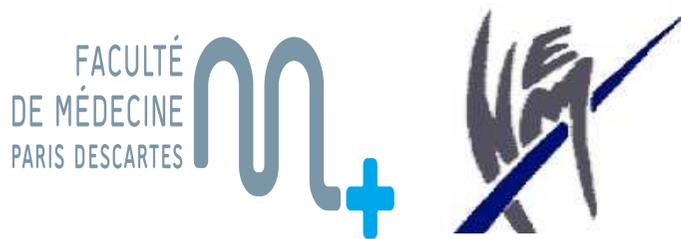


VIH:

Réservoirs et Compartiments

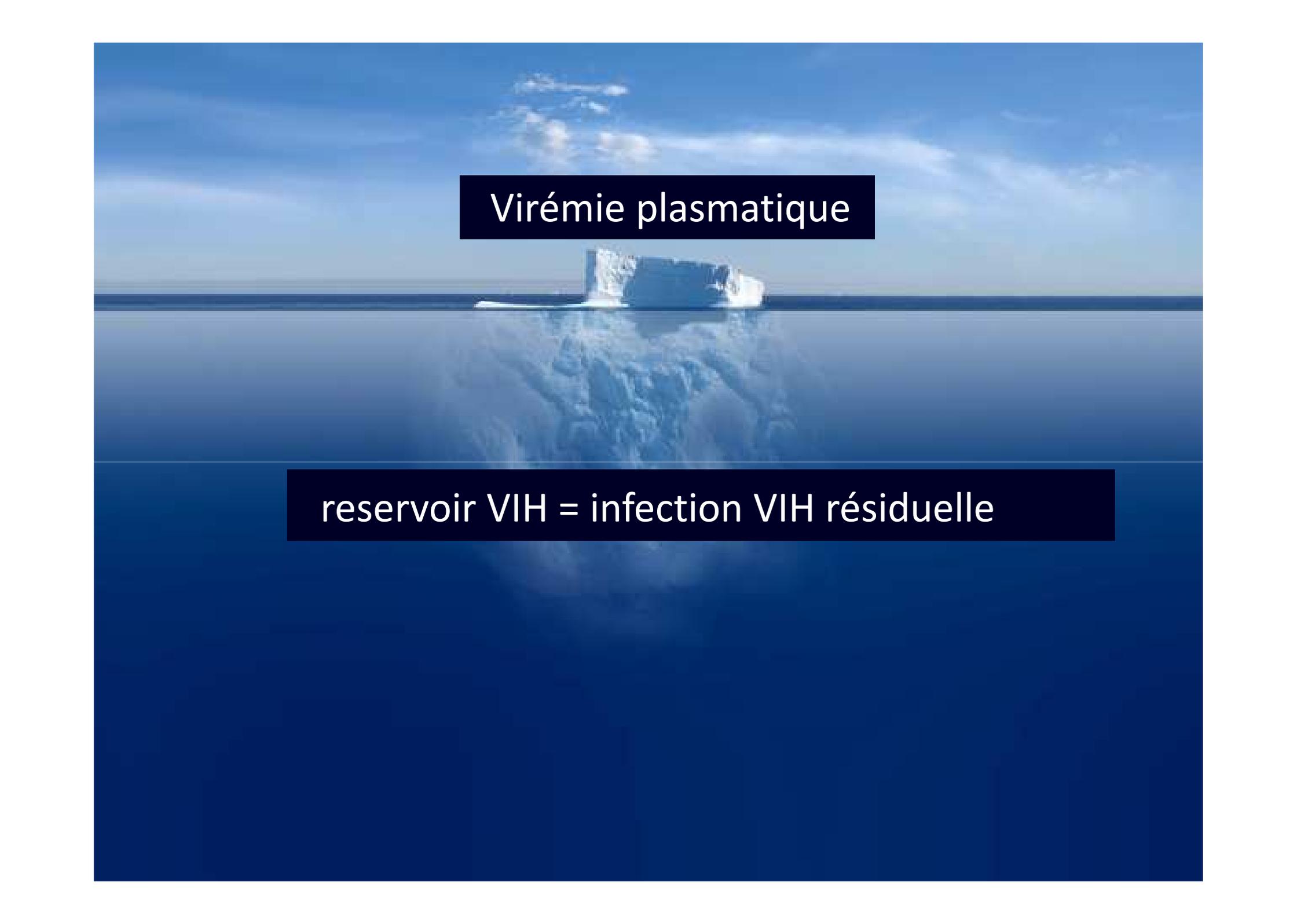
Jade GHOSN



EA 3620 Paris Descartes
Laboratoire de Virologie
CHU Necker
Paris



UF Thérapeutique en
Immuno-Infectiologie
CHU Hôtel – Dieu
Paris

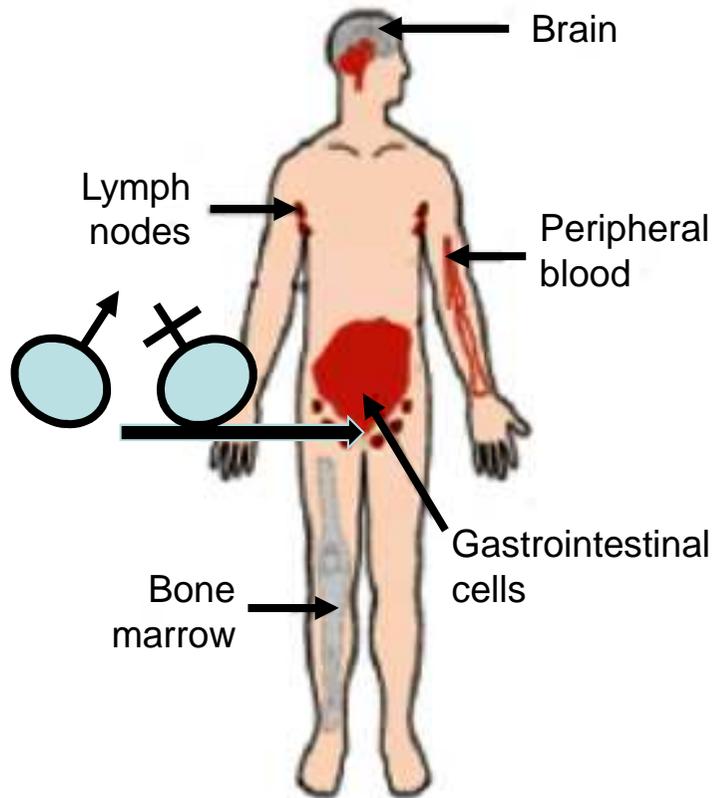
A photograph of a large iceberg floating in the middle of a calm, blue ocean under a clear blue sky with a few wispy clouds. The iceberg is white and has a flat top. Its reflection is clearly visible in the still water below. The horizon line is straight and divides the image roughly in half.

Virémie plasmatique

reservoir VIH = infection VIH résiduelle

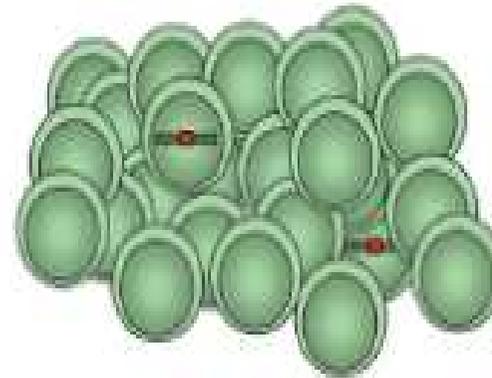
Où ?

Réservoirs anatomiques

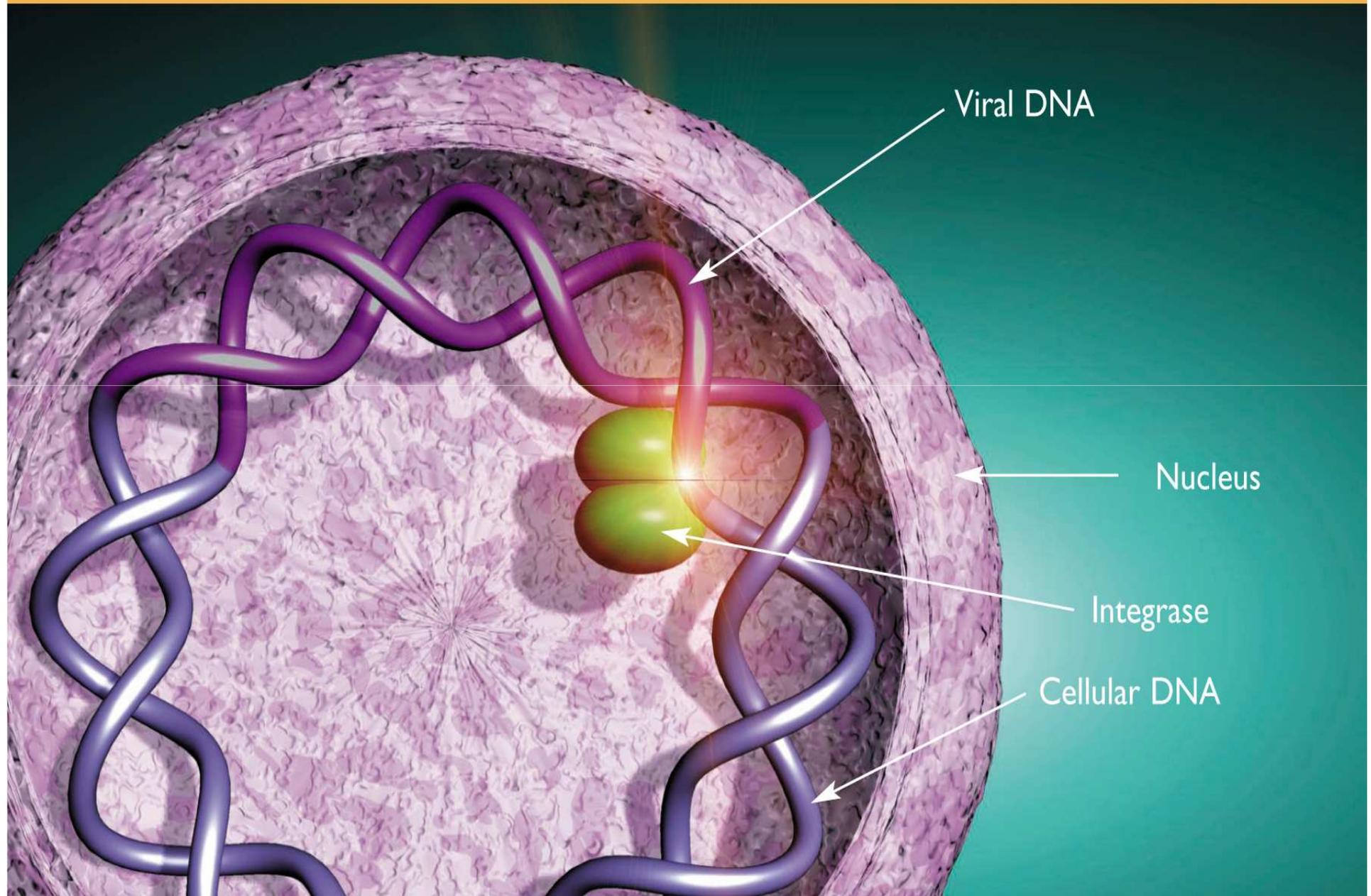


Réservoirs cellulaires

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

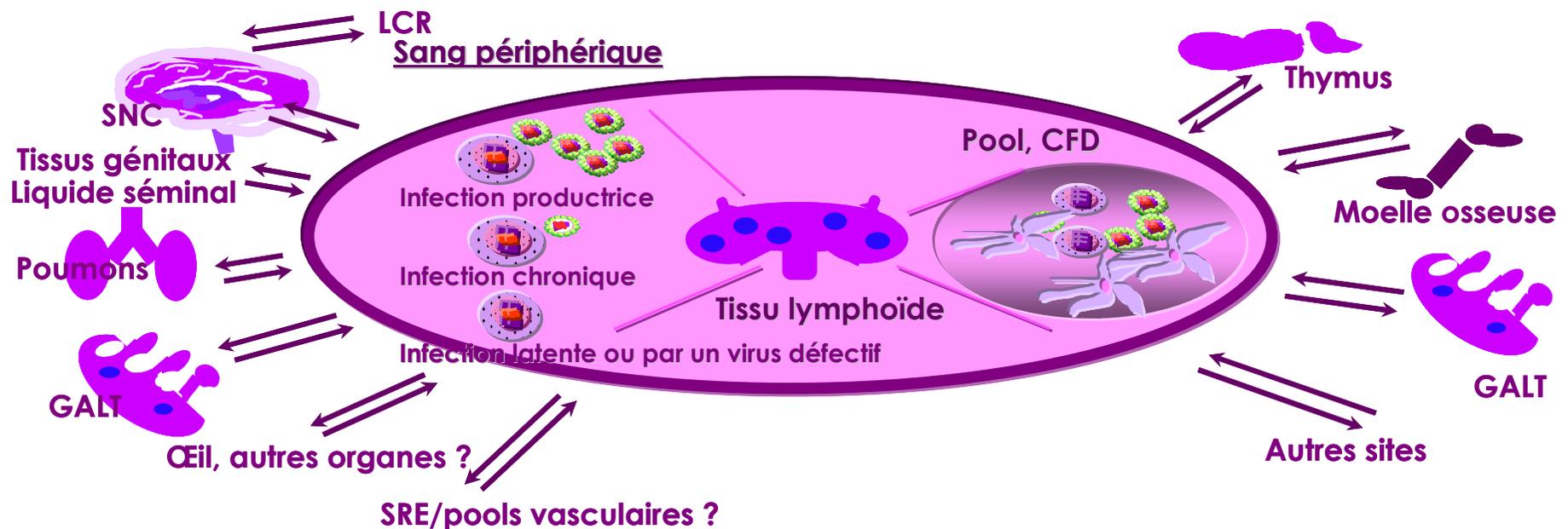


STEP 4 INTEGRATION



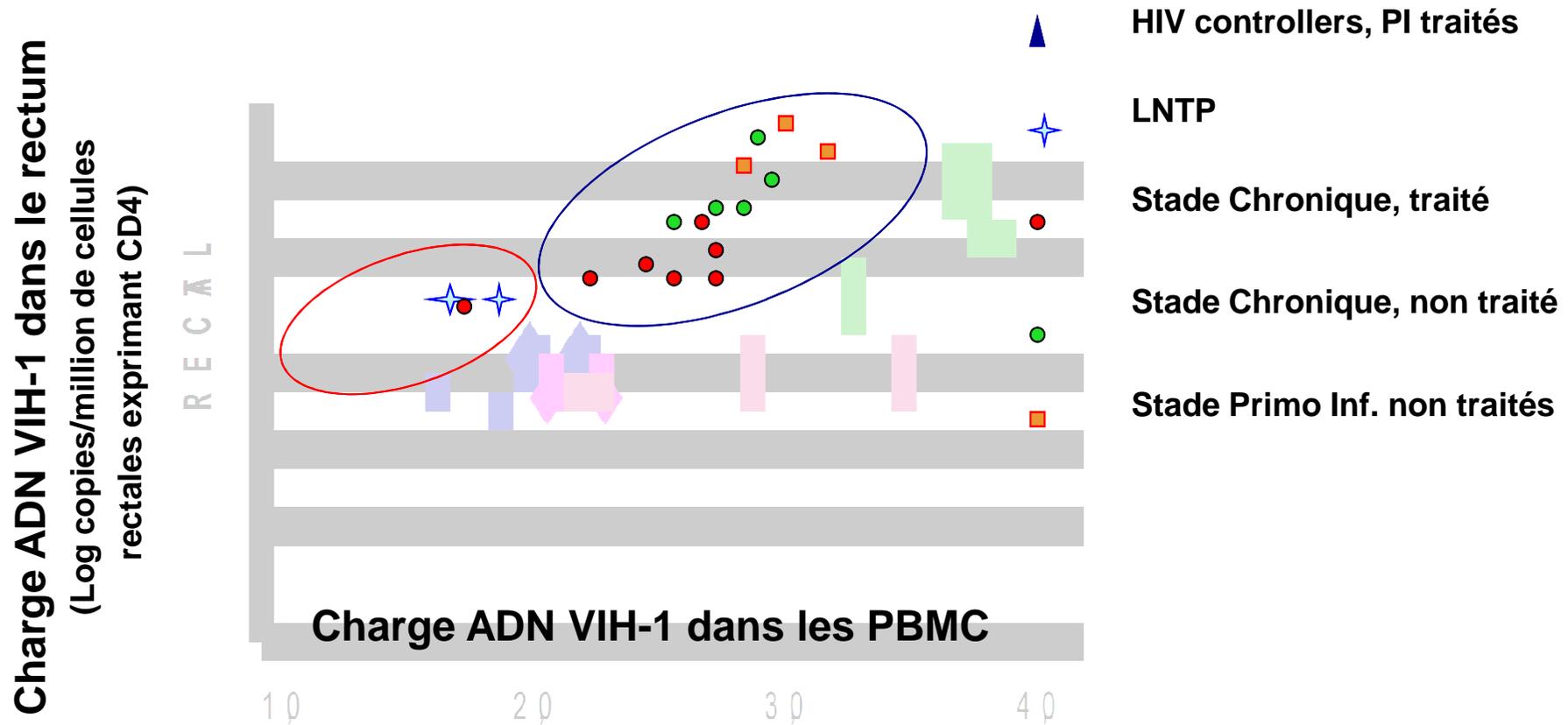
Le réservoir du VIH

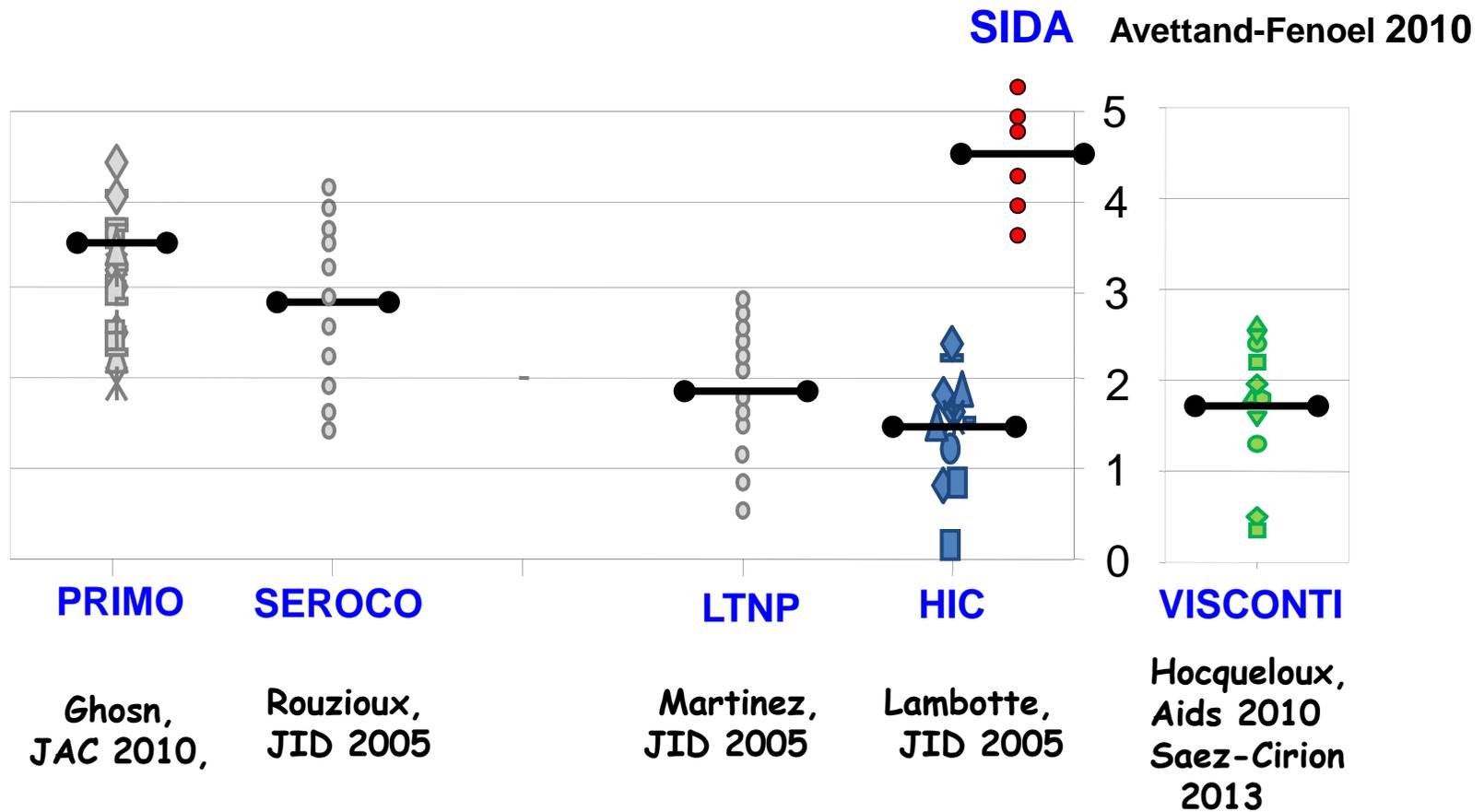
- Il est caractéristique de chaque patient
- Il est établi très tôt : en début de primo-infection
- Il est très stable au cours du temps



- Il résulte d'un processus dynamique et complexe

Très bonne corrélation entre ADN-VIH dans le rectum et ADN-VIH dans le Sang



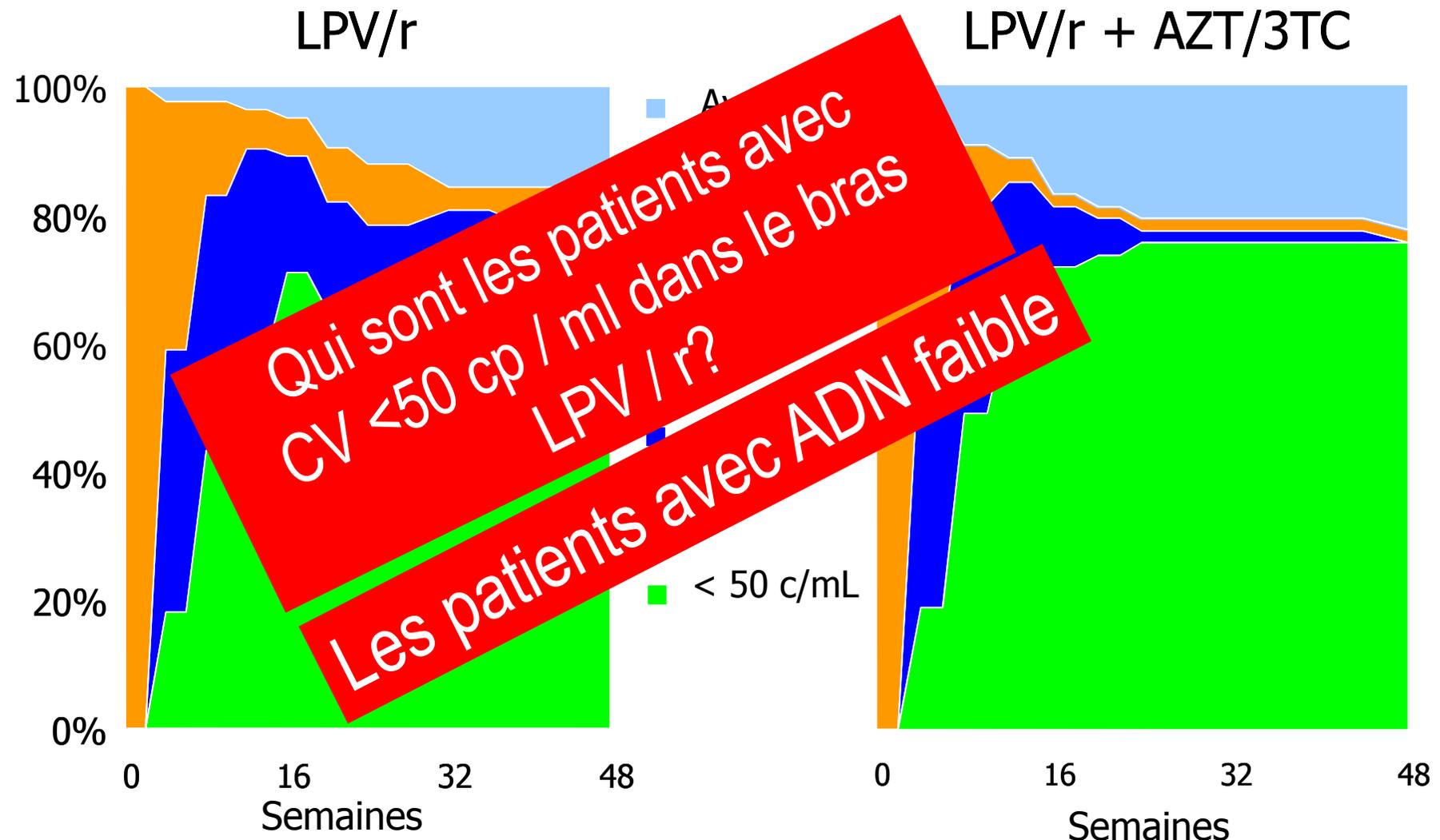


- **ADN-VIH, le plus haut niveau est en primo-infection et stade SIDA**
- **Niveau de réservoir prédictif de l'évolution immuno-virologique**

A quoi sert la quantification du réservoir sous traitement?

Allègement thérapeutique

MONARK : Lopinavir / r mono Rx chez les patients naïfs

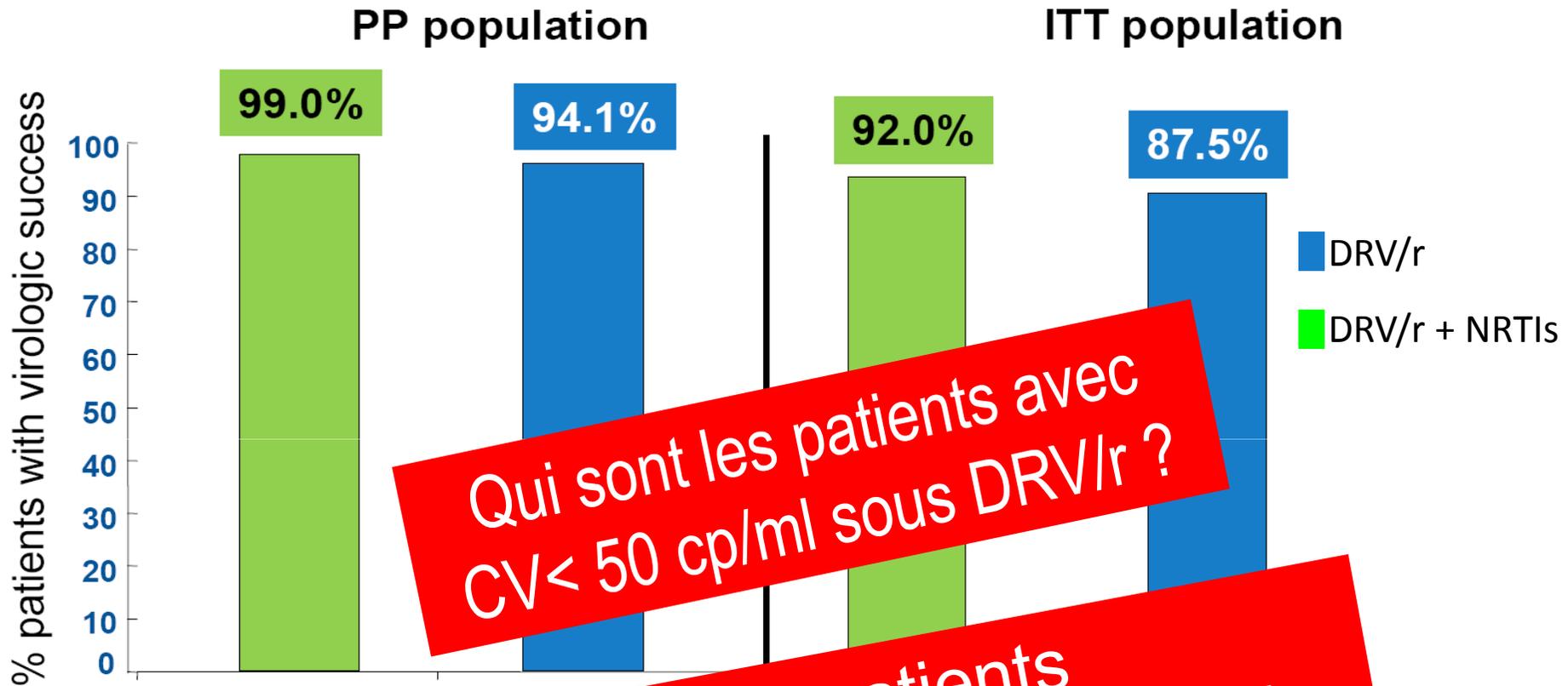


Qui sont les patients avec CV < 50 cp / ml dans le bras LPV / r?

Les patients avec ADN faible



MONOI Primary Endpoint W48



Qui sont les patients avec CV < 50 cp/ml sous DRV/r ?

Les patients Avec CV < 1 copie/ml Avec ADN-VIH faible

Response		
Rx success (PP,)		non inferior to DRV/r + 2 NRTIs
Rx success (ITT,)	- 4.5% (-11%)	-11% < -10% → failure to demonstrate non-inferiority

A quoi sert la quantification du réservoir sous traitement?

Interruption thérapeutique

SALTO ANRS 116

Interruption du traitement chez les patients traités tôt
avec CD4 > 350 et CV < 50 000 cp/ml

95 patients

- Age 40 years (IQR: 36–45).
- **Pre-cART values**
 - CD4 : **454** /mL (392–576)
 - VL : **4.3** log₁₀ cp/ml (3.9 – 4.5)
 - CD4 nadir : **382** /mL (340–492).
- **Duration of cART : 5.3 years** (4.0–6.0)-
- **Baseline values**
 - CD4 count : **813** cells/mL (695–988),
 - DNA : **206** copies/10⁶ PBMCs
(IQR: 53–556)

12 months post TI

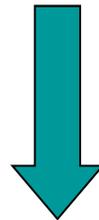
- 7/95 patients still had a VL<400 cp/ml
KP: 7.5%, CI: 3.7-14.6)
- 4 kept a VL<400 copies/mL up to 36 months;
- All had CD4 cell >500/mm³
- HIV DNA was the only significant predictor of maintaining VL < 400 cp/ml
med value : < 10 vs 233 cp / 10⁶PBMCs p < 0.001

**Compartiments anatomiques:
exemple du compartiment
génital masculin**

Risque résiduel de transmission

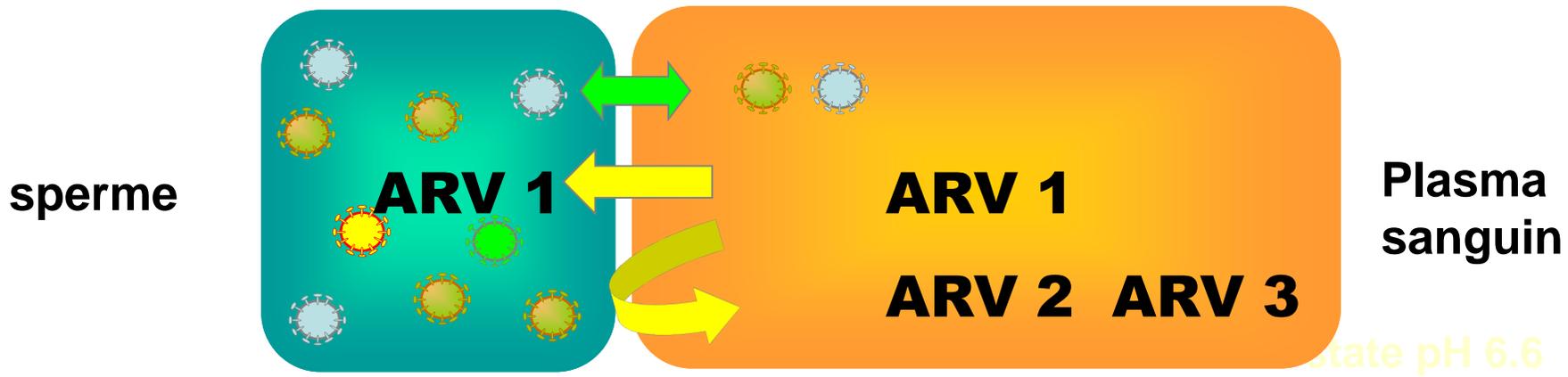
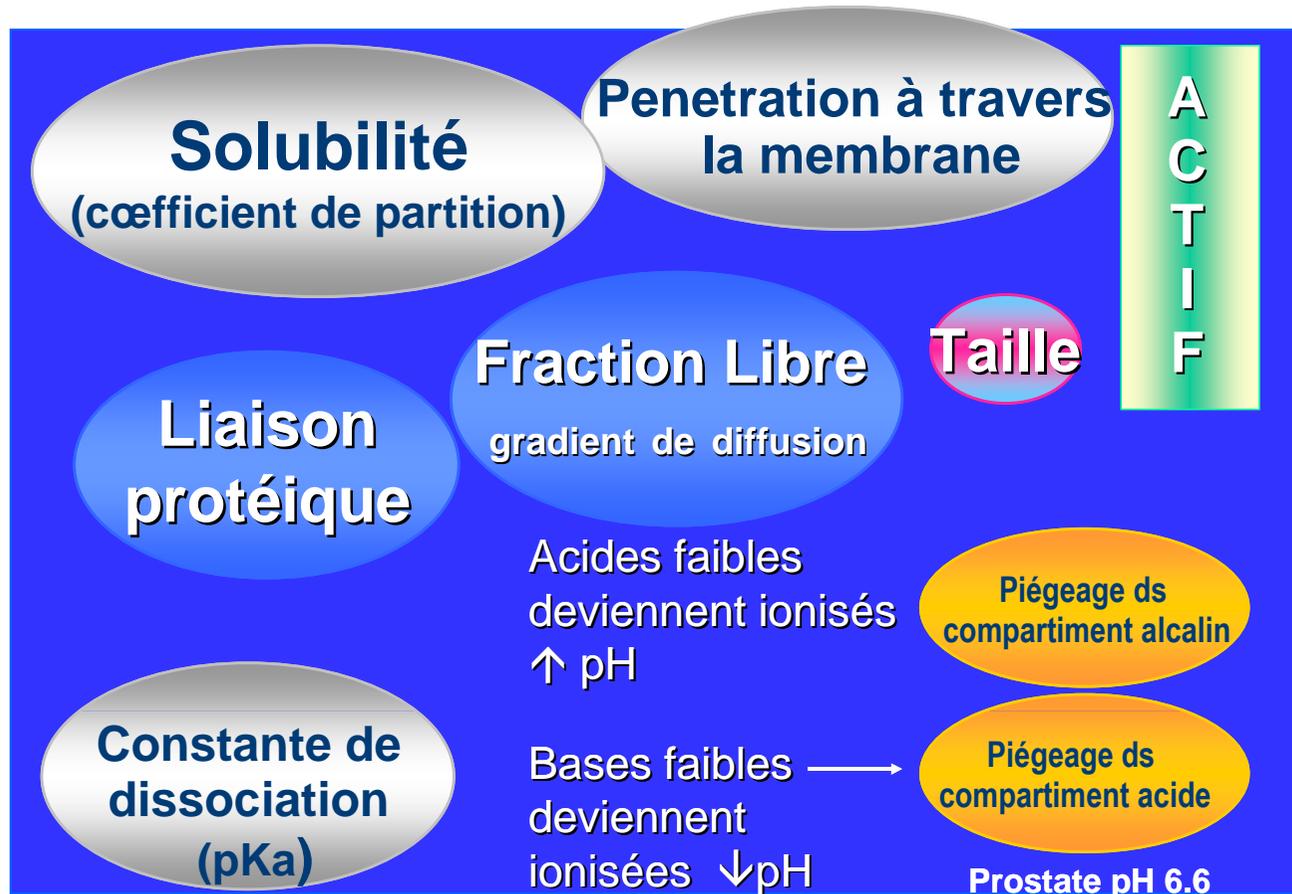
Réservoirs anatomiques du VIH

- cellules cibles
- activation immunitaire
- réponse immune locale
- **barrières anatomiques**



Notion de **SANCTUAIRE**

structure où le VIH échappe au traitement du fait d'une **mauvaise diffusion des ARV**



EVARIST- ANRS EP 49:

détection du VIH dans 7.6% des échantillons de sperme alors que CVp<50 cp/ml

- *ATCD SIDA*
- *nadir CD4*
- *durée depuis le 1^{er} traitement*
- *durée sous traitement stable*
- *durée d'indetectabilité*
- *ARN-VIH plasmatique US*
- *co-infection VHB/VHC*
- *observance déclarée*
- *présence d'une IST à J0*
- *nombre de partenaires sexuels*

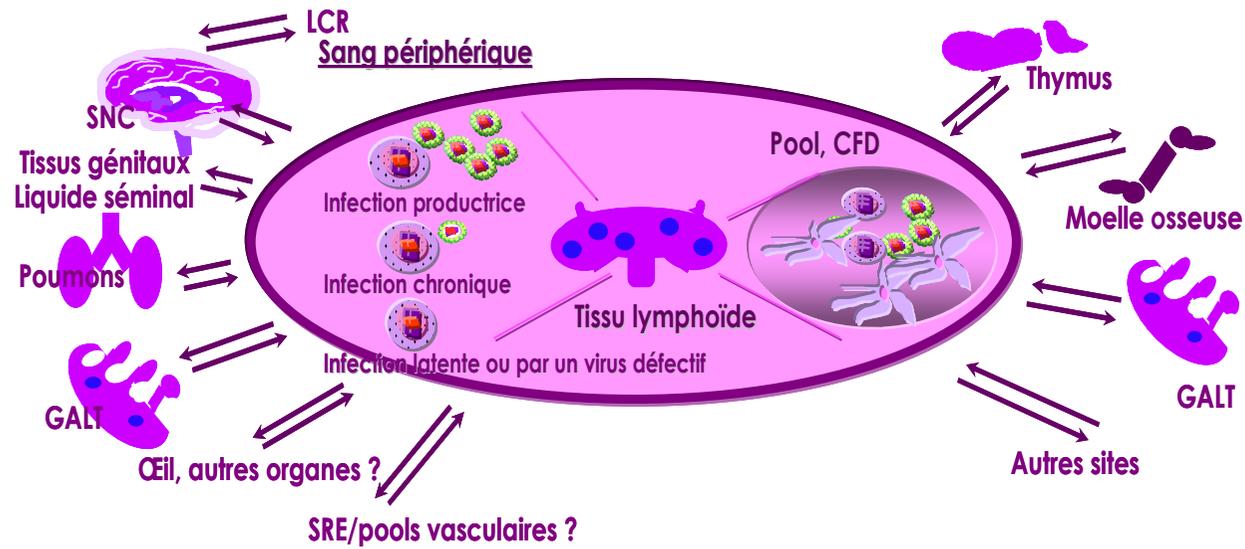
**NON corrélés
à la présence
de virus dans
le sperme**

Ghosn J, IAS 2013

EVARIST

- **Le seul paramètre significativement associé à la détection de virus dans le liquide séminal était le niveau d'ADN-VIH dans les PBMC**
- **Les hommes qui avaient un niveau d'ADN-VIH supérieur à 318 copies/10⁶ PBMC étaient trois fois plus à risque d'avoir du virus détectable dans le sperme que ceux chez lesquels le niveau était inférieur à 318.**

Le réservoir du VIH



- 35 millions de PVVIH à traiter
- « Cure » ? pas tout le monde....

Trithérapie standard

Monothérapie

TARV Intermittent

Reservoir VIH:
Maladie
Résiduelle

Réduire le
risque de
transmission?

Réduire
l'exposition aux
médicaments ?

Arrêt du
TARV?

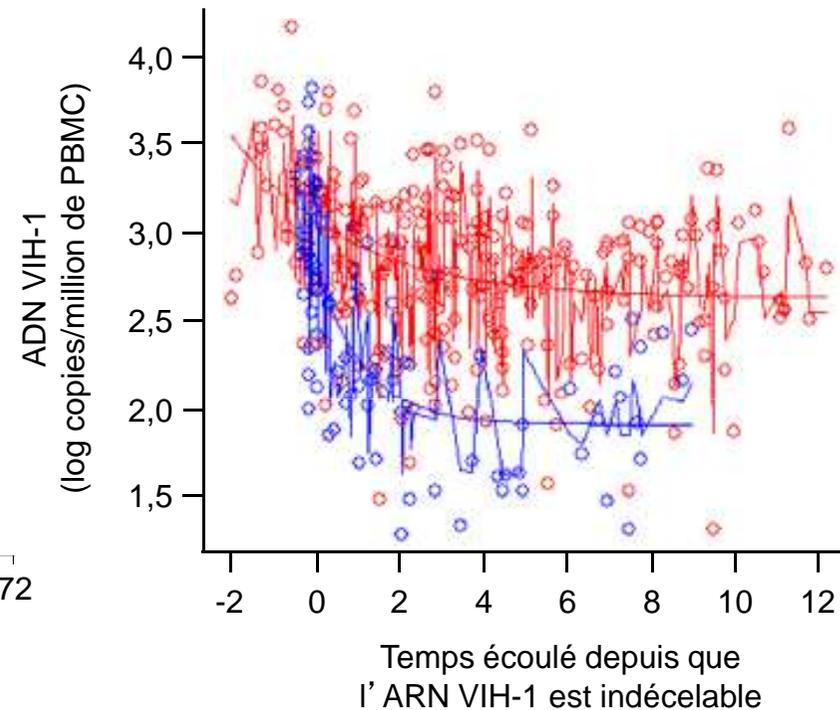
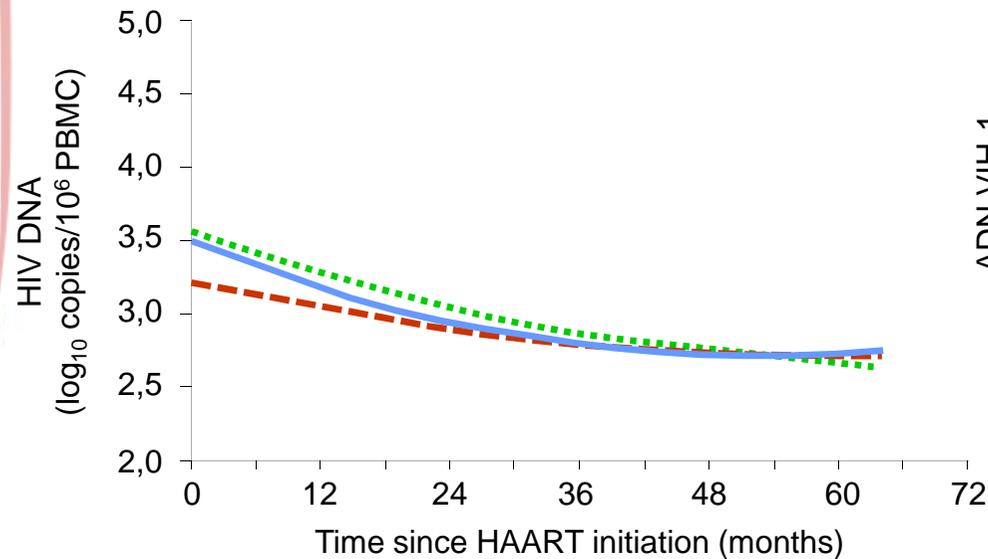
Réduire le coût
?

Peut-on arrêter le TARV si
ADN-VIH indétectable ?

Peut-on diminuer le réservoir ?

Impact d'un traitement antirétroviral efficace sur le réservoir viral cellulaire

Stade chronique



- Modèle exponentiel à effets mixtes (effet fixe et variable aléatoire)
 - Traitement dans les 6 mois suivant la PI
 - Traitement au stade chronique

Intensification ?

Etude	Intervention	Durée	Critère	Résultat
<i>Dinoso, PNAS 2009</i>	+ IP/r + INNTI	4-8 sem	ARN-VIH us	=
<i>McMahon, CID 2010</i>	+ RAL	4 sem	ARN-VIH us	=
<i>Delaugerre, AIDS 2010</i>	+ RAL	24 sem	2-LTR ADN tot	= à S24
<i>Yukl, JID 2010</i>	+ RAL +EFV ou DRV	?	ARN-VIH non épissé	↓ Iléon = autres
<i>Buzon, Nat Med 2010</i>	+ RAL	24 sem	2-LTR	↑ à S12

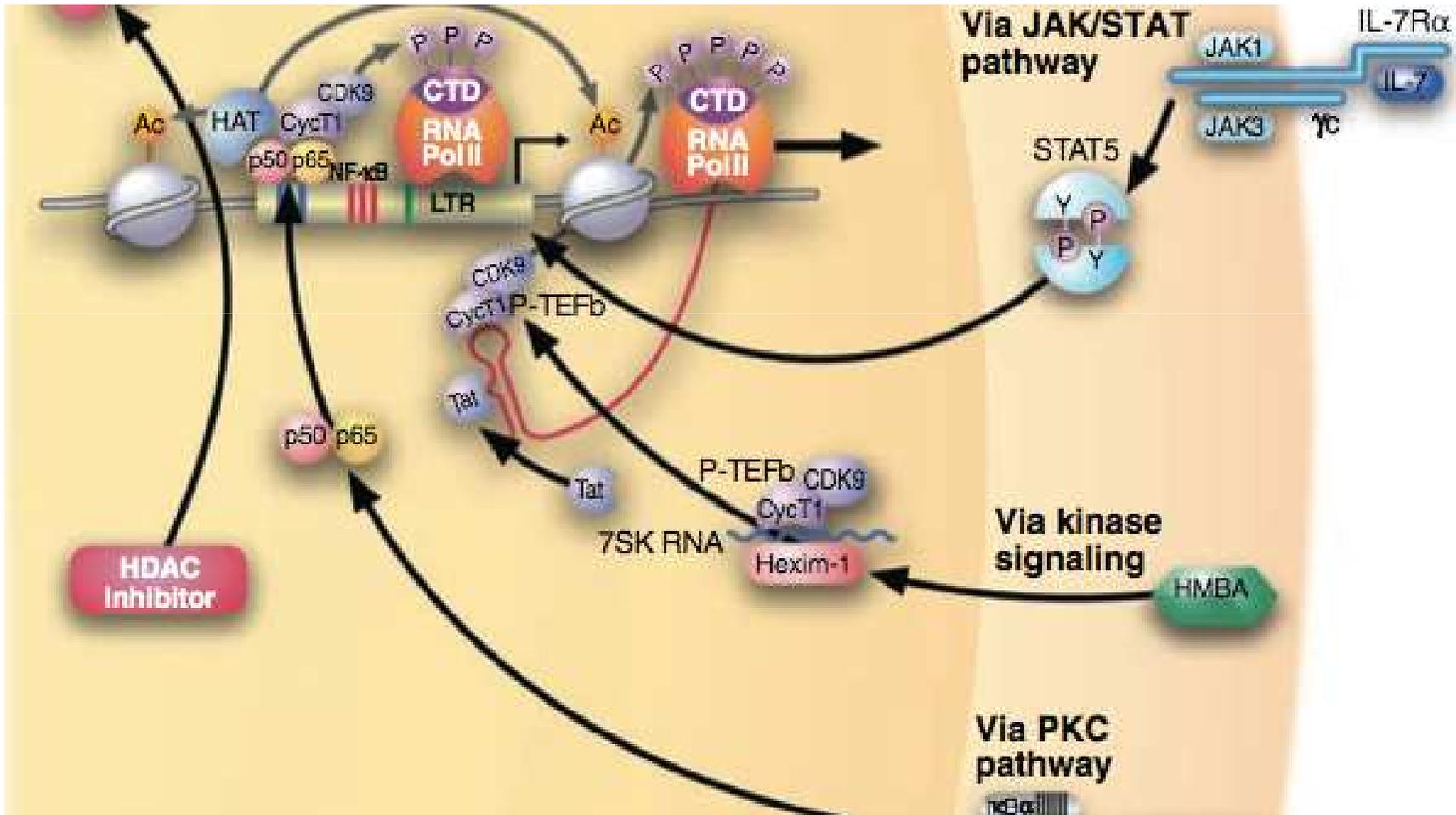
Activer les cellules latentes



The Economist, July 17, 2011

Activateurs de la réplication

Favorisent l'initiation de la transcription





S'attaquer au réservoir:
Dépister mieux
Traiter tôt +++++

ADN-VIH:
Un nouveau biomarqueur pour une
prise en charge thérapeutique
« à la carte » ?