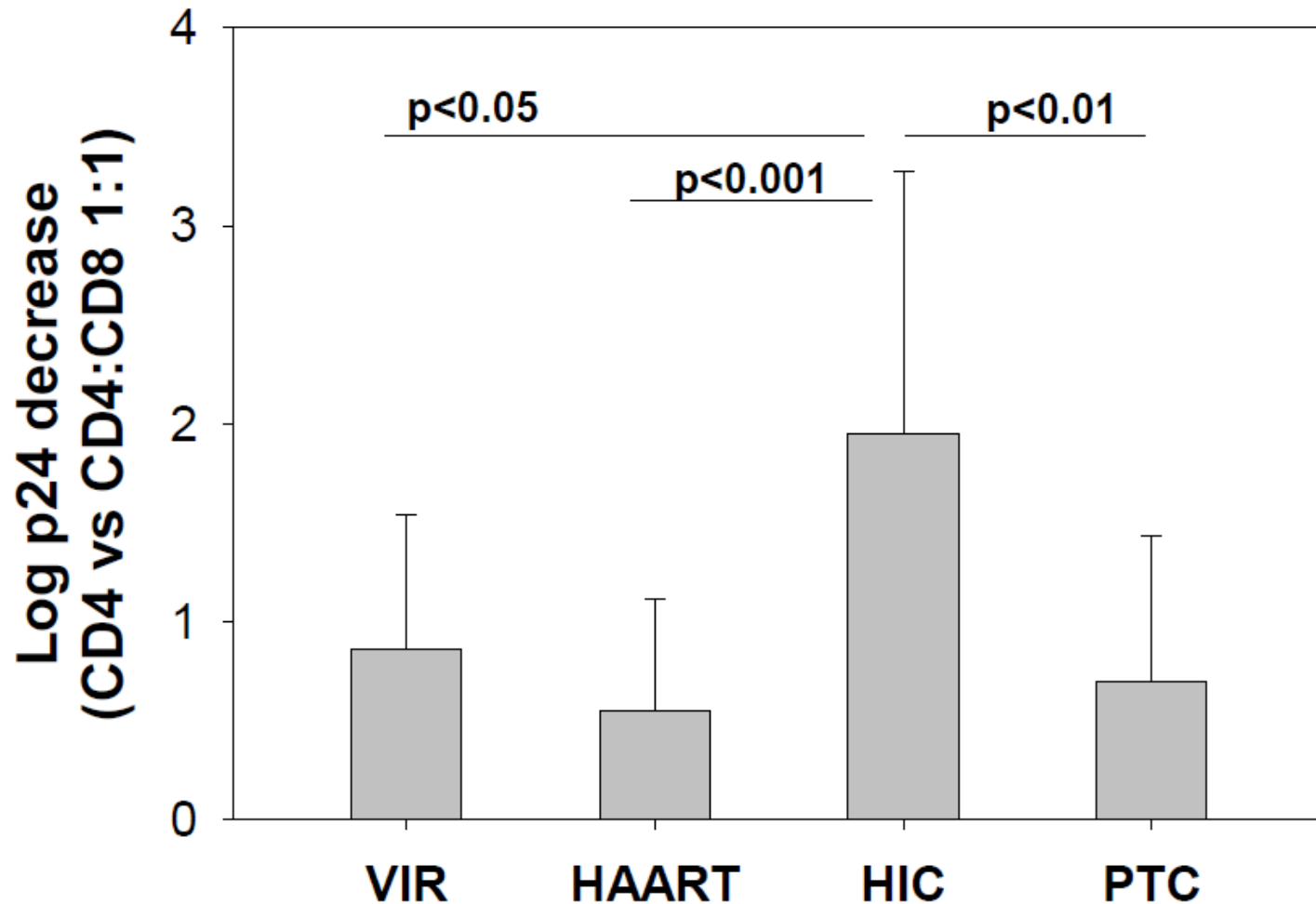


PVL during primary infection for patients enrolled in the ANRS PRIMO cohort who exhibited spontaneous control of infection (n=8) (HIC), PTC in our study (n=12) and patients in the ANRS PRIMO cohort who did not control infection (n=1245). The median and the 10th and 90th percentiles are shown for each group.

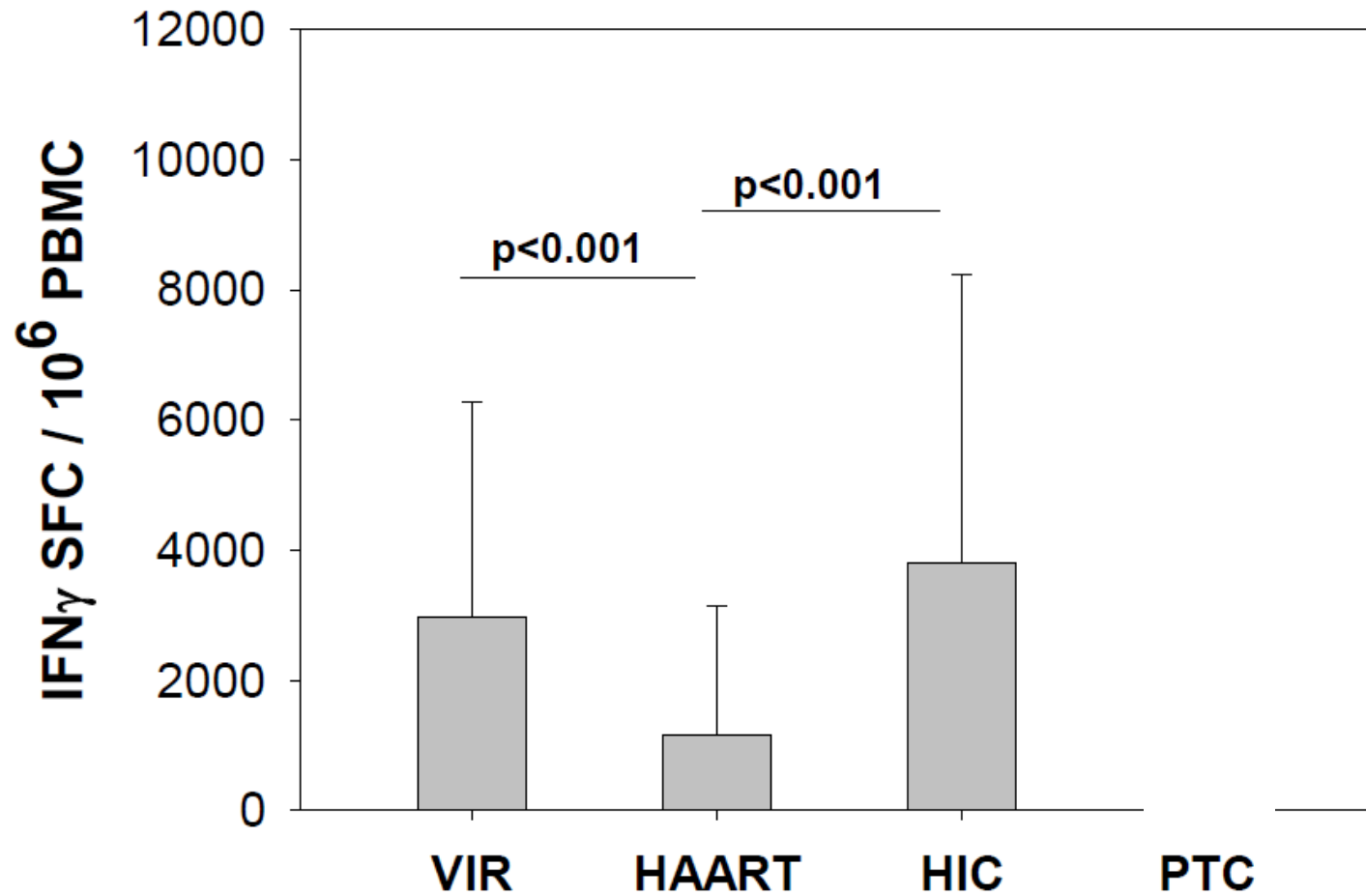
**Controllers after early-treatment interruption
have weak HIV-specific CD8⁺ T cell responses**



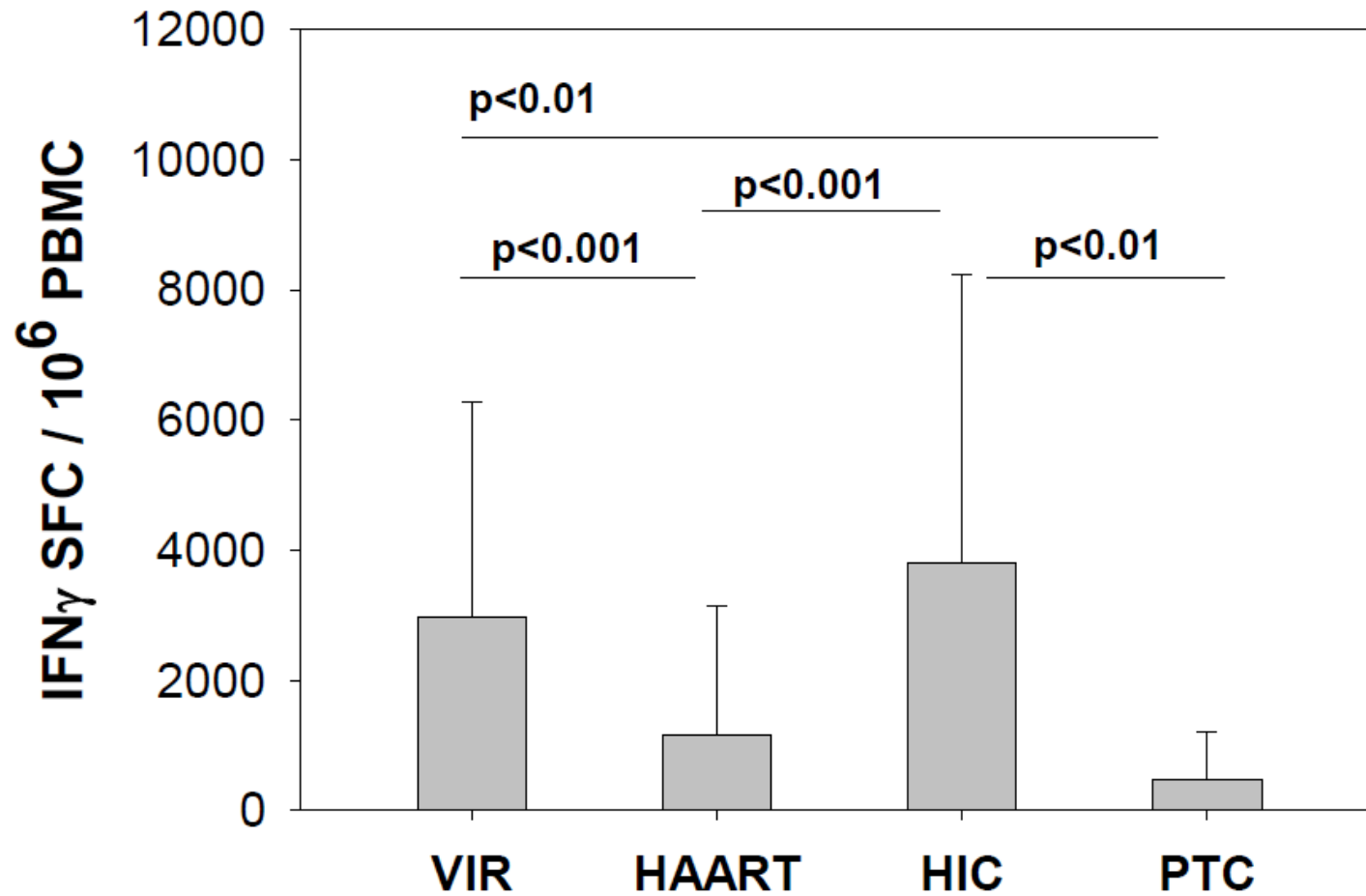
**Controllers after early-treatment interruption
have weak HIV-specific CD8+ T cell responses**



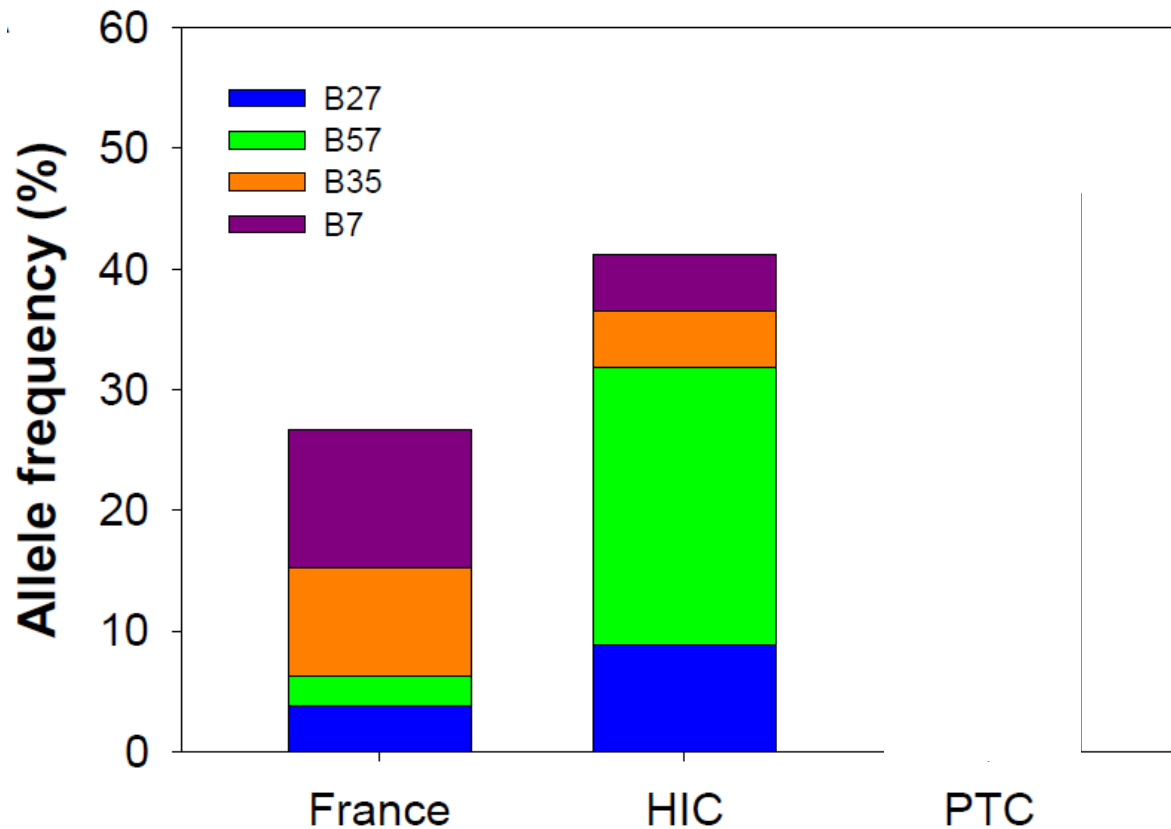
**Controllers after early-treatment interruption
have weak HIV-specific CD8⁺ T cell responses**



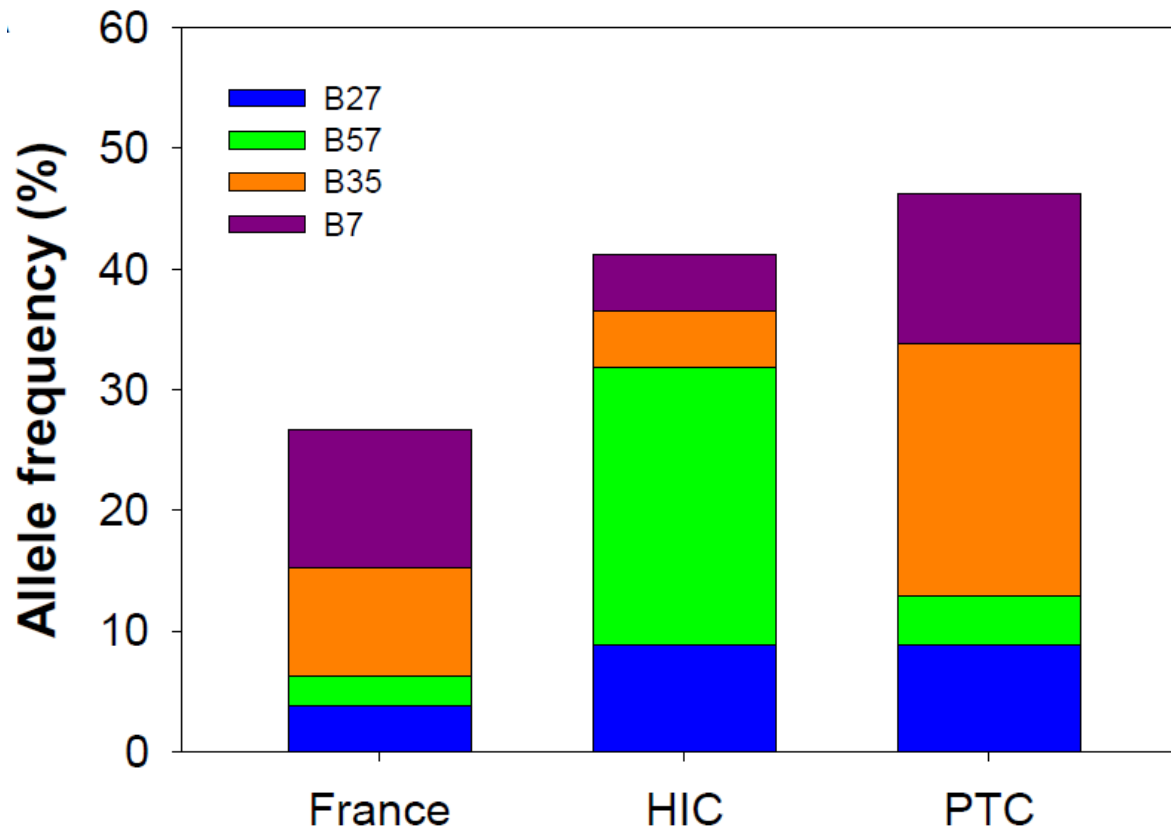
**Controllers after early-treatment interruption
have weak HIV-specific CD8+ T cell responses**



**Controllers after early-treatment interruption
do not exhibit the genetic pattern of HIC**



**Controllers after early-treatment interruption
do not exhibit the genetic pattern of HIC**



VISCONTI patients have a extremely weak viral reservoir

Last available HIV-1 RNA plasma and cell-associated DNA viral loads

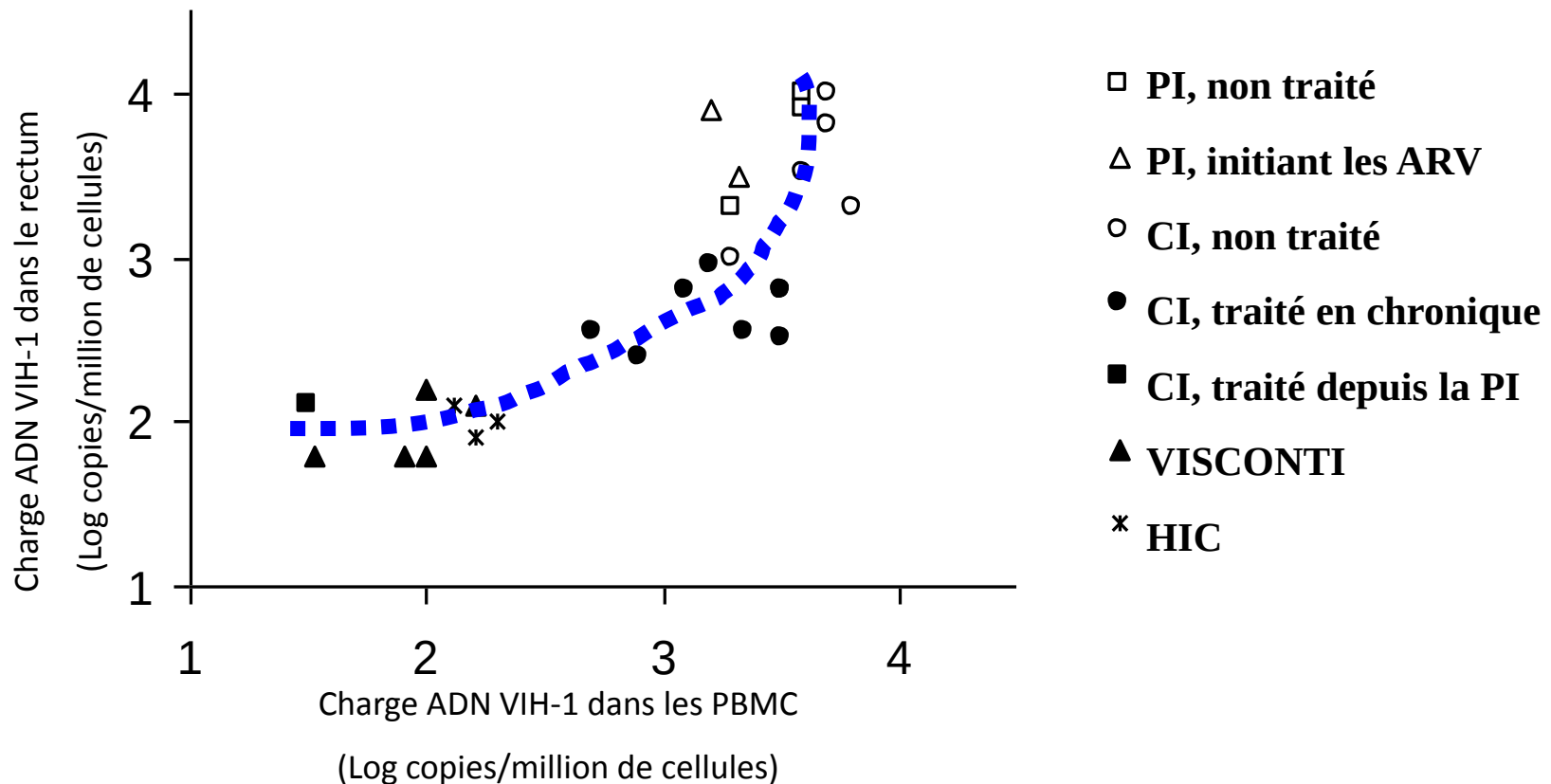
CODE	HIV-1 RNA (copies/ml)	HIV-1 DNA (copies/10 ⁶ PBMC)	CODE	HIV-1 RNA (copies/ml)	HIV-1 DNA (copies/10 ⁶ PBMC)
VisORA01	<20	230	CXK	<20	34
VisORA02	<20	6	MWP	1	120
VisORA03	91	222	JOGA	<5	<5
KPV	<20	16	OCP	55	206
VisORA08	<40	150	VisLYA01	1	36
GXR	<40	122	VisLYA02	100	44

Low levels of HIV-1 DNA in PBMC in VISCONTI patients

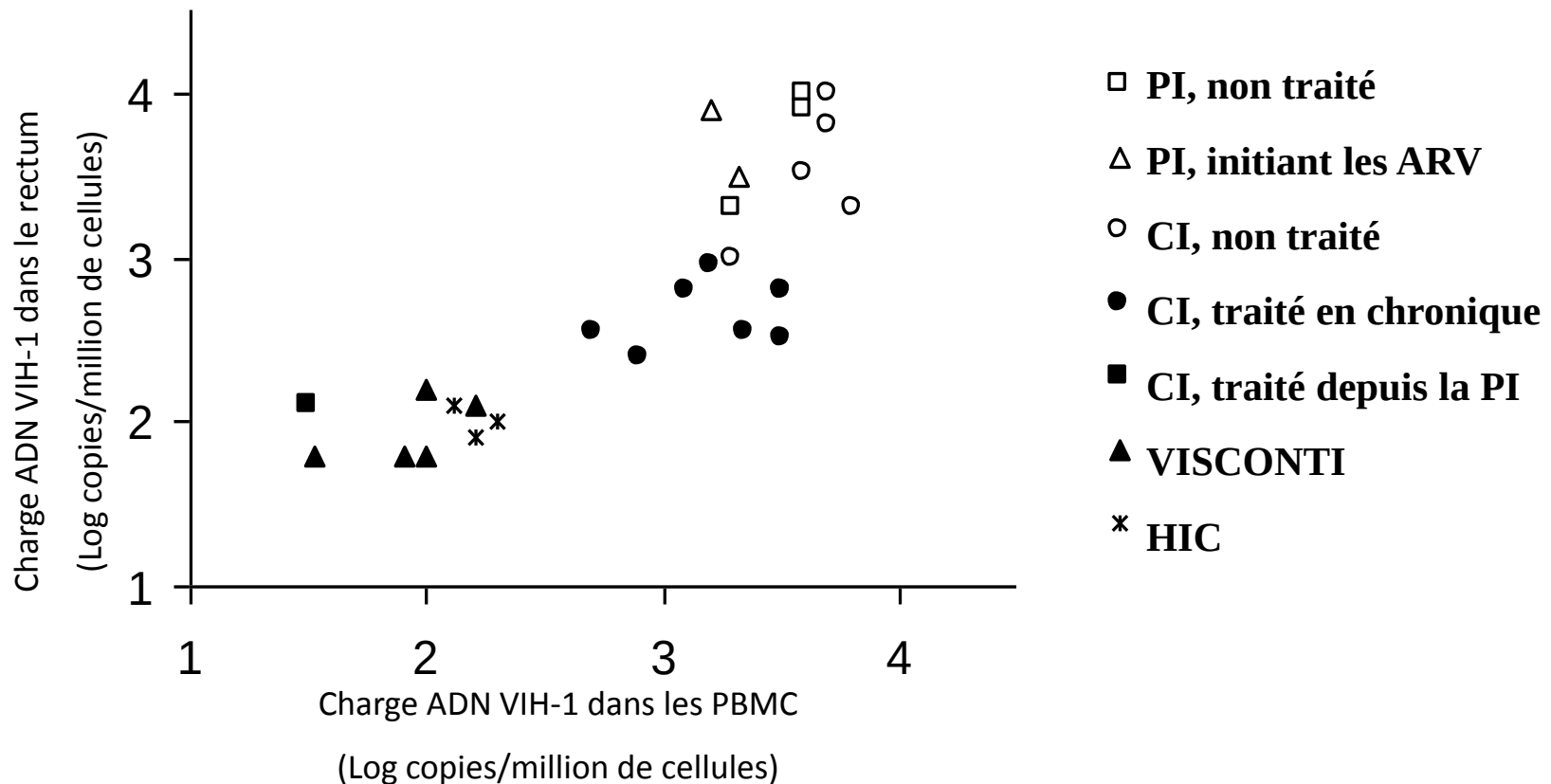
Après plus de 6 ans d'interruption :

- Médiane ARN = <20 copies/mL
- Médiane ADN = 83 copies/M PBMC (1.9 log/M PBMC)

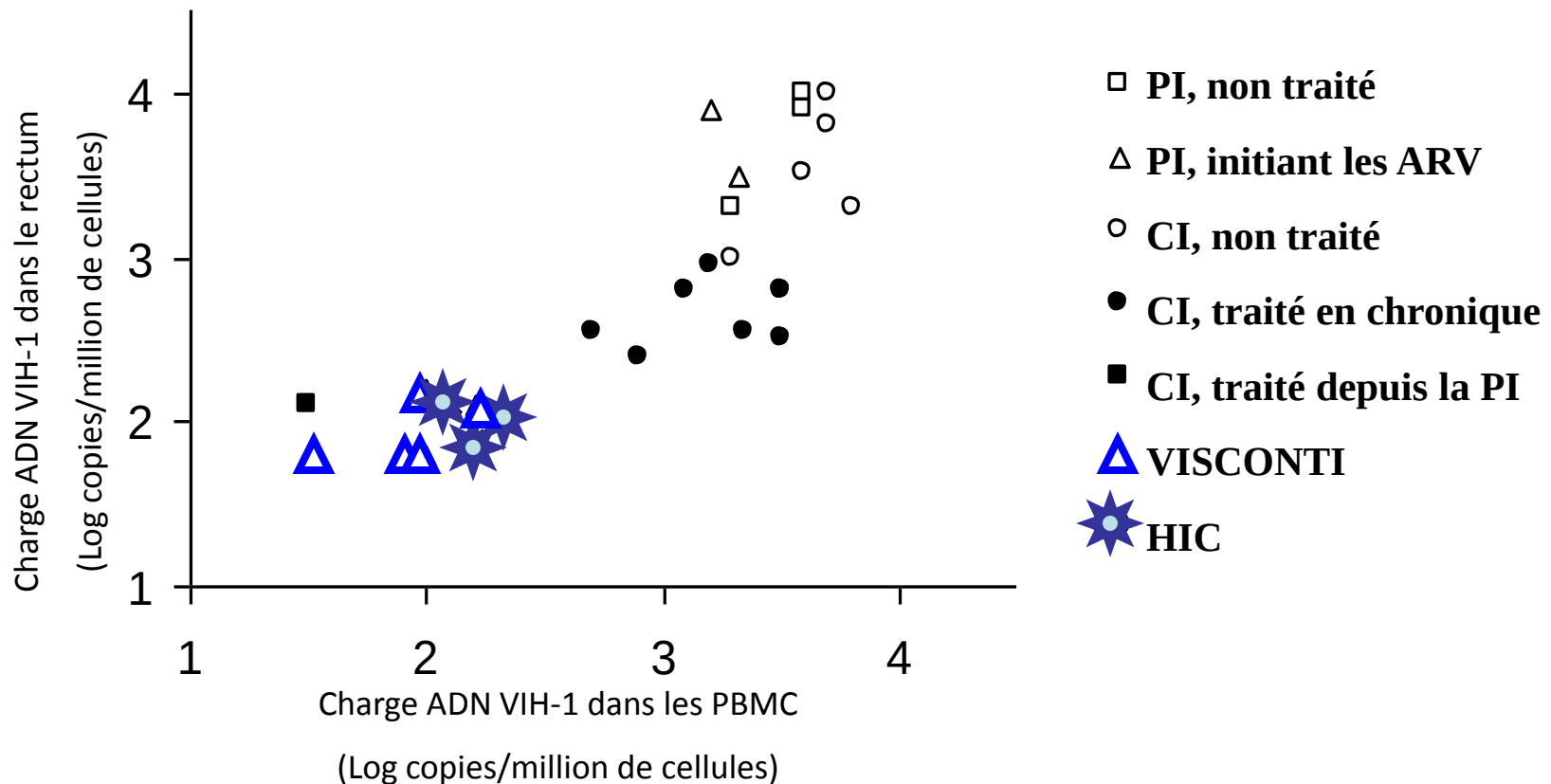
Corrélation du réservoir viral sang / muqueuse rectale



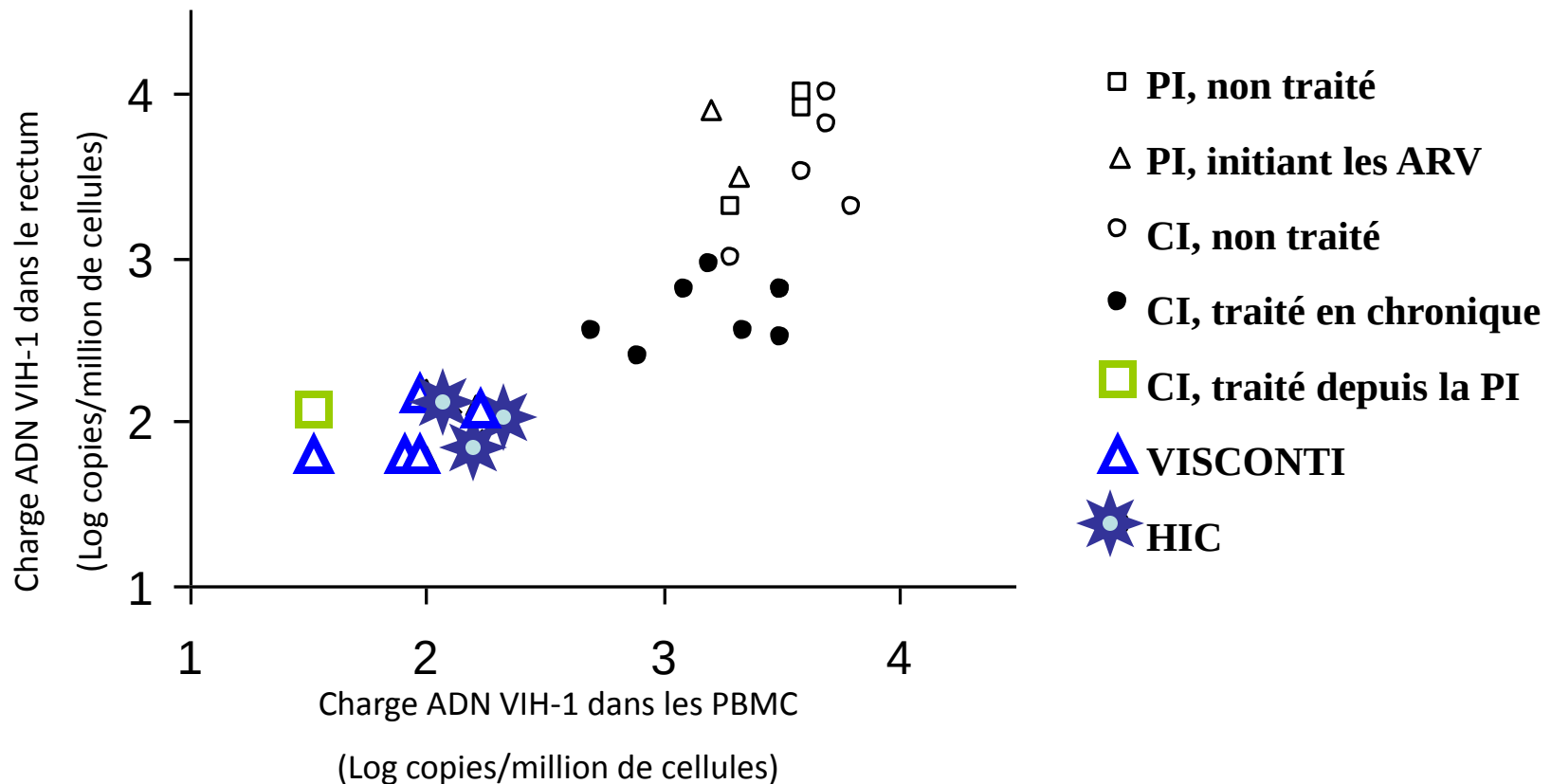
Corrélation du réservoir viral sang / muqueuse rectale



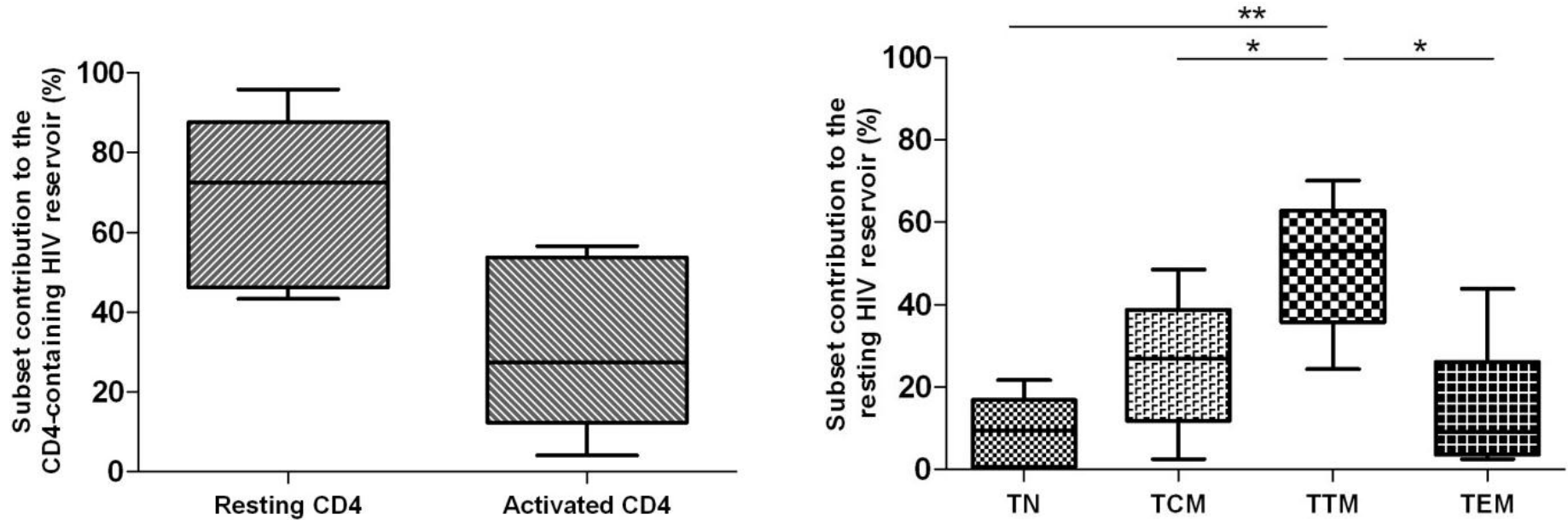
Corrélation du réservoir viral sang / muqueuse rectale



Corrélation du réservoir viral sang / muqueuse rectale

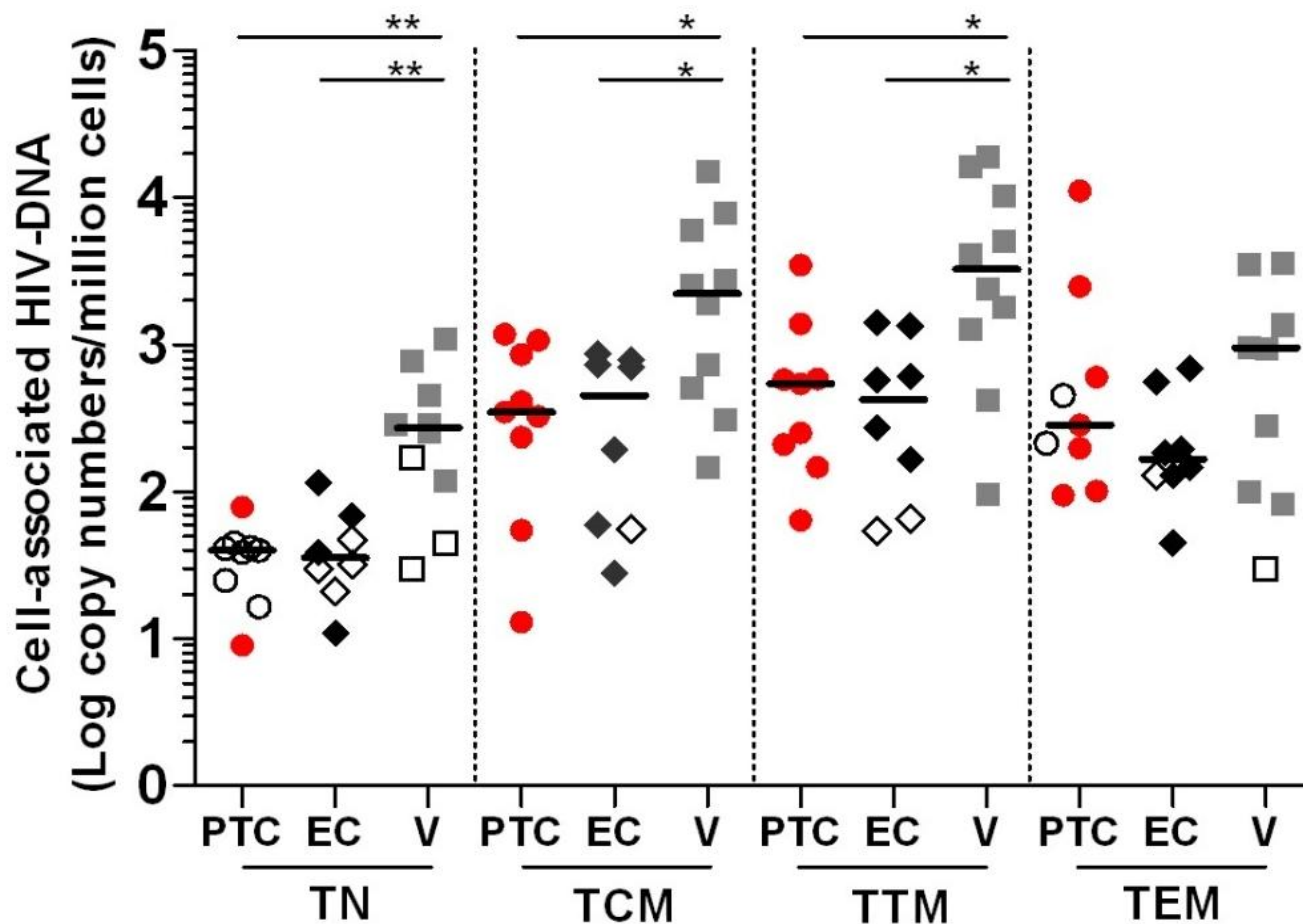


Les PTC ont un faible réservoir viral principalement localisé dans les fractions TTM et TCM des CD4 au repos



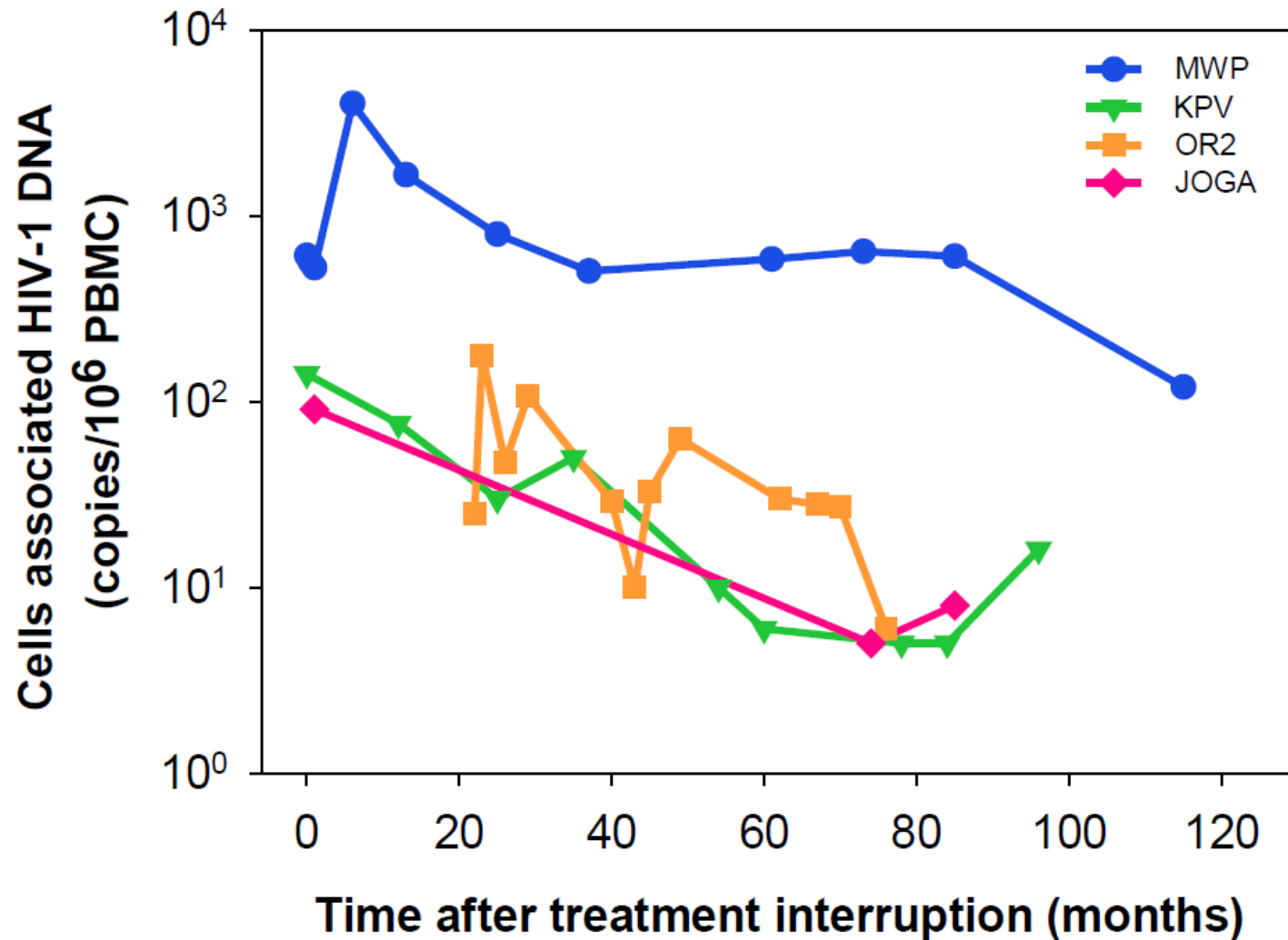
Resting CD4⁺ T cell subsets contribution to the resting HIV reservoir was calculated with each subset's infection level and frequency. Results are expressed as the percentage of the resting CD4 HIV reservoir.

Chez les PTC le niveau d'infection des cellules et la répartition du réservoir est semblable à celle des HIC

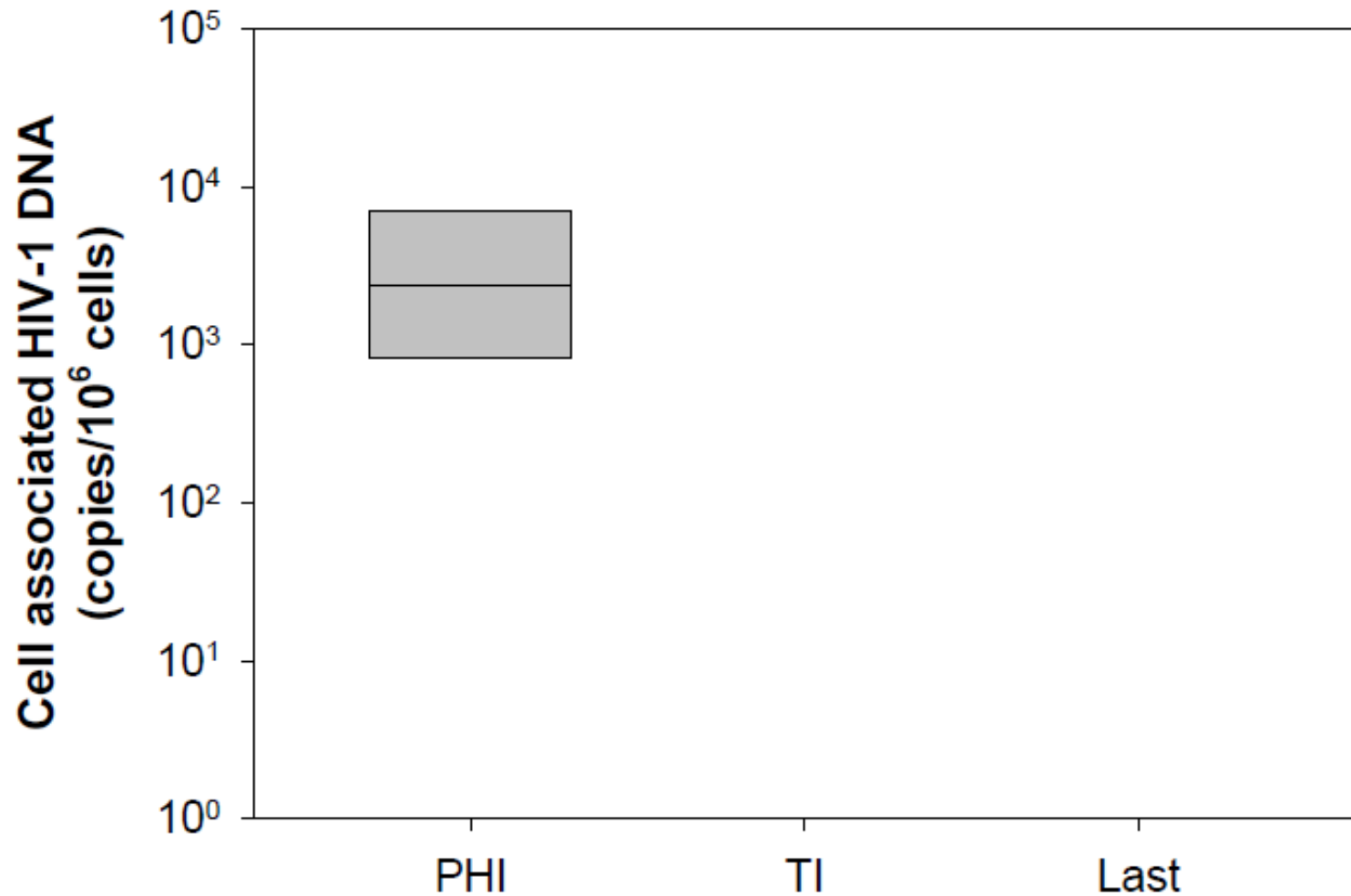


Indéfectable : 7/9 4/8 3/10 1/8 2/8 2/9 1/8 1/9

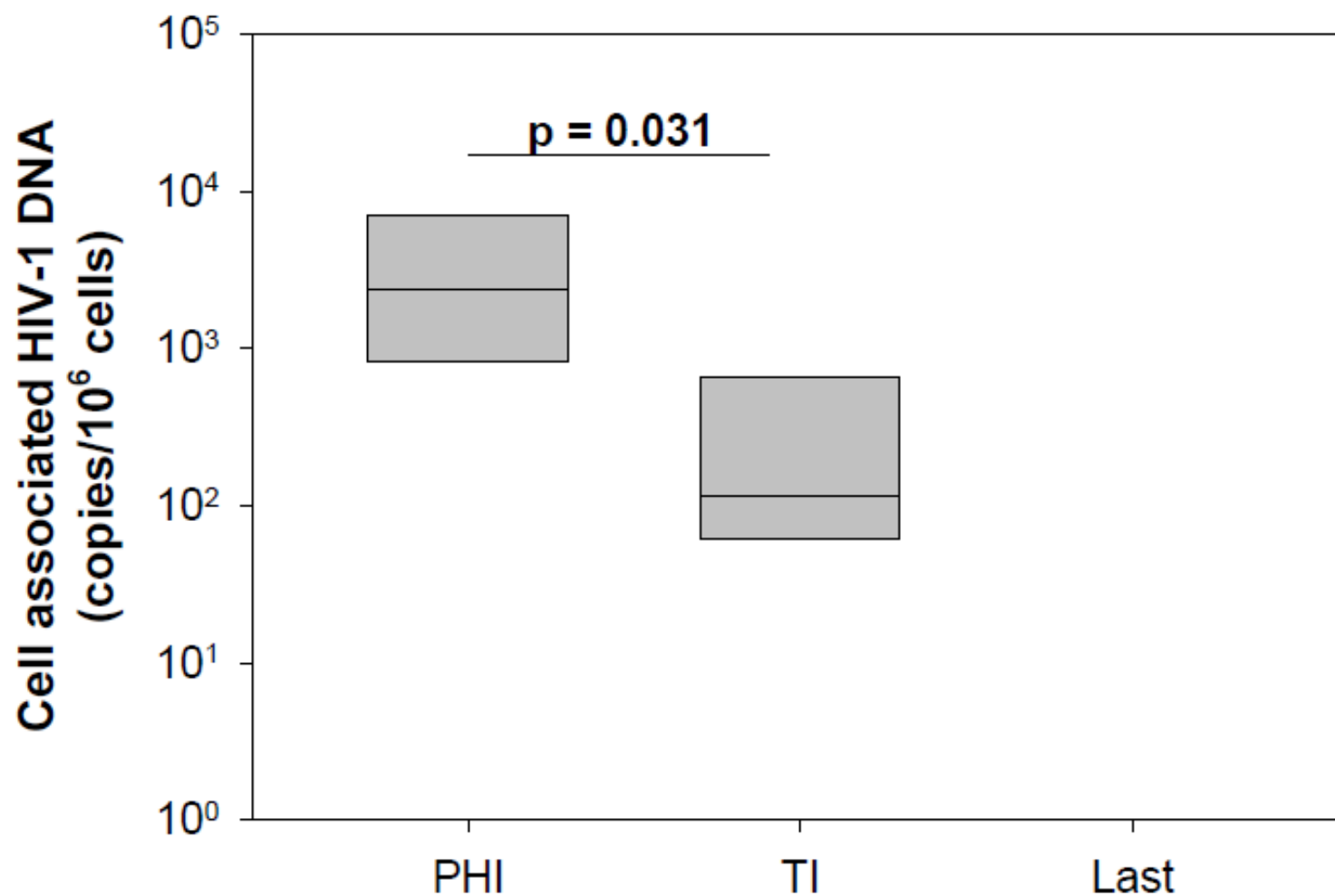
A weak (and decreasing ?) reservoir



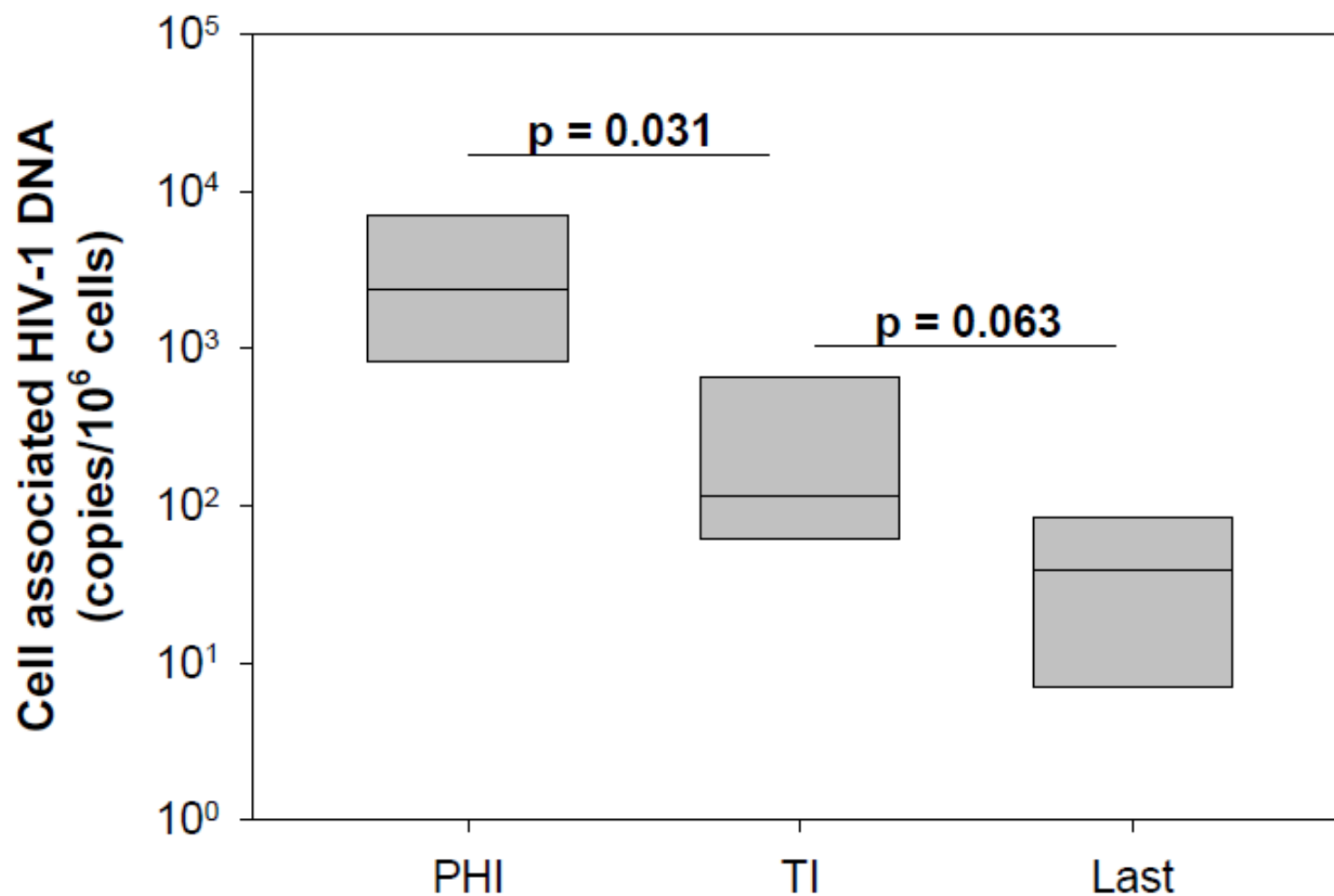
A weak (and decreasing ?) reservoir



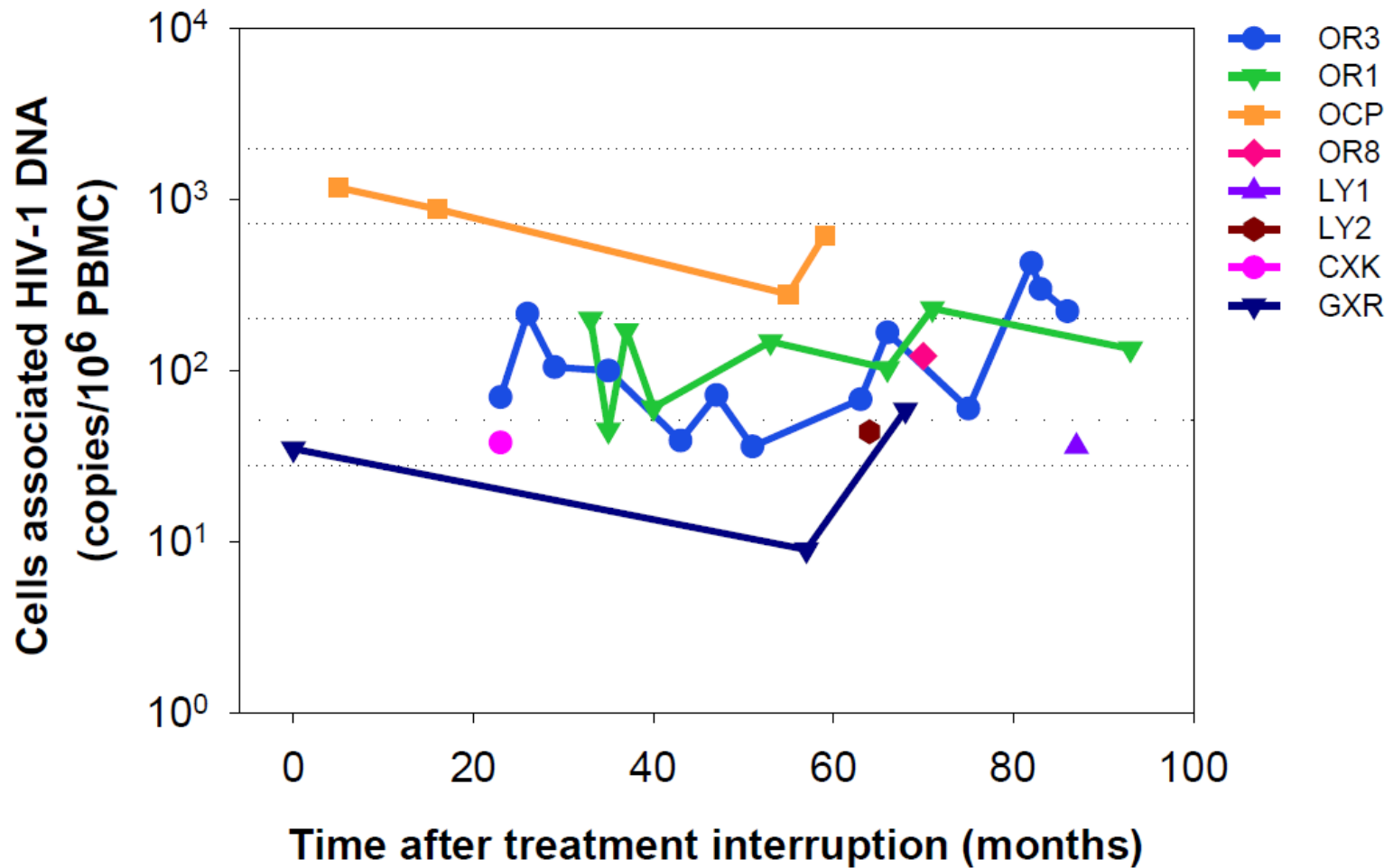
A weak and decreasing reservoir



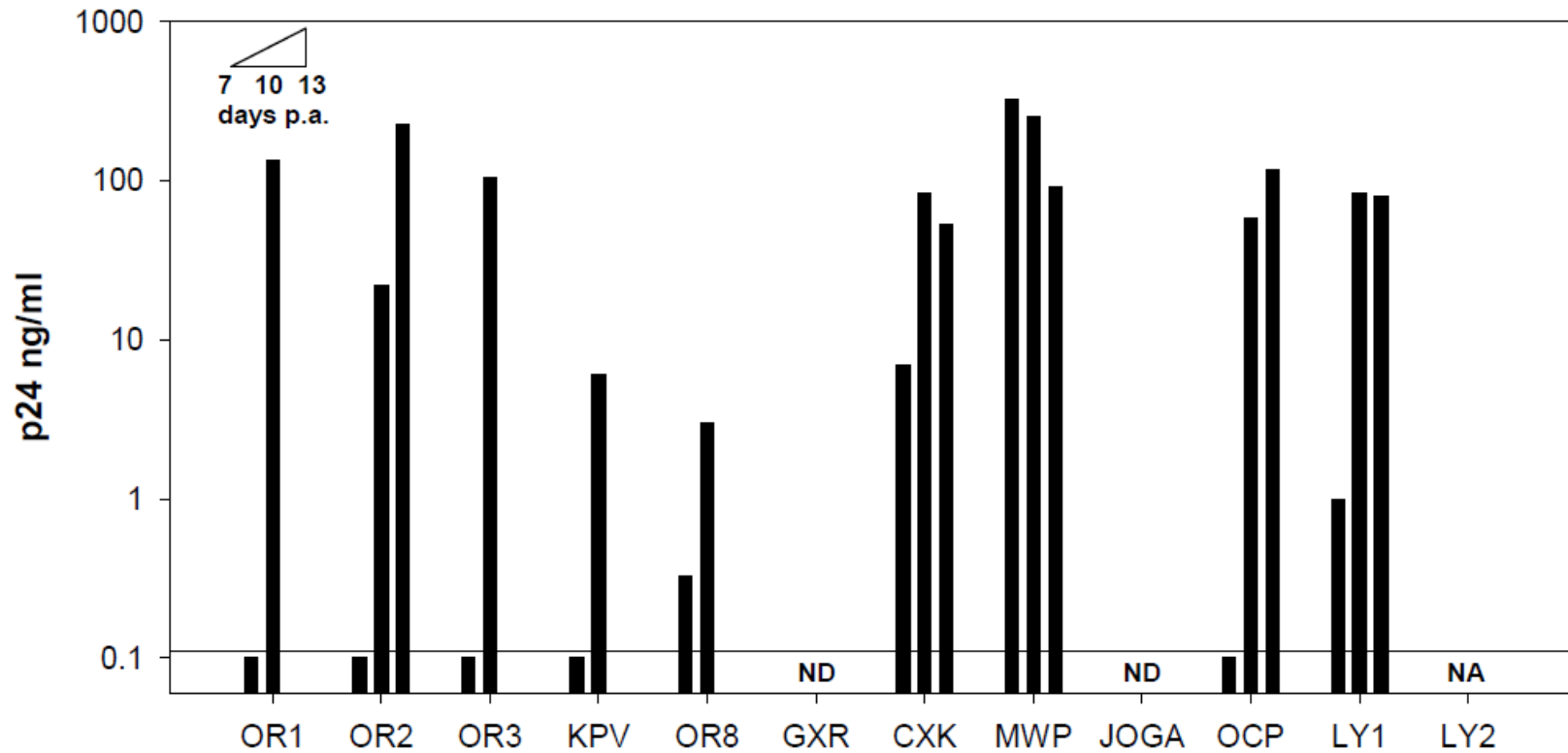
A weak and decreasing reservoir



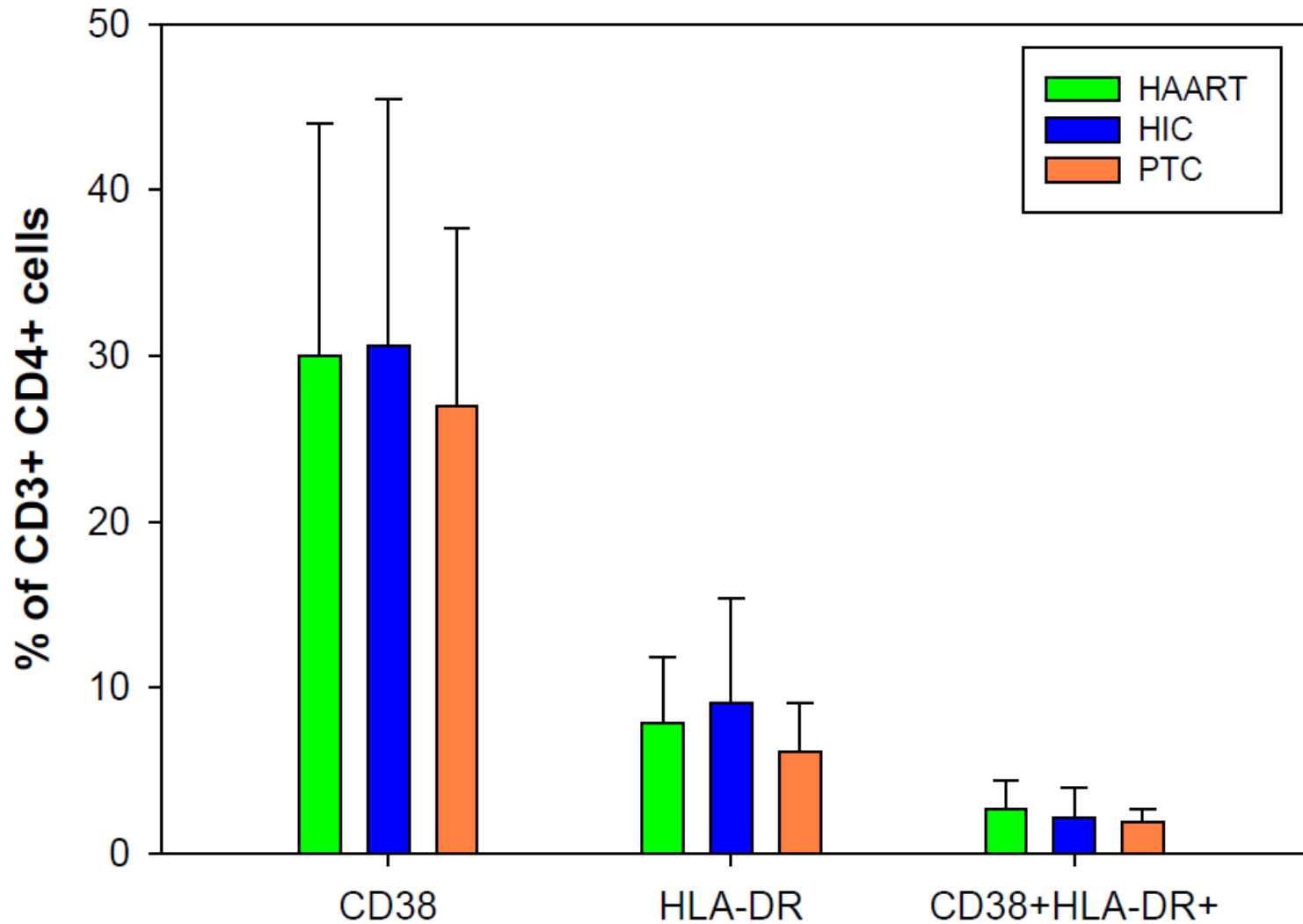
Les autres stagnent...



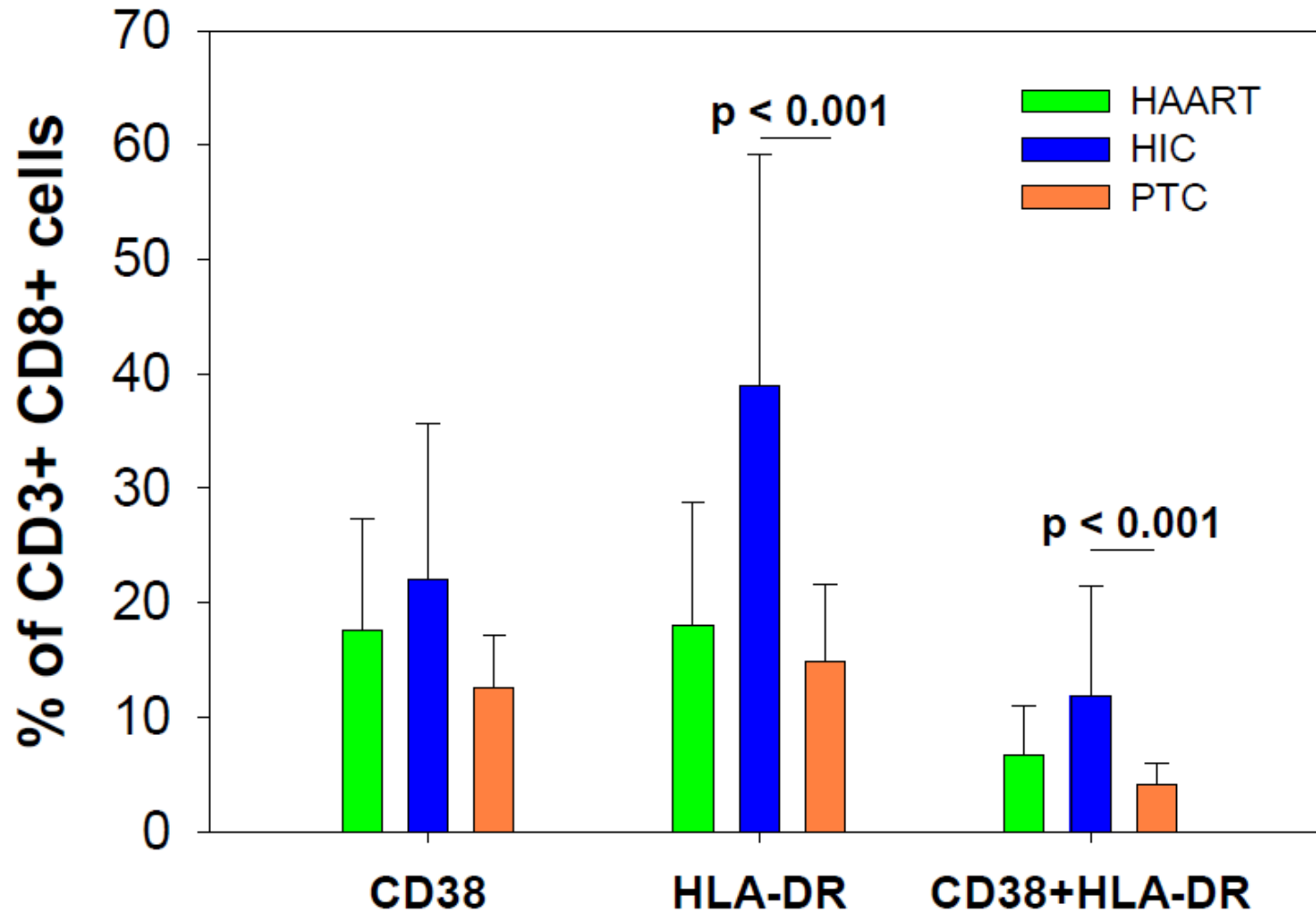
Les PTC n'ont pas un virus défectif !!



Faible activation des CD4



Faible activation des CD8



Conclusions (1)

- Certains patients traités dès la PHI (et longtemps) contrôlent la réplication virale durablement après interruption du traitement, sans “coût” immunologique
- La fréquence du phénomène, l’histoire de l’infection, les données génétiques et immuno-virologiques distinguent ces patients des HIC, dont ils partagent toutefois le faible réservoir viral
- Ce faible réservoir viral semble induit par le traitement précoce et prolongé
- Le mécanisme exact du contrôle reste inconnu...

Le traitement prolongé dès la PHI
induit une réduction du réservoir viral
« comme les HIC »
et une restauration immunitaire
optimale

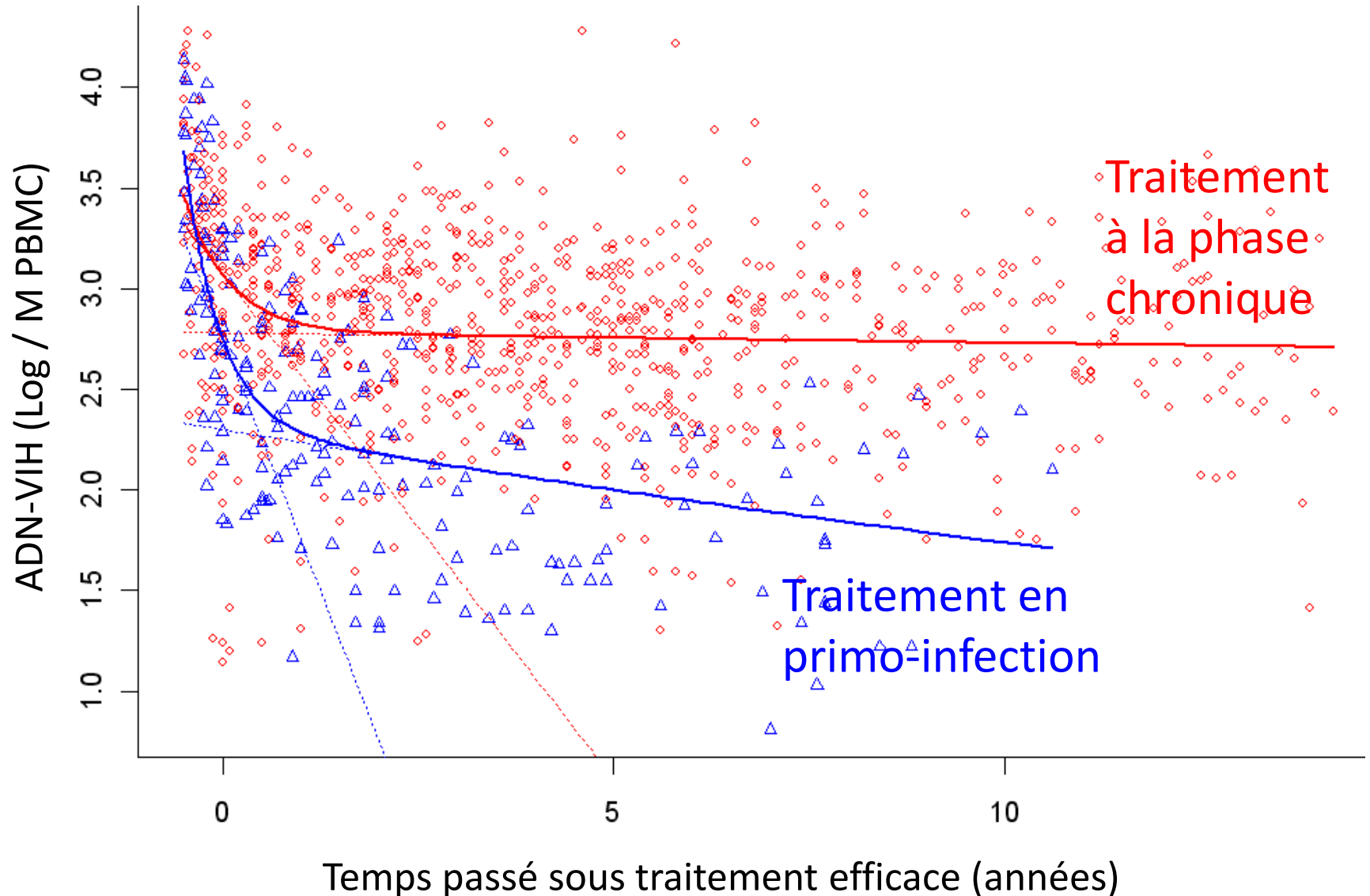
(≠ en phase chronique)

Méthodologie

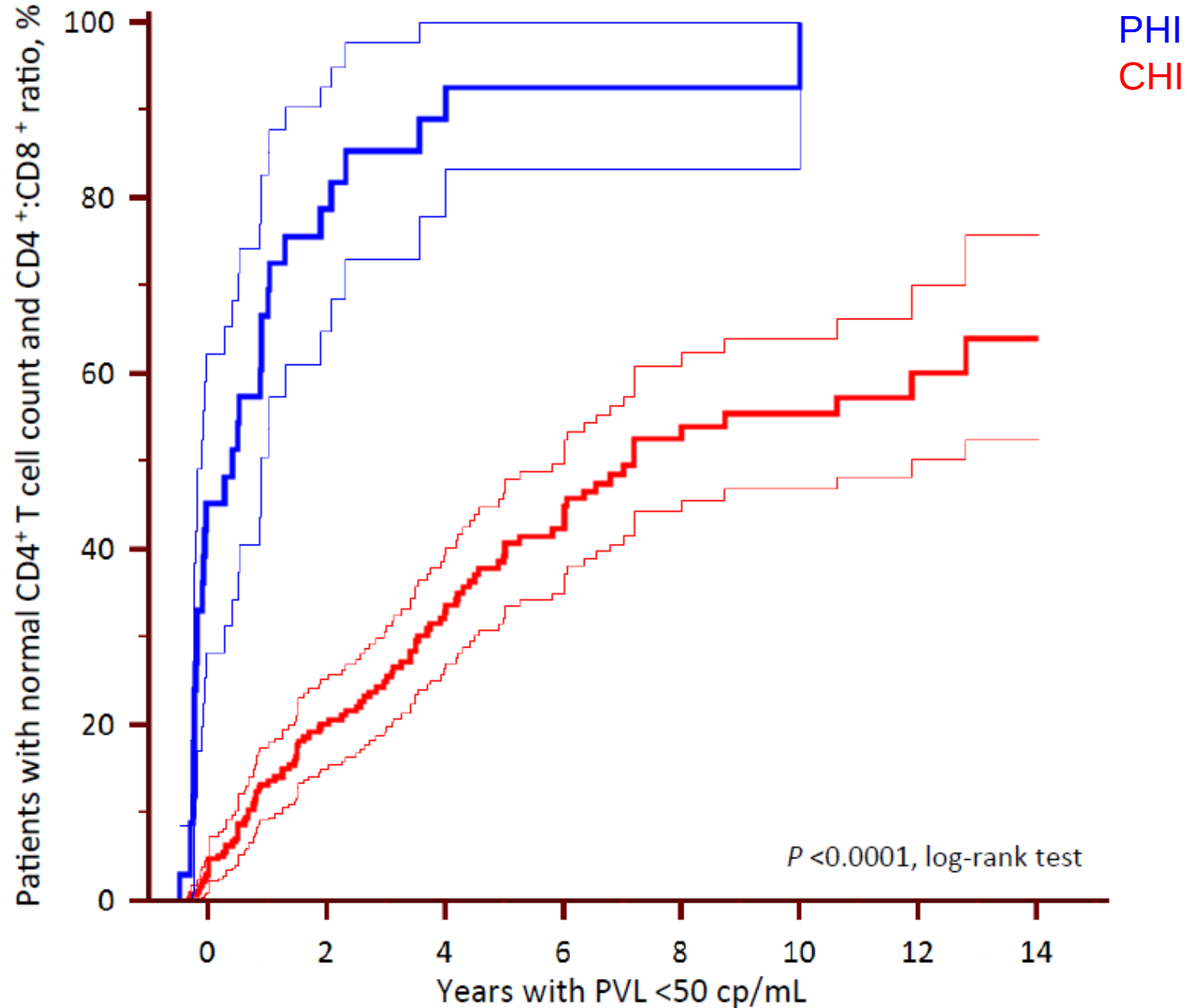


- 305 patients dont la charge virale (ARN) est devenue indétectable sous HAART
- 34 primo-infections vs. 271 chroniques
- Suivis entre 2005 et 2011
(tant que l'indétectabilité est maintenue)
- Mesure régulière :
 - de l'ADN-VIH (Log / M de PBMC)
 - des CD4 (VA, %), ratio CD4/CD8
 - Sous groupe : mesure de l'activation CD4 et CD8

Modélisation de la décroissance de l'ADN-VIH



Objectif : normalisation CD4 VA et %, ratio CD4/CD8



Facteurs prédictifs d'atteindre un réservoir faible et
une restauration des CD4 VA, % et ratio
(analyse multivariée) :

	OR	95% CI
Traitement débuté en PHI	22.9	4.5 – 117
ADN initial < 3 Log	8.7	1.6 – 47

Conclusions (2)

- ✓ Débuter un traitement en PHI est un moment privilégié (unique ?):
 - pour induire une diminution profonde du réservoir
 - et restaurer au mieux l'immunité
 - (« comme des HIC », M. Buzon, CROI 2012)

- ✓ Ce profil de patients pourrait ouvrir la voie au contrôle viro-immunologique prolongé, après interruption du traitement ARV => quelle fréquence ? (requête FHDH)

Remerciements

CHR Orléans La Source

Service Maladies Infectieuses

Thierry Prazuck,

M. Niang, C. Mille

Nos IDE / ARC

Laboratoire d'Immunologie

Eric Legac

Université d'Orléans

MAPMO

Sophie Jacquot

Institut Pasteur

Unité de Régulation des Infections

Rétrovirales

Asier Saez-Cirion

Gianfranco Pancino

Françoise Barré-Sinoussi

Pierre Versmisse

Cohorte PRIMO

CHU Necker Enfants Malades

Laboratoire de Virologie

Christine Rouzioux

Véronique Avettand-Fenoel

CHU Pitié-Salpêtrière

Laboratoire d'Immunologie

Brigitte Autran

Charline Bacchus

Centres ayant inclus des patients (PTC ou groupe contrôle) :

- CHU Hôtel Dieu Paris (Pr Viard)
- CHU Hôtel-Dieu Lyon (Dr Cotte, Dr Miallhes)
- CHU de Nice (Dr Durant)
- CHU Saint-Louis (Dr Lascoux-Combe)
- CHU Montpellier (Dr Merle de Boever)
- CHU La Milétrie (Dr Le Moal)
- CH de Toulon (Dr Lafeuillade)





etude.visconti@gmail.com

Double objectif chez les patients traités en phase chronique

ADN-VIH <2.3 Log

+

CD4 (VA, %) et ratio CD4/CD8 normaux

Facteurs prédictifs d'atteindre un réservoir faible et
une restauration des CD4 VA, % et ratio
(analyse multivariée) :

	OR	95% CI
Nadir >500	9.0	2.1 – 39

ADN-VIH dans différents groupes de patients (sans traitement ARV)

