

Réservoirs viraux et stratégies d'éradication

Pr. Constance Delaugerre

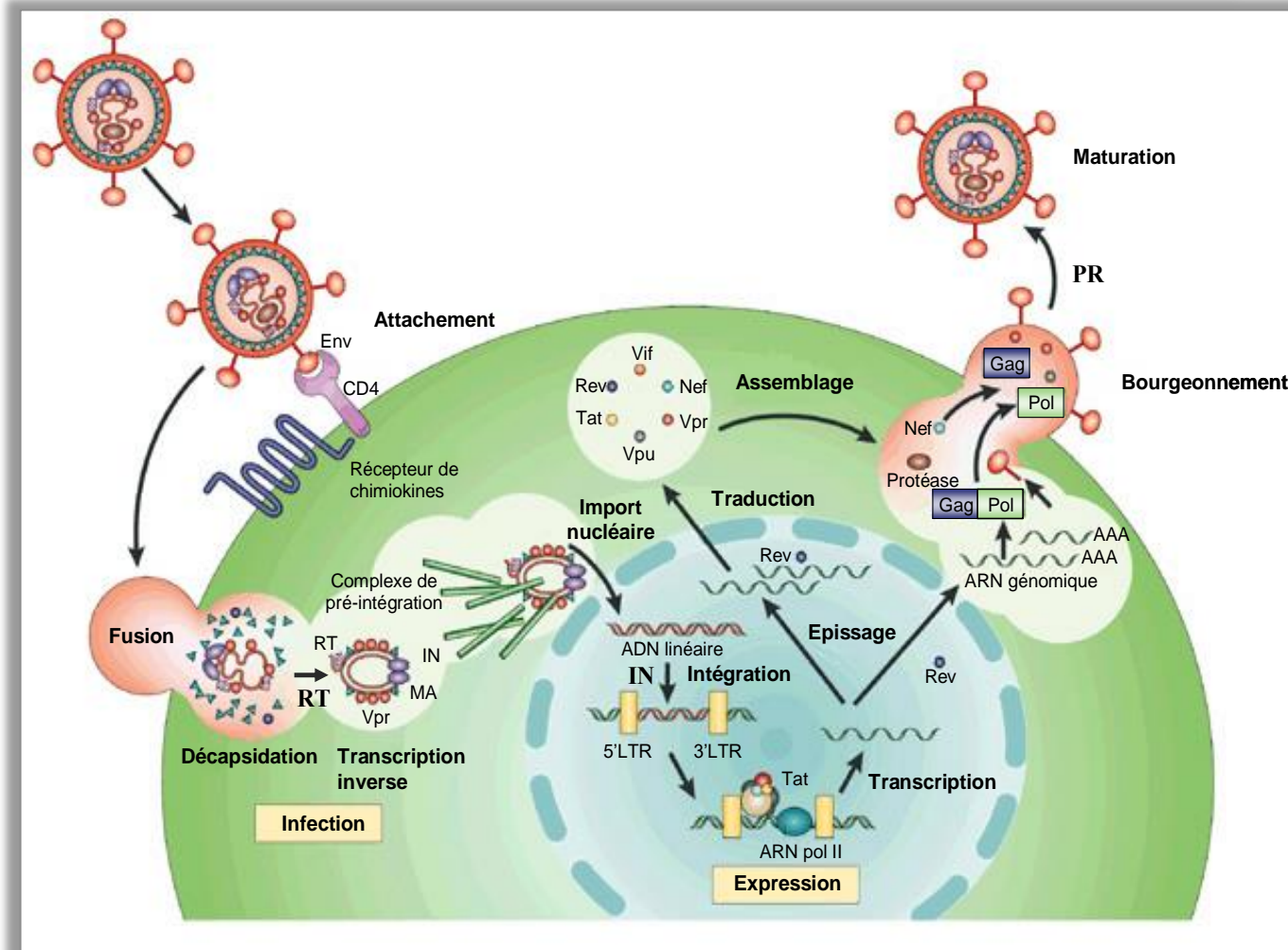
Virologie, Hôpital Saint Louis, Université Paris Diderot

constance.delaugerre@aphp.fr



La réplication virale conduit à la formation de cellules réservoirs

**PROVIRUS
= ADN VIH
INTEGRE**



**Virus latent dans
une cellule
quiescente**

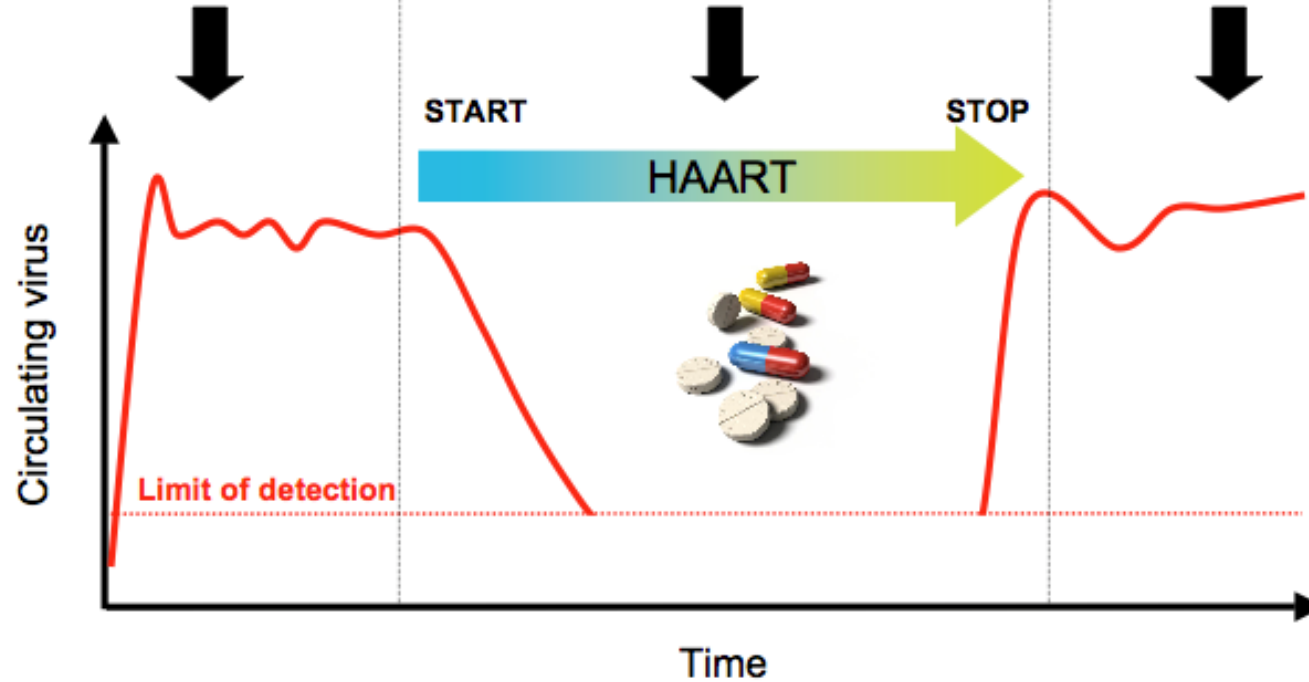
**Les formes virales
latentes sont
inaccessibles aux ARV**

Evidence clinique d'un réservoir pour le VIH

La primo-infection par le VIH est caractérisée par une haute virémie

Le traitement antirétroviral (HAART) permet de diminuer la charge virale, à des niveaux indétectables

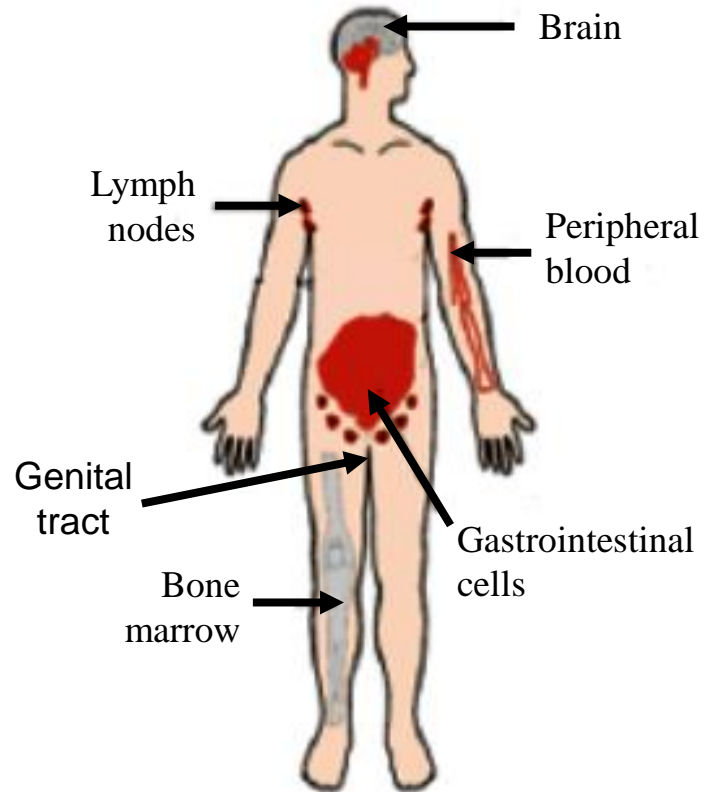
Cependant, le virus réapparaît quand la thérapie est arrêtée



Le VIH "se cache" dans un réservoir qui n'est pas ciblé par les thérapies actuelles

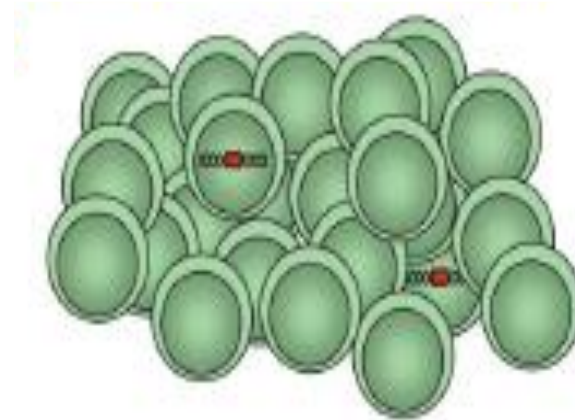
Réservoir viral

Réservoirs anatomiques

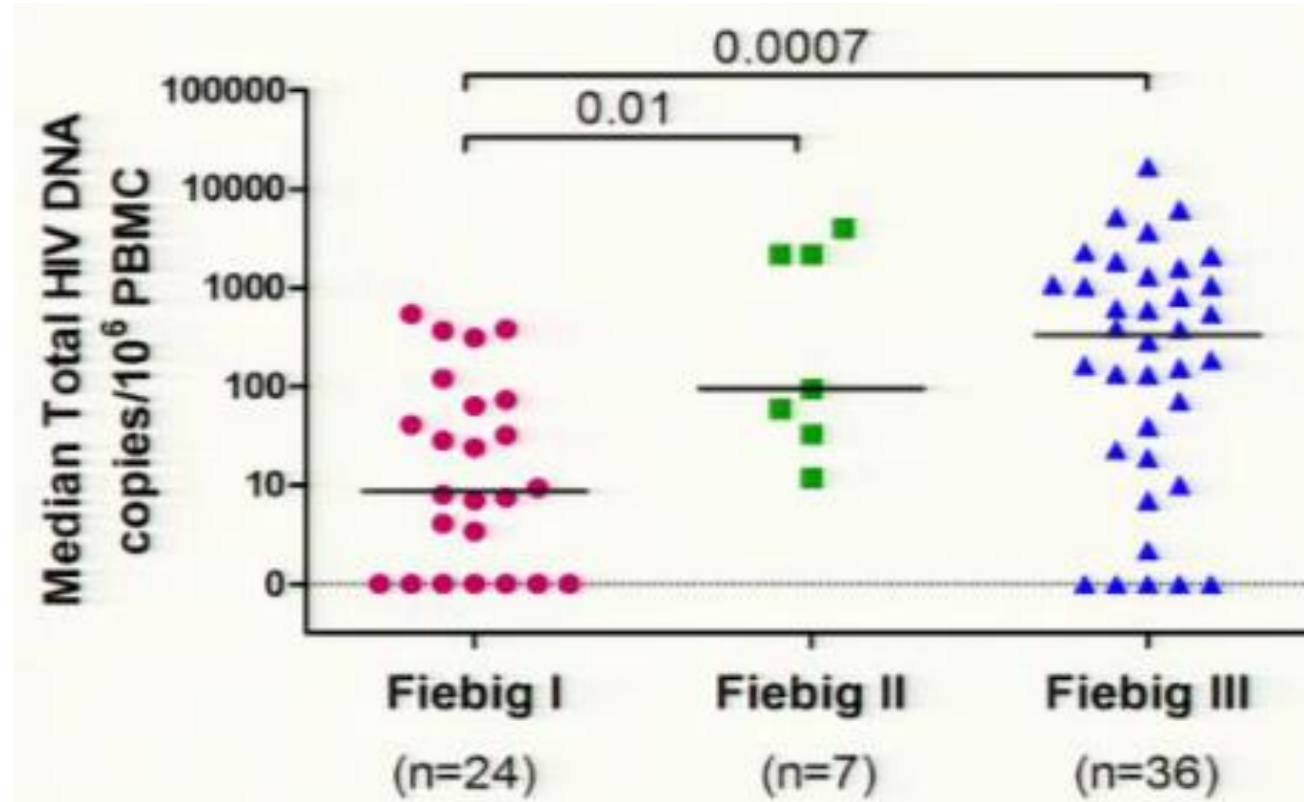


Réservoirs cellulaires

- ADN du VIH intégré dans le génome cellulaire
- Latence virale dans les cellules quiescentes



Le réservoir cellulaire s'établit dès la primo-infection



Les cellules réservoirs

- **Lymphocytes T CD4 mémoires quiescents**
- Lymphocytes T CD4 naïfs

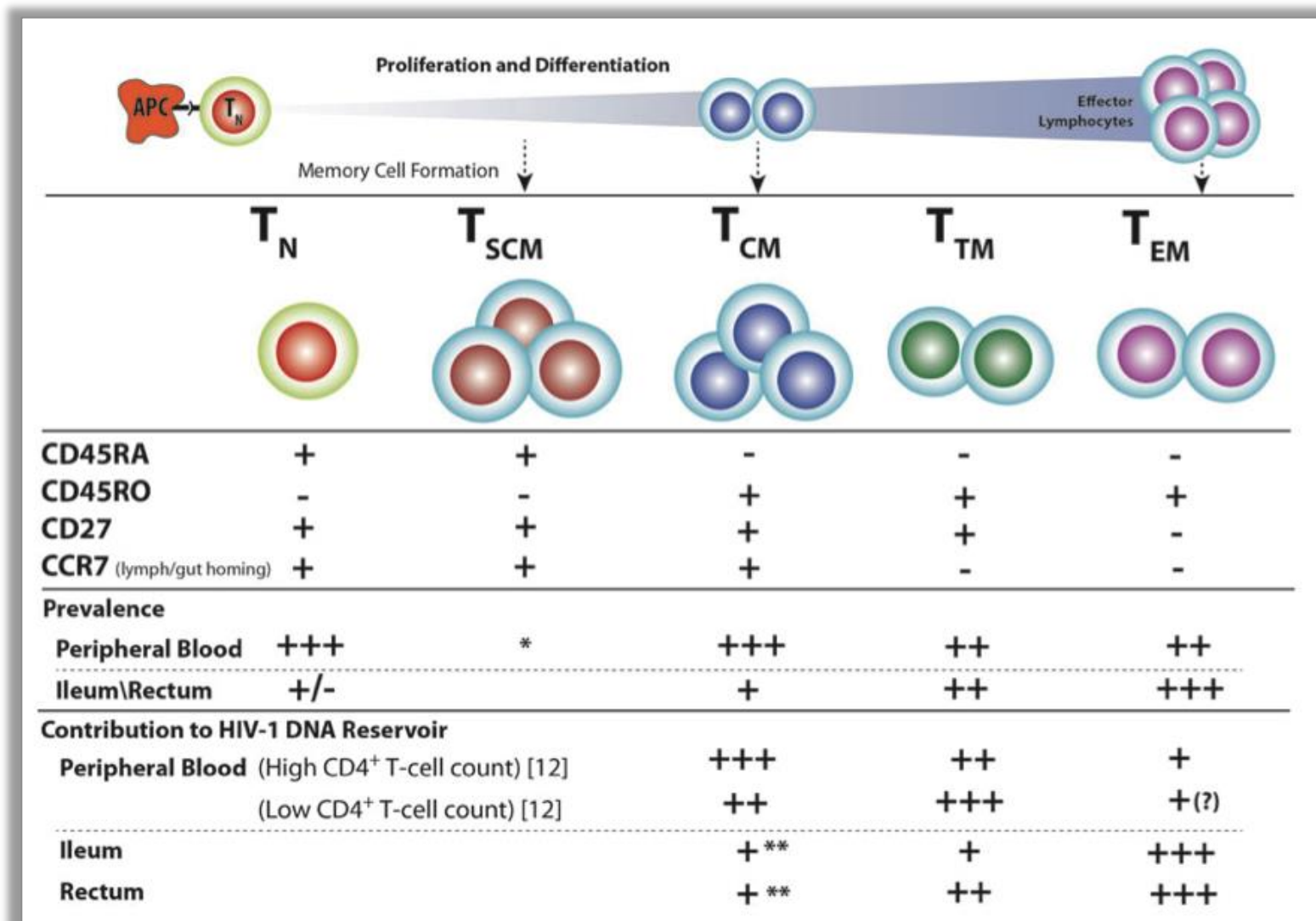
- **Monocytes**
- **Macrophages tissulaires**

- Cellules folliculaires dendritiques

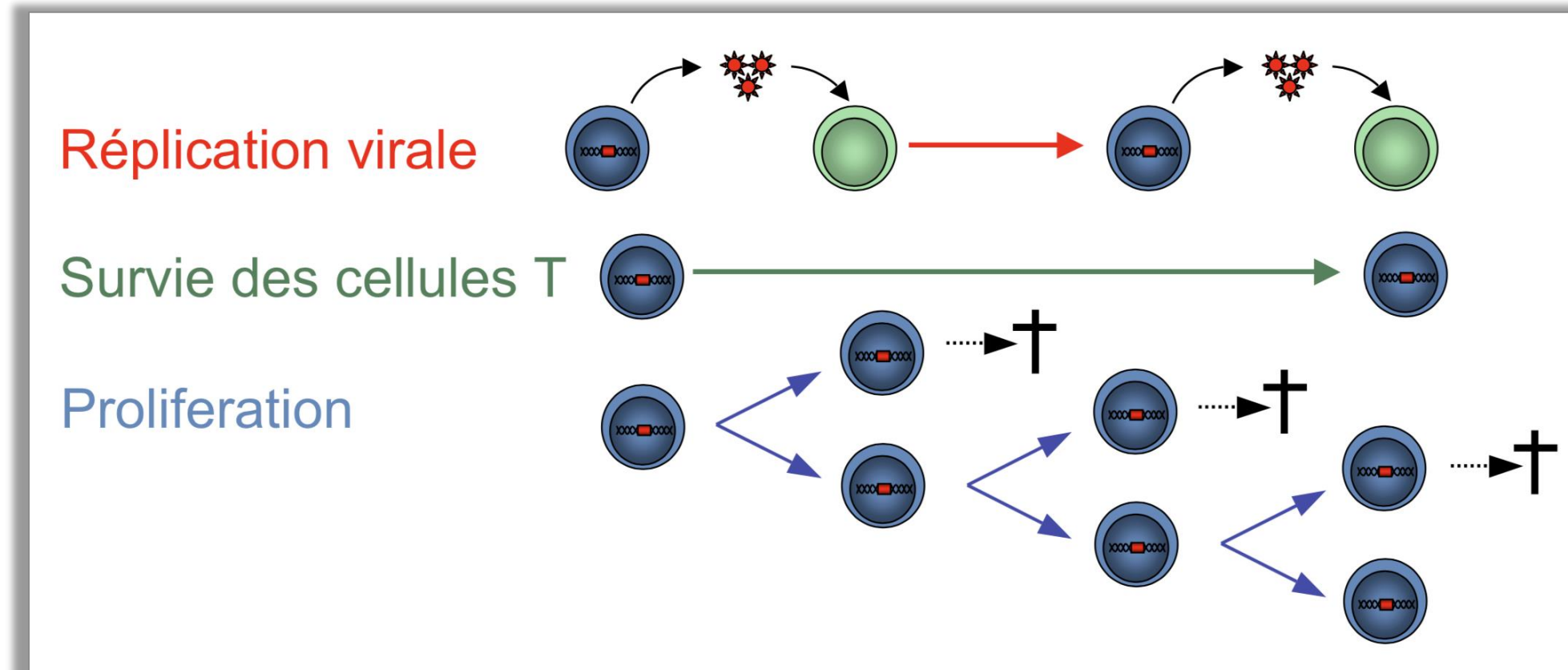
- Cellules souches hématopoïétiques

- Cellules microgliales, astrocytes
- ...

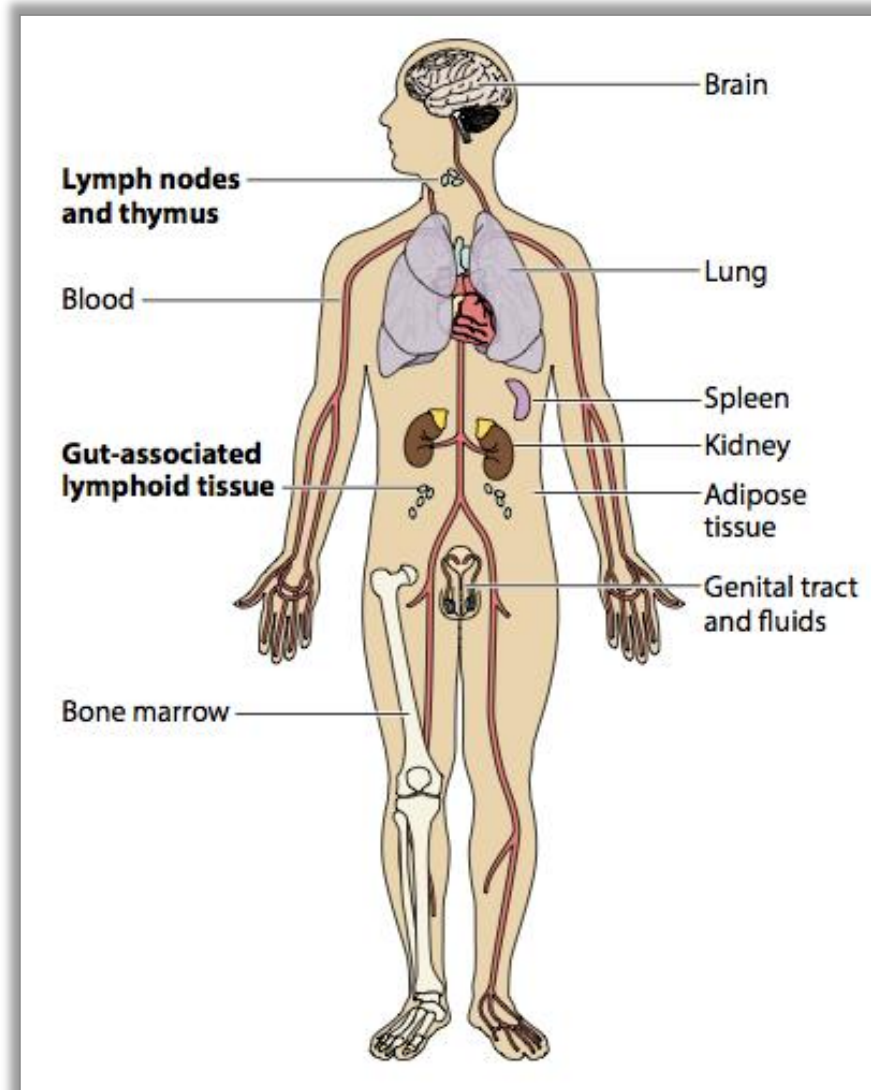
Les lymphocytes T CD4



Mécanismes de persistance des réservoirs du VIH



Les tissus réservoirs





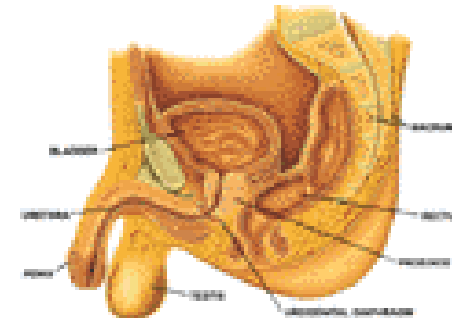
Compartiment : barrière anatomique,
possibilité de réplication autonome

Sanctuaire : compartiment qui **limite la diffusion des ARV** (facteur dépendant de la molécule et du site anatomique)

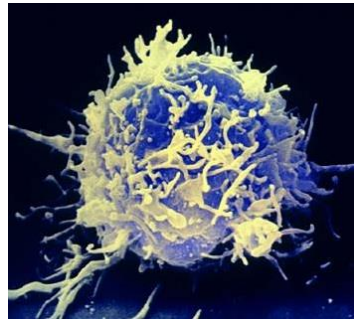
La charge virale dans les sanctuaires est parfois différente de la CV plasmatique, dépendant des propriétés de la combinaison ARV

Risque de transmission ?

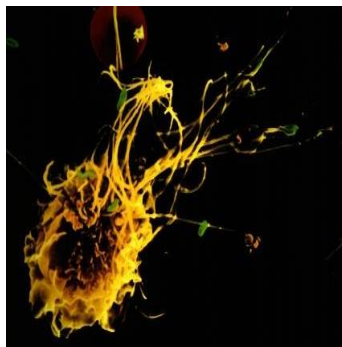
Échappement viral ? Sélection de virus résistants ?



Les réservoirs VIH, reflet des dynamiques virale, cellulaire et tissulaire au cours du temps

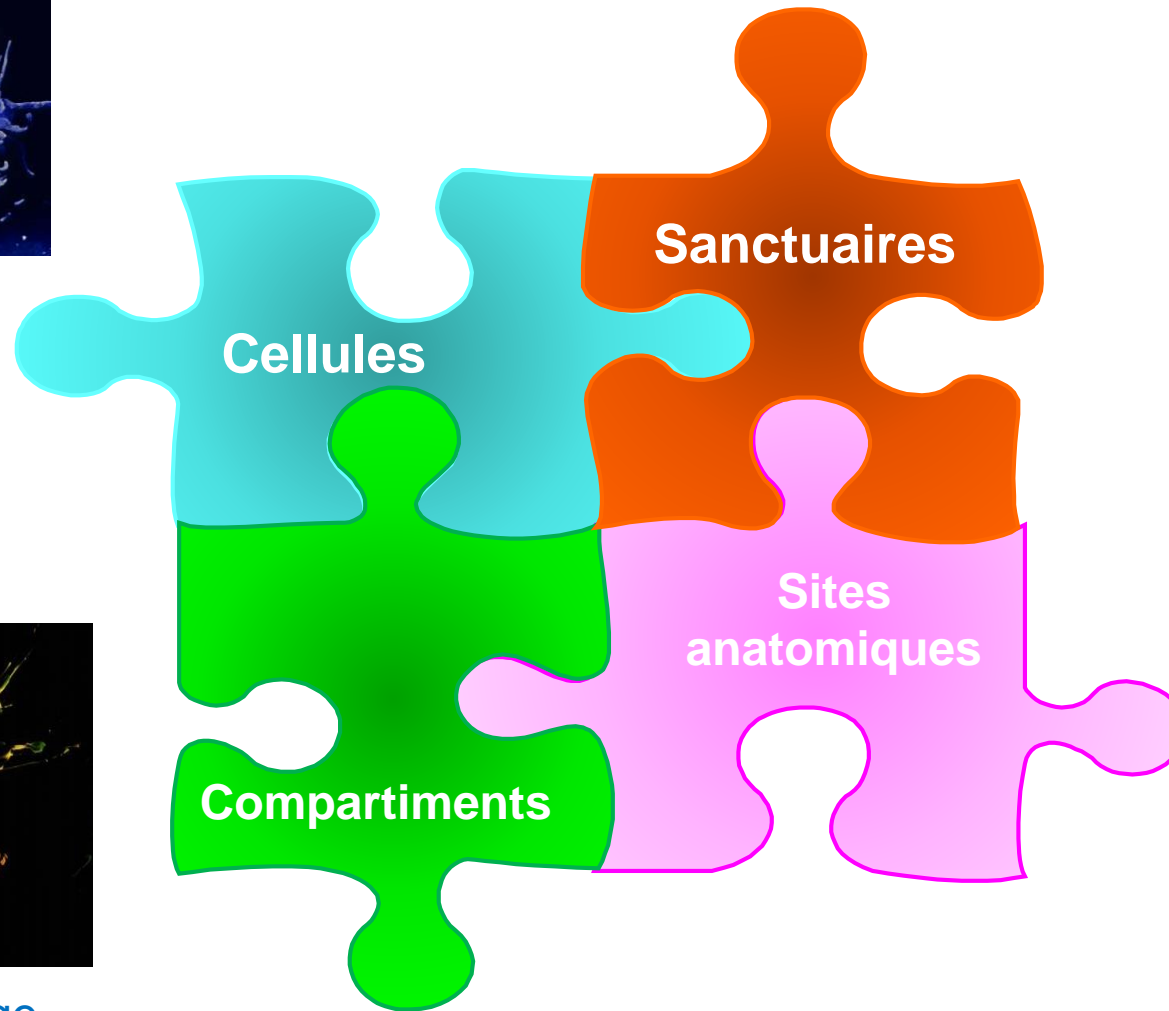


Lymphocyte
T CD4

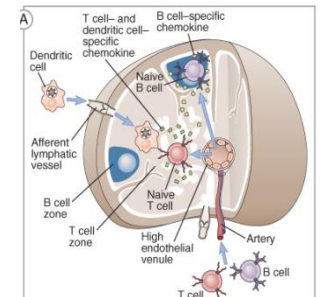
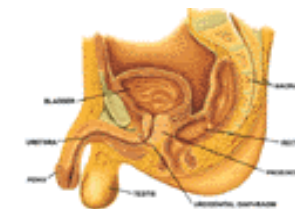
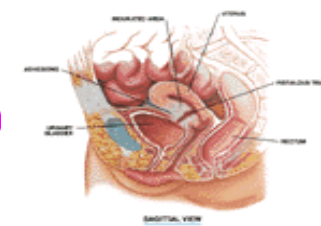
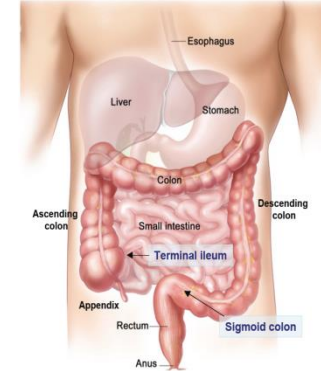


Macrophage

Mauvaise pénétration des ARV



Barrière anatomique

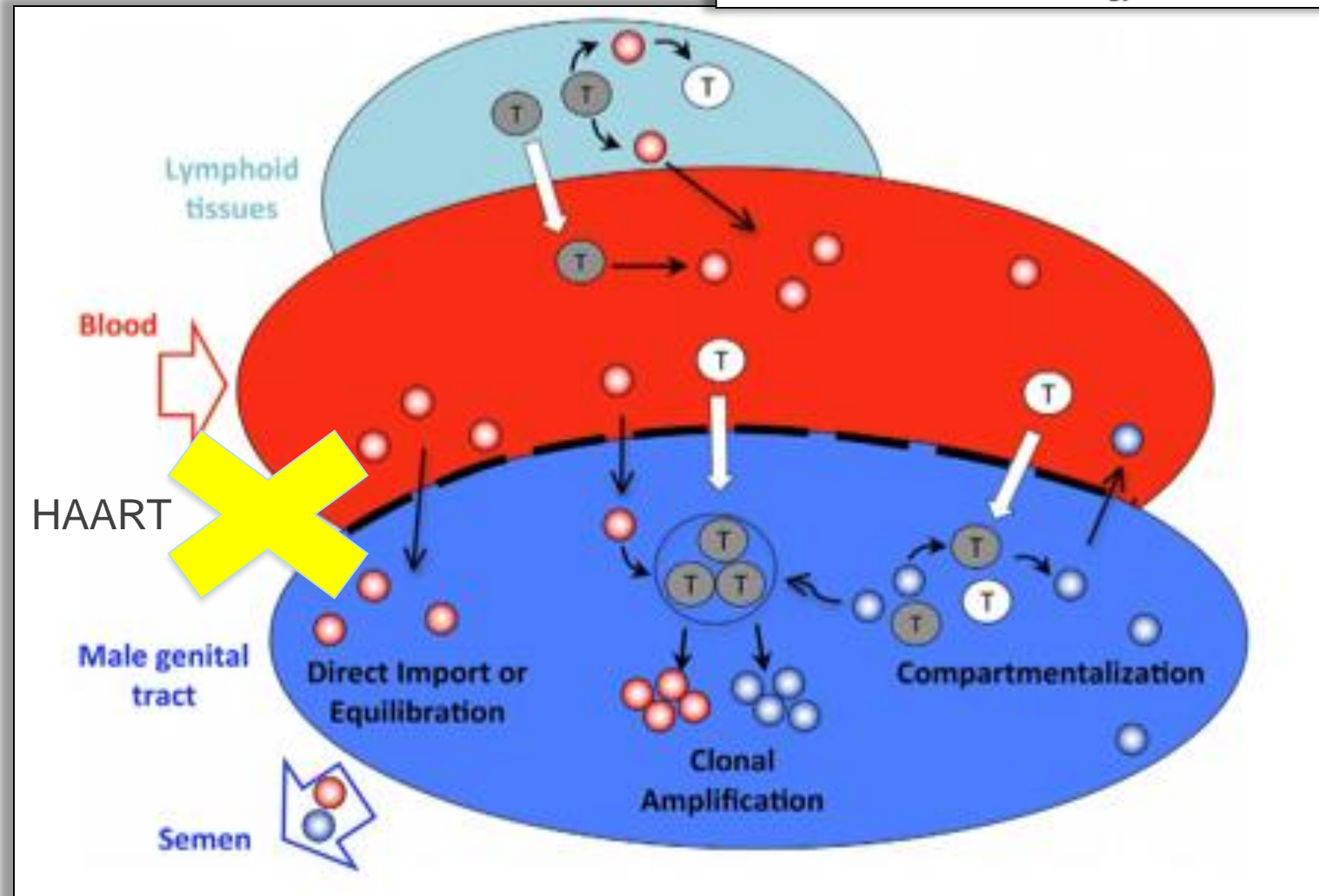


Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.stud...

Réservoir génital : sperme

HIV-1 Populations in Semen Arise through Multiple Mechanisms

Jeffrey A. Anderson^{1,2,3,5}, Li-Hua Ping^{1,3,5}, Oliver Dibben⁴, Cassandra B. Jabara^{1,3,5}, Leslie Arney^{1,3}, Laura Kincer^{1,3}, Yuyang Tang^{1,3}, Marcia Hobbs⁶, Irving Hoffman^{1,2}, Peter Kazembe⁷, Corbin D. Jones⁵, Persephone Borrow⁴, Susan Fiscus^{1,2,6}, Myron S. Cohen^{1,2,6}, Ronald Swanstrom^{1,3,6,8*}, and the Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology

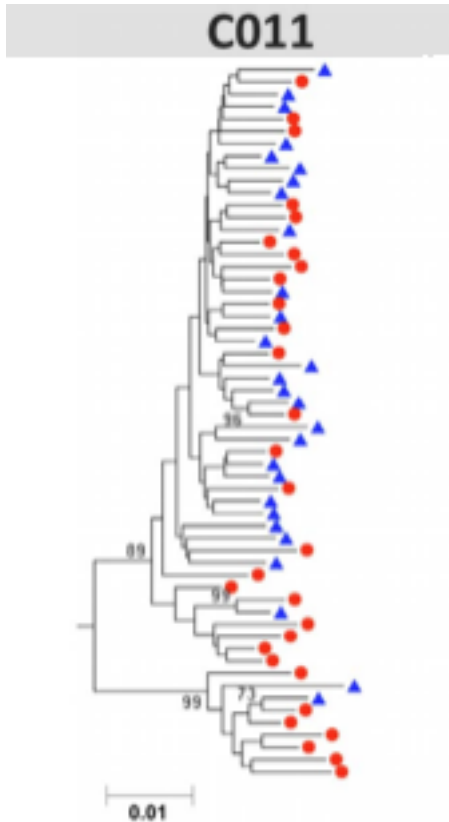


Compartmentalisation ...

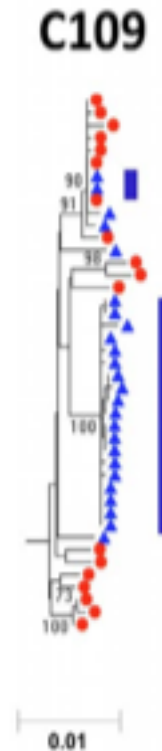
HIV-1 Populations in Semen Arise through Multiple Mechanisms

Jeffrey A. Anderson^{1,2,3,9}, Li-Hua Ping^{1,3,9}, Oliver Dibben⁴, Cassandra B. Jabara^{1,3,5}, Leslie Arney^{1,3}, Laura Kincer^{1,3}, Yuyang Tang^{1,3}, Marcia Hobbs⁶, Irving Hoffman^{1,2}, Peter Kazembe⁷, Corbin D. Jones⁵, Persephone Borrow⁴, Susan Fiscus^{1,2,6}, Myron S. Cohen^{1,2,6}, Ronald Swanstrom^{1,3,6,8*}, and the Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology

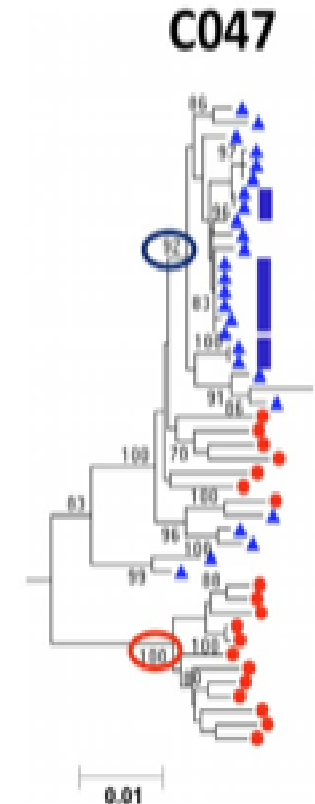
Equilibre entre les virus plasmatiques et les virus du LS



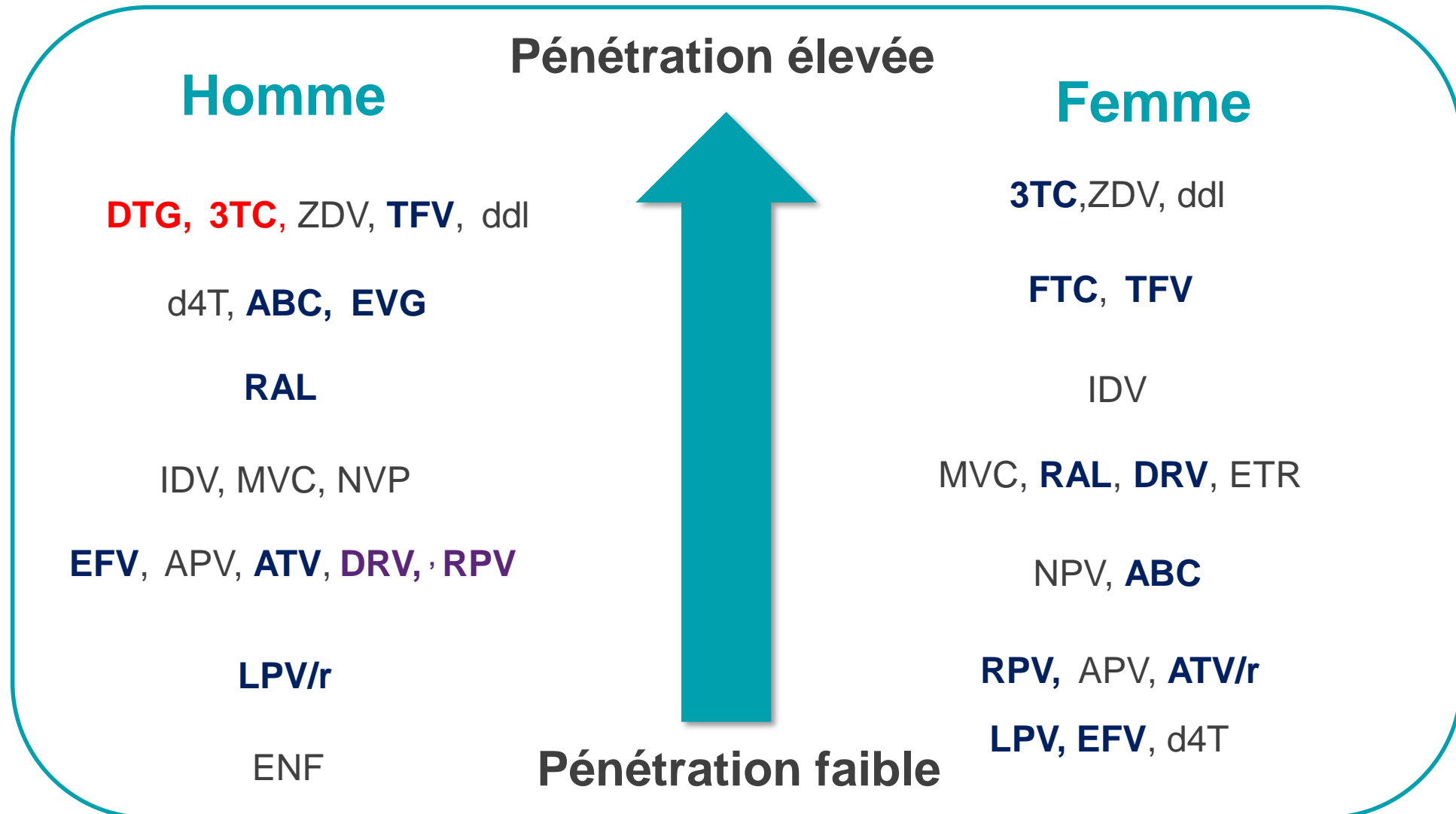
Amplification clonale dans le LS



Compartmentalisation dans le LS



Pénétration des ARV dans le compartiment génital



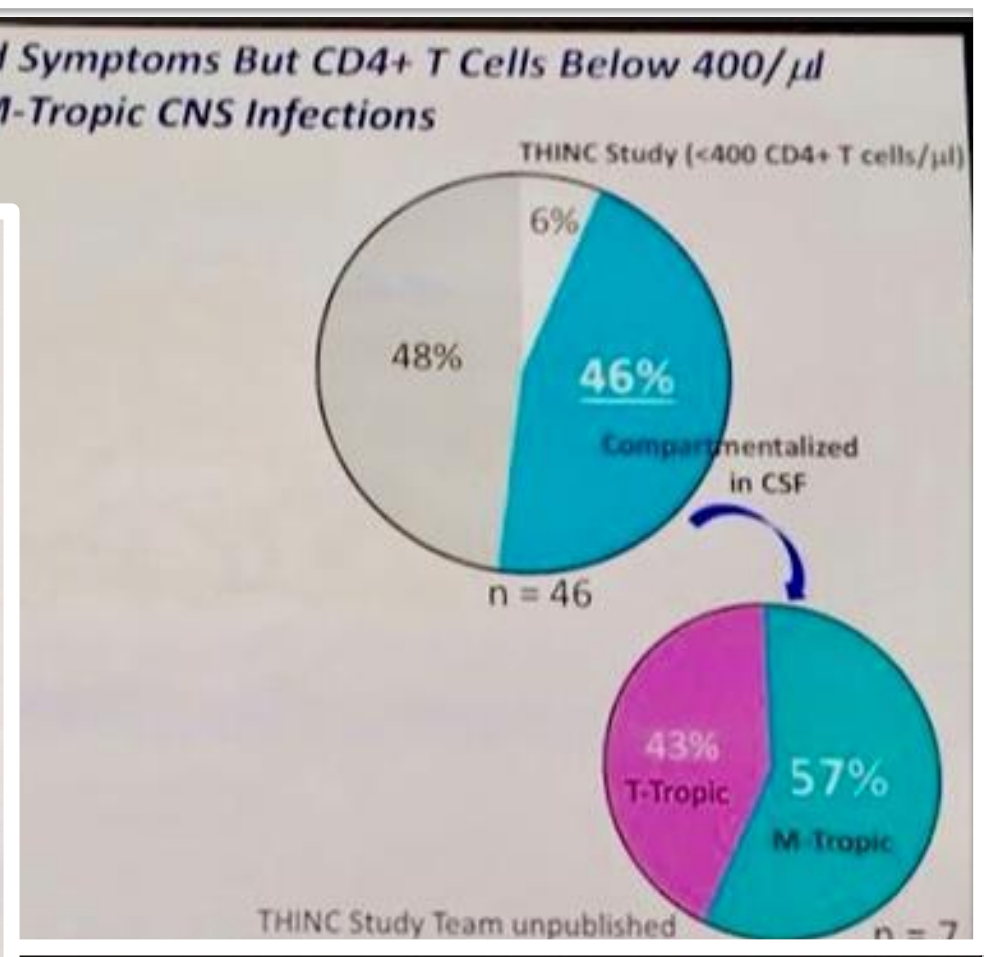
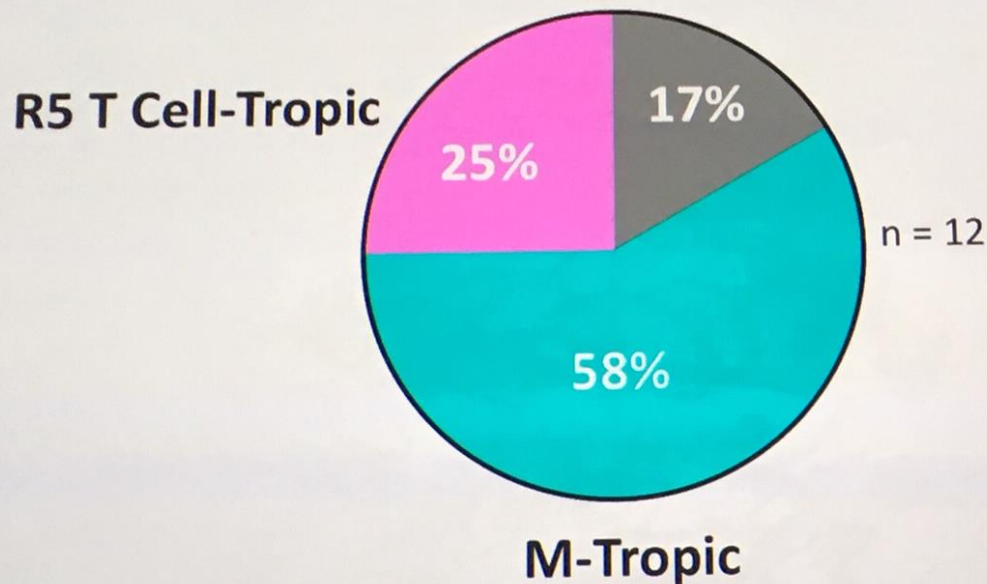
Quid du virus dans le SNC ?

Echappement virologique dans le LCR

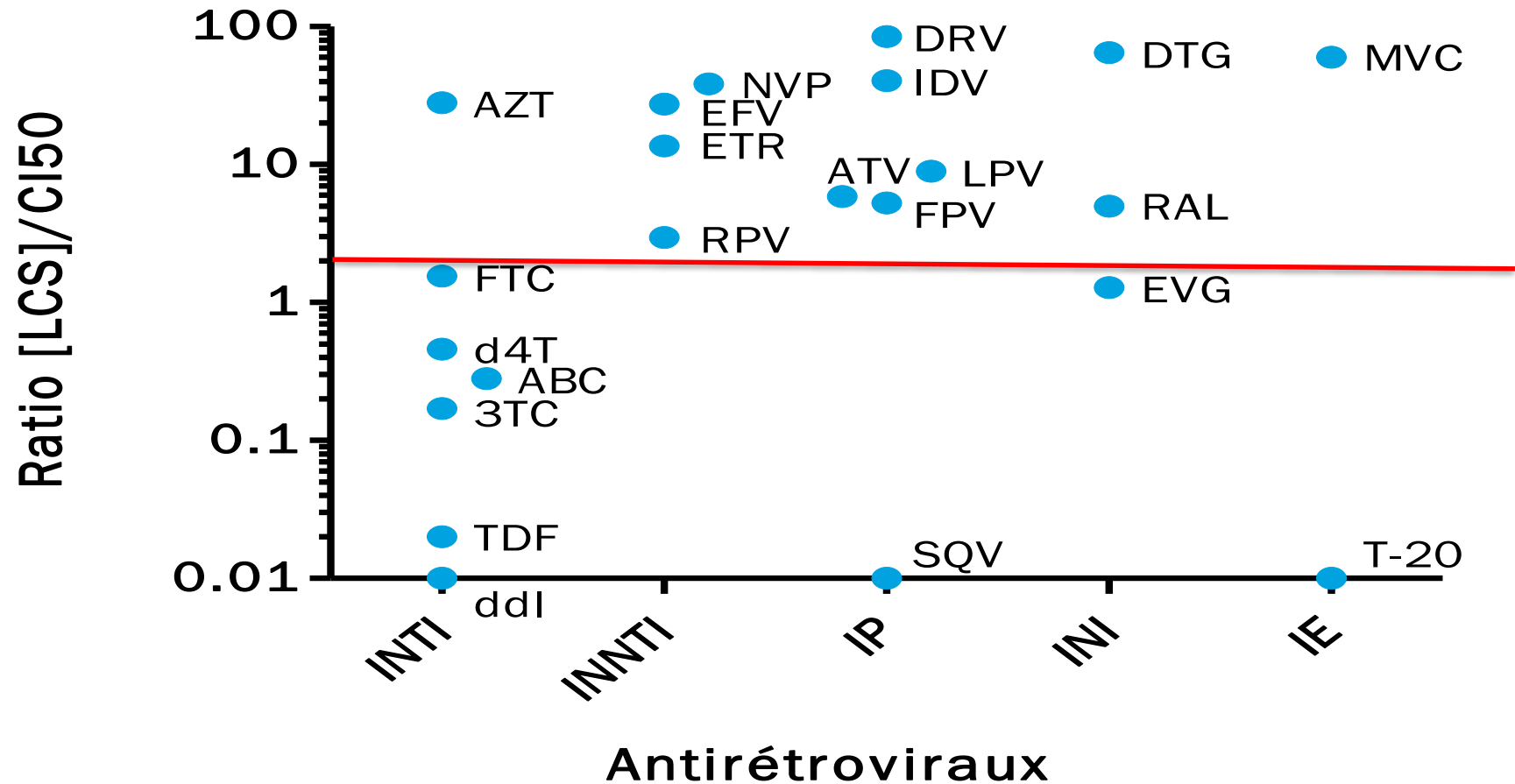
5 à 15% sous ART

*~25% Of People No Or Mild Symptoms But CD4+ T Cells Below 400/ μ l
Have M-Tropic CNS Infections*

*80% Of People Diagnosed With HIV-Associated Dementia (HAD)
Have A Compartmentalized Viral Population In The CSF*

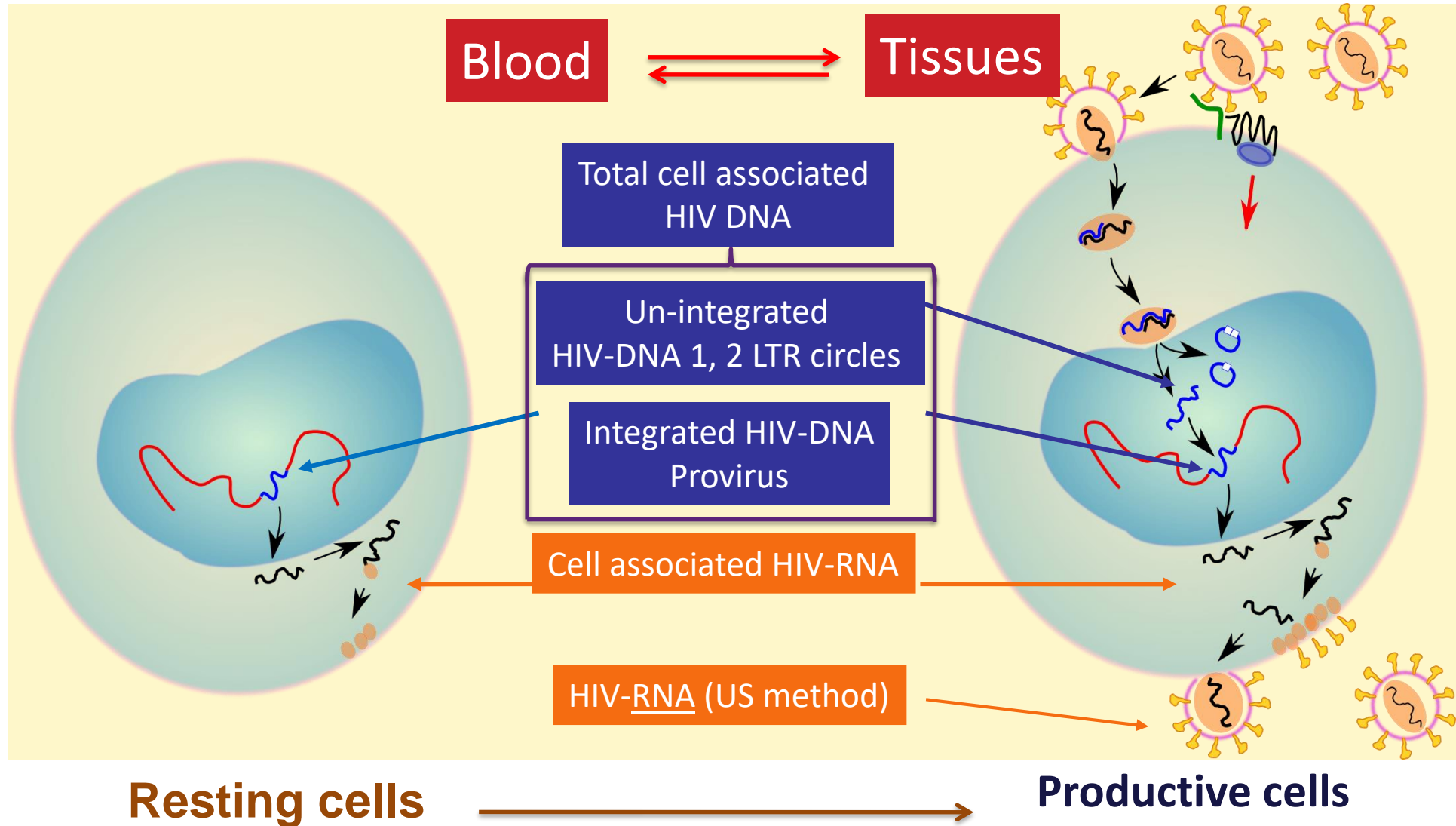


Antirétroviraux et système nerveux central

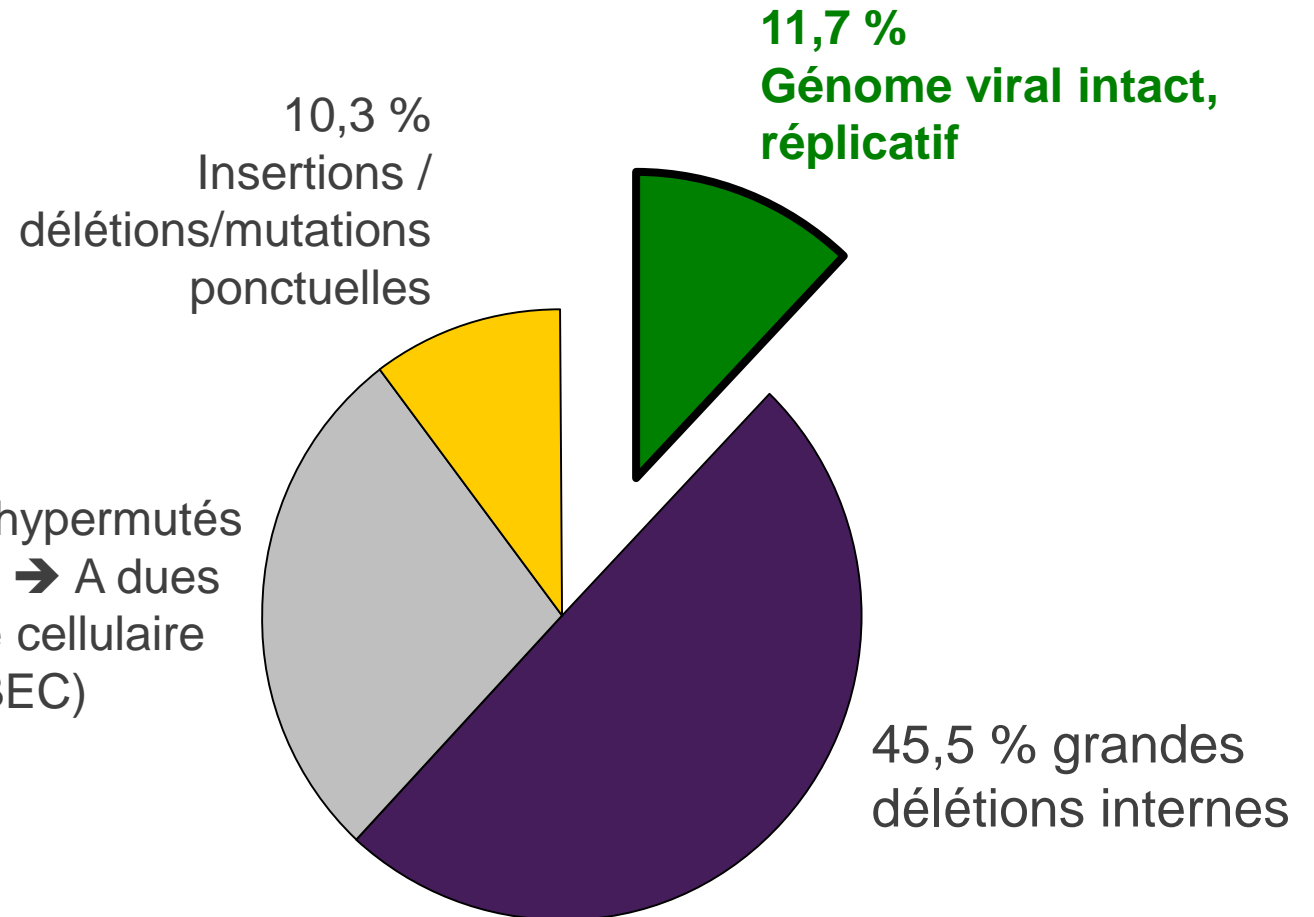
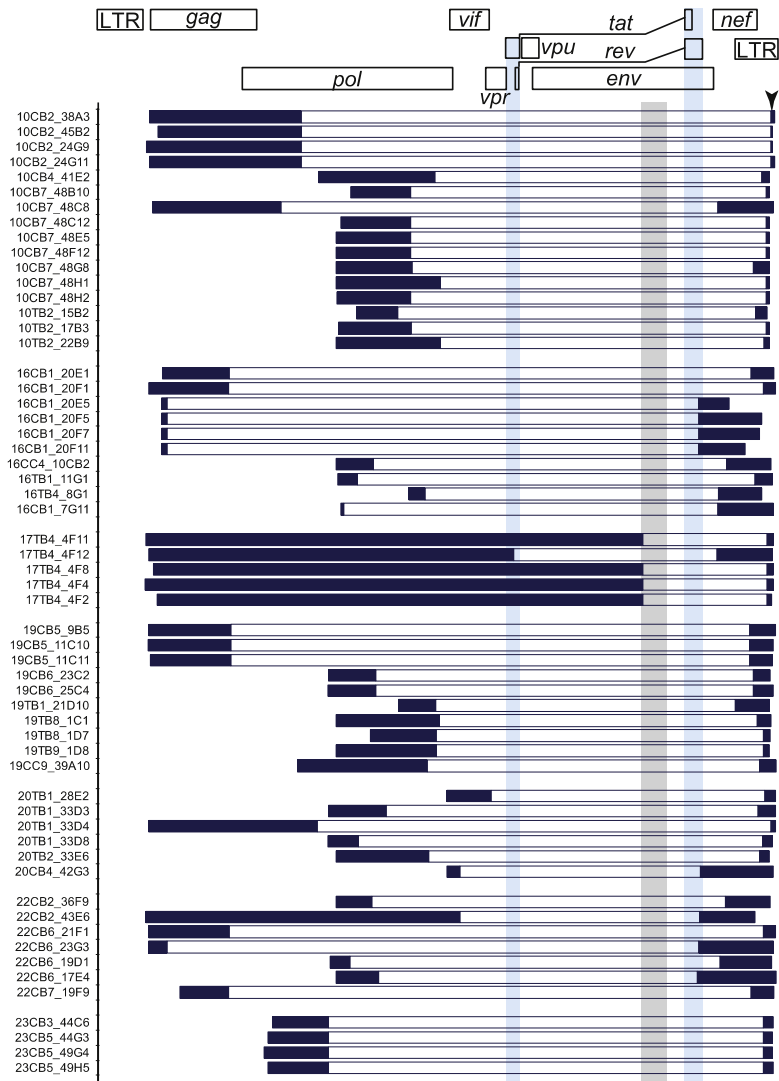


Comment quantifier les réservoirs du VIH

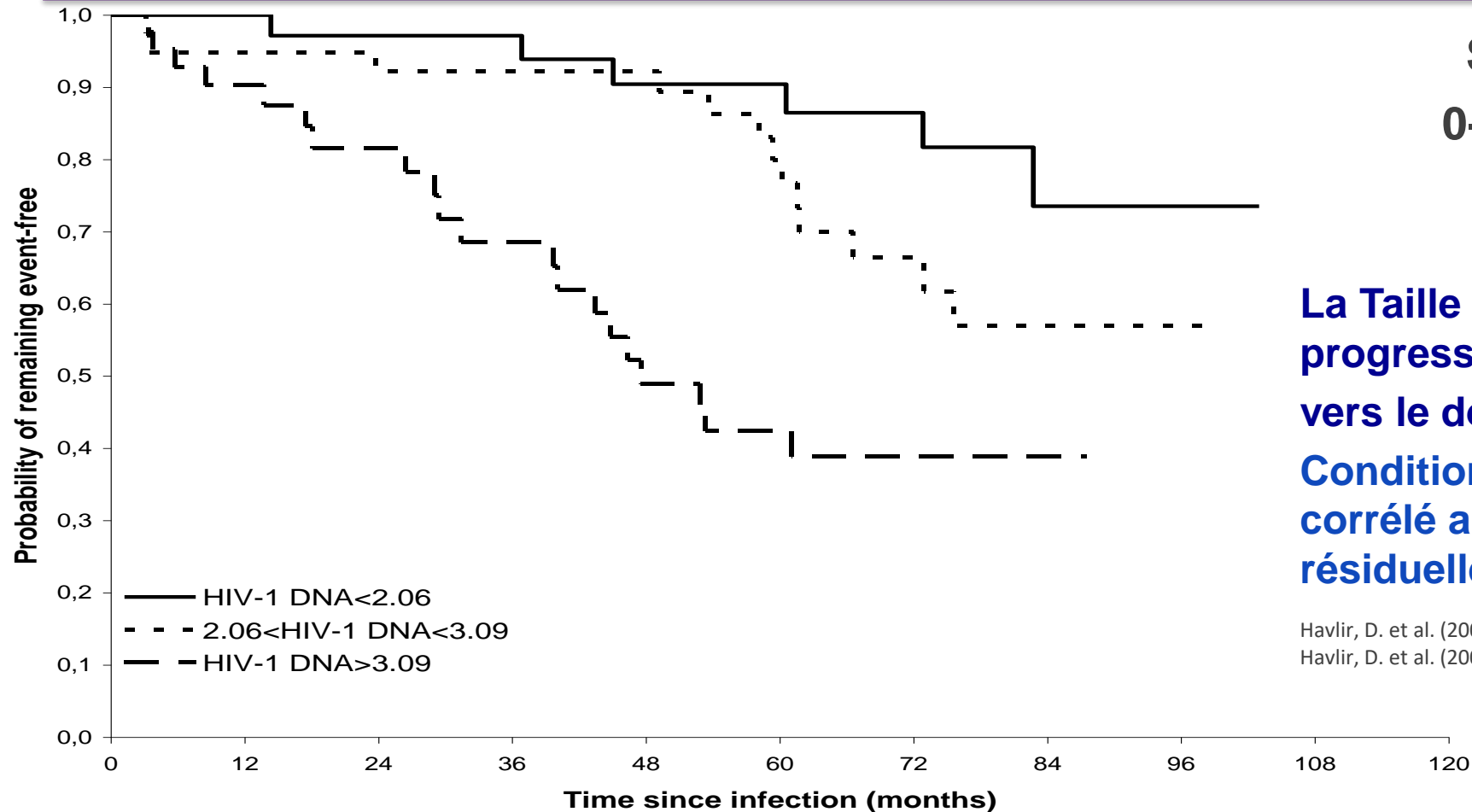
VOA
(IUPM)



La majorité des génomes intégrés ne peut générer de réplication



Avant la mise sous traitement Valeur prédictive de l'ADN VIH sur l'évolution vers <200 T4, en histoire naturelle



**Séroconvertisseurs
0-6 mois – Cohorte
SEROCO ANRS**

La Taille du réservoir est prédictive de la progression immunologique, clinique, vers le décès

Conditionne le succès virologique et est corrélé au niveau de charge virale résiduelle sous traitement

Havlr, D. et al. (2005). The Journal of Infectious Diseases. 191(7), 1164–1168

Havlr, D. et al. (2003). Journal of Virology, 77(20), 11212–11219.

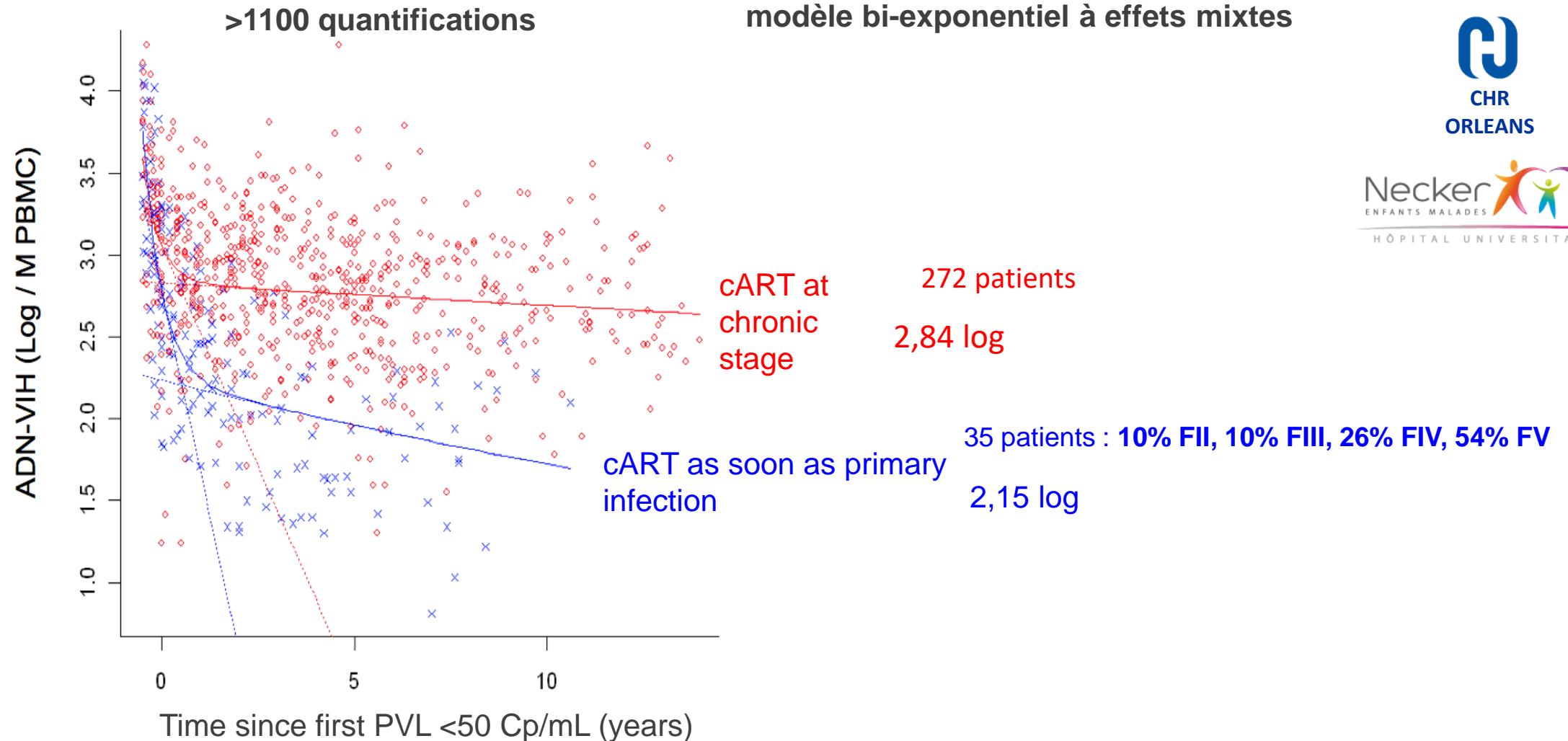
Méta-analyse : facteur prédictif du SIDA RR 3,01 {1,88-4,82}, du décès 3,49 {2,06-5,89} Plus prédictif que l'ARN VIH (RR 1,49 RR 1,51)

Tsiara, C et al (2012). AIDS Research and Human Retroviruses, 28(4), 366–373.

Rouzioux, C et al. (2005). The Journal of Infectious Diseases, 192(1), 46–55.

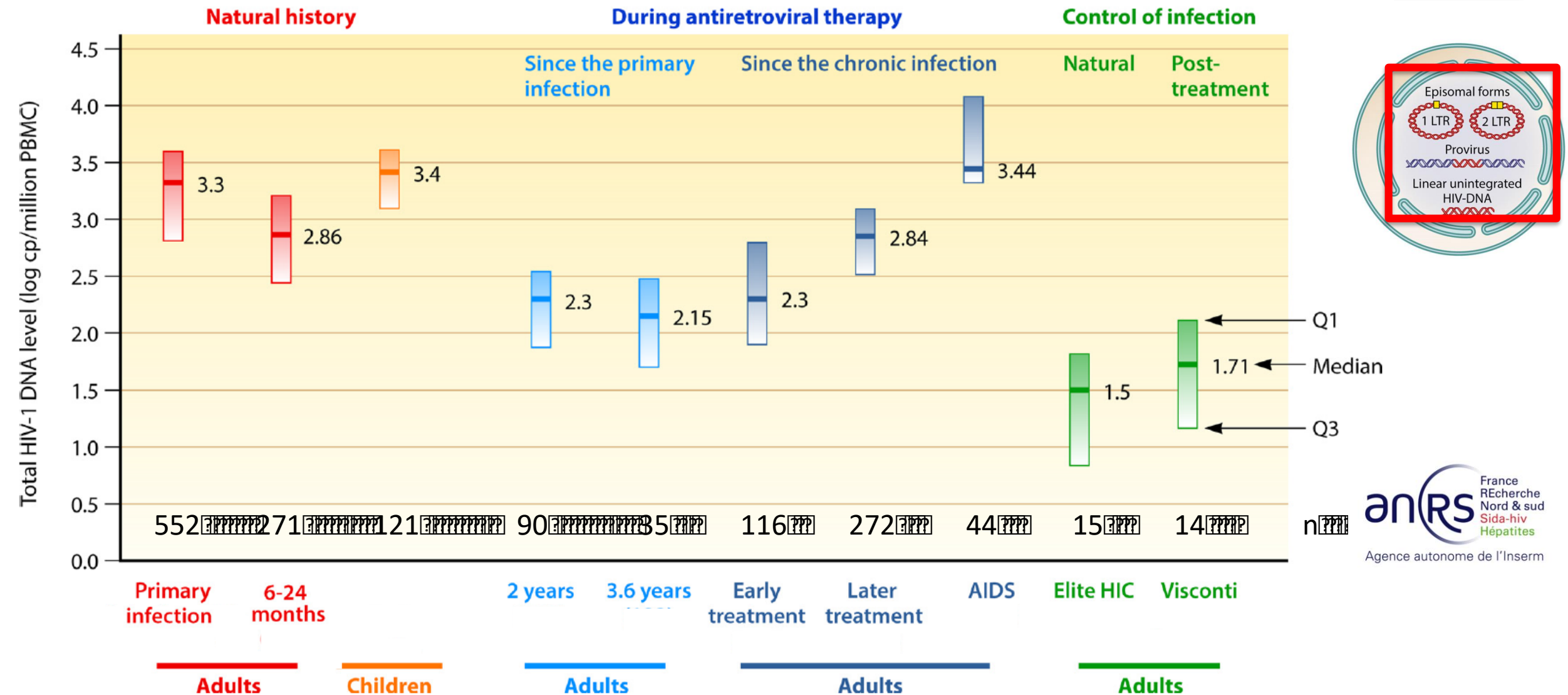
Avettand-Fènoël, V et al. (2008). Journal of Clinical Virology, 42(4), 399–404.

Diminution de l'ADN VIH total plus importante si le traitement est initié dès la primo infection



Pourquoi une telle différence?

Spectre des charges ADN VIH total dans différentes situations cliniques



La recherche d'une guérison pour le VIH: cibler les réservoirs viraux

towards an
HIV
cure
people focused
science driven



Drainage → Eradication
(ex Timothy Brown)

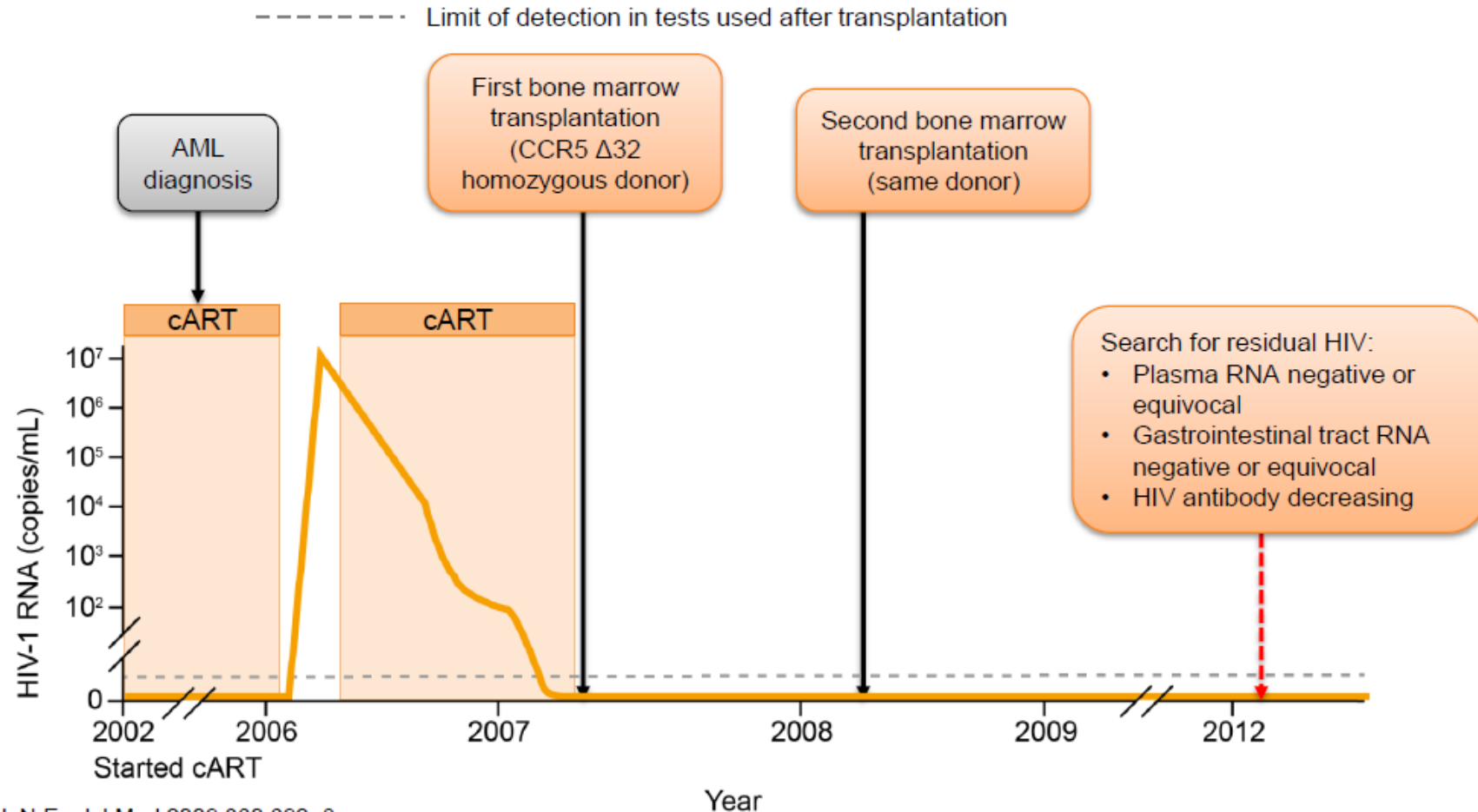


Limiter → Rémission
(ex HIV controllers et VISCONTI)



Transplant may lead to functional cure (1)

Timeline for the Berlin patient



Hütter G, et al. N Engl J Med 2009;360:692-8.

Kent SJ, et al. Lancet Infect Dis. 2013;pii:S1473-3099(13)70043-4.

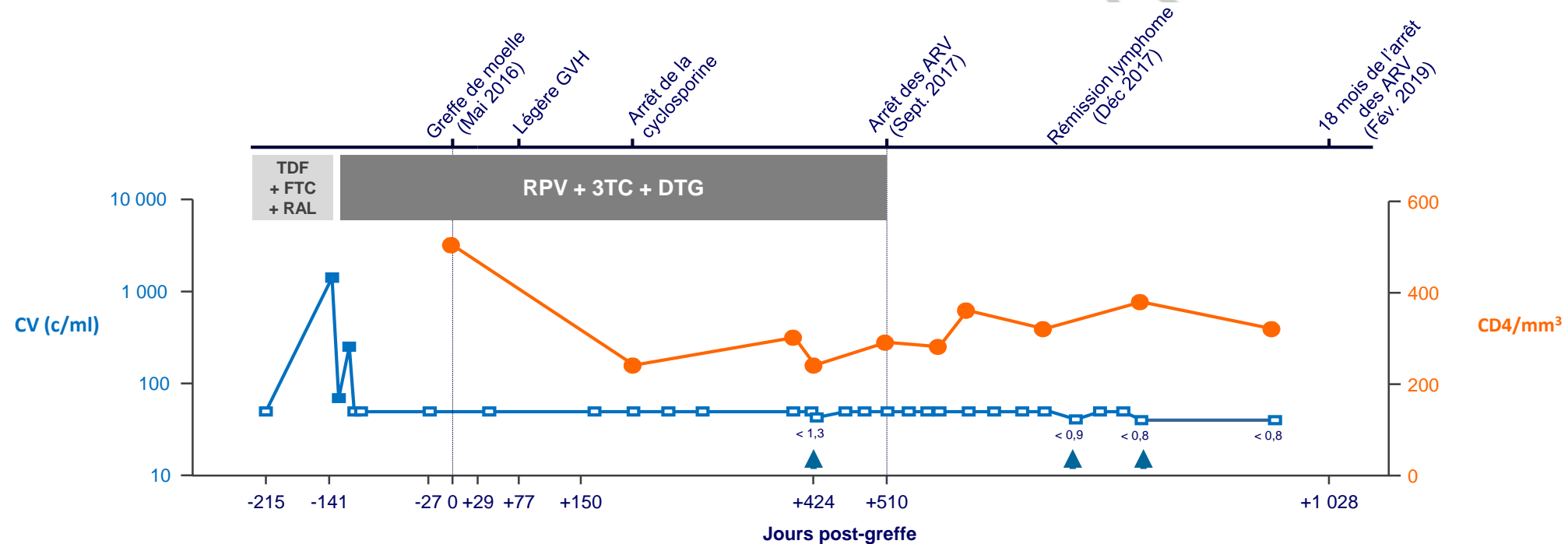
Yukl SA, et al. PLoS Pathog. 2013;9:e1003347.

LETTER

doi:10.1038/s41586-019-1027-4

HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation

Ravindra K Gupta, Sultan Abdul-jawad, Laura E McCoy, Hoi Ping Mok, Dimitra Peppas, Maria Salgado, Javier Martinez-Picado, Monique Nijhuis, Annemarie M.J. Wensing, Helen Lee, Paul Grant, Eleni Nastouli, Jonathan Lambert, Matthew Pace, Fanny Salasc, Christopher Monit, Andrew Innes, Luke Muir, Laura Waters, John Frater, Andrew ML Lever, SG Edwards, Ian H Gabriel & Eduardo Olavarria



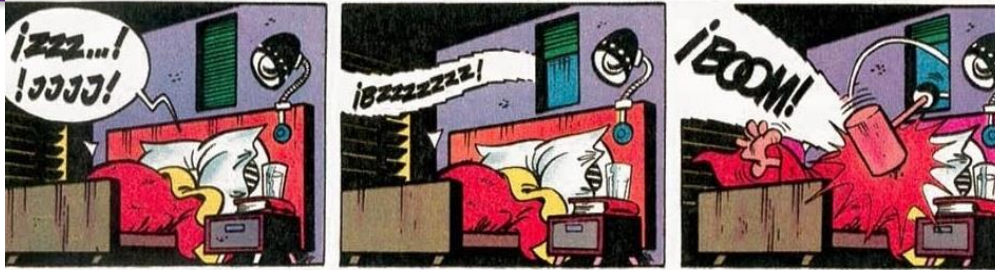
Patient de Londres : Lymphome de Hodgkin, Homozygote CCR5 delta 32, Infection avec un virus R5, allogreffe de moelle osseuse, Pas d'irradiation, Chimiothérapie de conditionnement allégée, Déplétion des cellules avec les Ac anti-CD52, Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) modérée

« Contrôleurs d'élite »

- <1% des sujets infectés
- N'ayant jamais été traités
- Avec une charge virale très faible ou indétectable
- Conservant \pm leurs CD4
- Caractérisés par une réponse CD8 performante :
 - Profil d'activation particulière
 - Polyfonctionnelle
 - Activité antivirale puissante

Multiplés stratégies pour cibler les réservoirs

“Shock and kill”



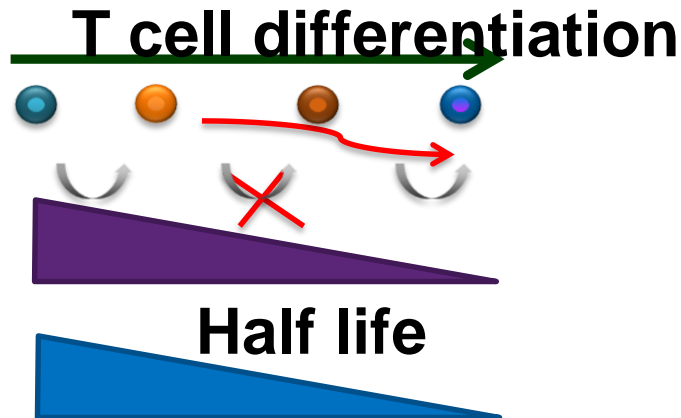
Virus latent, réveiller et détruire

Répression



**+ IMMUNOTHERAPIES:
POTENTIER LES REPONSES IMMUNITAIRES
CONTROLLER L'INFLAMMATION
=> vaccination thérapeutique, anticorps neutralisants à large spectre**

Eviter la promotion des cellules infectées



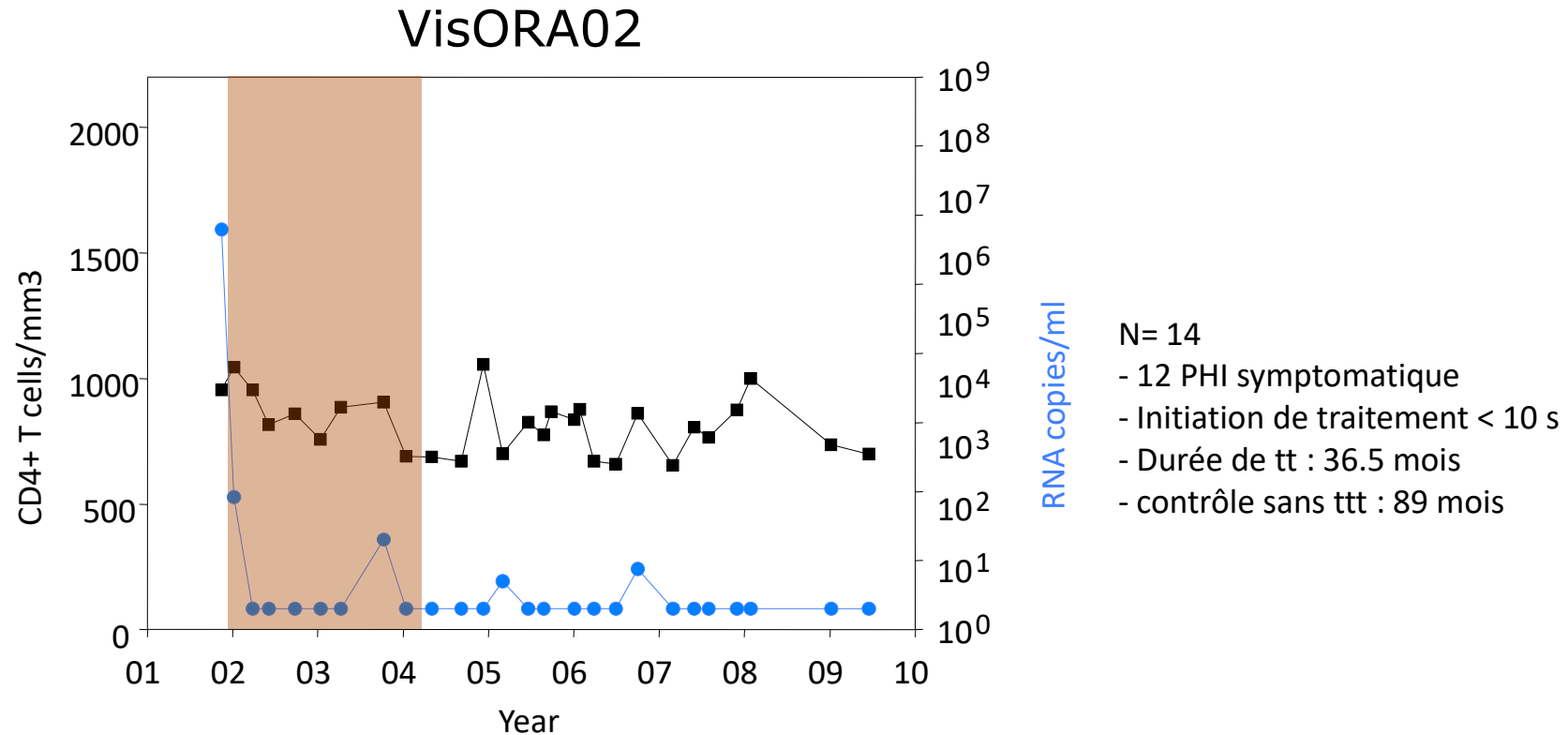
Time on treatment to eliminate

Présenté – non remis



- Réduire la susceptibilité des cellules de l'hôte à l'infection par le VIH
- Cibler gènes viraux pour les atténuer
- Cibler les provirus intégrés

Traiter les patients au cours de l'infection aiguë



→ Certains patients contrôlent la réplication virale à l'arrêt du traitement

The VISCONTI patients: Viro Immunological Sustained CONTROL after Treatment Interruption (PTC : Post-treatment Controller)

Conclusion

- Le réservoir d'établit très tôt au cours de l'infection et prédit l'évolution vers le SIDA
- Sous traitement antirétroviral, il diminue d'1 log la première année et reste stable ensuite
- Le traitement initié en primo infection induit une baisse du réservoir plus importante et conduit parfois (5-10%) à un contrôle sans traitement
- Les stratégies d'éradication et de rémission vise à la réduction du réservoir combinée à l'éducation du système immunitaire