



ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



Réservoir du VIH et immunothérapie

Pr Anne-Geneviève Marcelin

Virologie - Hôpital Pitié-Salpêtrière

U 1136 Inserm - Sorbonne
Université

Dr Amélie Guihot

Département d'Immunologie - Hôpital
Pitié-Salpêtrière

Unité INSERM U1135 – CIMI- Sorbonne
Université



Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique
Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health

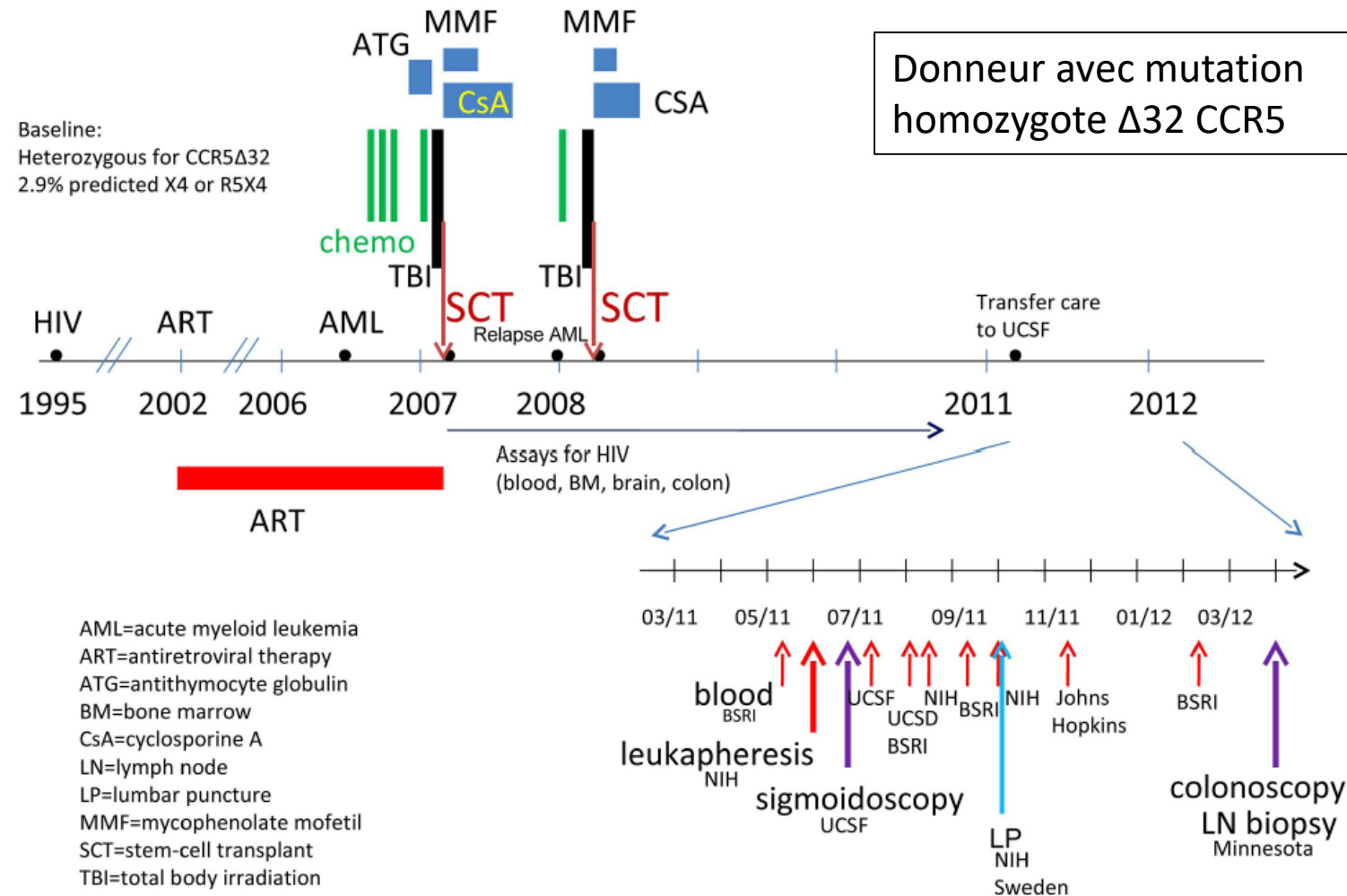


Eradiquer le VIH / SIDA : un double enjeu



INDIVIDUEL

Un patient (T.R. Brown) est guéri du VIH



Un patient (T.R. Brown) est guéri du VIH

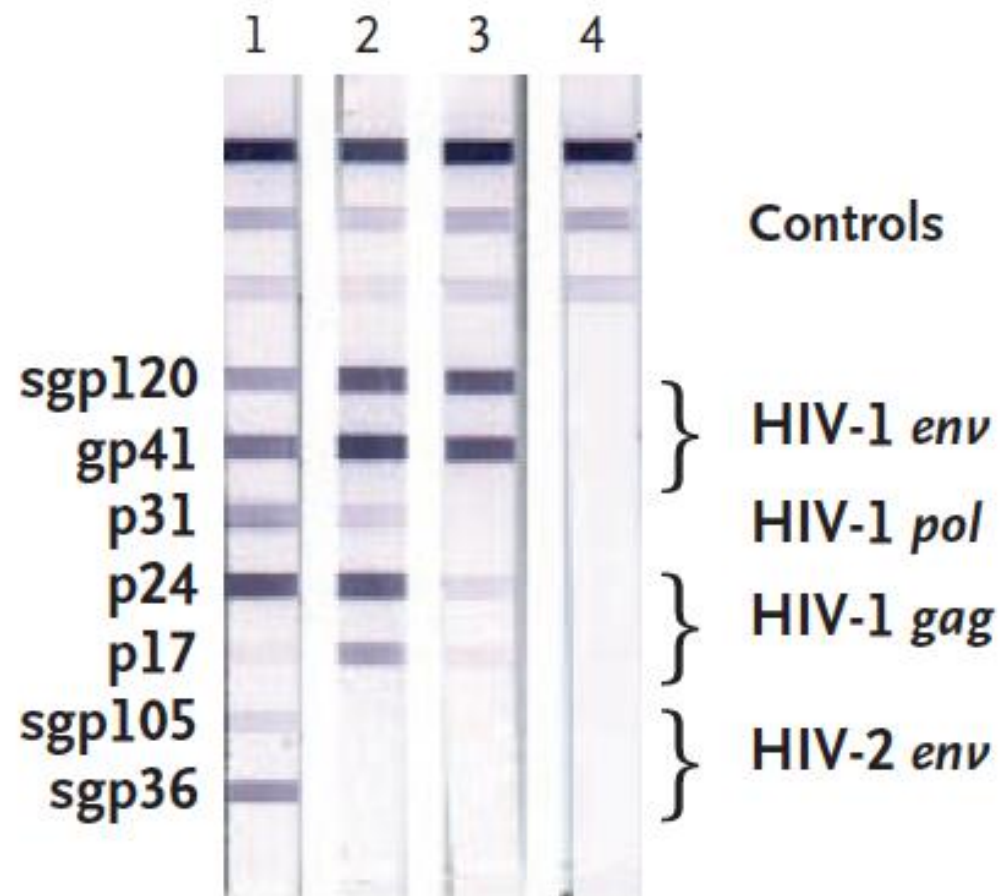
Plus de virus capable de se répliquer

Table 4. Summary of virologic measures.

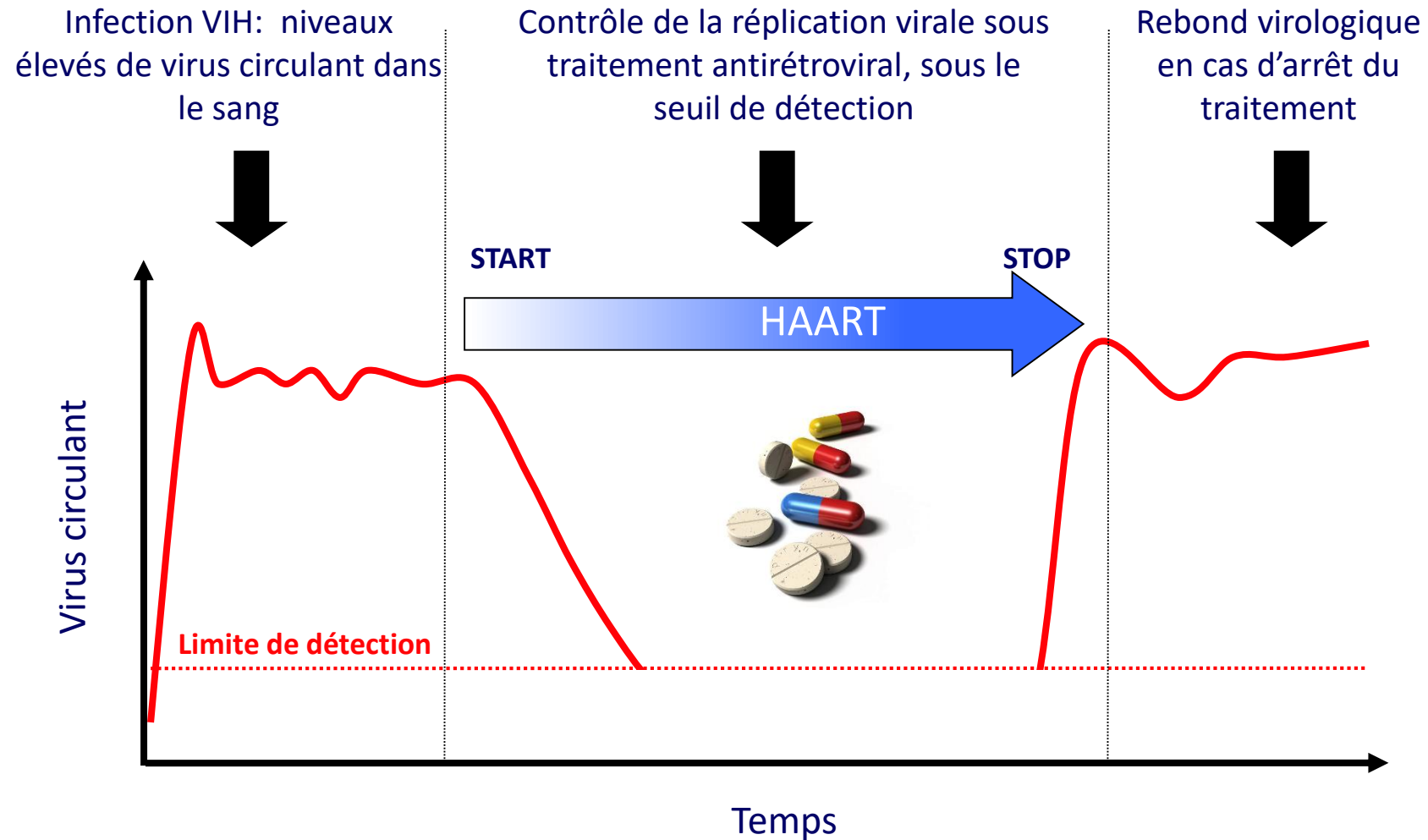
Sample	Measure	# Labs that tested samples	# Labs with + Test	Consensus	Typical levels in ART-suppressed patient	Fold Difference
Plasma	HIV RNA	4	2 labs (3 samples)	?Intermittent positive, ?<1 copy/ml	1–2 copy/ml	2–20
PBMC	HIV DNA	4	0	Negative (≤ 1 in 10^{6-7})	751 per 10^6 total PBMC [18]	750–7500
PBMC	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

Un patient (T.R. Brown) est guéri du VIH

Disparition progressive des Ac dirigés contre le VIH



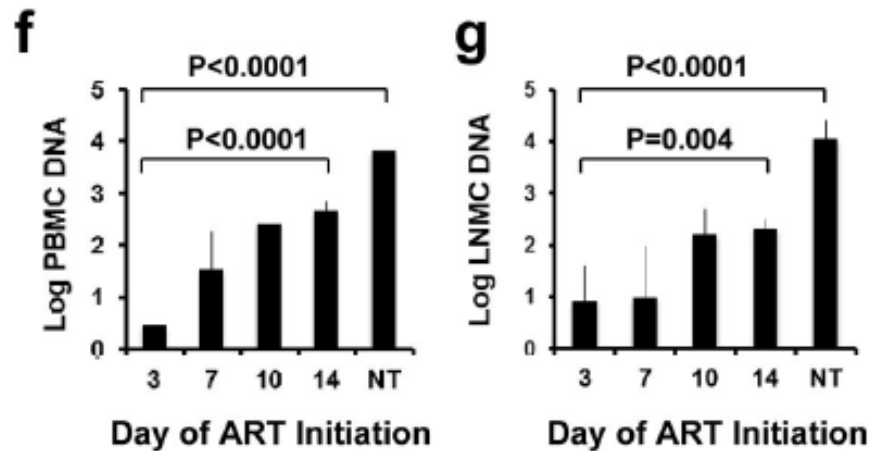
Persistance du VIH



➔ Le VIH se cache dans les réservoirs qui sont inaccessibles par les thérapies actuelles

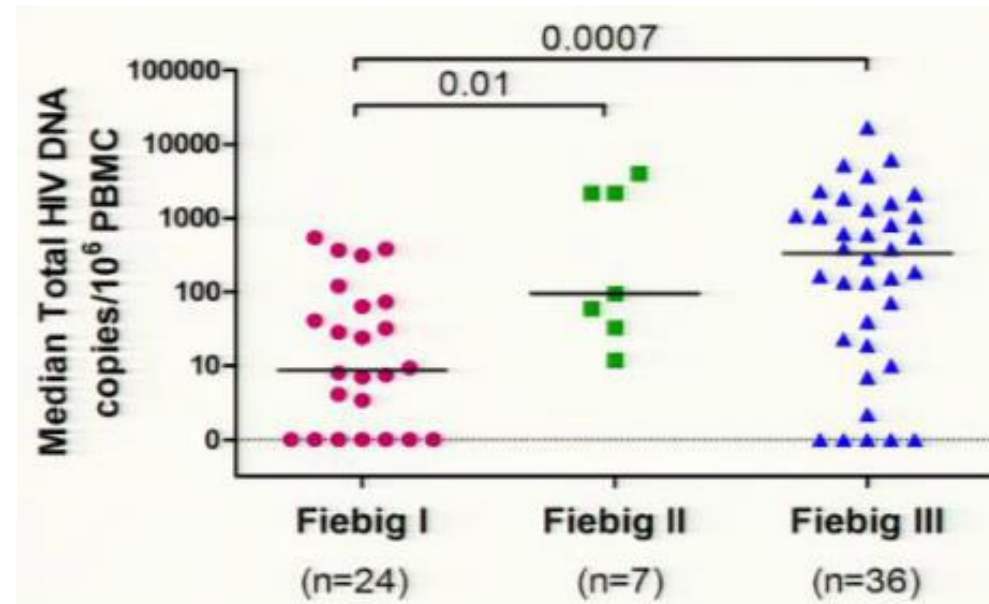
Etablissement précoce du réservoir

- Les réservoirs du VIH sont constitués dès les premiers jours de l'infection



chez le singe

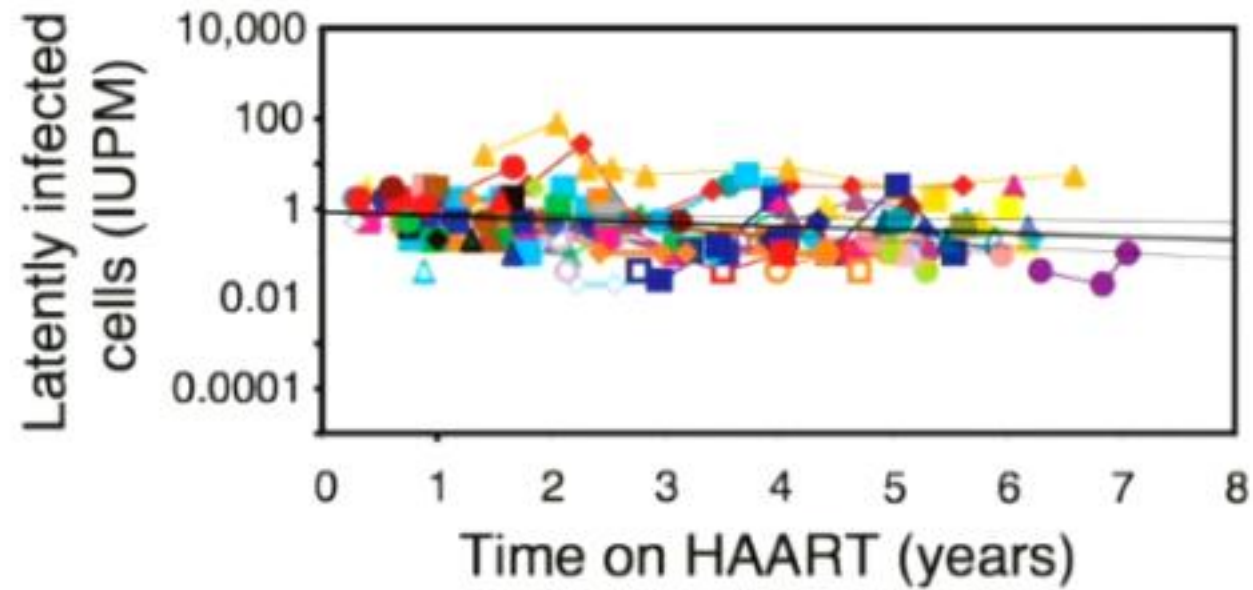
Whitney, Nature, 2014



chez l'homme

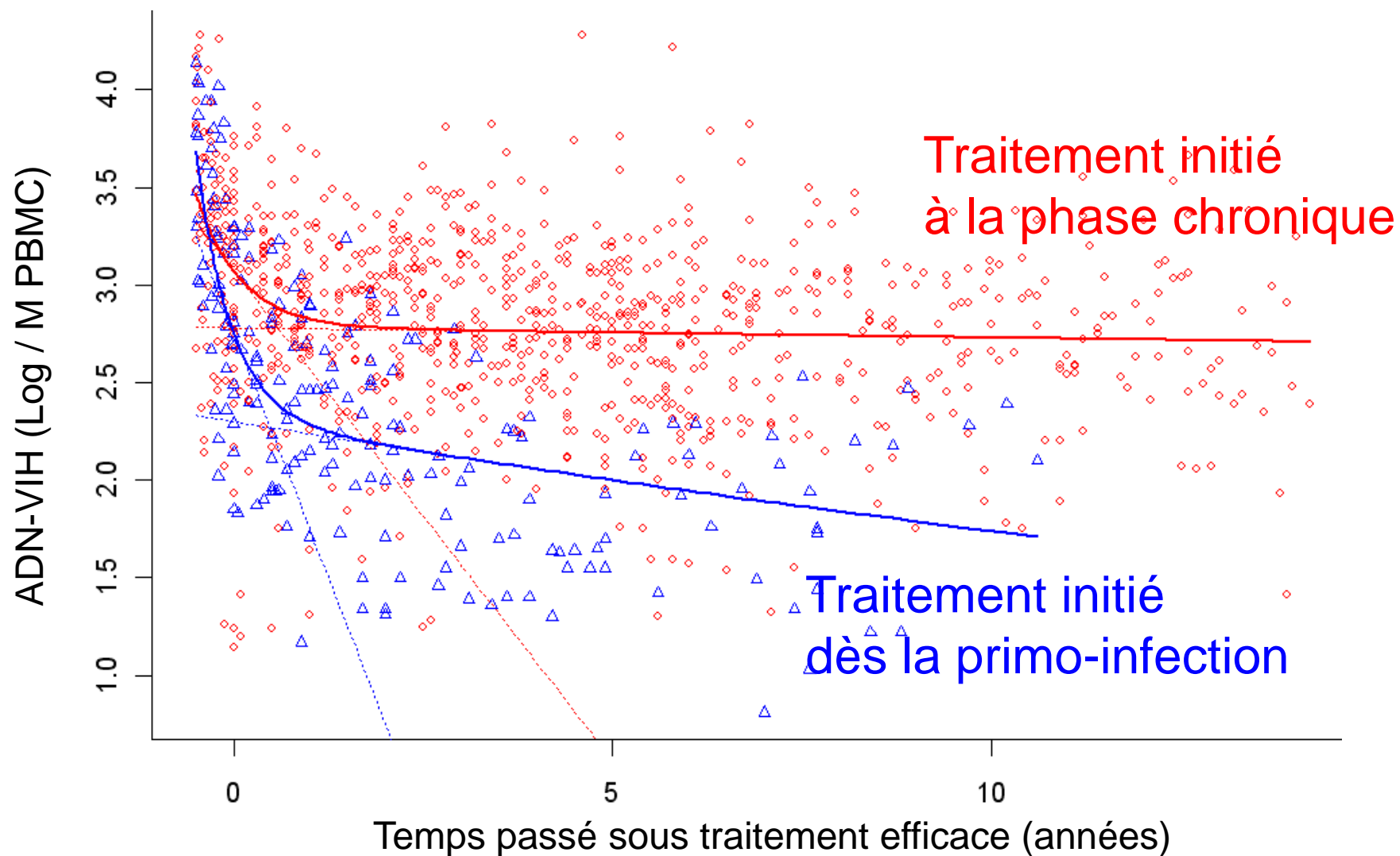
Ananworanich, Plos One, 2012

Stabilité du réservoir



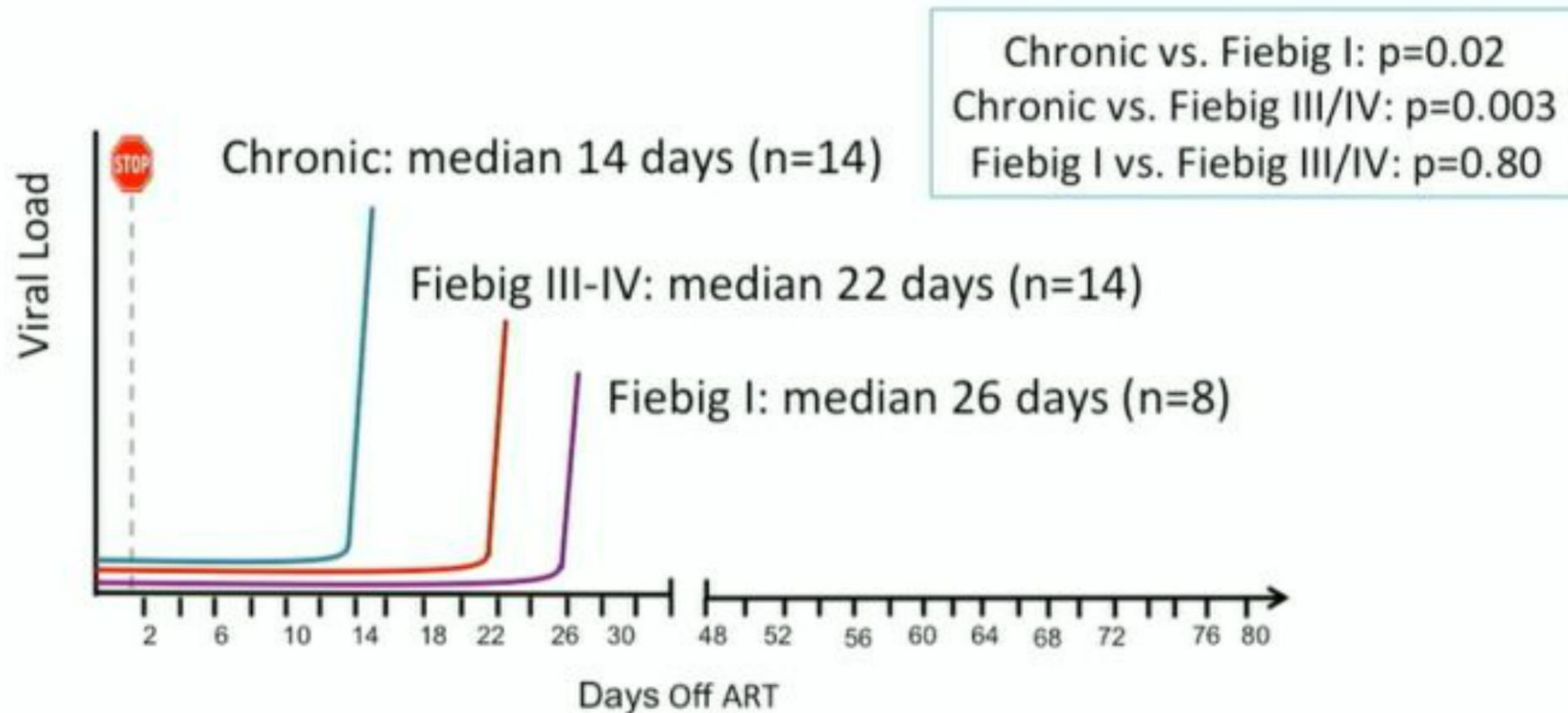
➤ Time on ART to eliminate 10^6 cells: 73.4 years

Un traitement précoce réduit fortement le réservoir du VIH



Même administrés ultra-précocement les ARV ne suffisent pas à vider le réservoir

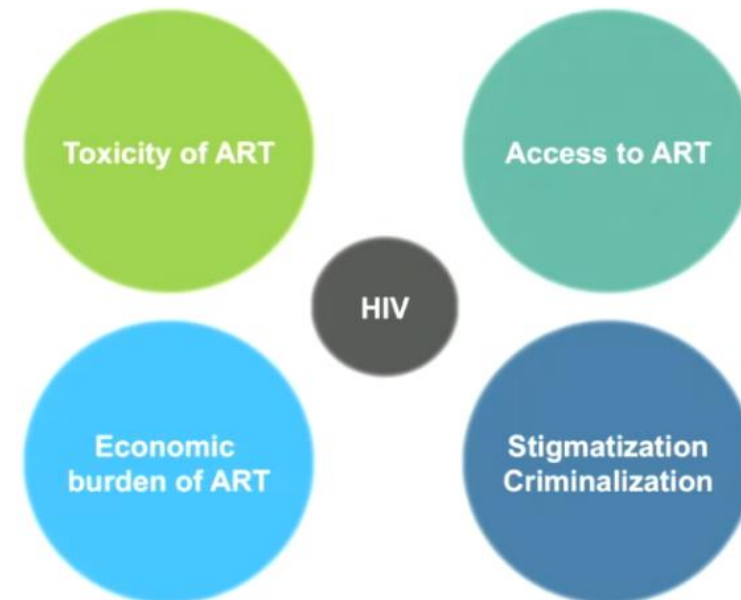
Délai du rebond virologique chez des patients traités en phase aiguë / chronique



Eradication ou cure fonctionnelle?

- Patient de Berlin = **guérison type éradication**
- Obstacles à l'éradication
 - Intégration du génome viral
 - Stabilité du réservoir latent (CD4 mémoires à longue $\frac{1}{2}$ vie)
 - Faible pénétration des ARV dans les sanctuaires anatomiques
 - Absence de réponse anti-VIH spécifique
- **Cure fonctionnelle = Rémission**

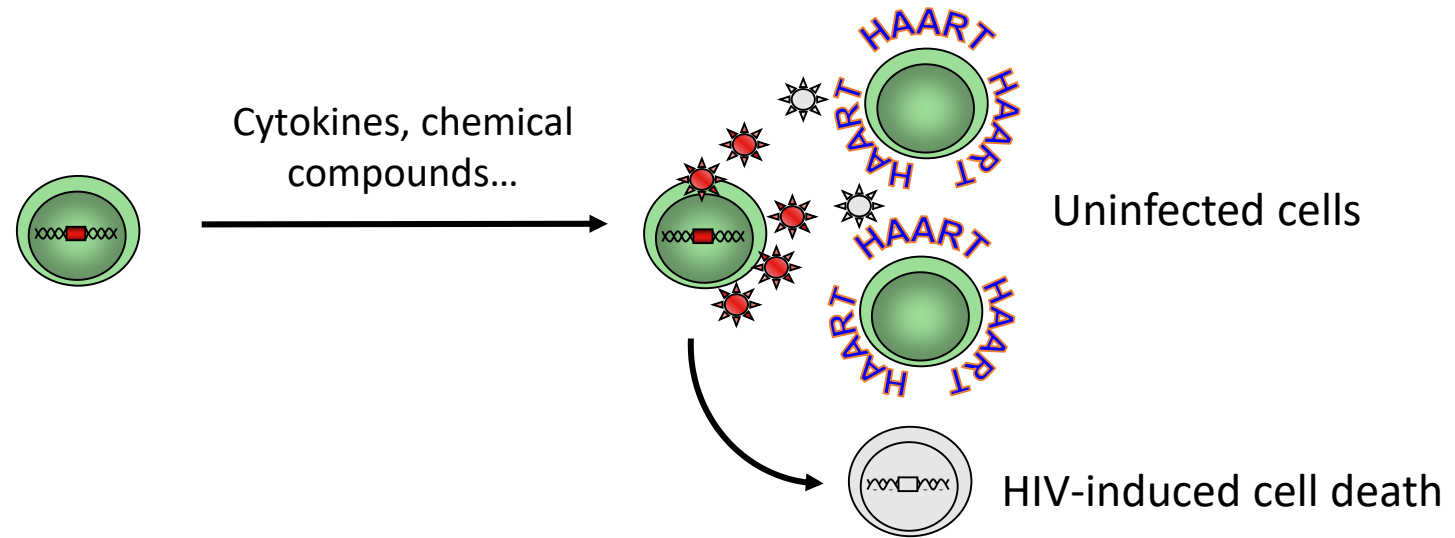
contrôler l'infection sans traitement
en purgeant les réservoirs et en activant
suffisamment le système immunitaire



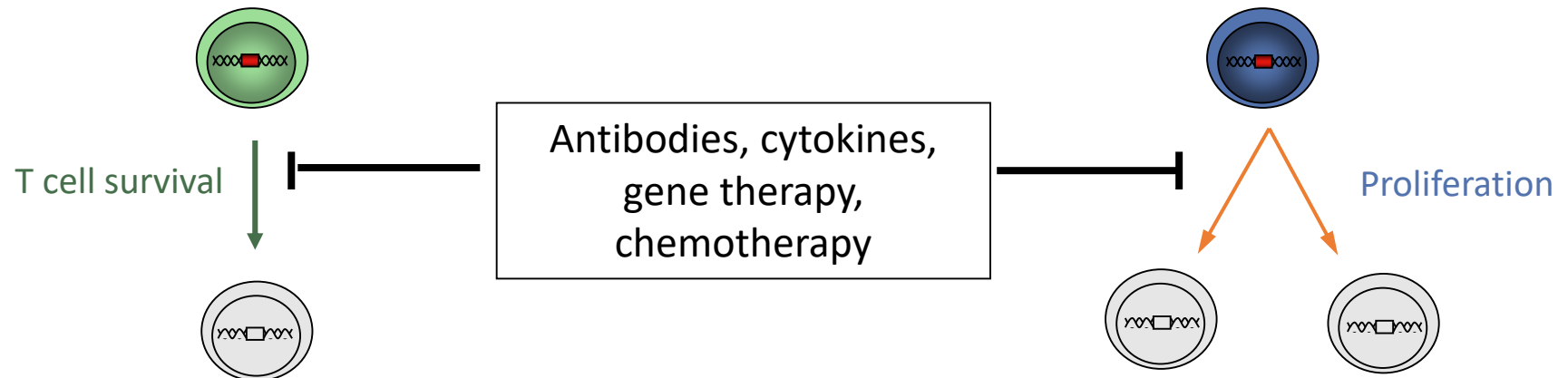
Stratégies de diminution du réservoir

SHOCK and KILL strategy

- Reactivation of HIV replication from its latent reservoir



- Interfering with the immunological mechanisms that contribute to HIV persistence



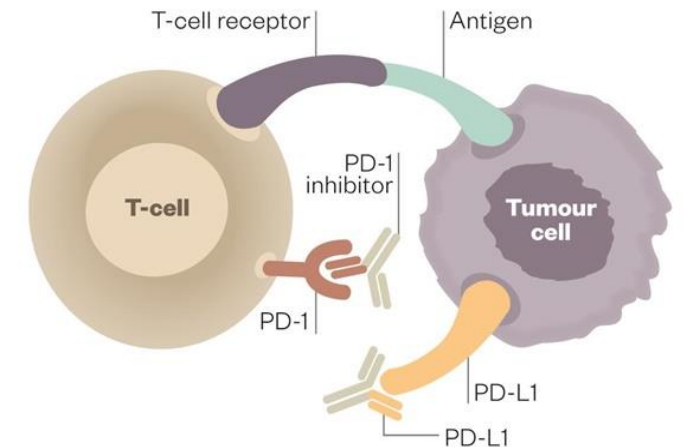
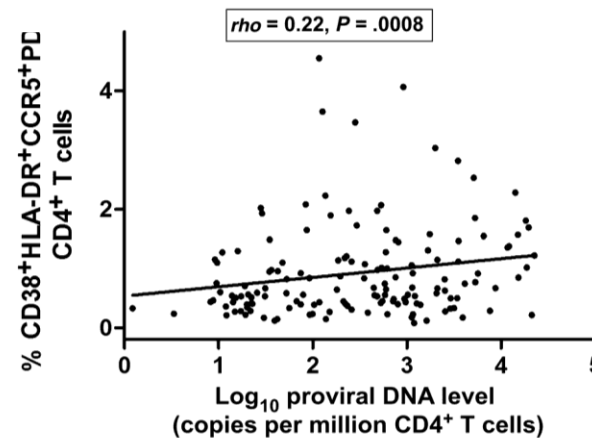
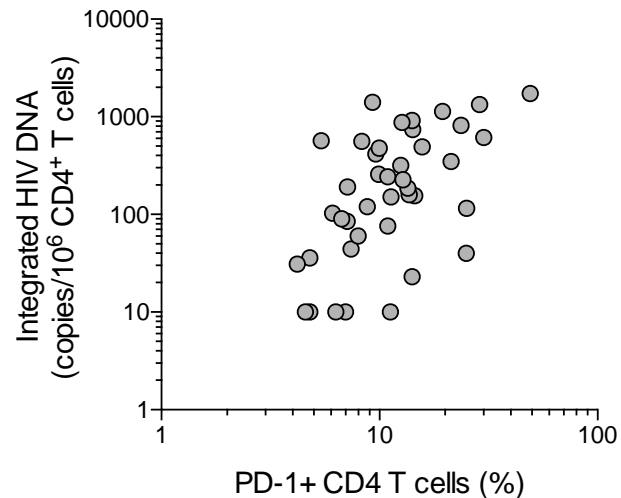
Stratégies de cure fonctionnelle

- Purge des réservoirs: rémission prolongée du VIH (permettant l'arrêt des ARV pendant plusieurs années) est **envisageable**
- Les stratégies de cure fonctionnelle du VIH seront des **stratégies combinées**
 - ✓ Maintien de la suppression virologique par les ARV
 - ✓ Réduction de l'activation immune
 - ✓ Diminution des réservoirs = SHOCK
 - ✓ Amélioration de la réponse immune anti-VIH = KILL

Activateurs de la latence: agonistes de TLR-7, anti-ICP
Effecteurs de la réponse immune: Ac bispécifiques,
vaccins thérapeutiques, agonistes de TLR, anti-ICP
Thérapie génique (CCR5 ZnF)
CAR-T cells

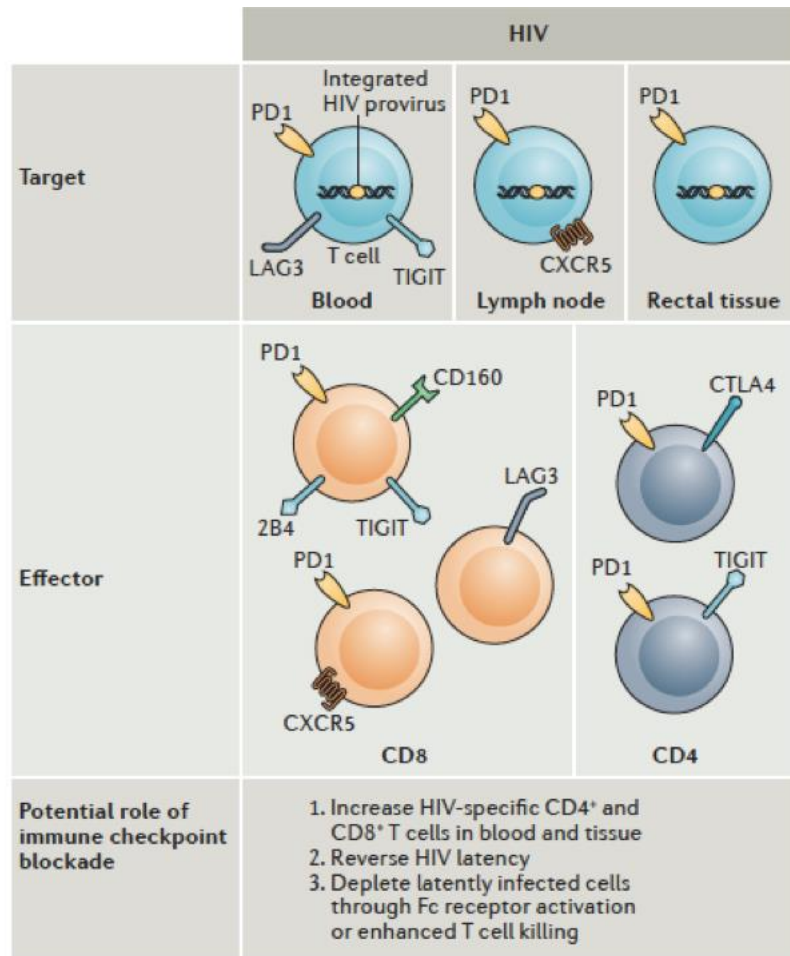
PD-1 et réservoir VIH

- Le **processus tumoral** entretient une exposition antigénique prolongée, conduisant à l'anergie des cellules T antigènes-spécifiques et à la perte de leurs fonctions effectrices
- Cette anergie est médiée par la surexpression des immune checkpoints: restauration possible des fonctions par des anti-immune checkpoints



- Dans l'**infection chronique à VIH**, surexpression de PD-1 sur les LT CD8 VIH-spécifiques, conduisant à l'anergie des cellules immunitaires
- Corrélation entre l'expression de PD1 et la quantité d'ADN VIH intégré dans les cellules.

Anti-immune checkpoints et VIH

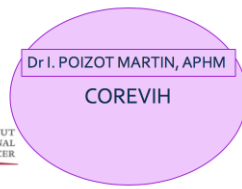
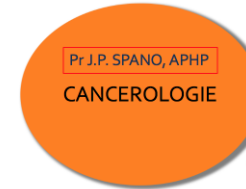


- *In vitro*, le blocage de PD-1 induit une **modeste mais significative augmentation de la production virale** à partir des cellules CD4 latentes = SHOCK

- Les anti-immune-checkpoints **restaurent les fonctions immunes des LT CD8 spécifiques anti-VIH** (démonstration *in vitro*, *in vivo* chez l'animal et chez l'homme) = KILL

PD-1 CANCER-HIV National program

Réseau CancerVIH
French Networking Group



National board OncoVIH

Web-conférence, les mardis 2 fois par mois, contact marianne.veyri@aphp.fr

www.cancervih.org

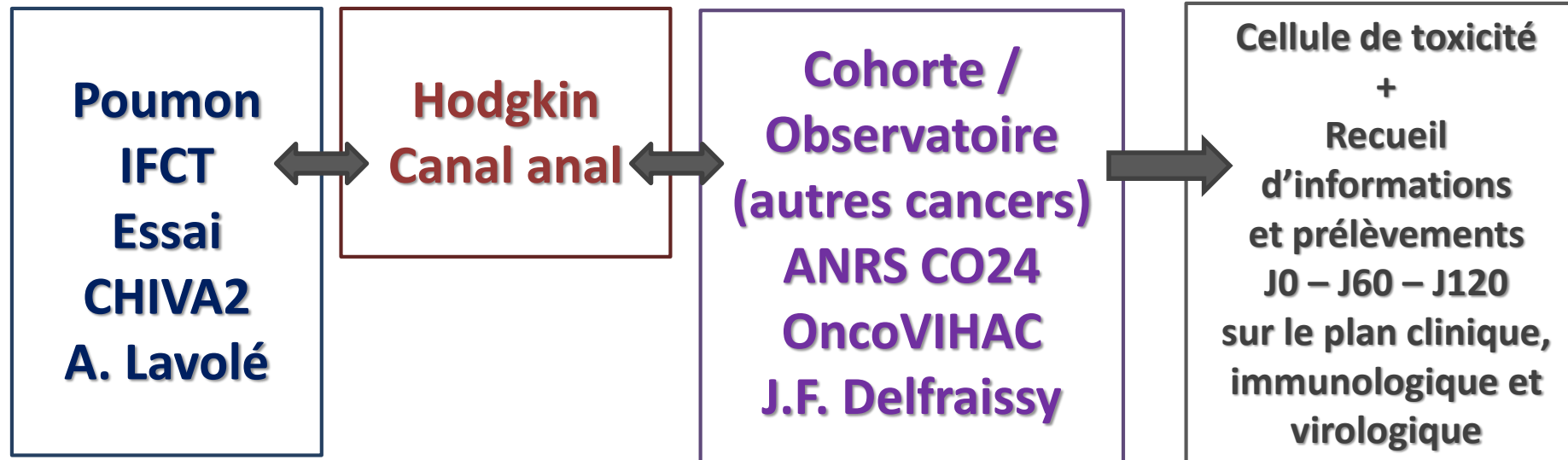
Immunothérapie chez les patients infectés par le VIH atteints de pathologies malignes

Pr. Jean-Philippe SPANO (CANCERVIH, CLIP²) et Pr. Olivier LAMBOTTE

Pr. Brigitte AUTRAN – Dominique COSTAGLIOLA – Dr Amélie GUIHOT - Pr. Christine KATLAMA

Pr Constance DELAUGERRE - Pr Anne Geneviève MARCELIN

Méthodologie – COREVIH – Réseaux de cancérologie – Immuno virologie



Anti-PD-1 (Nivolumab) treated Patients Characteristics

Patients Nb	Sex	Age	HIV diagnosis	CD4	VL	ART	Pathology	cancer stage	mol.biol.	1st line treatment
1	M	53	1993	364	<20	ABC 3TC DTG	SCC	IV	WT	CIS GEM;DOC
2	T	46	2005	660	<20	TDF FTC EFV	ADC	IV	WT	CARBO PEM
3	M	51	1995	700	<20	TDF FTC rLPV	ADC	IV	WT	CARBO PEM; GEM;ERLO
4	F	64	2005	350	<20	EVG COBI TDF FTC	ADC	IV	WT	CARBO PEM BEVA
5	M	61	1994	294	<20	TDF FTC ATV	ADC	IIIB	WT	CARBO PEM
6	M	77	1985	214	<20	3TC RPV DTG	ADC	IIIB	WT	CARBO PEM; DOC; GEM
7	M	69	1997	596	53	RPV rDRV RAL	SCC	Iva	NA	CIS GEM
8	M	69	1992	190	<20	ETR rDRV	SCC	IV	NA	NA
9	M	40	2003	313	<20	TDF FTC RPV	ADC	IV	WT	CARBO PEM BEVA
10	M	72	1980	424	34	TDF FTC RAL	ADC	Ivb	KRAS	CARBO PEM
11	M	62	1992	233	<20	RPV DTG	SCC	IV	NA	CIS GEM
12	M	54	1993	NA	<20	DRV DTG	ADC	IV	NA	CARBO PEM BEVA
13	M	51	1995	206	<20	TDF FTC DTG	NA	IIla	WT	CIS PEM
14	M	72	2000	436	<20	3TC DTG	ADC	NA	WT	CARBO PEM BEVA
Median		61,5	22y.	313	<20					

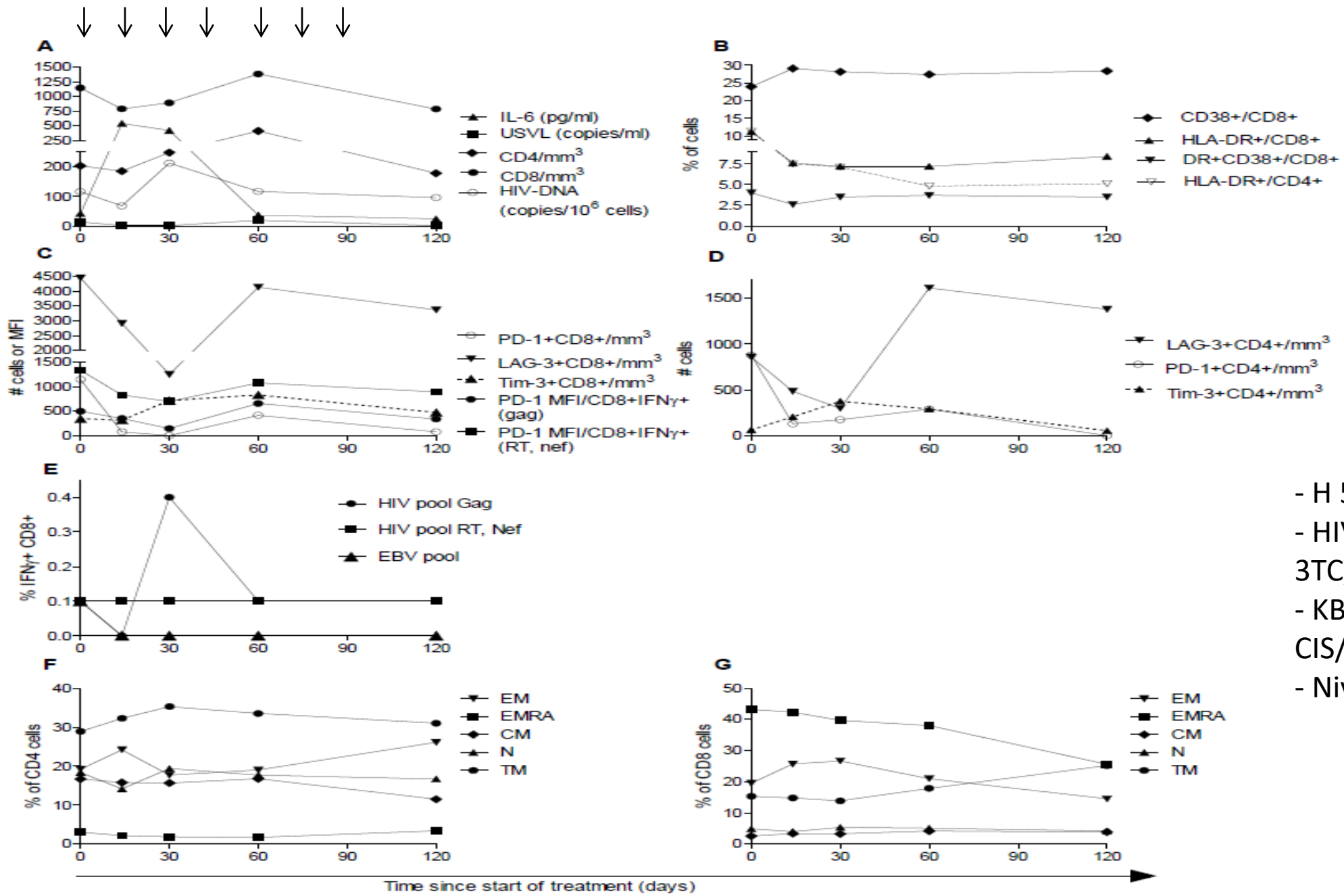
Lavolé et al, Ann Oncol 2018

SCC: squamous cell carcinoma; ADC: adenocarcinoma;
CIS: cisplatin; GEM: gemcitabin; DOC: docetaxel; CARBO: carboplatin; PEM:pemetrexeld ERLO: erlotinib; BEVA: bevacizumab

Evolution after 4 injections of anti-PD1 (Nivolumab)

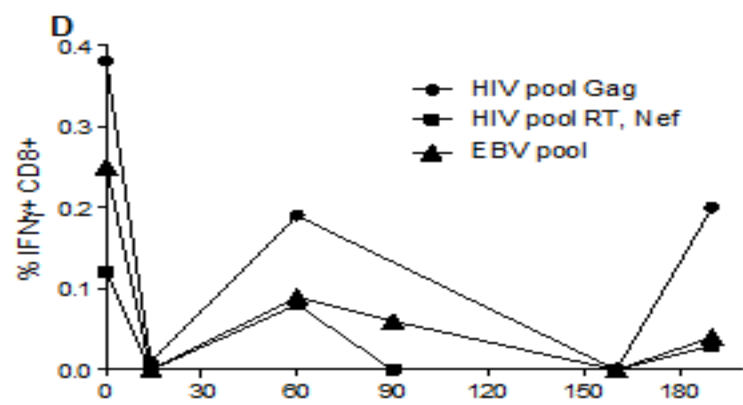
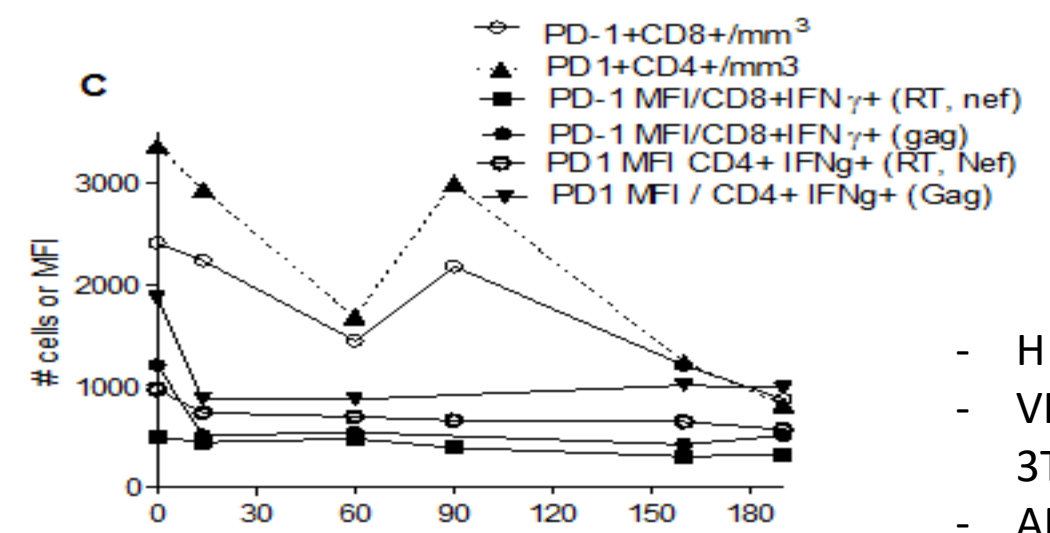
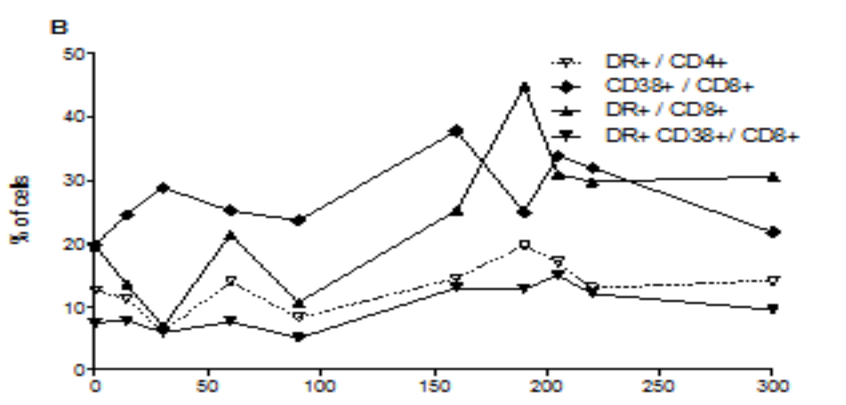
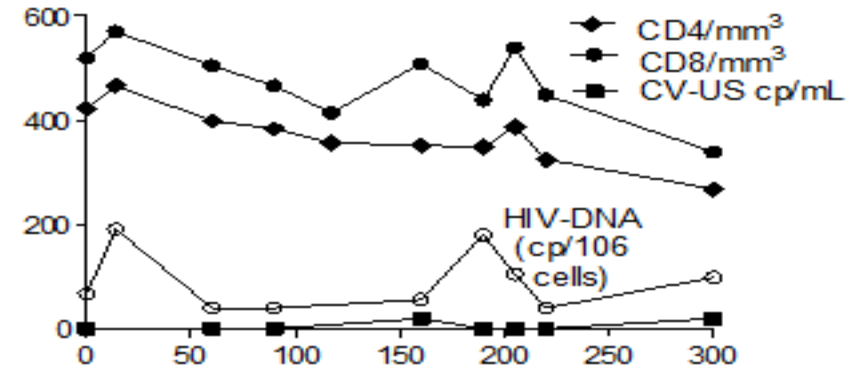
Patients Nb	baseline CD4 counts	CD4 counts after 4 infusions	pVL after 4 infusions	Tumor response after 4 infusions	Toxicity	Nivolumab in progress
* 1	364	202	<20	S	hepatitis grade 1	no
2	660	657	<20	DP	no	NA
3	700	404	<20	S	no	no
4	350	307	<20	S	no	yes
5	294	270	<20	PR	no	yes
6	214	327	<20	S	no	no
7	596	351	<20	PR	hyper eosinophilia	no
8	190	110	<20	DP	no	no
9	313	346	<20	DP	no	no
10	424	400	<20	DP	no	no
11	233	211	101	NA	NA	NA
12	NA	NA	NA	DP	no	no
* 13	206	214	86	PR	no	yes
* 14	436	350	<20	S	rash cutané	no

S: stability; DP: disease progression; PR: partial response;



- H 53 ans, fumeur
 - HIV 1993 ABC,
 3TC, DTG
 - KBP Mai 2014
 CIS/GEM puis TXT
 - Nivo 09/15

nivolumab

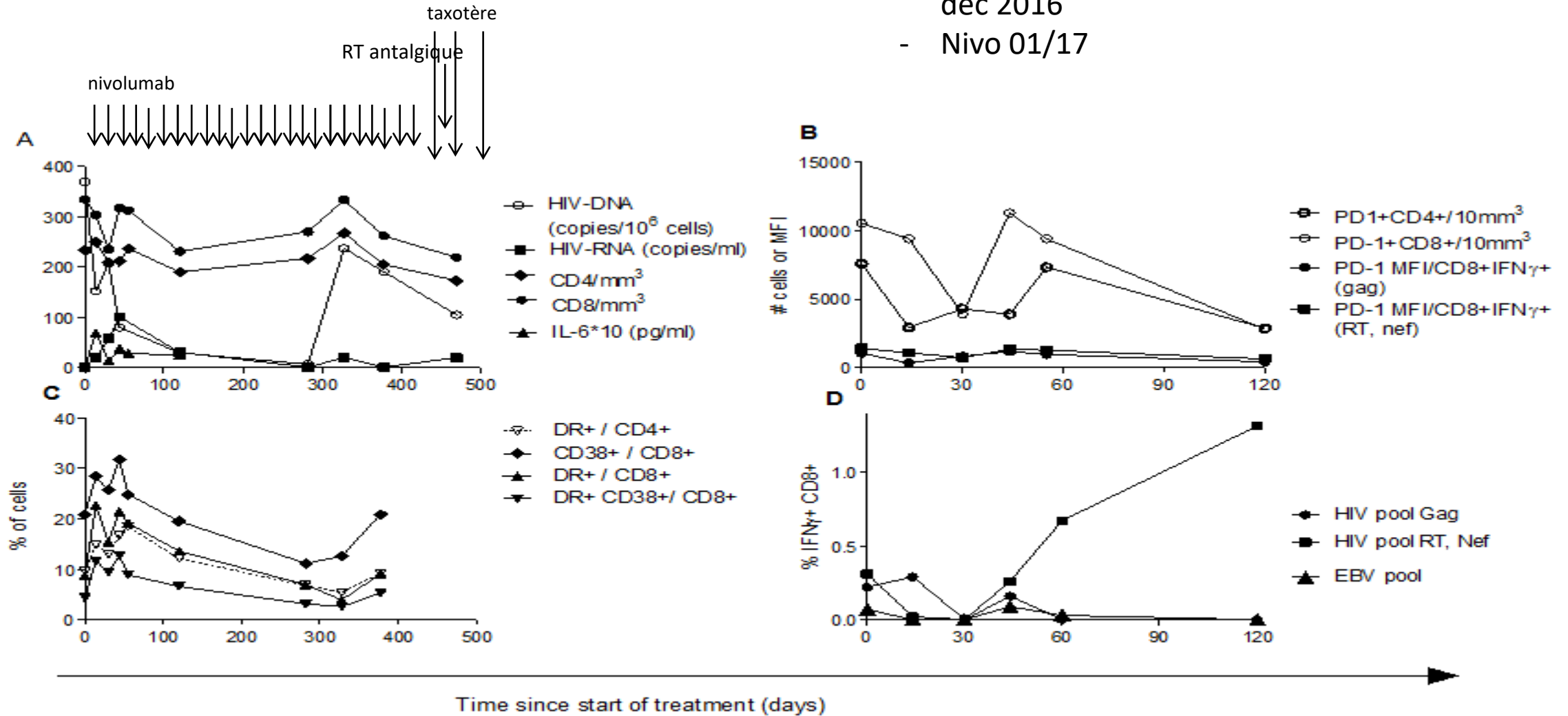


- H 72 ans
- VIH 2000 DTG 3TC
- ADC WT 02/16 Caboplatine/Pem/Bevac.
- Nivo 07/17

Time since start of treatment (days)

Unpublished data

- H 51 ans, Fumeur
- HIV 95, TDF/FTC/DTG
- KBP Mai 2015; lobect; CIS/PEM ; relapse dec 2016
- Nivo 01/17



Conclusion : Outcome in 12 PLWHA treated with anti-PD1 for NSCLC

- Clinical outcome similar to the general population
- No significant clinical side effects except 1 case of neurosyphilis
- No effect on HIV viral load nor CD4/CD8 cell counts
- Nivolumab enhance the capacities of HIV-specific CD8 to secrete cytokines expanding the PD-1low T cell subset
- No impact on HIV replication or reservoirs in two patients, but had transient drastic impact in another patient

Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé publique, INSERM U1136

Virology **Pitié-Salpêtrière**

Pr Vincent Calvez
Dr Marc Wirden
Dr Eve Todesco
Dr Cathia Soulie
Dr Thuy Nguyen
Isabelle Malet
Nathalie Desire

Saint Antoine

Pr L Morand Joubert
Dr Sidonie Lambert-Niclot
Dr Djeneba Fofana

Infectious Diseases

Pr Christine Katlama
Dr Roland Tubiana
Dr Marc-Antoine Valantin
Dr Romain Palich
Rachid Agher

Oncology

Pr JP Spano
M Veyri



Biostatistics

Dr Philippe Flandre
Dr Dominique Costagliola
Lambert Assoumou
Maxime Grude

Immunology, INSERM U1135, CIMI

Pr B Autran
F Cenci
S Even
A Samri

