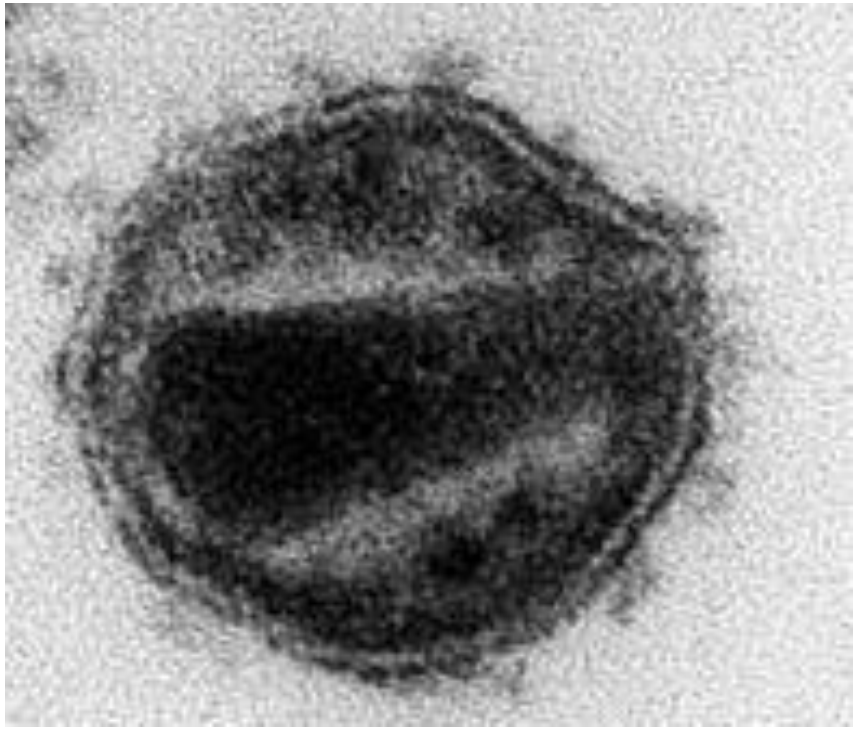
Le réservoir du VIH et les stratégies visant une guérison

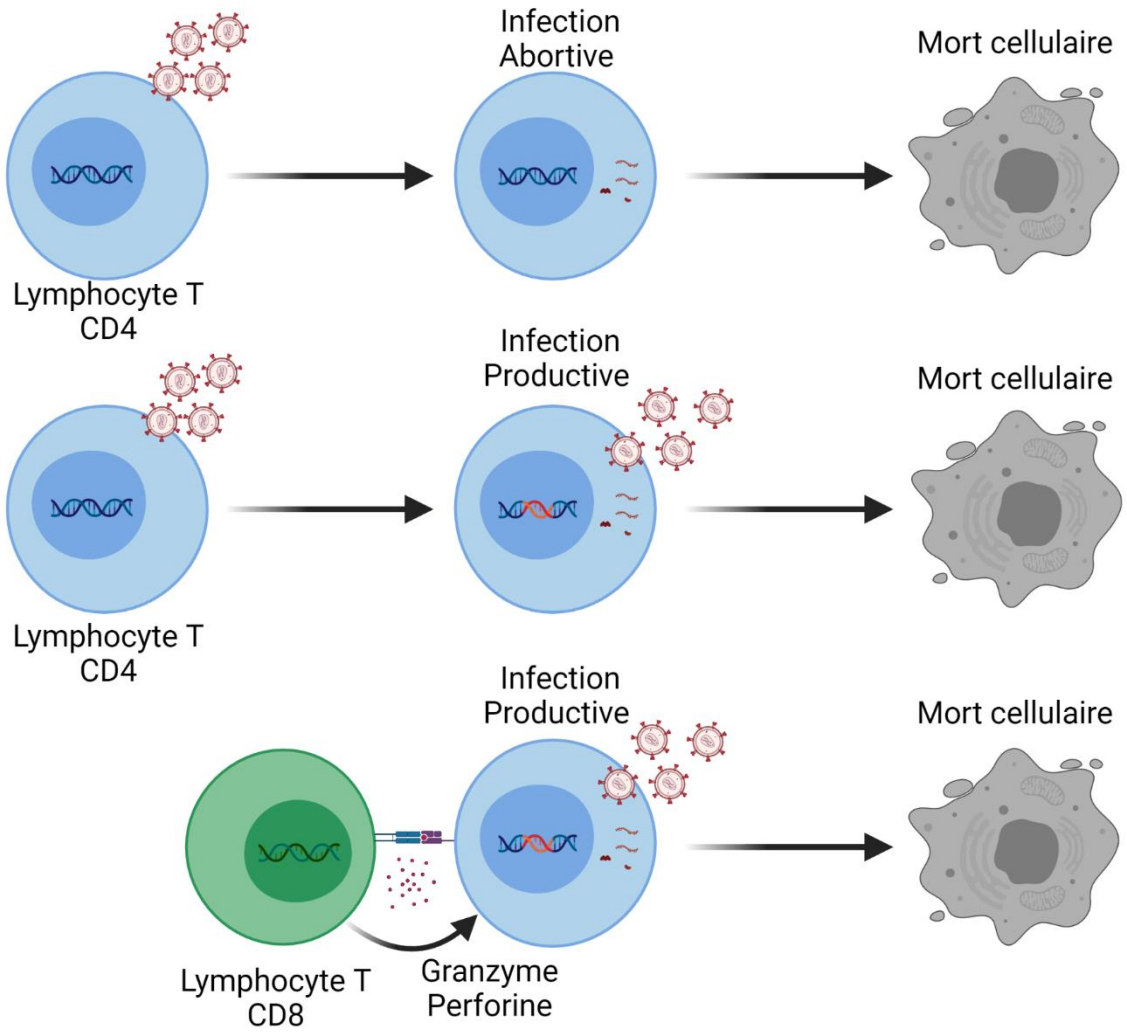
Matthieu Perreau
Service d'Immunologie et Allergie
Lausanne University Hospital (CHUV)
University of Lausanne
Switzerland

1983. DÉCOUVERTE DU VIRUS RESPONSABLE DE LA MALADIE: LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH)





LE VIH S'ATTAQUE AUX CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE: LES LYMPHOCYTES T CD4

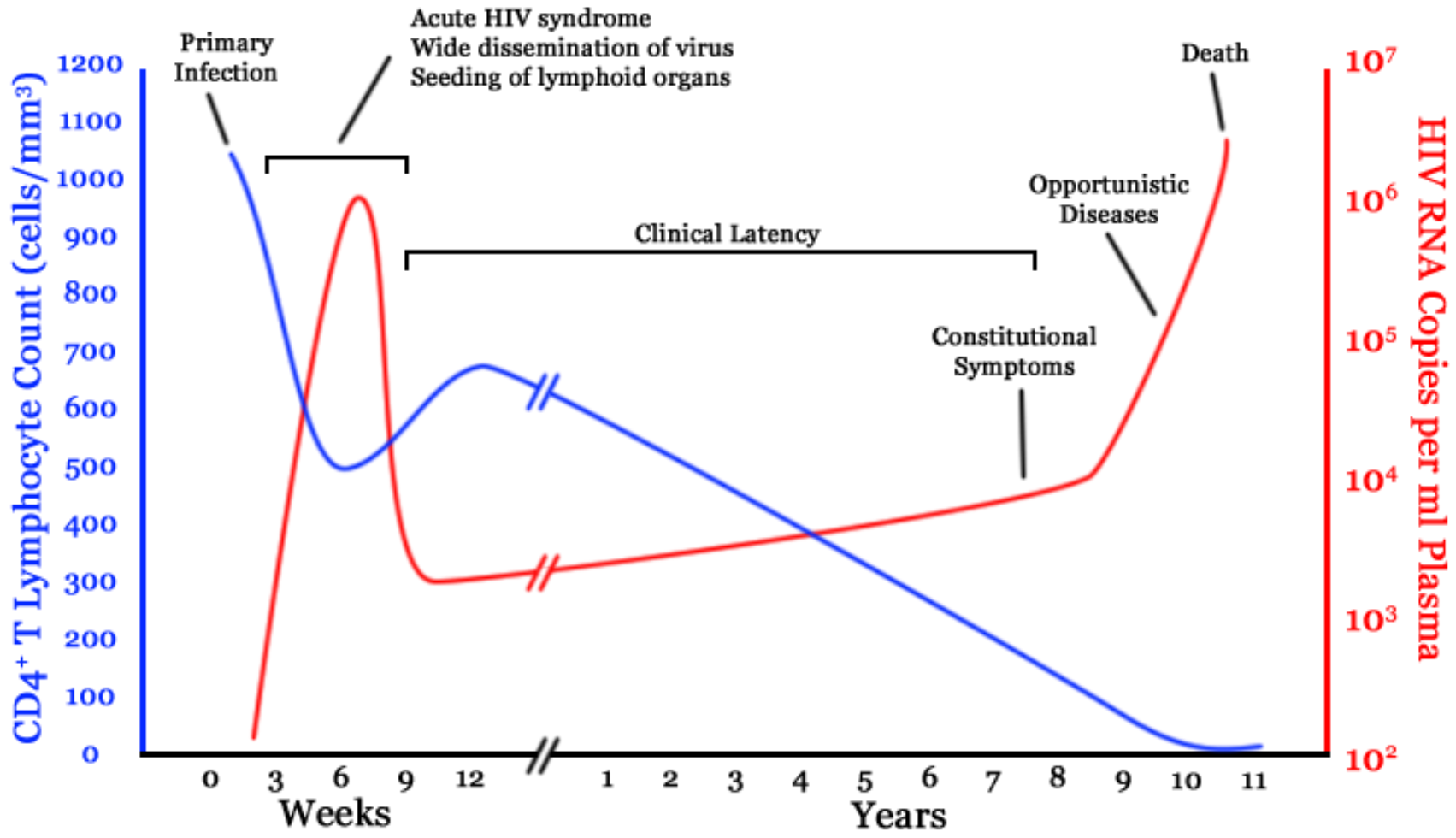


Quelques chiffres

- 10^8–10^{11} virions produits et éliminés par jours
- 100 millions - 1 milliard de lymphocytes T CD4 éliminés par jour

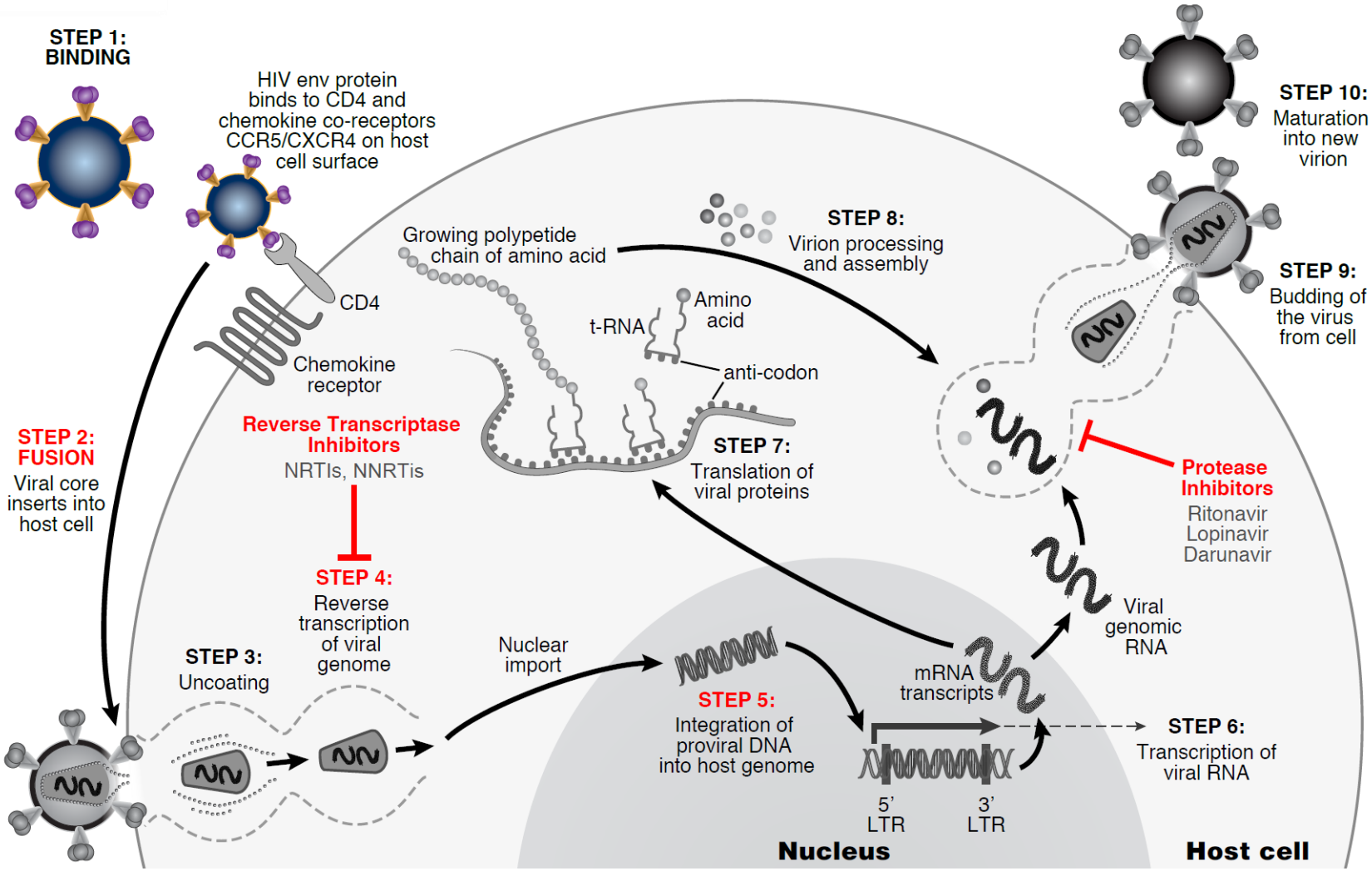
Klatzmann et al., Nature 1984
Perelson *et al*. Science 1996
Katlama et al., The Lancet 2013
Doitsh *et al*. Nature 2014

La réplication du virus entraine l'effondrement du système immunitaire

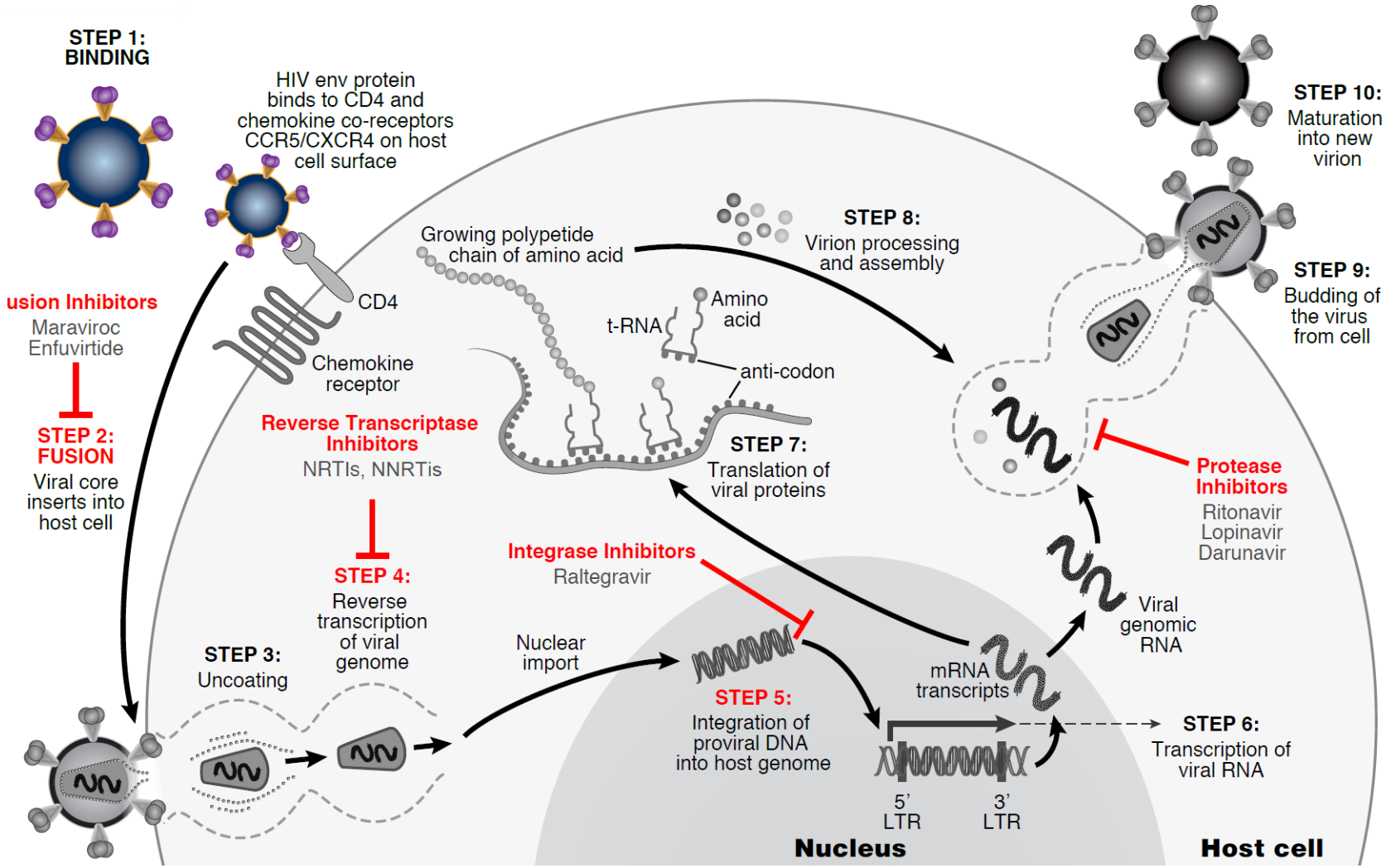


Adapté de Pantaleo *et al*. NEMJ 1993

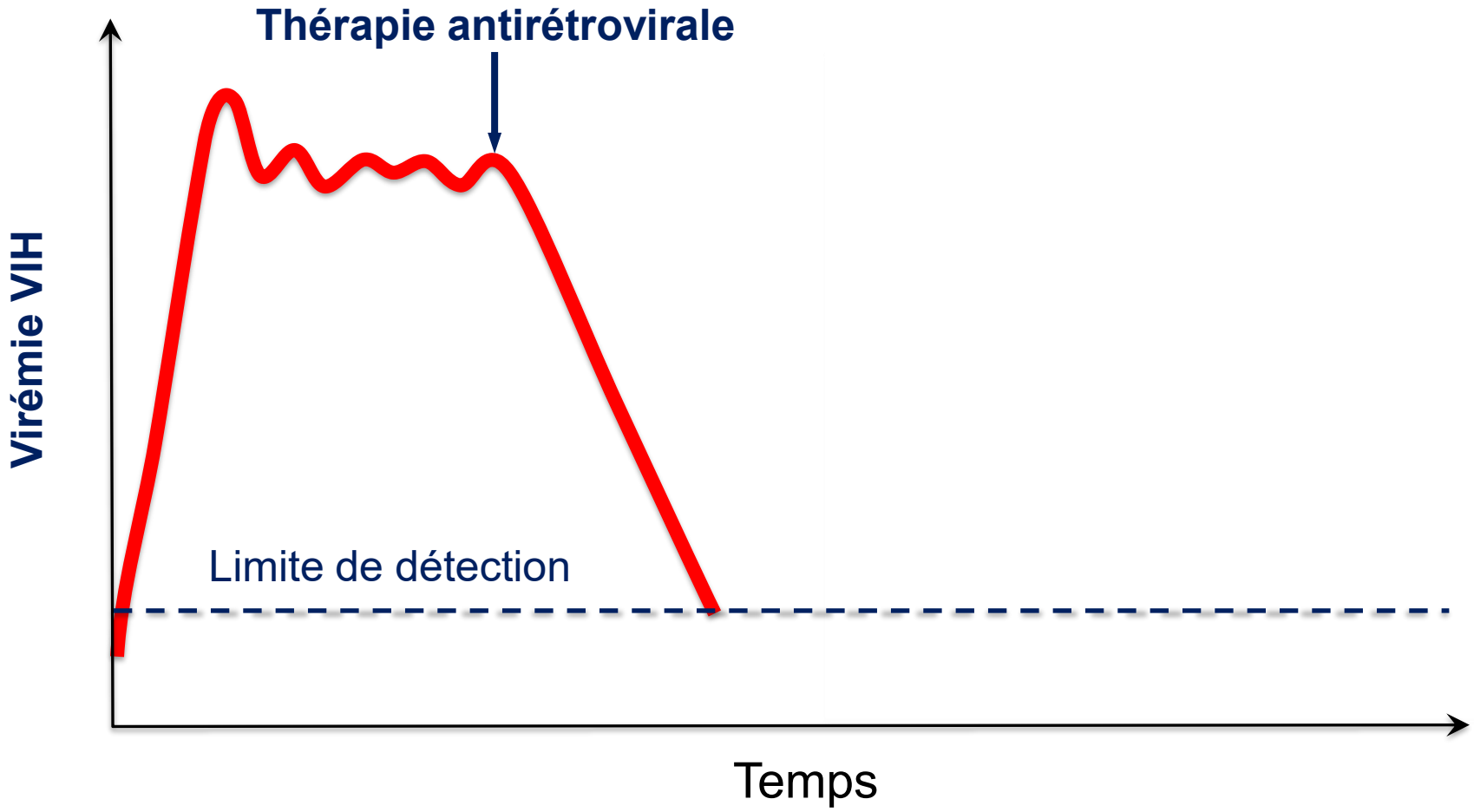
LA TRITHÉRAPIE PERMET DE CONTRÔLER LA RÉPLICATION VIRALE LA PLUPART DES INDIVIDUS INFECTÉS ET TRAITÉS SURVIVENT



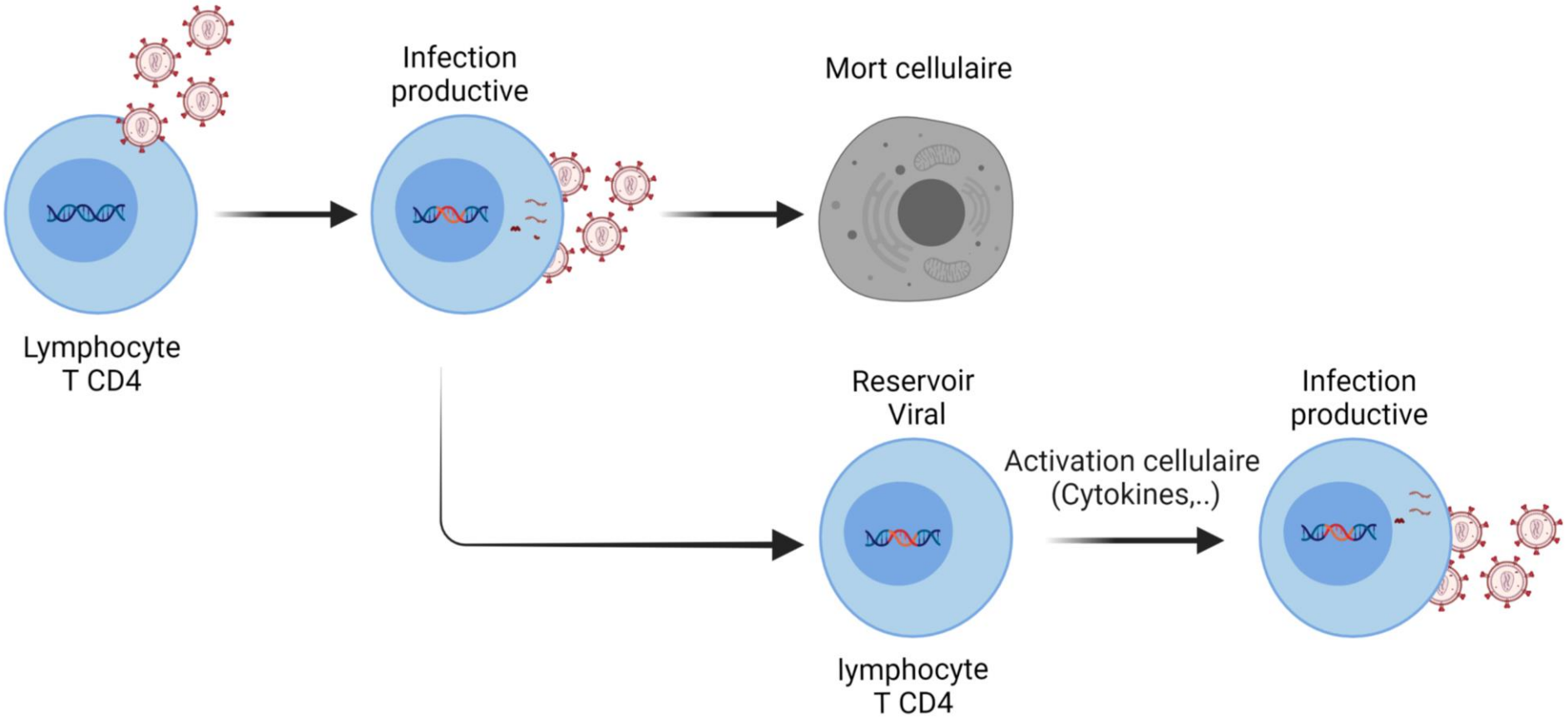
LES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX SONT DE PLUS EN PLUS EFFICACES



Le traitement antirétroviral ne permet pas de guérir de l'infection



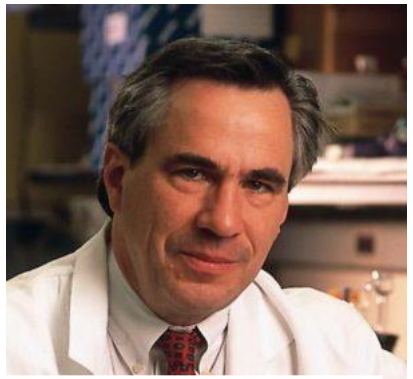
LE VIRUS PERSISTE DANS UN RÉSERVOIR CONSTITUÉ DE CELLULES LATENTES



Anthony Fauci



Robert Siliciano



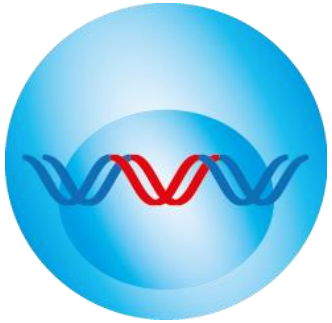
Chun *et al*., Nature 1997; Finzi *et al*. Science 1997; Chun *et al*, PNAS 1997

Où et comment le VIH persiste?

- Réservoir Latent du VIH

- Définie comme une population de cellules infectées par un virus compétent pour la réplication chez les patients sous ART optimale pendant plusieurs années.

CD4 T cells
Macrophages
Dendritic cells
Microglial cells

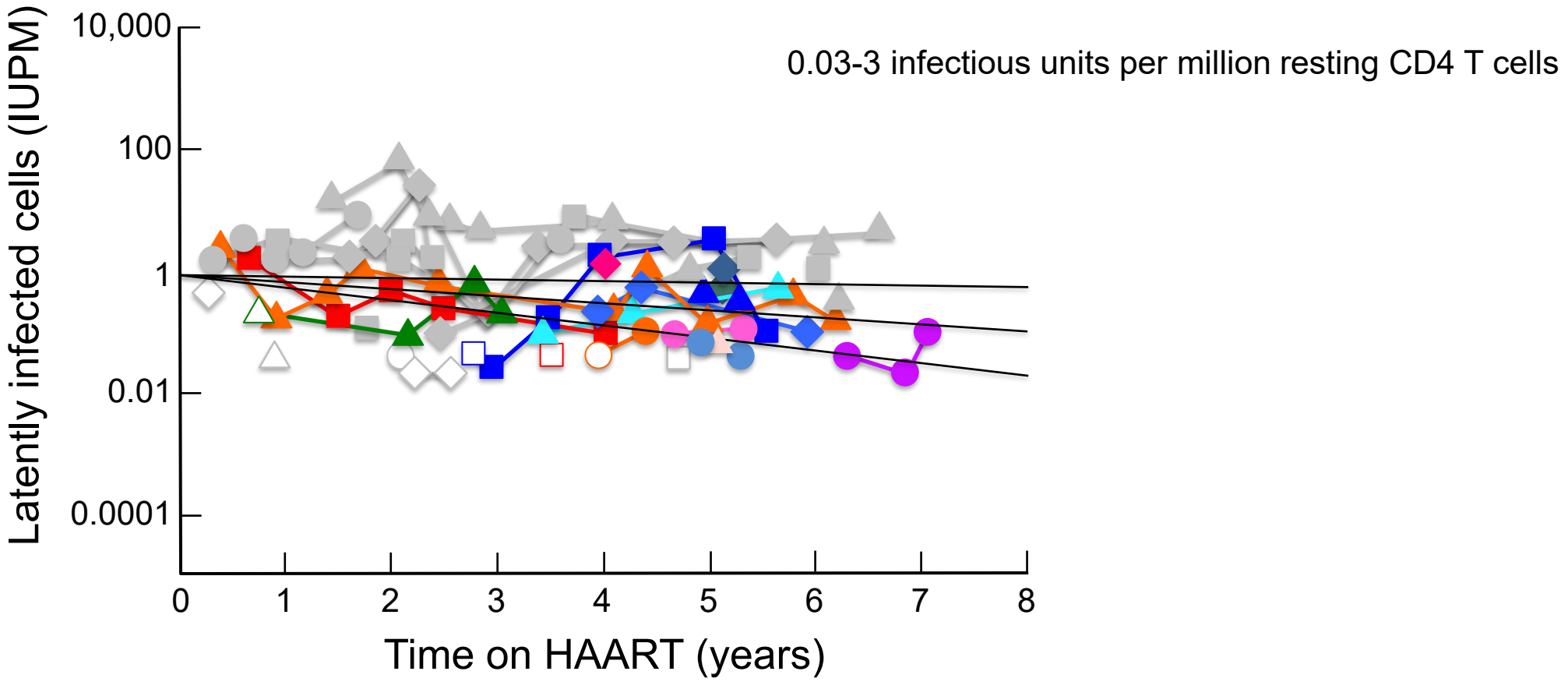


- Transcriptionnellement silencieux
- ART n'a aucun effet
- Invisible pour le système immunitaire

Blood; Secondary lymphoid organs (gastrointestinal tract, lymph nodes)
Genital tract; Brain; Adipose tissues

Wong *et al.,* Science 1997; Finzi *et al.,* Science 1997; Chun *et al.,* Nature 1997; Finzi *et al*., Nature Med 1999; Siliciano *et al*., Nature Med 2003; Eisele *et al*., Immunity 2012; Pantaleo *et al*., Nature 1993; Chun *et al*., JID 2008; Yulk *et al*., JID 2010; Churchill *et al*., Annals Neur 2010; Perreau *et al*., J Exp Med 2012; Fletcher *et al*. PNAS 2014; Pollitch *et al*., JID 2014; Estes *et al*., Nature Med 2017; Wallet *et al*., Frontiers Microbiol 2019

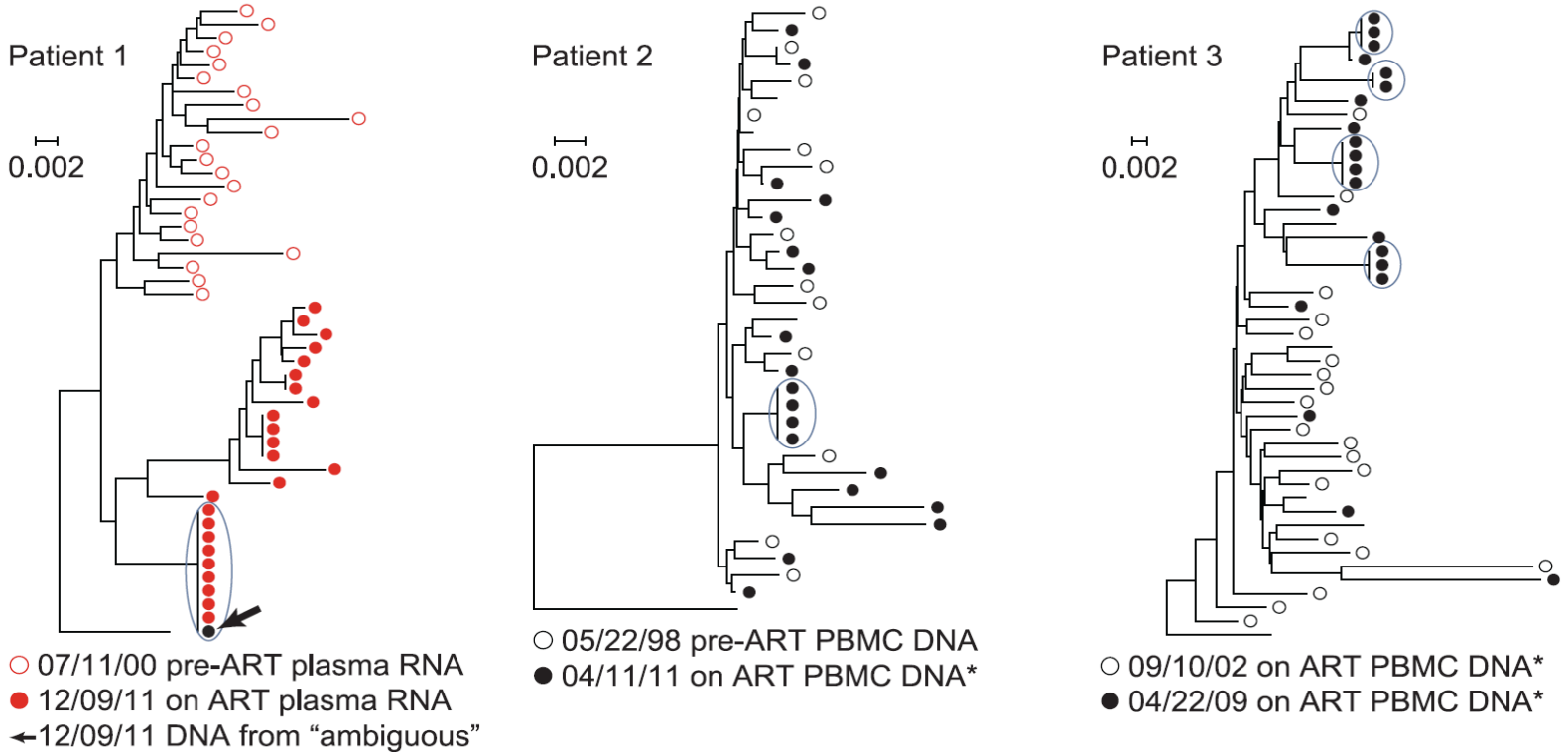
Le reservoir latent est stable dans le temps



- Nous aurions besoin d'attendre >70 ans sous traitement pour que le reservoir disparaisse spontanément

Siliciano *et al.*, Nature Med 2003

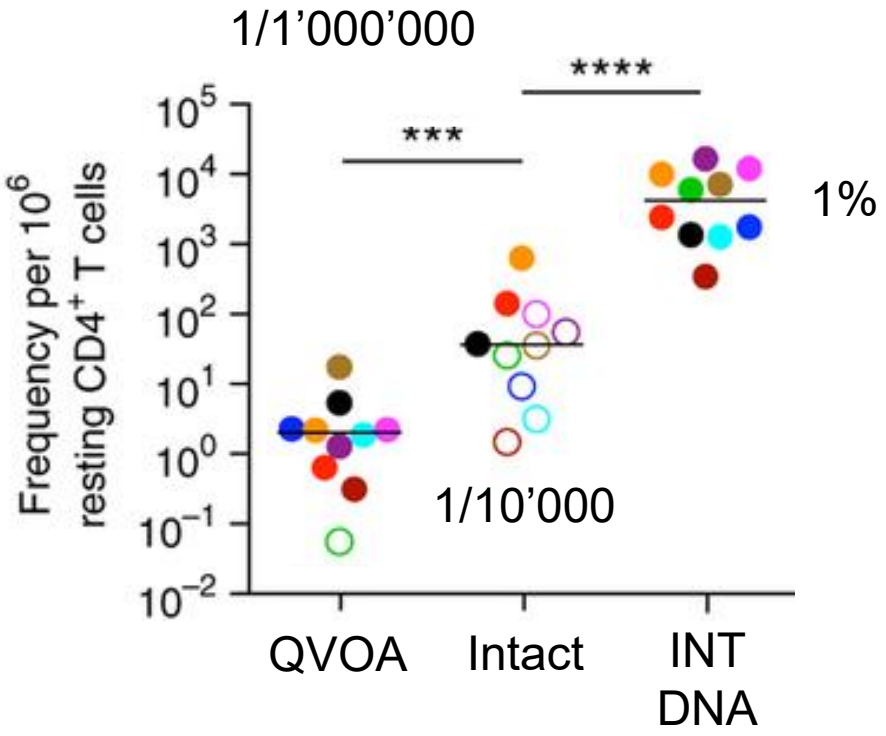
En plus d'une ½ vie extrêmement longue les cellules peuvent survivre grâce à un mécanisme de proliferation clonale

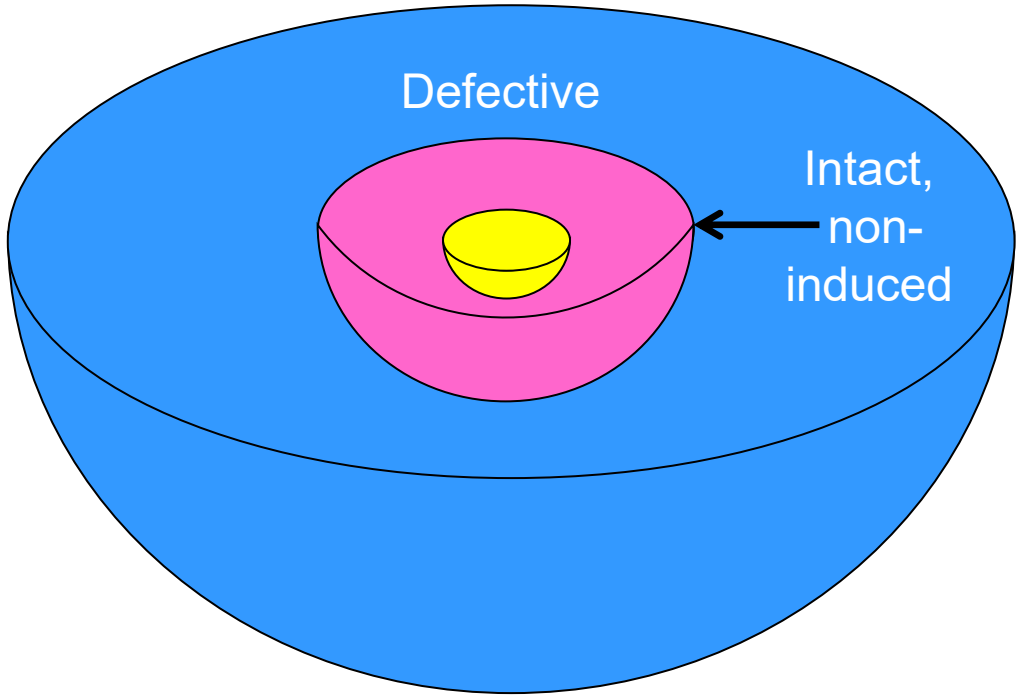


- Des séquences génomiques identiques du VIH + des sites d'intégration indiquent que les lymphocytes T CD4+ infectés de manière latente par le VIH peuvent se multiplier par prolifération homéostatique en l'absence de réactivation virale, entraînant ainsi un renouvellement stable du réservoir cellulaire du VIH.

Maldarelli *et al*., Science 2014; Wagner *et al*., Science 2014; Hosmane et al., J Ex Med 2017; Lee JCI 2017; Wang et al., PNAS 2018; Reeves et al., Nature Communications 2019; Pinzone et al., Nature Communications 2019; McManus et al., JCI 2019

Quelle est la taille du reservoir?
Cela depend de la manière de la mesurer …





INT DNA Total frequency of HIV infected cells measured by *Alu* PCR

Intact Total frequency of HIV infected cells containing intact HIV provirus

QVOA Cells containing inducible replication competent virus assessed by quantitative viral outgrowth assay

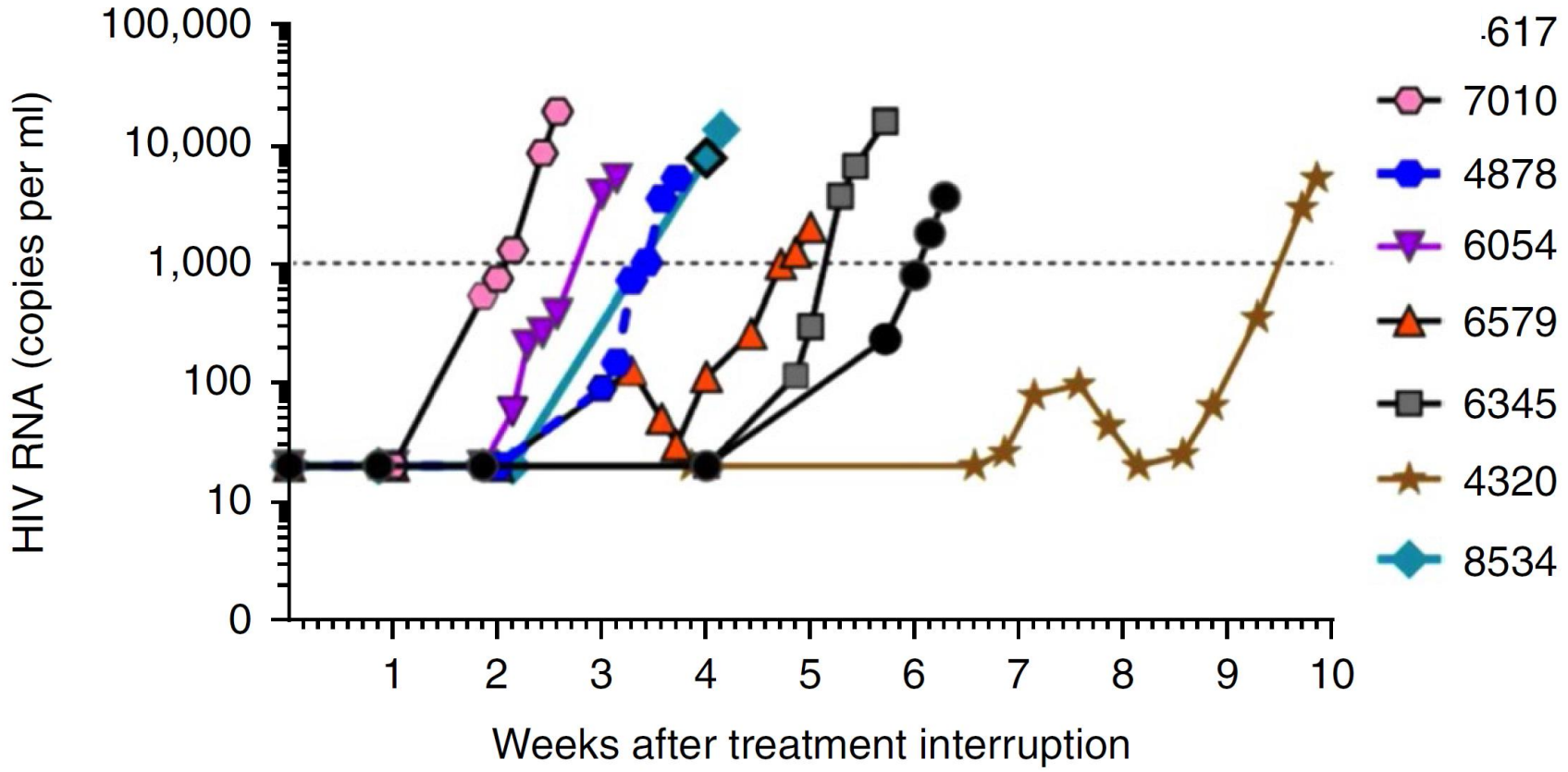
Ho *et al*., Cell 2013; Bruner *et al*., Nature Med 2016; Hosmane *et al*., JEM., 2017; Bruner *et al*., Nature 2019; Gaebler *et al*., JEM 2019

Quel est le nombre total de cellules infectées par un virus “replication competent”?

- Chaque individus possède 230 x 10^9 lymphocytes T CD4
- Le réservoir total représente 200’000 à 2’000’000 de cellules

Quand le reservoir est il établi?

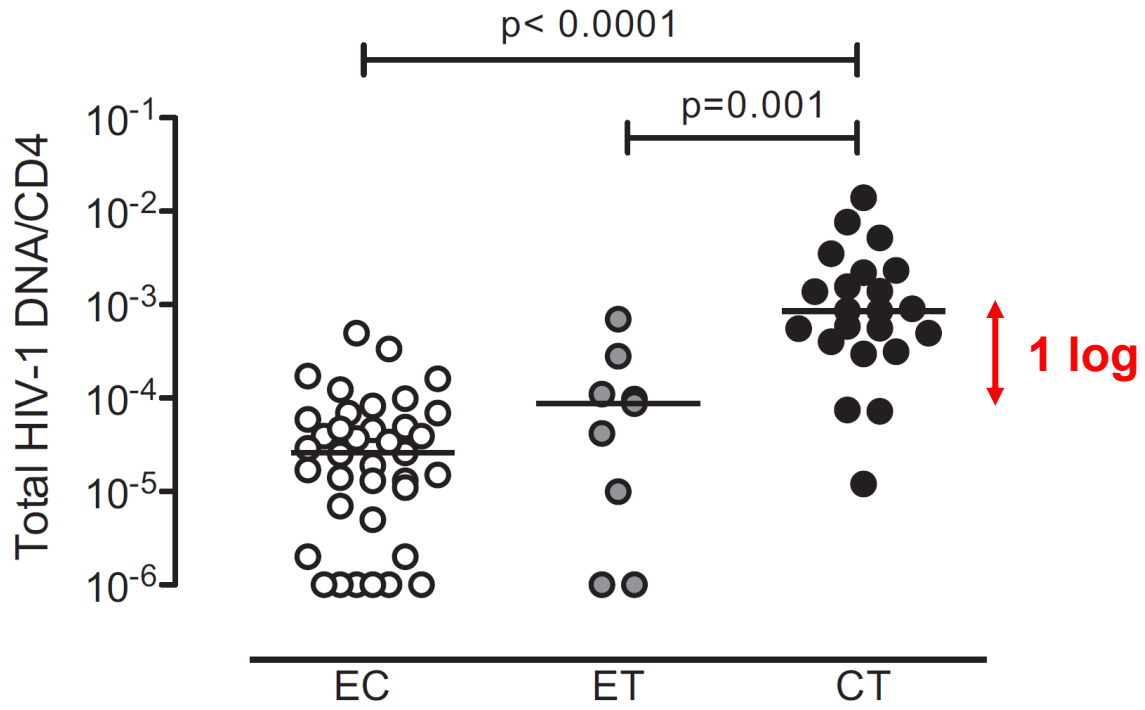
8 personnes infectées par le VIH traitées au stade Fiebig I (ARN du VIH détectable: 7 à 10 jours après l'infection) sous ART pendant ≥ 96 semaines (médiane de 2,8 ans) avec ATI (analytical treatment interruption)



Colby *et al.*, Nature Medicine 2018; RV411 study group; Whitney *et al.*, Nature 2014

Une introduction précoce d'un traitement antirétroviral réduit le réservoir viral

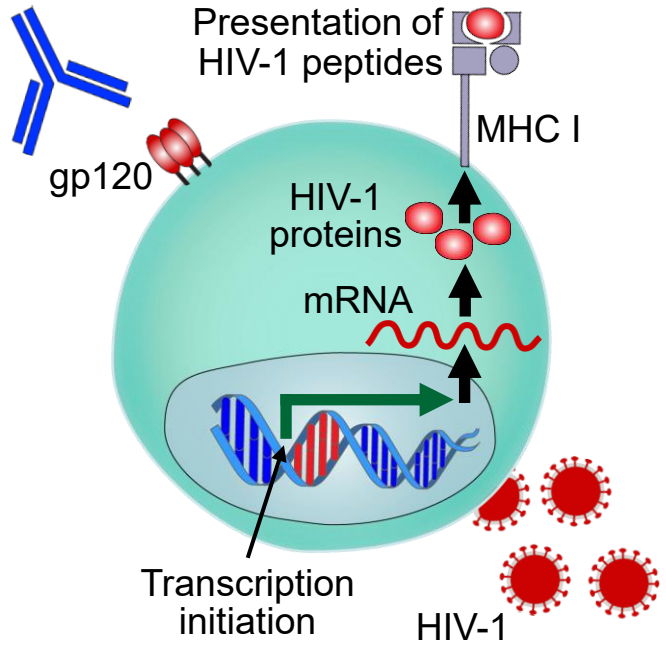
Le traitement antirétroviral précoce (ET) a été défini introduit dans les six premiers mois suivant l'infection par le VIH-1.Le début du traitement antirétroviral pendant la phase chronique de l'infection (CT) a été introduit au moins deux ans après le diagnostic du VIH.



Strain *et al*., JID 2005; Archin *et al*., PNAS 2012; Saez-Cirion *et al*., Plos Path 2013; Josefsson *et al*., PNAS 2013; Buzon *et al*., JVI 2014; Williams *et al*., Elife 2014; Ananworanich *et al*., COHA 2015; Colby *et al*., Nat Med 2018; Luo *et al*., BMC ID 2019; Bachmann *et al*., Nat Com 2019

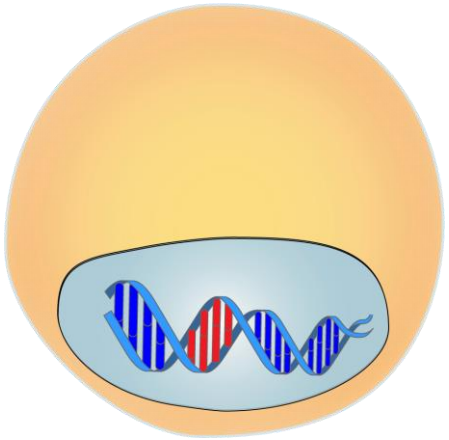
Comment pourrions nous éliminer les cellules infectées

Nous pourrions utiliser des anticorps neutralisants contre le VIH (BNAbs)



Cellule infectée de manière productive

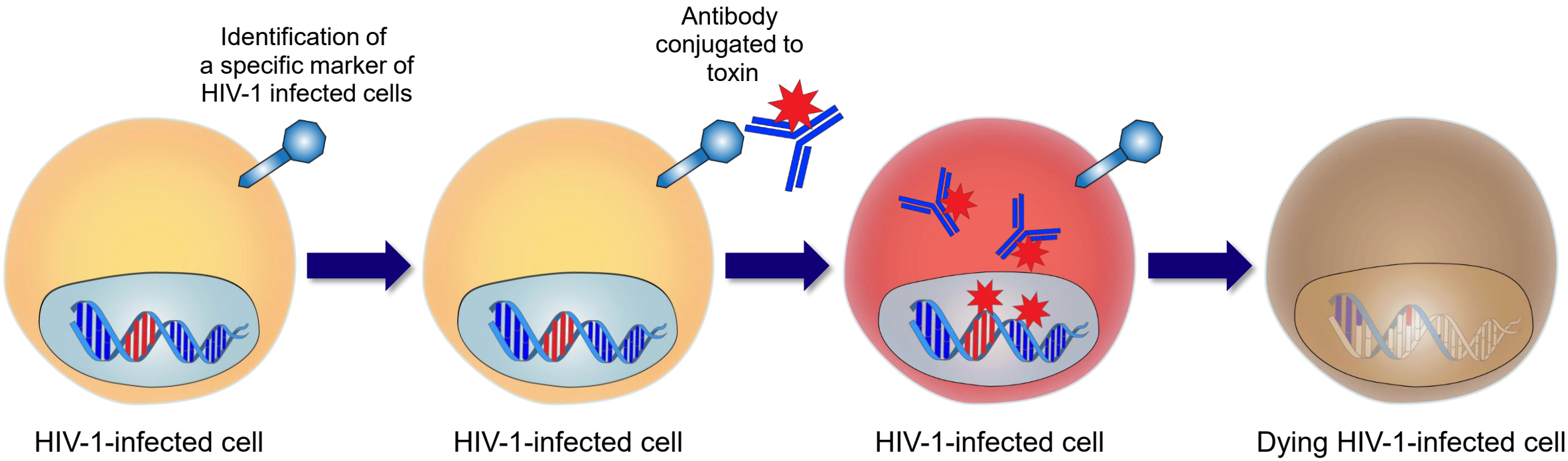
Mais comment faire pour éliminer le reservoir latent?



Cellule infectée de manière latente

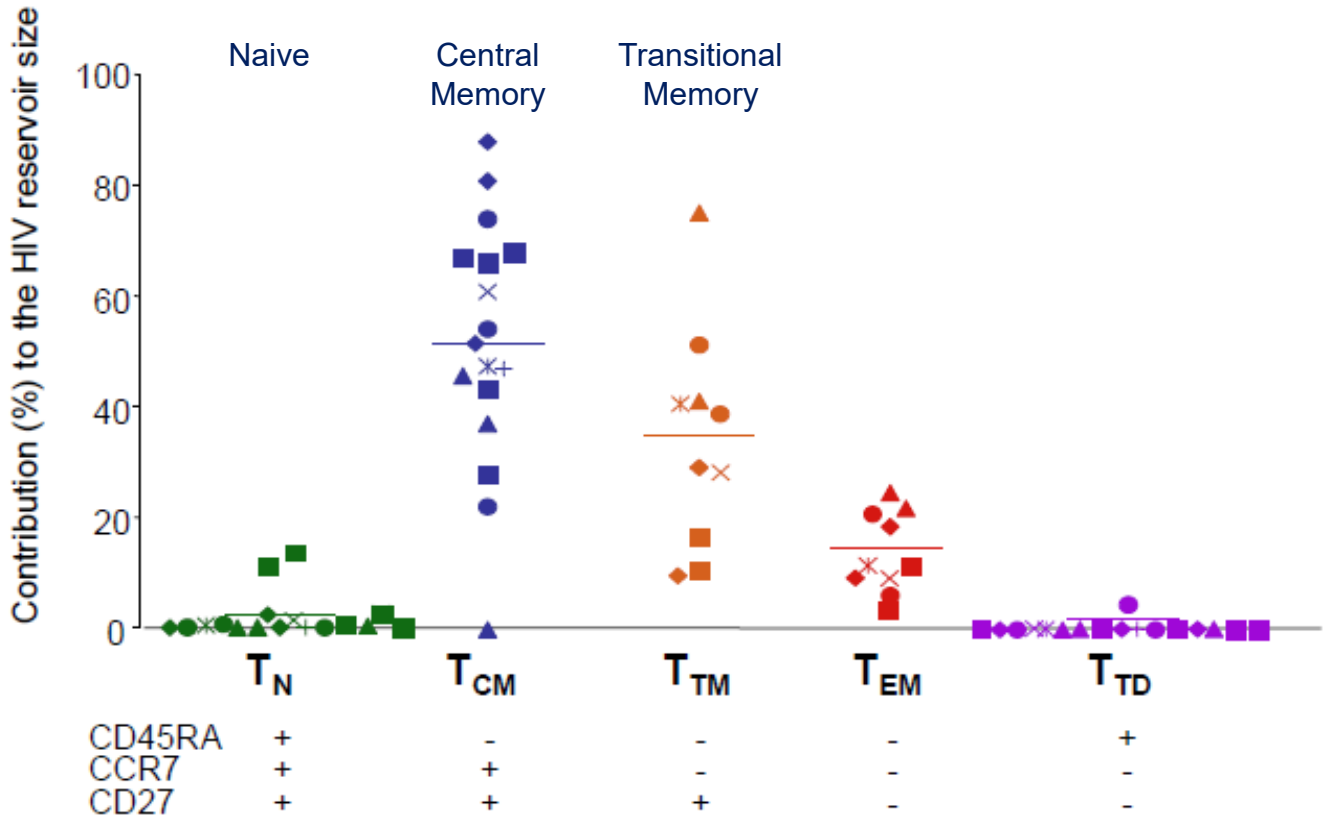
Quel est le phenotype des cellules infectées?

- L'identification et la caractérisation du réservoir du VIH peuvent influencer la conception de thérapies interventionnelles visant à éliminer ce réservoir.



Quel est le phenotype des cellules infectées?

Integrated HIV-1 DNA in Sorted CD4 T cell subsets in Blood of treated HIV-1 infected patients



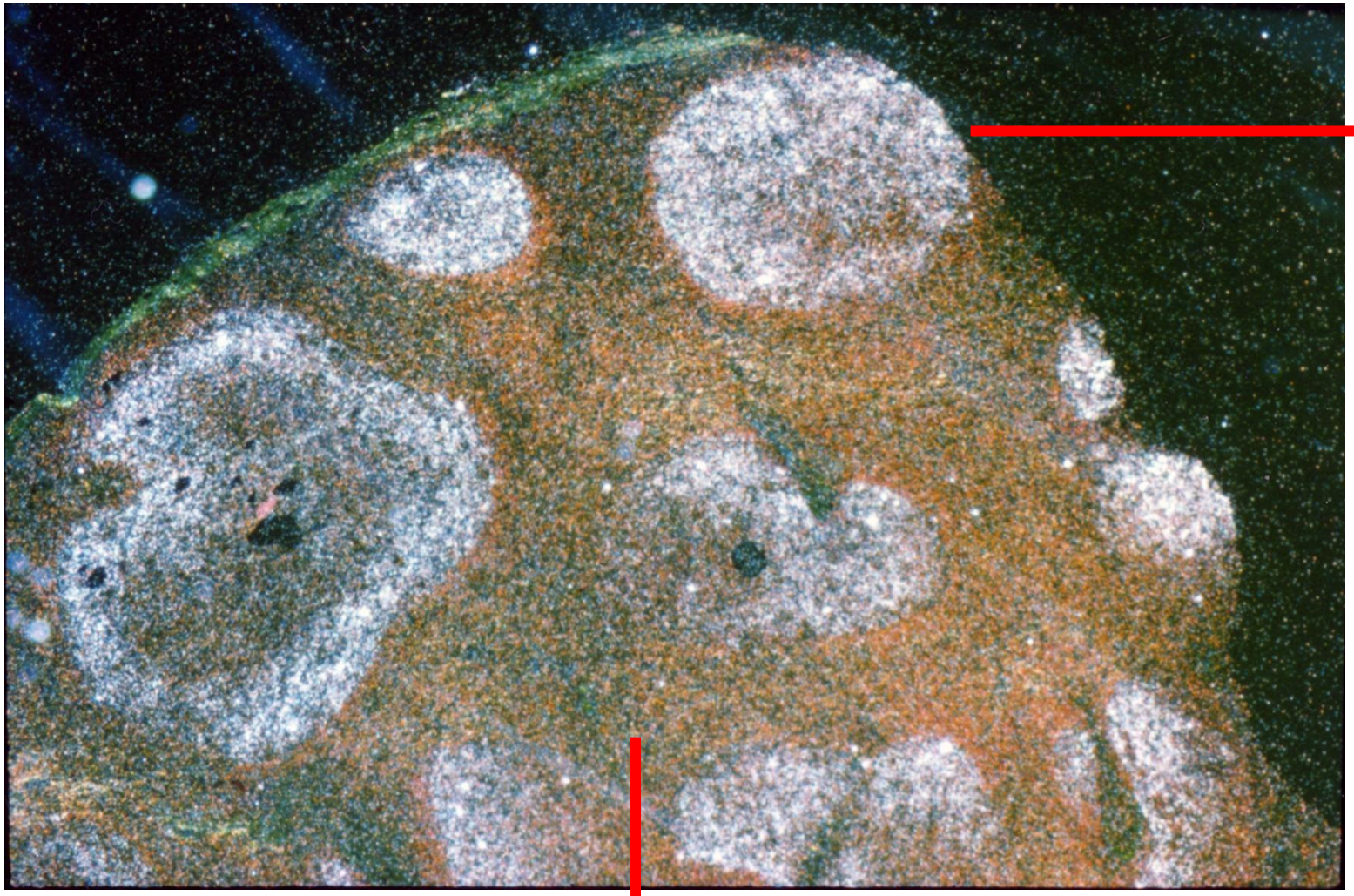
Chomont *et al.*, Nature Medicine 2009

Marqueurs identifiant les lymphocytes T CD4 infectés par le VIH

Marker	Reference	Year
CD2	Iglesias-Ussel *et al.,* JVI	2013
PD-1, Lag-3, TIGIT	Fromentin *et al.,* Plos Pathog	2016
CD32	Descours *et al.,* Nature	2017
CCR6	Gosselin *et al.,* AIDS	2017
CTLA-4 (SIV)	McGarry *et al*., Immunity	2017
CD30	Hogan *et al.,* Plos Pathog	2018
CXCR3	Banga *et al*., Front Immunol	2018
CD20	Serra-Peinado et al., Nat Commun	2019

CD32. Descours *et al*., Nature 2017; Peretz *et al*. Nature 2018 and Bertagnolli *et al*., Nature 2018; Noto *et al*., JVI 2018; García *et al*., Sci Rep, 2018; Badia *et al*., Nat Commun 2018; Martin *et al*., Front Immunol 2018; Abdel-Mohsen *et al*., STM 2018; Vásquez *et al*., Pathog Immun 2019

Les organes lymphoïdes sont les principaux compartiments anatomiques pour la réplication et la propagation du VIH

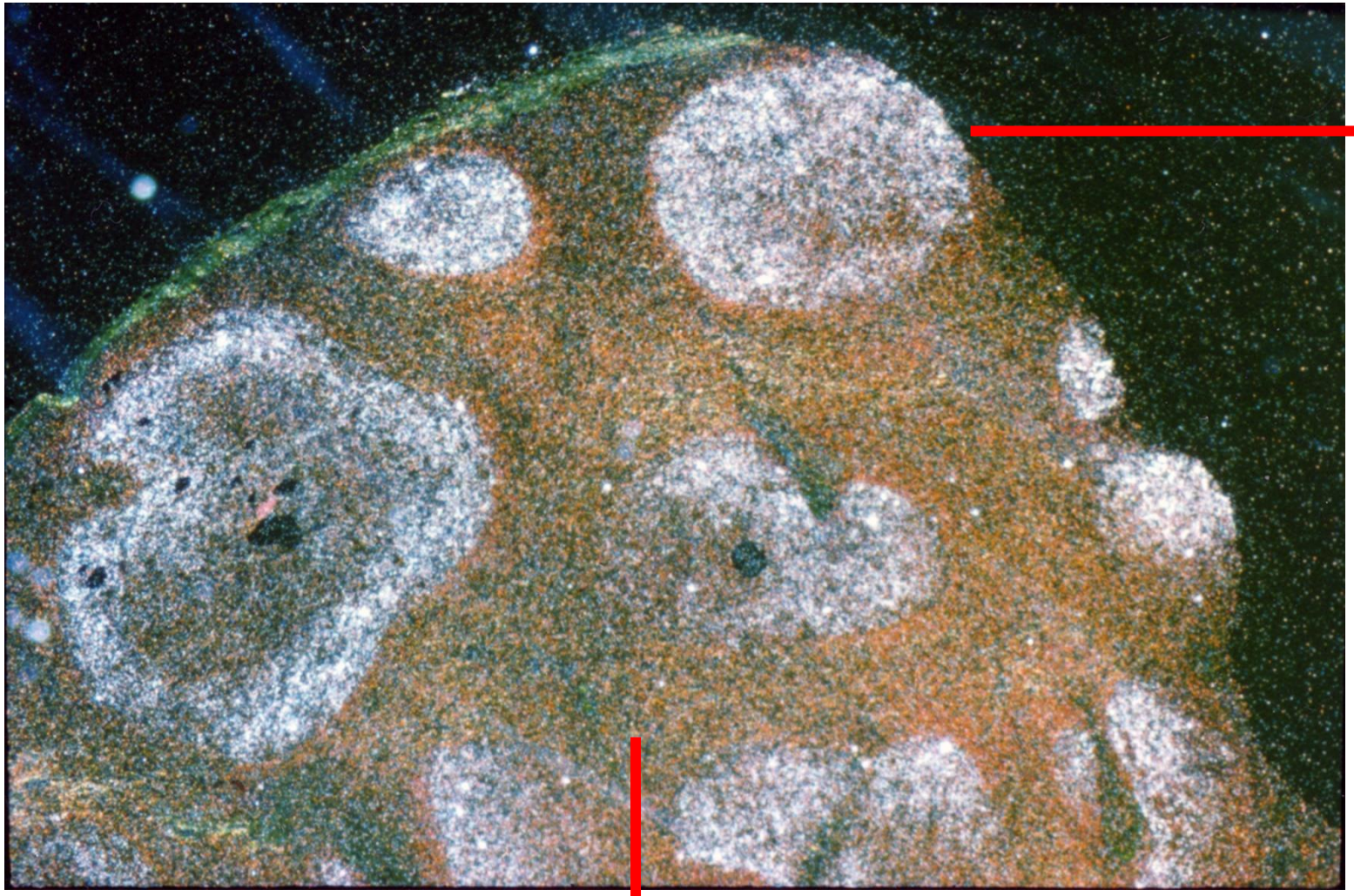


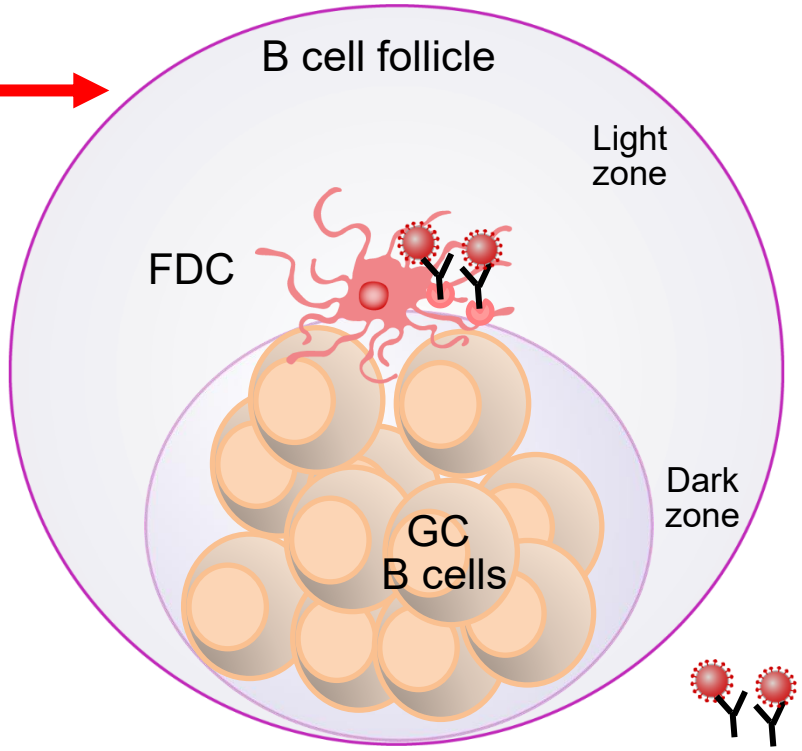
B-cell follicle

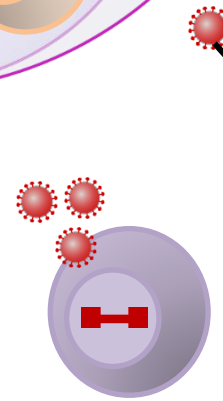
Paracortex

Pantaleo *et al.*, Nature 1993

Les organes lymphoïdes sont les principaux compartiments anatomiques pour la réplication et la propagation du VIH

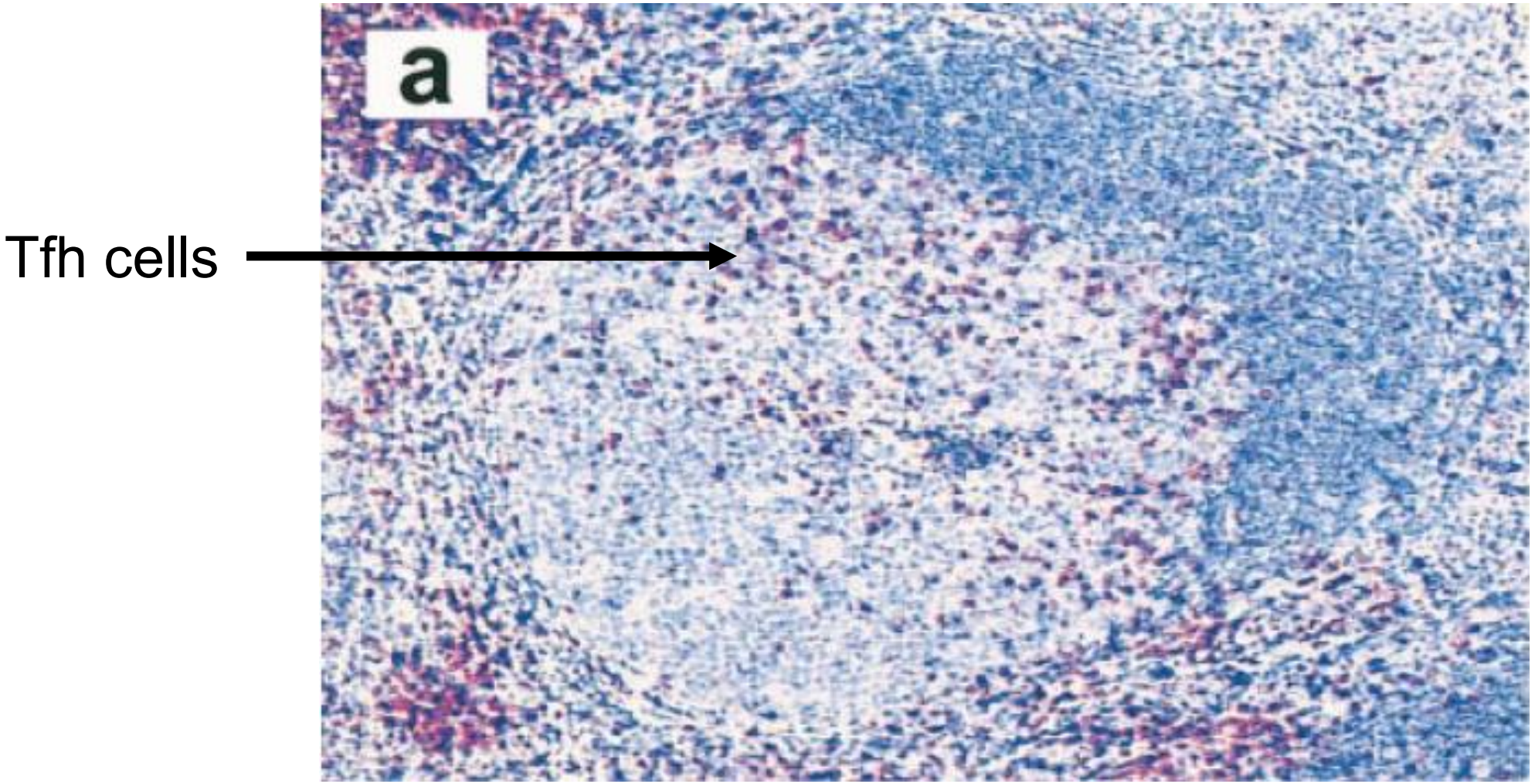






Pantaleo *et al.*, Nature 1993

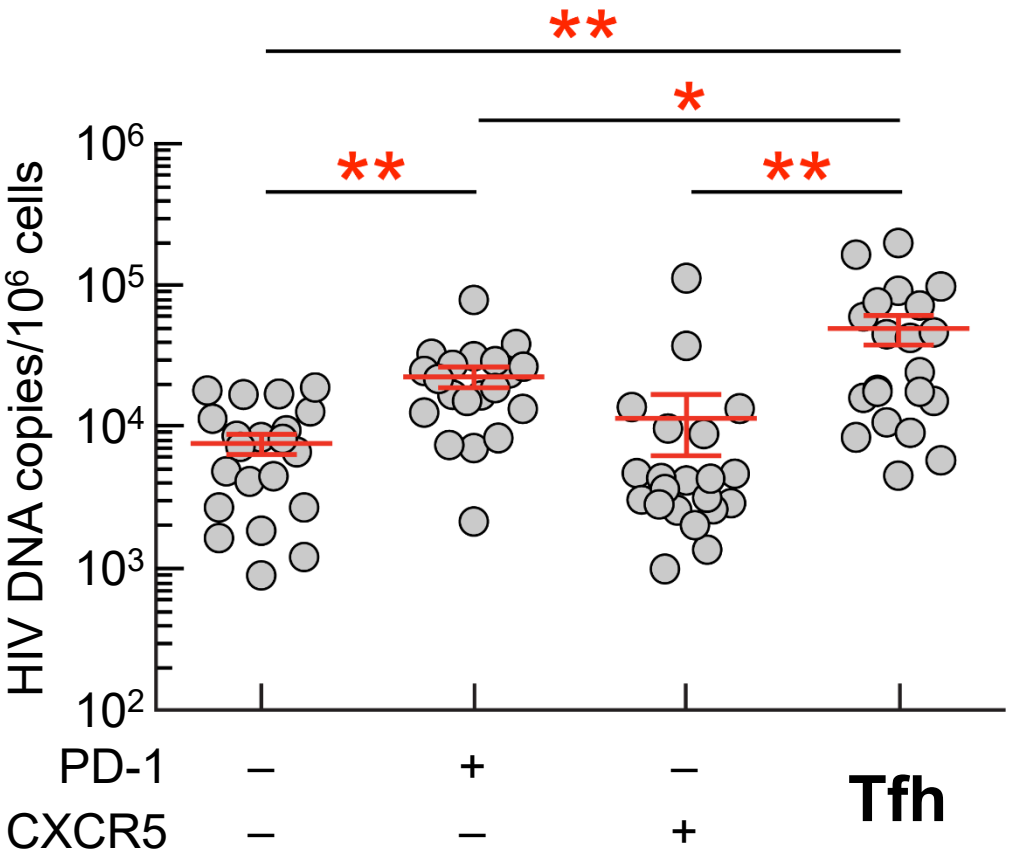
Dans les centres germinatifs, une nouvelle population cellulaire de lymphocytes T CD4 a été découvert et nommé lymphocytes T folliculaires (Tfh)

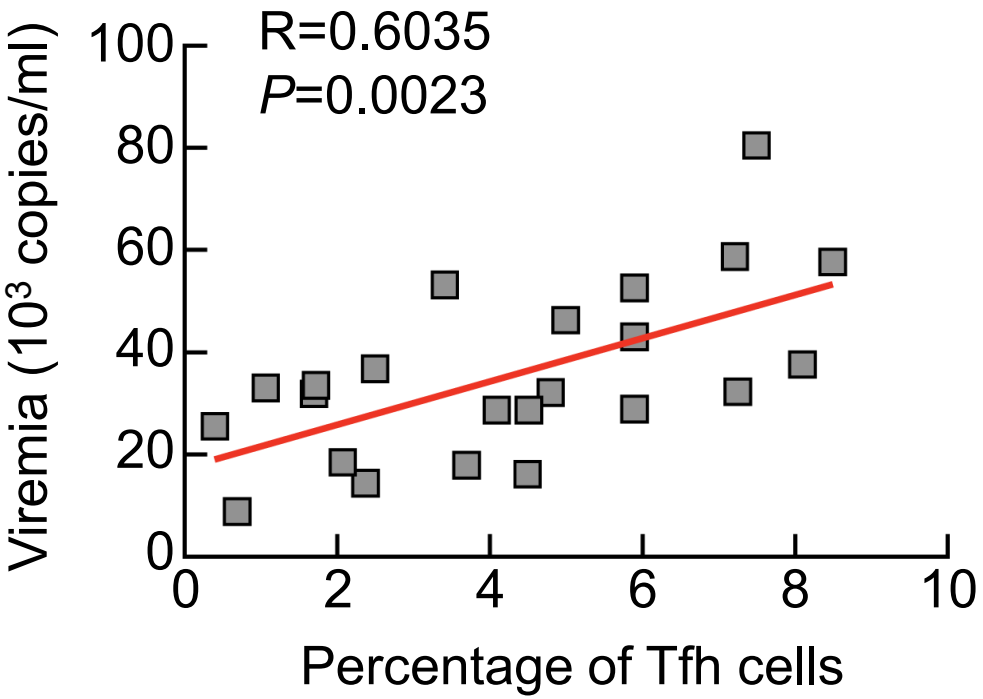


Schaerli *et al.*, JEM 2000

Les Tfh sont enrichies en cellules infectées par le VIH

Viremic HIV-1 infected individuals

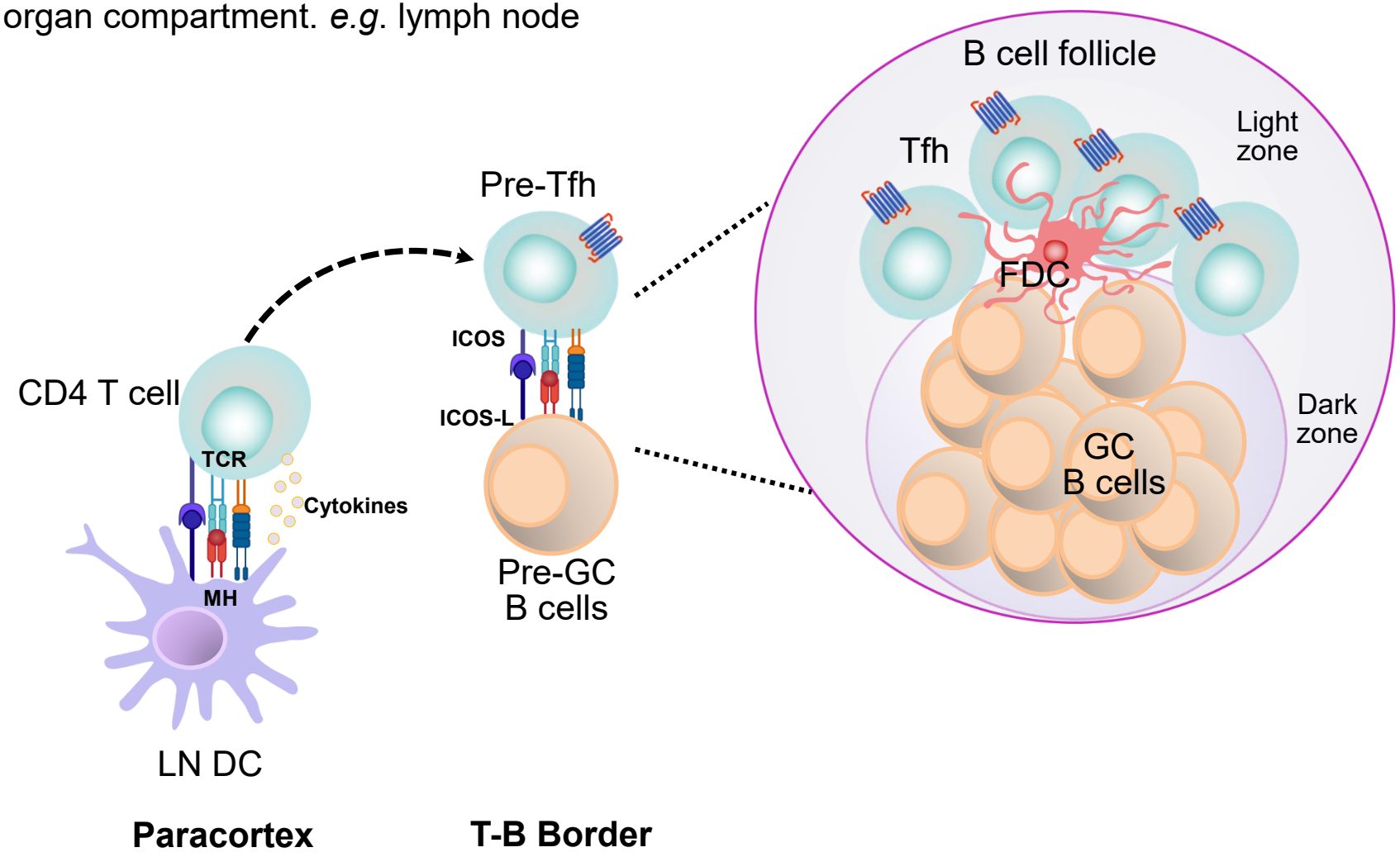




Savoye *et al.*, JEM 2013

Modèle proposé

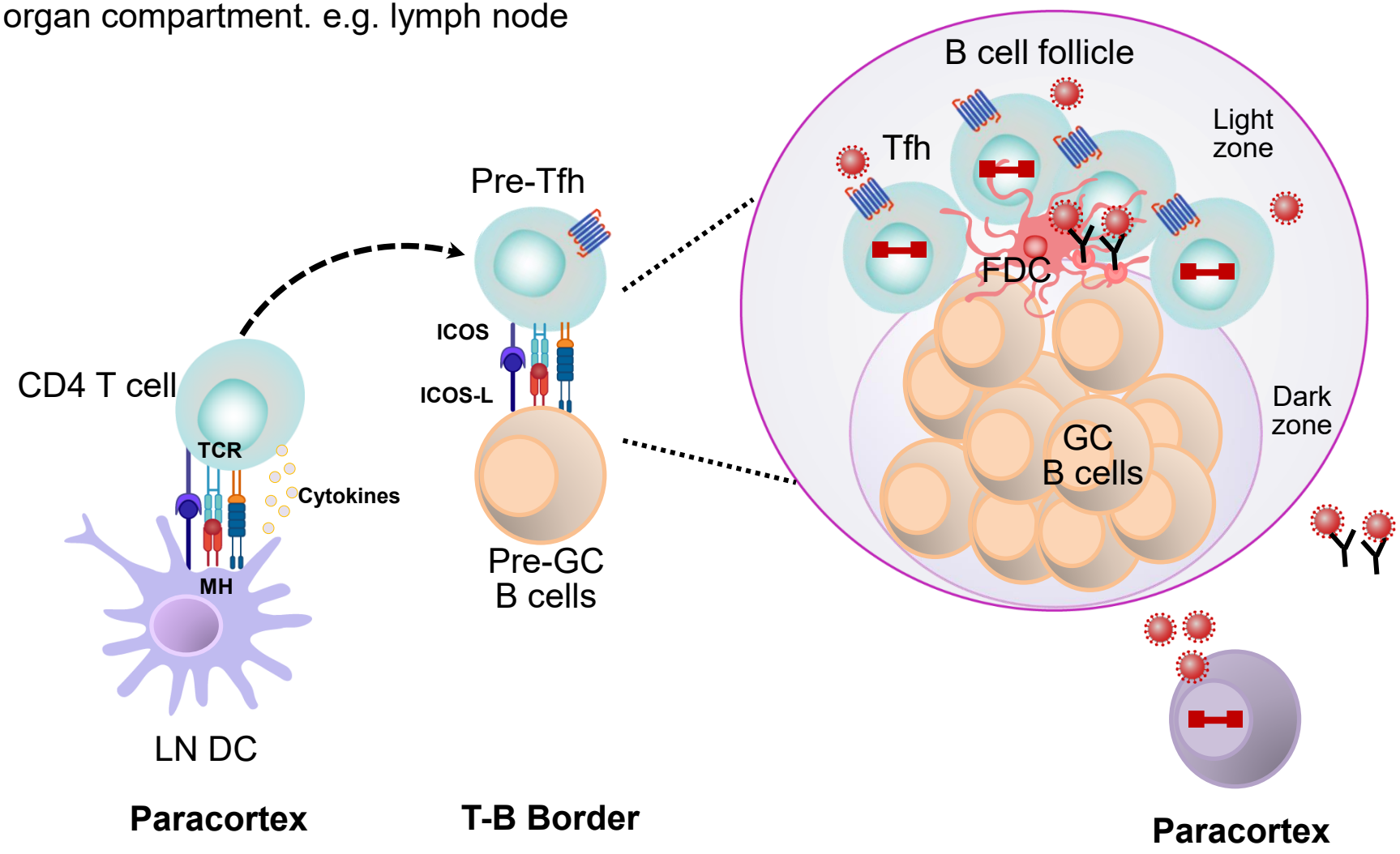
Secondary lymphoid organ compartment. *e.g.* lymph node



Heesters & Carroll, Plos Pathogens 2015

Modèle proposé

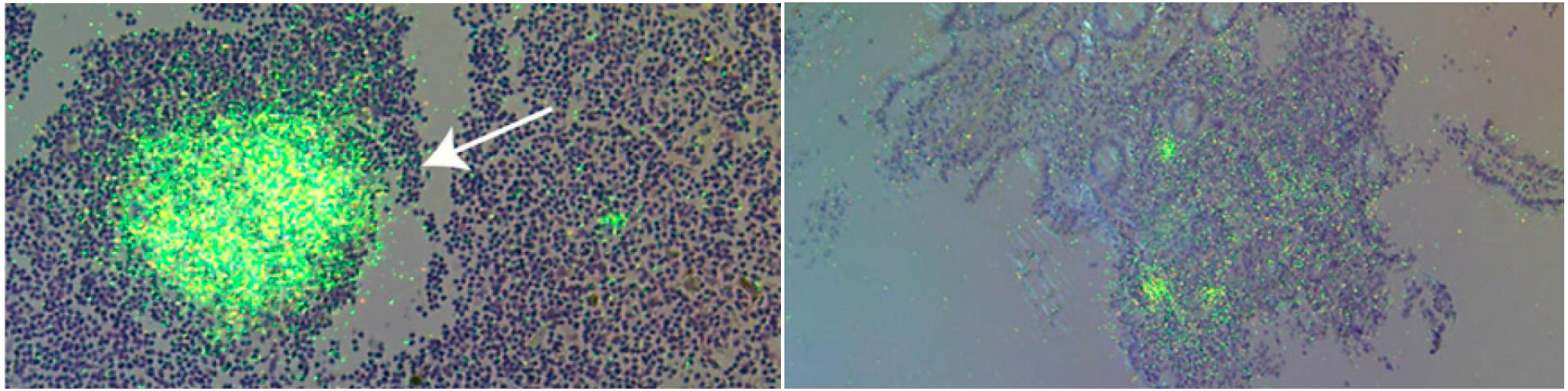
Secondary lymphoid organ compartment. e.g. lymph node



Recrudescence du VIH à partir des follicules B lors de l'interruption du traitement

- Hybridation *in situ* de biopsies LN et GALT prélevées au moment du rebond viral chez des individus présentant une suppression complète du virus qui ont interrompu leur traitement.

Lymph node **Ileum**

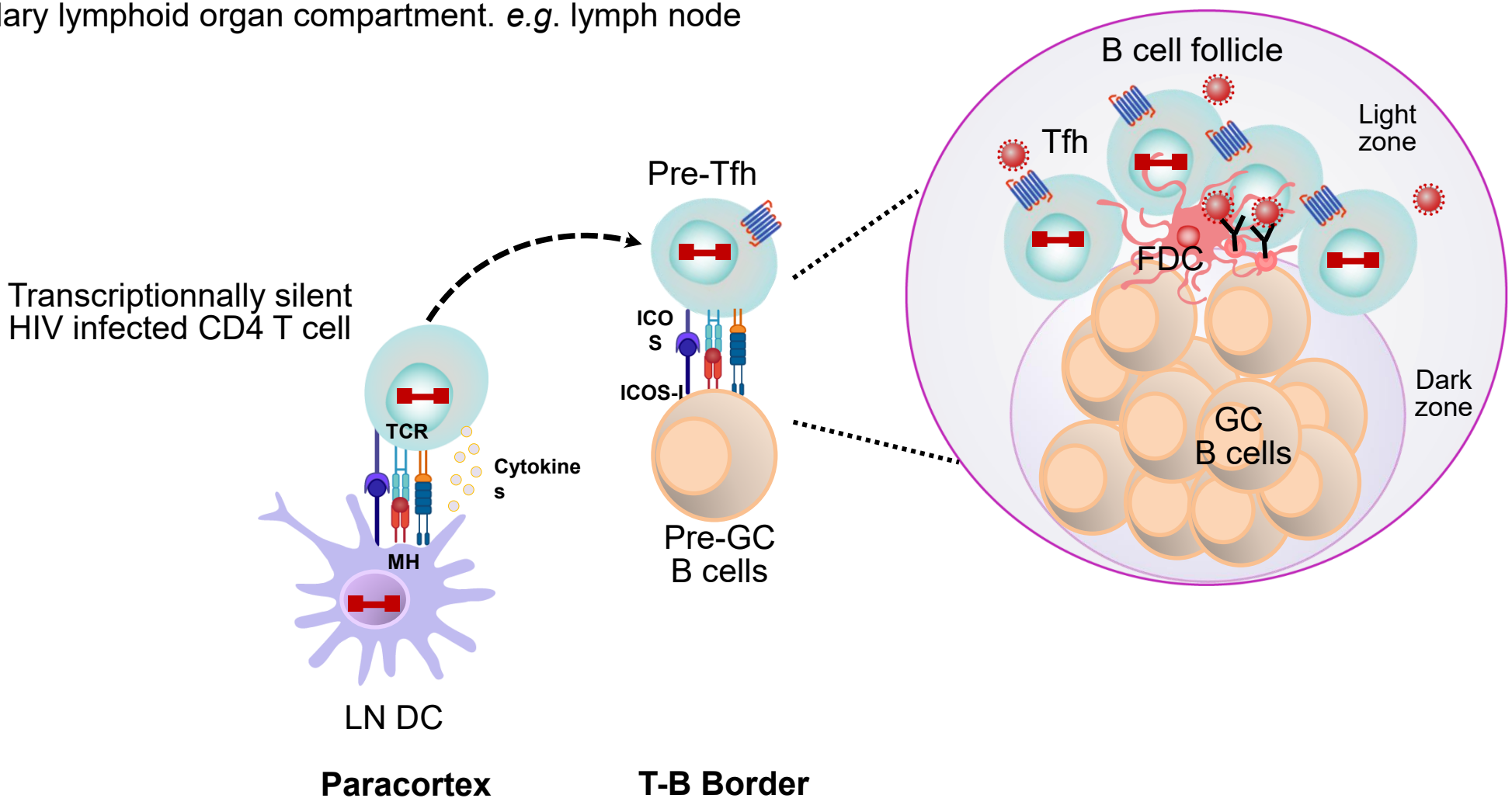


- Preuve d'une infection des tissus lymphatiques et d'un dépôt de cellules folliculaires dendritiques fixes (FDC) en présence d'une virémie VIH très faible, indiquant que la production de VIH dans le follicule des cellules B a précédé la dissémination virale.

Rothenberger *et al.*, PNAS 2015

Modèle révisé

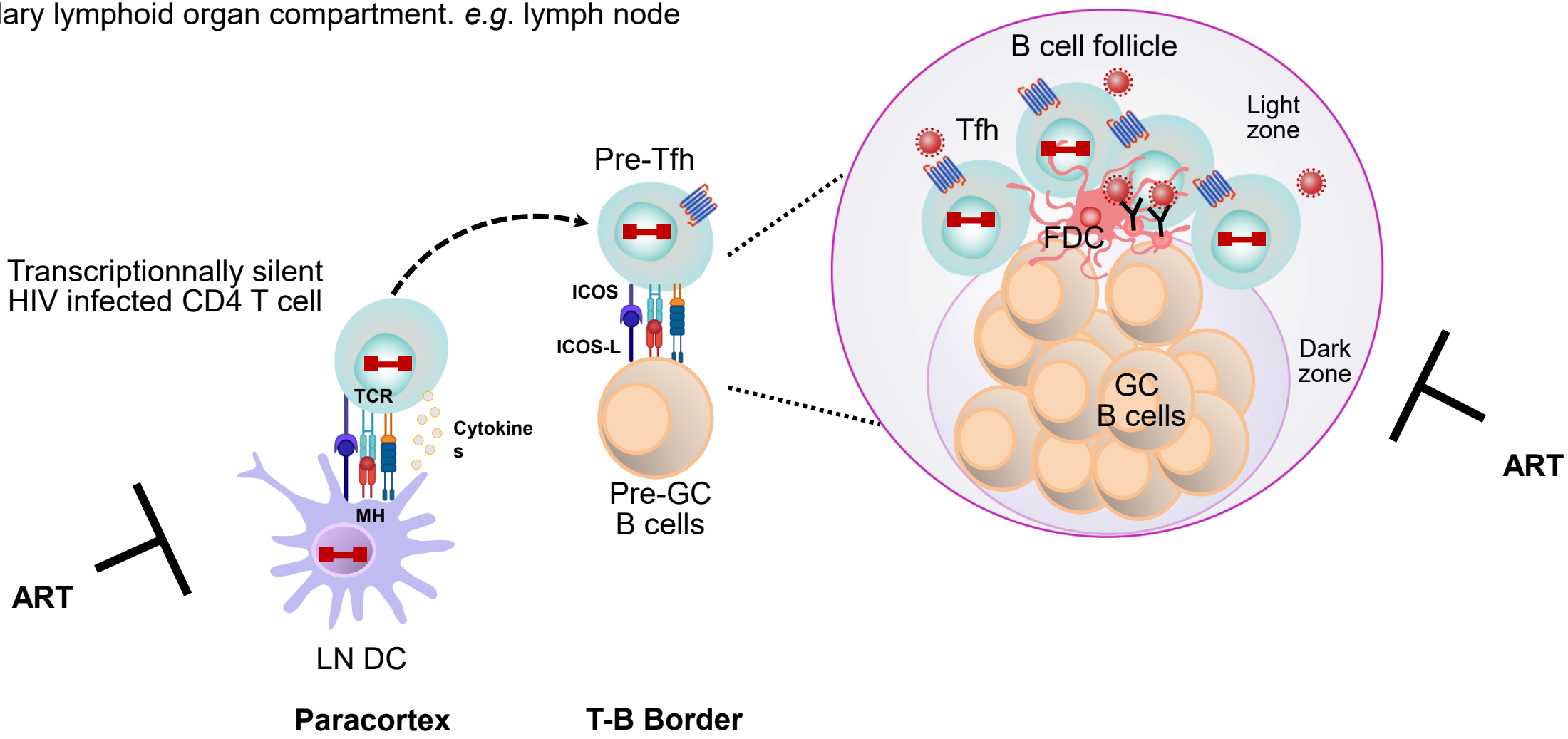
Secondary lymphoid organ compartment. *e.g.* lymph node



Banga *et al.*, Cell Host & Microbe 2023

Que se passe t il quand un traitement est introduit?

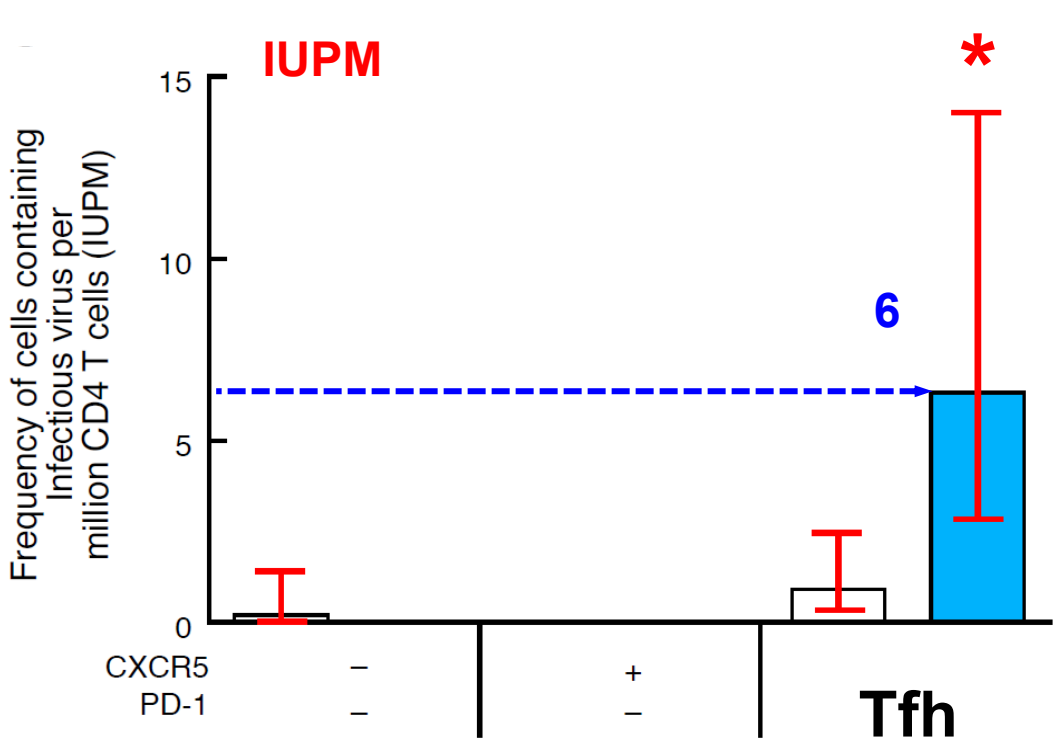
Secondary lymphoid organ compartment. *e.g.* lymph node

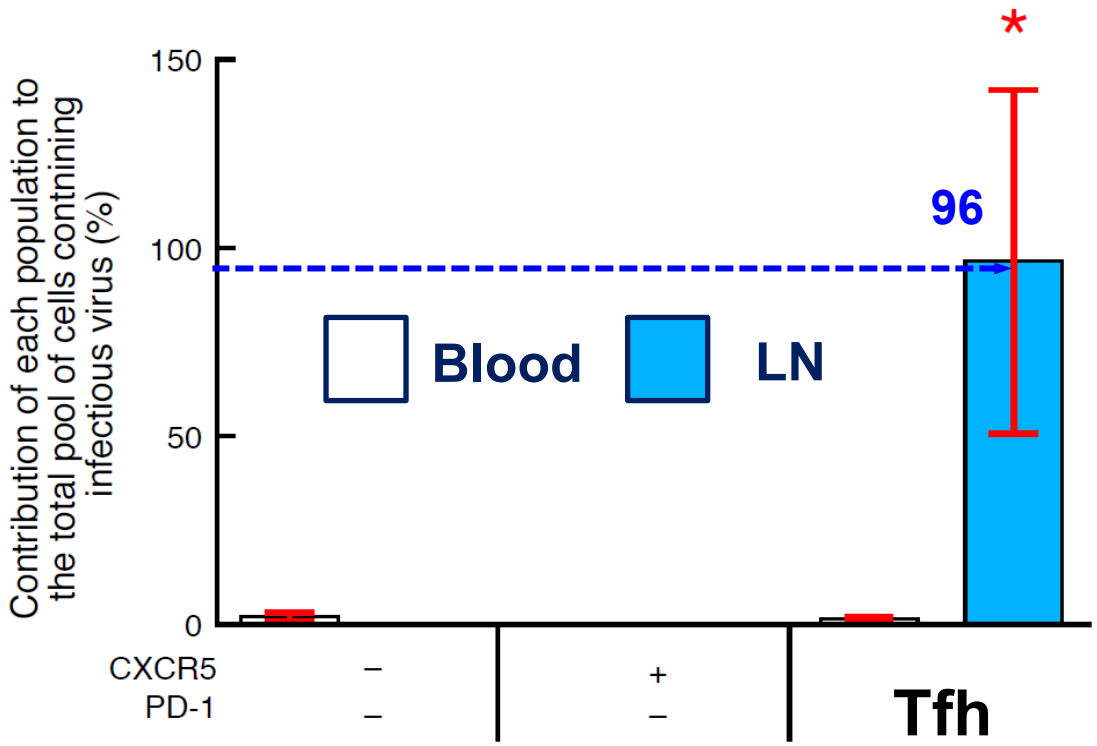


Banga *et al.*, Cell Host & Microbe 2023

Les Tfh sont infectées par des virus compétents pour réplication et aisément inductibles

Treated aviremic HIV infected individuals



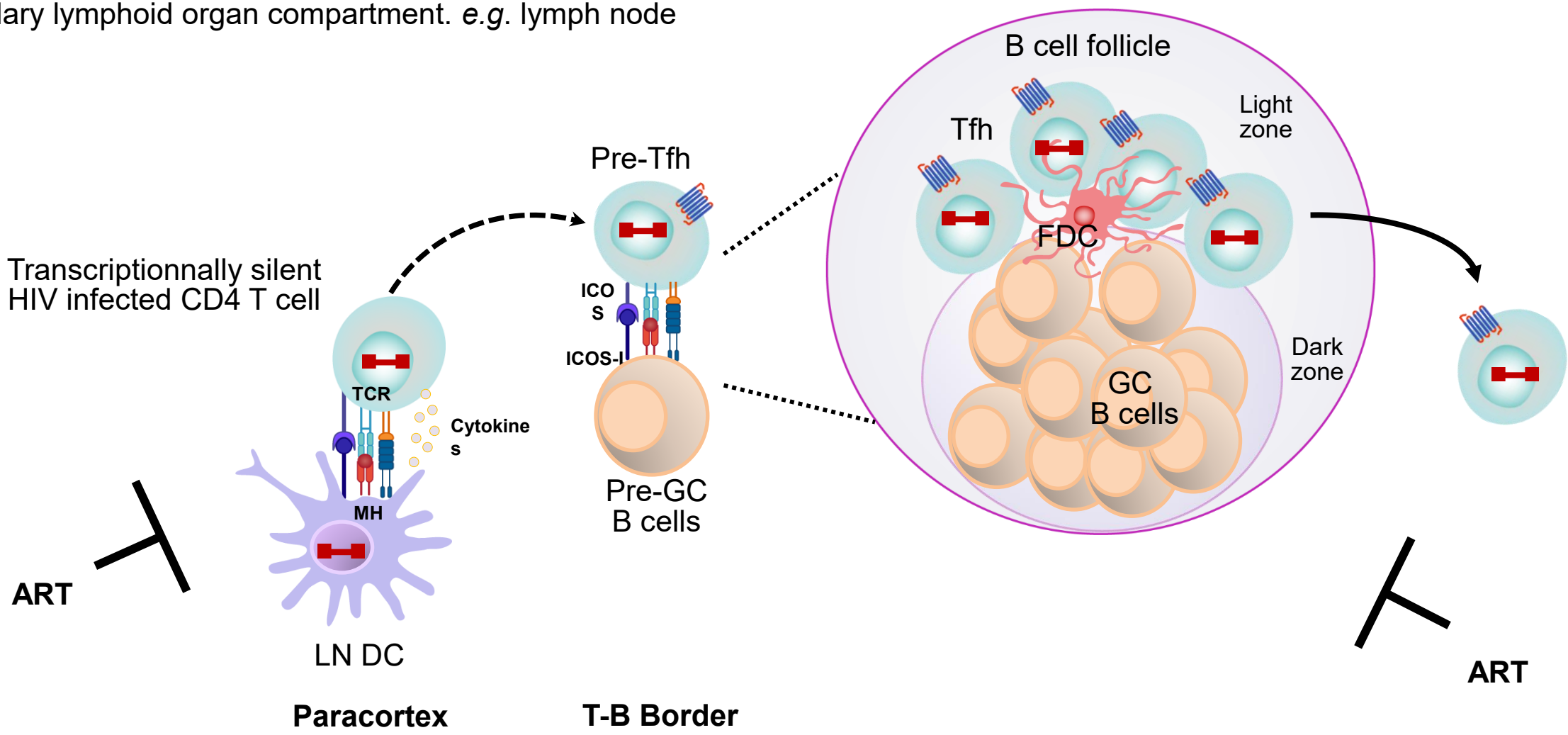


- L'élimination des Tfh infectées permettrait de réduire de 1 voire 2 log la taille du réservoir

Banga *et al.* Nature Medicine 2016

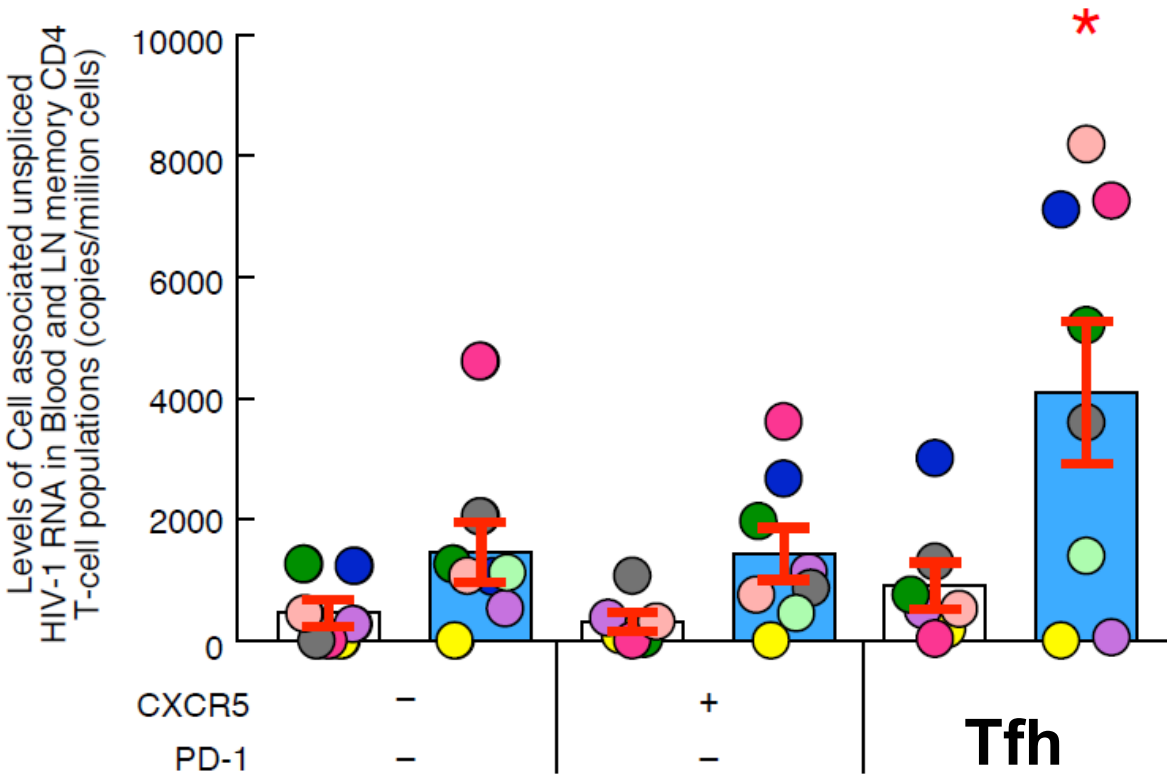
Que se passe t il quand un traitement est introduit?

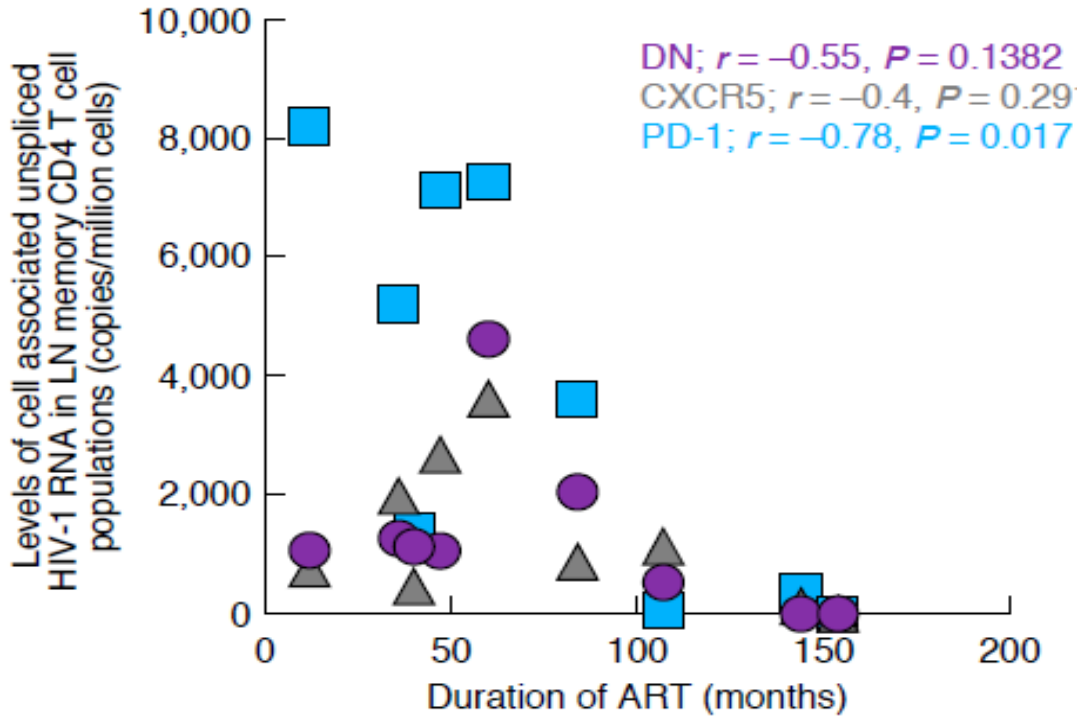
Secondary lymphoid organ compartment. *e.g.* lymph node



Banga *et al.*, Cell Host & Microbe 2023

Le niveau de transcription du virus reste élevé au niveau des Tfh dans les premières années post introduction du traitement

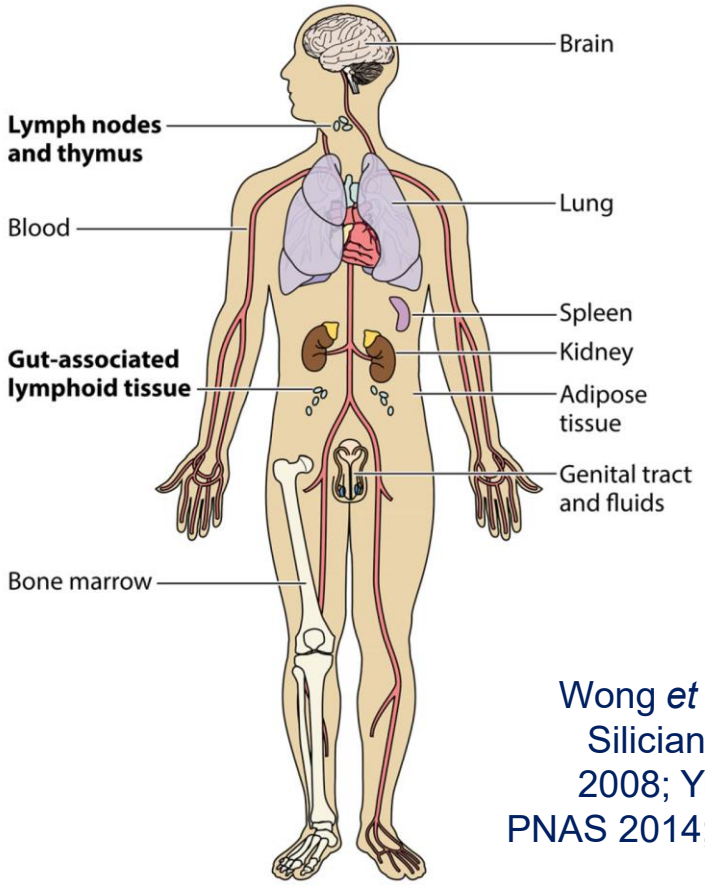


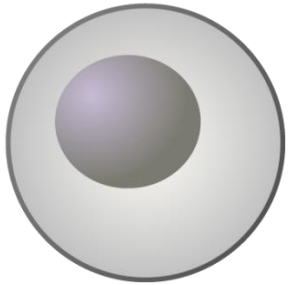


Banga *et al.* Nature Medicine 2016

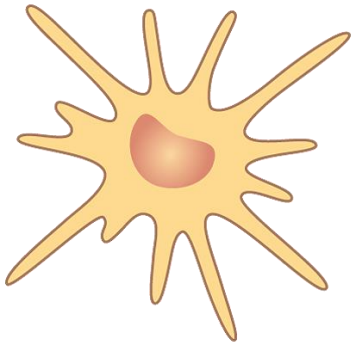
La composition du réservoir du VIH est complexe et dynamique

➢Le réservoir est composé de différents types cellulaires dont le phénotype et la distribution anatomique sont dynamiques

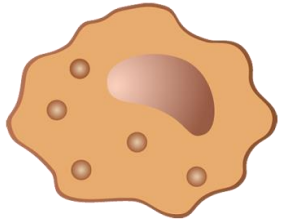




CD4 T cells



Dendritic cells

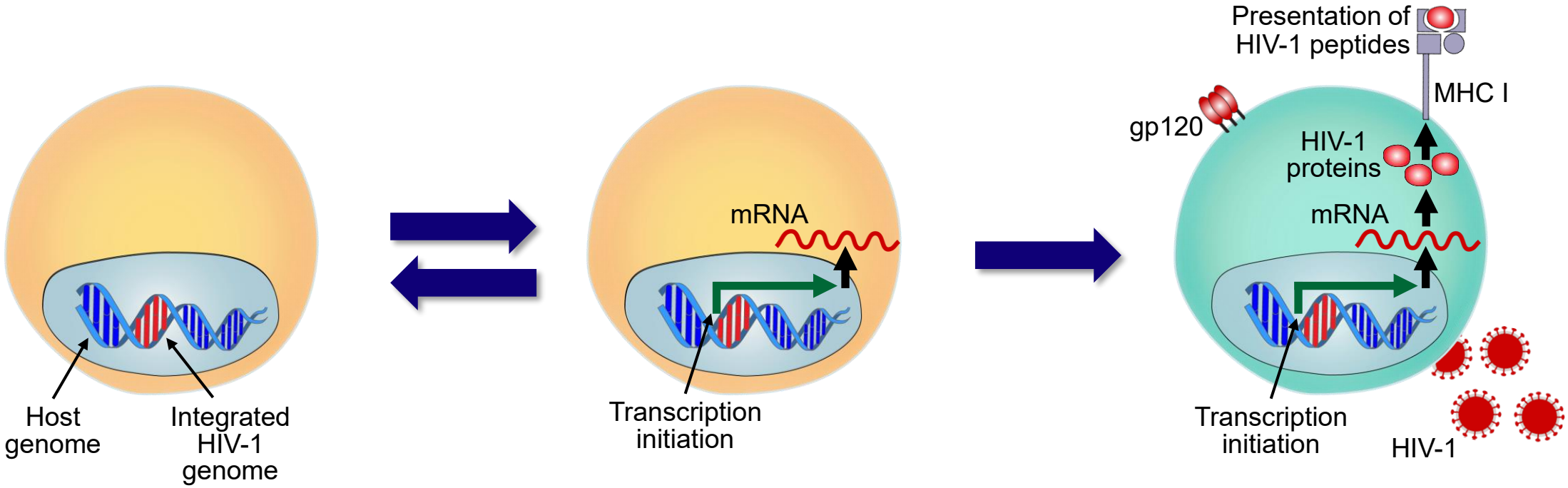


Macrophages
Microglial cells

Wong *et al.,* Science 1997; Finzi *et al.,* Science 1997; Chun *et al.,* Nature 1997; Finzi *et al*., Nature Med 1999; Siliciano *et al*., Nature Med 2003; Eisele *et al*., Immunity 2012; Pantaleo *et al*., Nature 1993; Chun *et al*., JID 2008; Yulk *et al*., JID 2010; Churchill *et al*., Annals Neur 2010; Perreau *et al*., J Exp Med 2012; Fletcher *et al*. PNAS 2014; Pollitch *et al*., JID 2014; Avettand-Fènoël *et al*., Clin Micro Rev 2016; Estes *et al*., Nature Med 2017; Wallet *et al*., Frontiers Microbiol 2019; Ganor *et al*., Nat Microbiol 2019

Le niveau de transcription du réservoir du VIH est également dynamique

- Statut transcriptomic distincts



Transcriptionally silent

Transcriptionally active but no translation

Productive infection

Wong *et al.*, PNAS 1997; Gunthard *et al.*, JID 2000; Fisher *et al.*, ARHR 2000; Yulk *et al.*, AIDS 2012; Yulk *et al.*, JID 2012; Althaus *et al.*, Plos Comp Biol 2015; Banga *et al.*, Nat Med 2016; Pasternak *et al.*, Retrovirology 2018; Yulk *et al.*, J Trans Med 2018

Alors comment faire pour éliminer ce réservoir viral?

- Quelle quantité de cellules infectées doit on éliminer pour atteindre une guérison ou rémission?
- Par quel(s) moyens peut on éliminer les cellules infectées?

- Il faut s'inspirer de cas réels

Stratégies alternatives
Traitements expérimentaux

Sterilizing cure

- Une **« sterilizing cure »** vise à éliminer complètement le virus.

Functional cure

- Une **« functional cure »** supprimerait la charge virale du VIH, le maintenant en dessous du seuil de détection sans utiliser de traitement antirétroviral. Le virus ne serait pas éliminé de l'organisme, mais serait efficacement contrôlé et empêché de causer une maladie.

Stratégies alternatives
Traitements expérimentaux

Sterilizing cure

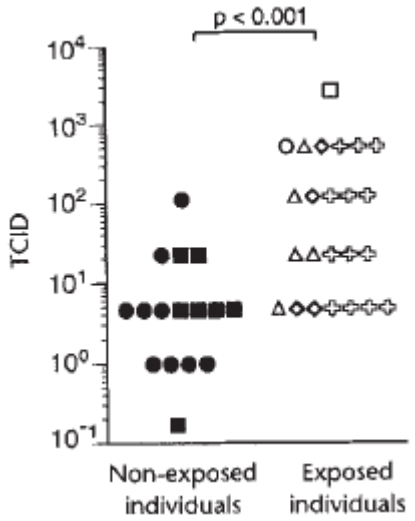
- Une « **sterilizing cure** » vise à éliminer complètement le virus.

S’inspirer d’individus naturellement résistants…

Certains individus sont moins susceptibles que d'autres à l'infection par le VIH

Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures

William A. Paxton[1], Scott R. Martin[1], Doris Tse[1], Thomas R. O'Brien[2], Joan Skurnick[3], Nancy L. VanDevanter[4], Nancy Padian[5], James F. Braun[6], Donald P. Kotler[7], Steven M. Wolinsky[8] & Richard A. Koup[1]



Les lymphocytes T CD4 de certains individus sont plus difficilement infectable par le VIH que d'autres

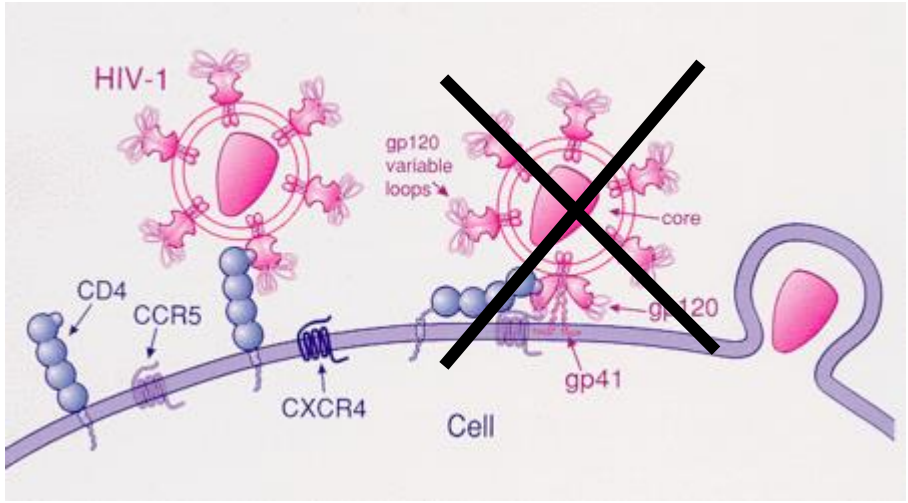
1996

La délétion de 32 bp dans CCR5 confère une résistance relative à l'infection par le VIH

Cell, Vol. 86, 367–377, August 9, 1996, Copyright ©1996 by Cell Press

Homozygous Defect in HIV-1 Coreceptor Accounts for Resistance of Some Multiply-Exposed Individuals to HIV-1 Infection

Rong Liu,* William A. Paxton,* Sunny Choe,*
Daniel Ceradini,* Scott R. Martin,* Richard Horuk,†
Marcy E. MacDonald,‡ Heidi Stuhlmann,§
Richard A. Koup,* and Nathaniel R. Landau*



Le patient de Berlin.
Premier individu à avoir guéri



Timothy Brown (le patient de Berlin) souffrait d'une leucémie myéloïde aigue et vivait avec le VIH



Dr. Gero Huetter

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

Hutter *et al.*, NEJM 2009

Personnes qui ont guéri de l’infection VIH

Thimothy Ray Brown-
The Berlin patient



Adam Castillejo-
The London patient



Marc Franke-
The Dusseldorf patient



Paul Edmonds-
The City of Hope patient



The New York patient



Romuald-
The Geneva patient



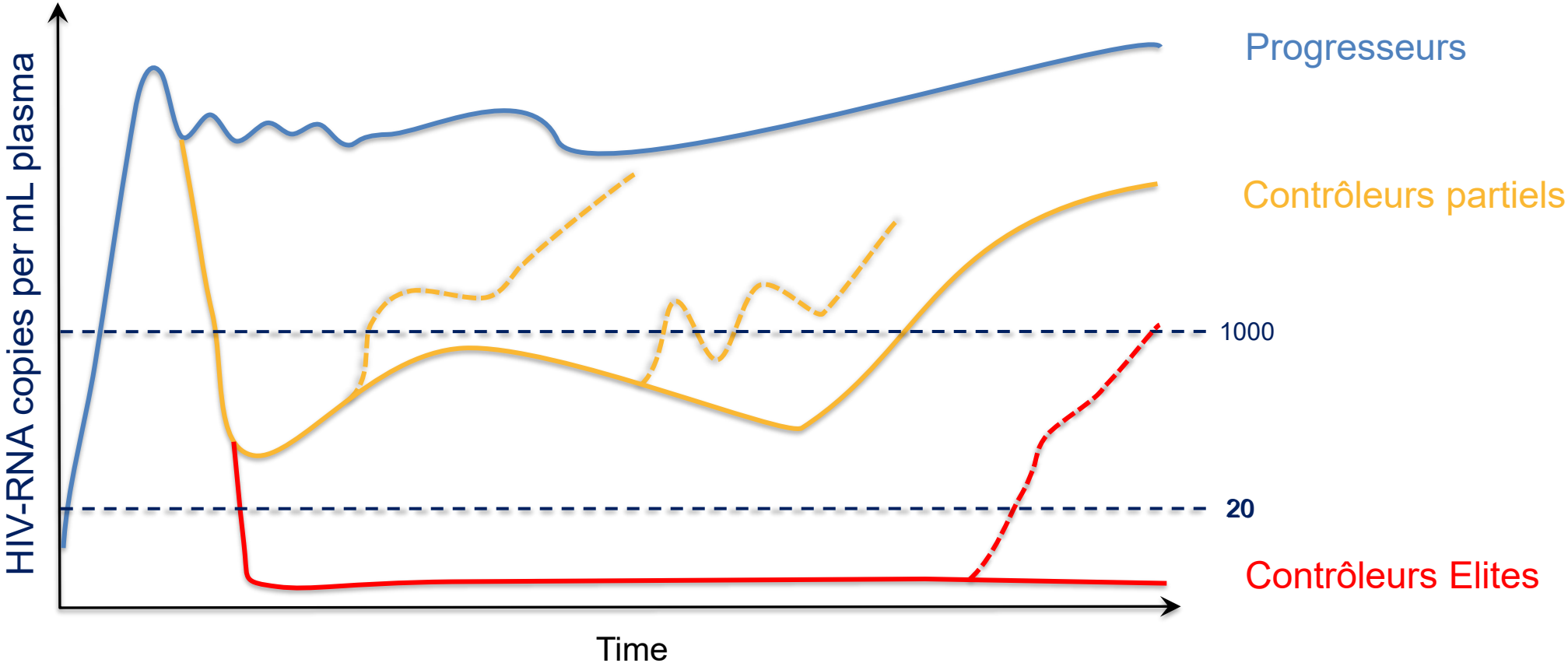
Loreen Willenberg



The Esperanza patient

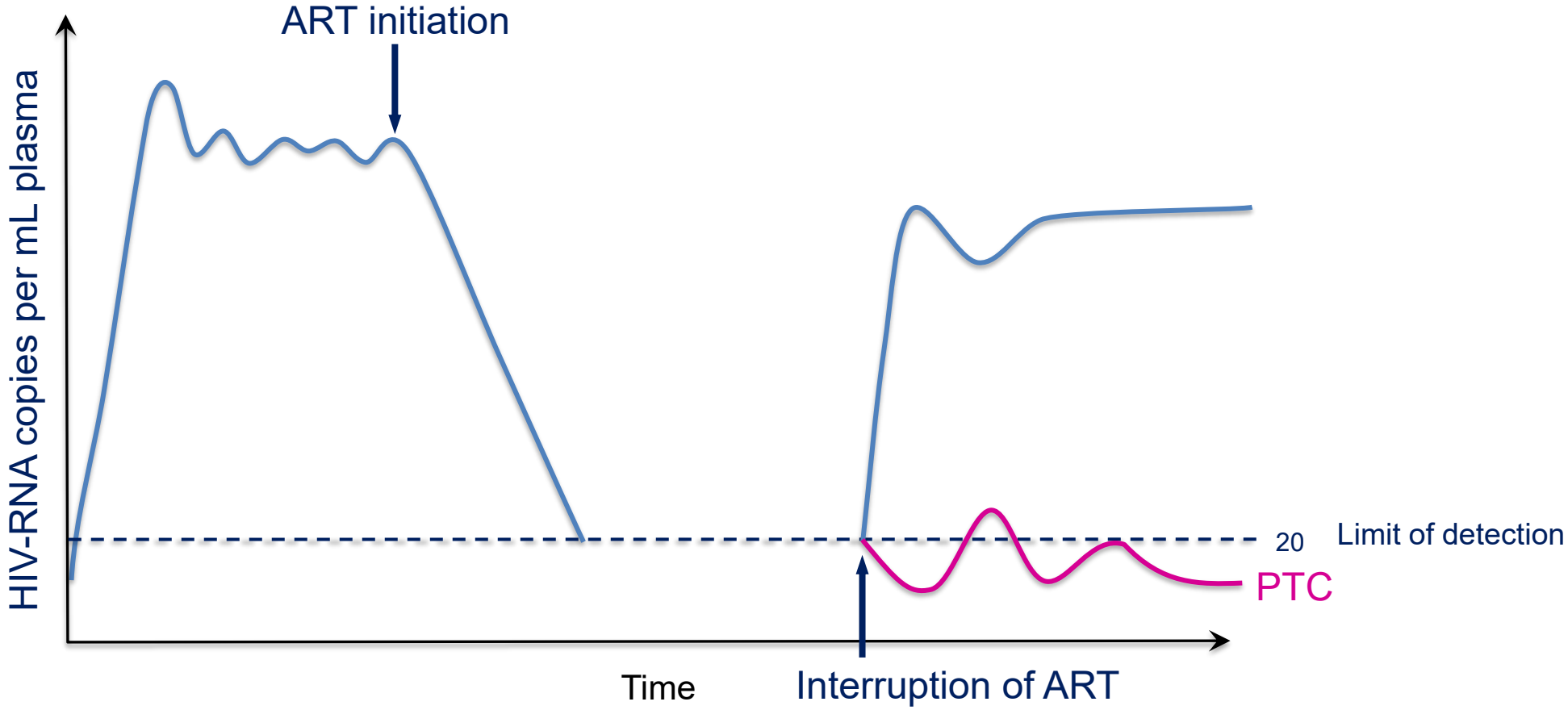


Toutes les personnes vivant avec le VIH (et non traitées) ne progressent pas nécessairement dans la maladie



- Contrôleur partiel: HIV-RNA <1000 cp/mL, <3% des personnes infectées
- Contrôleur Elite: HIV-RNA<20 cp/mL, 0.55% des personnes infectées

Toutes les personnes interrompant la thérapie ne rebondissent pas nécessairement immédiatement

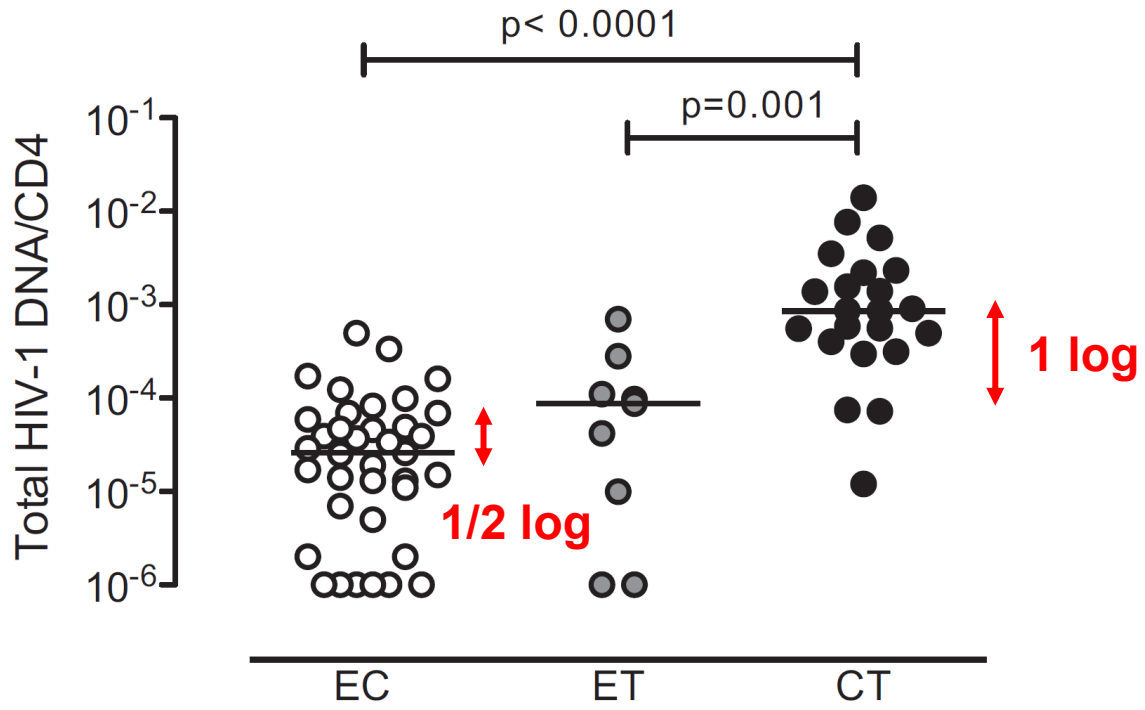


- Post-treatment controllers, PTC: HIV-RNA<20 cp/mL after ART stop

Image modified from Pantaleo et al, 1993; Okulicz et al, 2009; Mendoza et al, 2012; Casado et al, 2020

Quelles sont les caractéristiques virologiques de ces personnes?

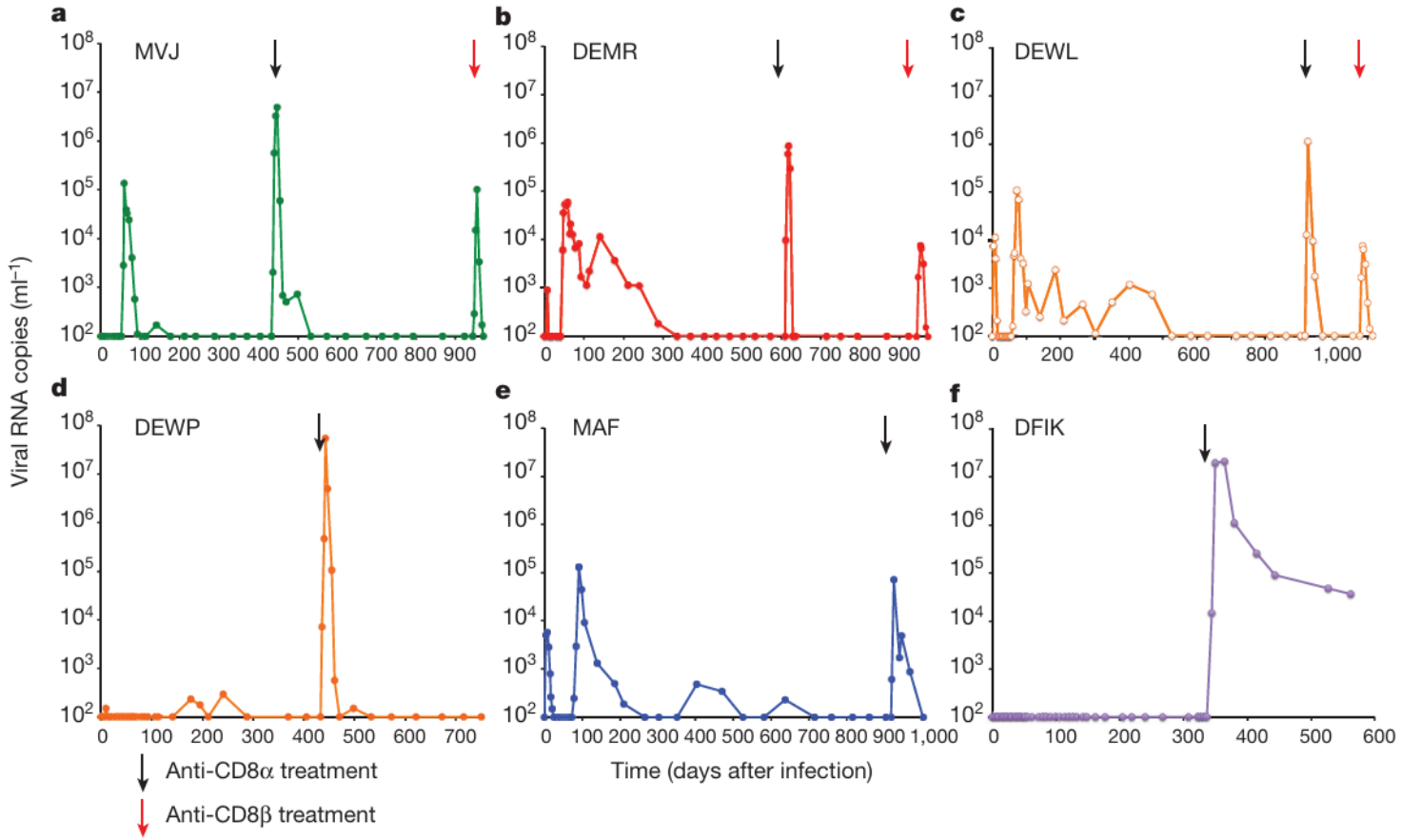
Les contrôleurs Elites ont un réservoir sensiblement plus faible (1/2 log) mais toujours détectable,
La différence par rapport aux progresseurs résident donc très certainement dans la réponse immunitaire



Strain *et al*., JID 2005; Archin *et al*., PNAS 2012; Saez-Cirion *et al*., Plos Path 2013; Josefsson *et al*., PNAS 2013; Buzon *et al*., JVI 2014; Williams *et al*., Elife 2014; Ananworanich *et al*., COHA 2015; Colby *et al*., Nat Med 2018; Luo *et al*., BMC ID 2019; Bachmann *et al*., Nat Com 2019

Mais alors comment font ces personnes pour controller la replication du virus?

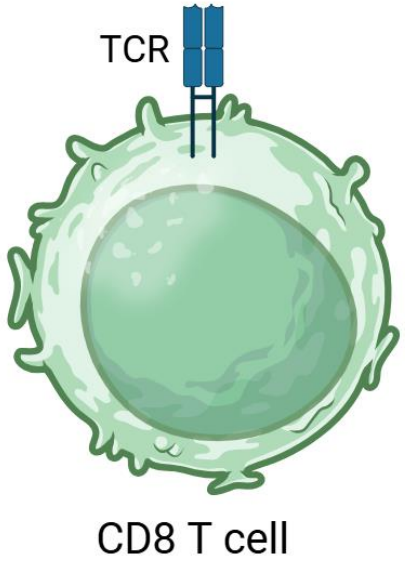
- Rôle prépondérant des lymphocytes T CD8 démontré par des études de déplétion menées chez des primates non humains.



Nishimura et al. Nature 2017

Quelles sont les caractéristiques immunologiques de ces personnes?

- L'existence de ces personnes offre la possibilité d'identifier des caractéristiques immunovirologiques spécifiques associées au contrôle de la réplication du VIH.



- Polyfonctionnel (IFN-γ + IL-2)
- Capacité proliférative et cytolytique améliorée 1,2,3
- Expression réduite des récepteurs inhibiteurs (par exemple PD-1) 4,5
- Expression accrue des facteurs pro-survie (par exemple TCF7) 8,9

- Une meilleure compréhension de ces mécanismes permettrait de guider le développement de futures approches immunologiques visant au contrôle voire à l'élimination du virus

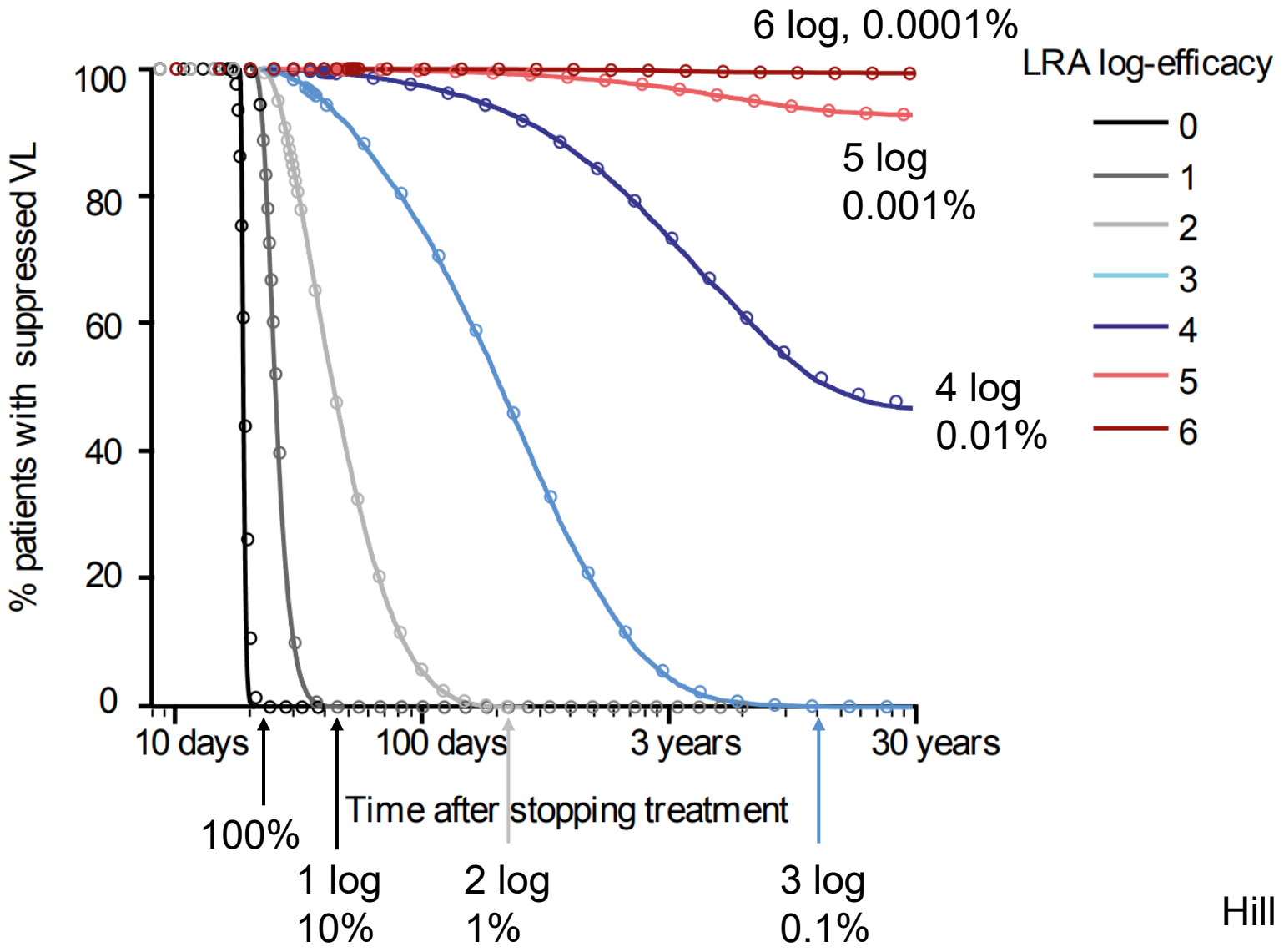
1: Migueles SA et al, Nat Immunol, 2002; 2: Betts M et al, Blood, 2006; 3: Saez-Cirion A, PNAS, 2007; 4: Day CL and Kaufmann DE et al, Nature, 2006; 5: Trautmann L et al, Nat Med, 2006; 6: Kiepiela P et al, Nat Med, 2007; 7: Gaiha GD et al, Science, 2019 8: Rutishauer RL et al, JCI Insights, 2021; 9: Perdomo-Celis F et al, JCI, 2022

Guérison du VIH : définition et résultats potentiels

Guérison Fonctionnelle	Eradication
Elimination partielle du réservoir Contrôle immunologique de la replication du virus	Elimination complete du réservoir
Elite controllers Post treatment controllers	Patient de Berlin Patient de londres Patient de Genève

Hutter *et al*., NEJM 2009; Gupta *et al*., Nature 2019; Saez-Cirion *et al*., Plos Pathogens 2013

Estimation de l'impact d'une réduction du réservoir sur le délai de rebond viral



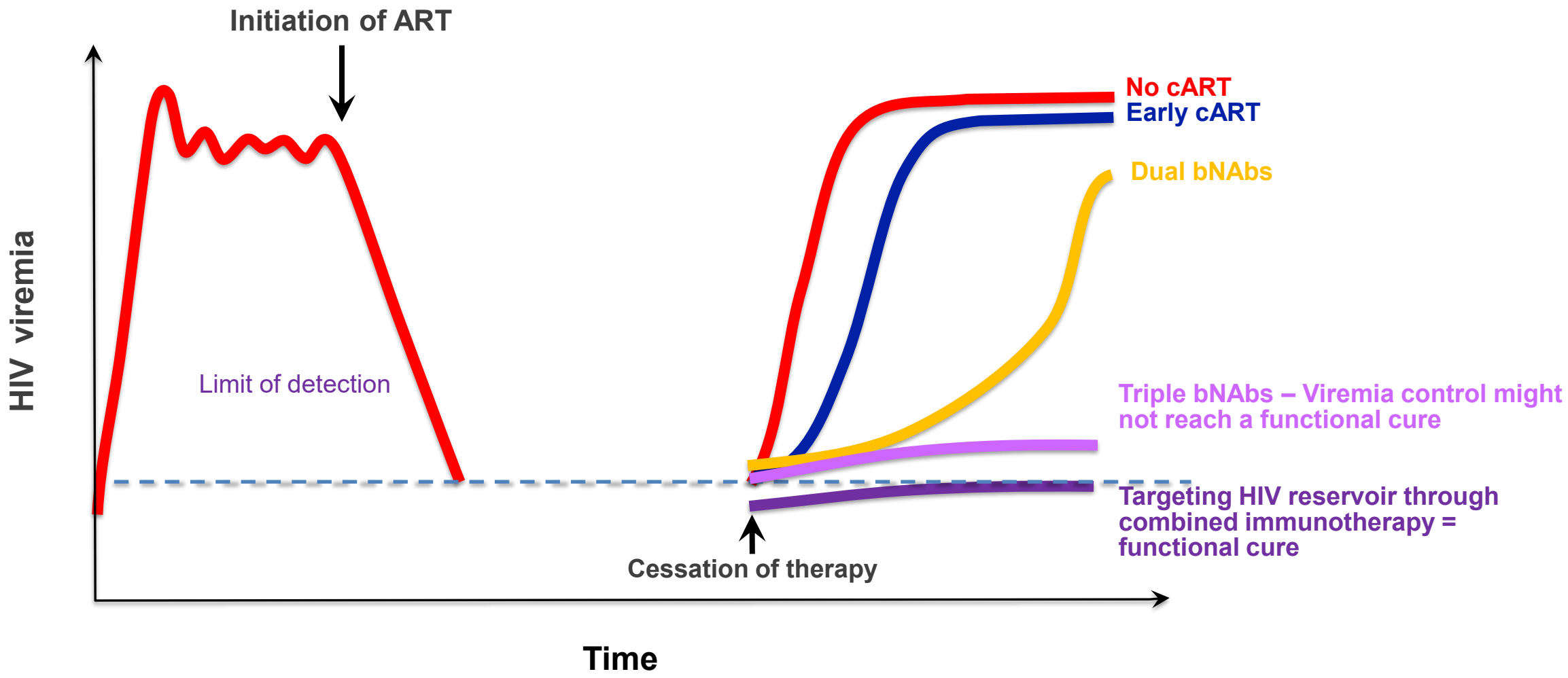
Hill et al., PNAS 2014

Quelles sont les strategies étudiées pour atteindre un guérison complete ou une guérison fonctionnelle?

- Transplantation de cellules souches hématopoiétiques
- Vaccins thérapeutiques
- Anticorps neutralisants (bNabs: broad neutralizing antibodies)

- Stratégies combinées

Combined immunotherapy will be required to achieve a Functional Cure



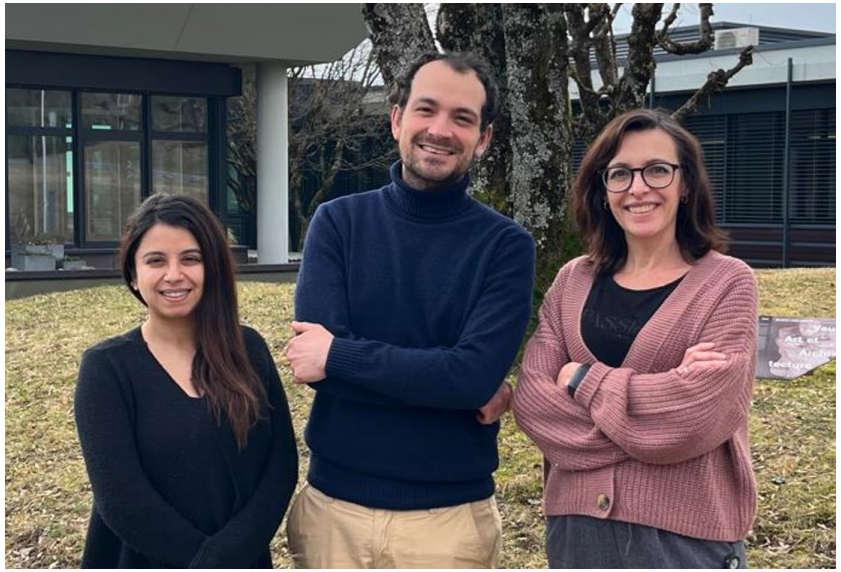
Conclusion

- La composition du réservoir du VIH est extrêmement complexe, car elle englobe différentes populations cellulaires présentant divers phénotypes, statuts transcriptionnels et distributions anatomiques.
- Un traitement précoce est nécessaire pour réduire la taille du réservoir du VIH et préserver la fonctionnalité du système immunitaire.
- Des stratégies combinées associant des BNAbs et des vaccins thérapeutiques seront probablement nécessaires pour parvenir à guérir définitivement le VIH.

Acknowledgments

Division of Immunology and Allergy CHUV
Prof. Giuseppe Pantaleo

Andrea Mastrangelo
Mathilde Foglierini
Riddhima Banga
Francesco Andrea Procopio



Study participants

Division of Infectious diseases, CHUV
Prof. Daniel Kaufmann
Prof Matthias Cavassini

Division of Vascular surgery, CHUV
Prof. Sebastien Déglise

Harari Lab and Tetramers core facility
Alexander Harari
Philippe Guillaume
Raphael Genolet

Swiss National Science Foundation

LUTTONS ENSEMBLE CONTRE LE VIH
WWW.FREEDOM-FOREVER-ASSOCIATION.CH

Genomic facility
Julien Marquis
Corinne Peter

CyToF platform
Craig Fenwick
Alessandra Noto
Manon Geiser
Michael Moulin

Diagnostic Lab
Gonzalo Tapia
Antonio Mancarella
Thibaut Decaillon
Manuela Lavelli
Silvia Sabatino
Philippe Kiehl
Claudia Campos
Nadine Do Rosario
Cristian Negro
Laura Molinari