

L'évolution des concepts en Immunologie de l'infection VIH

Pr Brigitte AUTRAN

Lab. Immunité et Infections, INSERM U945

Institut Fédératif de Recherches Immunité-Cancer-Infection

Hôpital Pitié-Salpêtrière

Université Pierre et Marie Curie, Paris

brigitte.autran@psl.aphp.fr

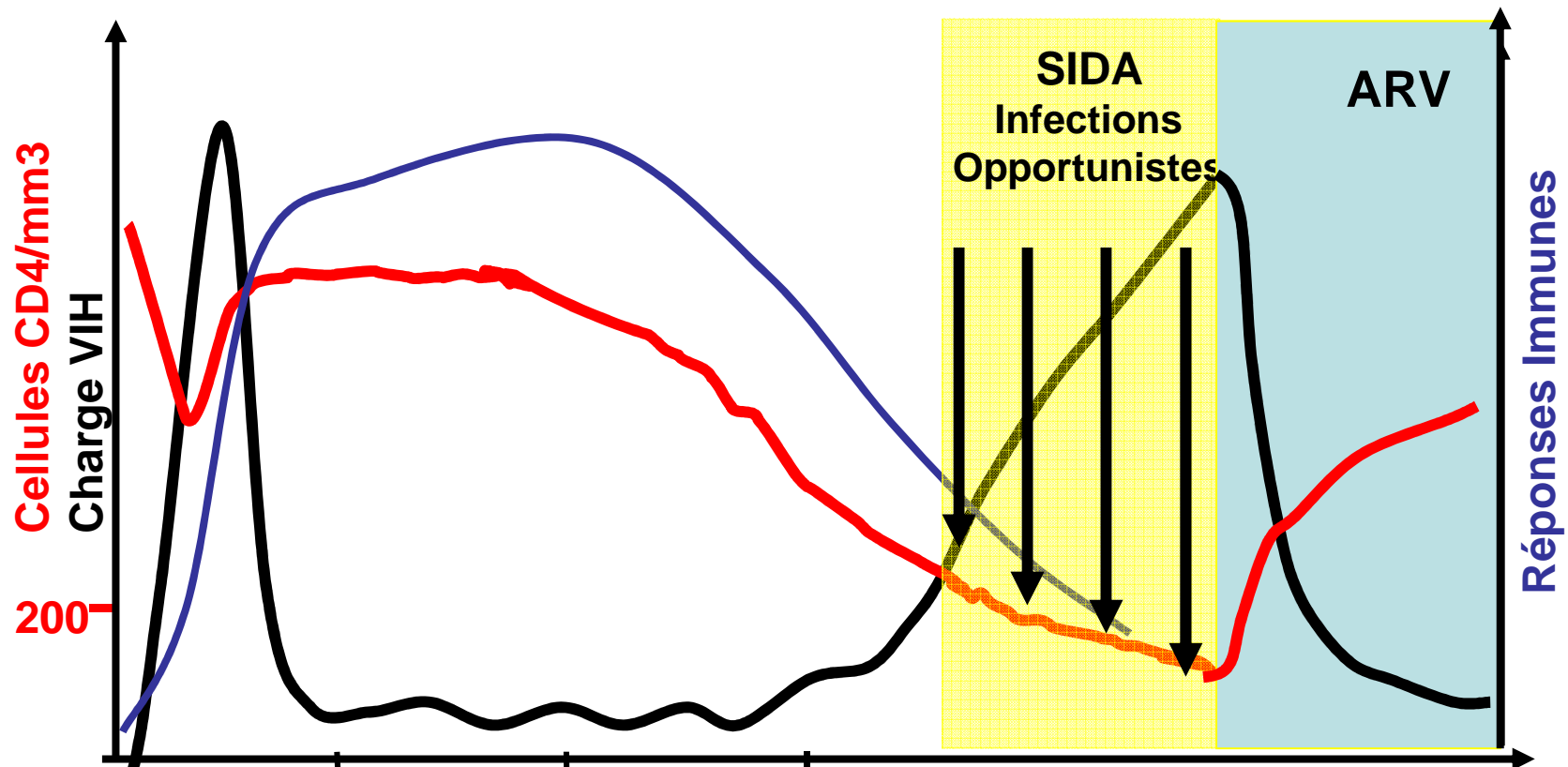
Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche mé

UPMC
PARIS UNIVERSITAS



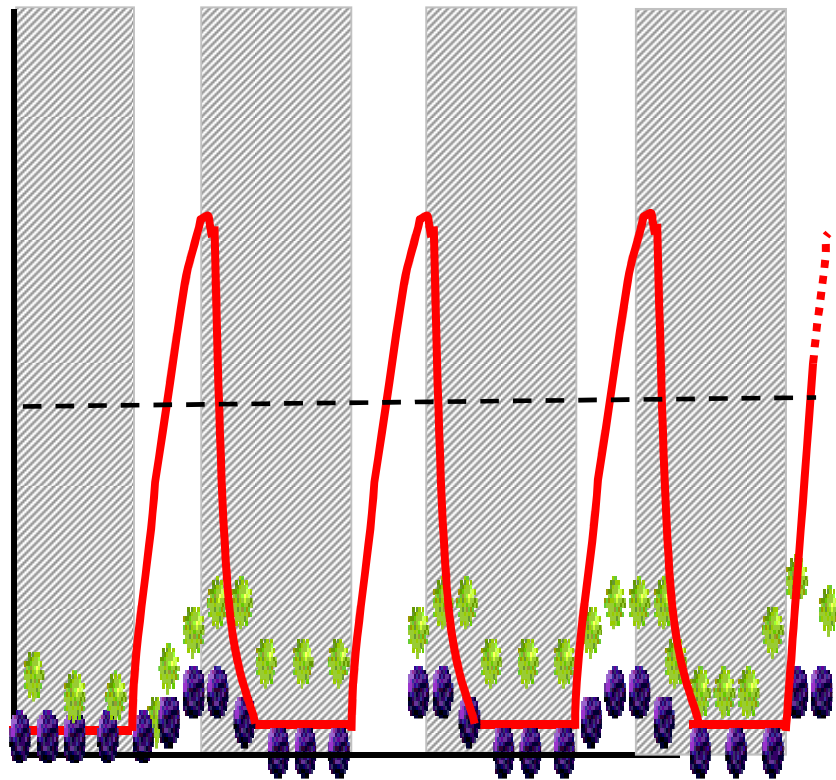
1981 - 1997 - 2007 : SIDA et Déficit Immunitaire :

- **Complication majeure de l'infection VIH,**
- **Malgré d'importantes réponses immunes,**
- **Corrigée par les ARV**

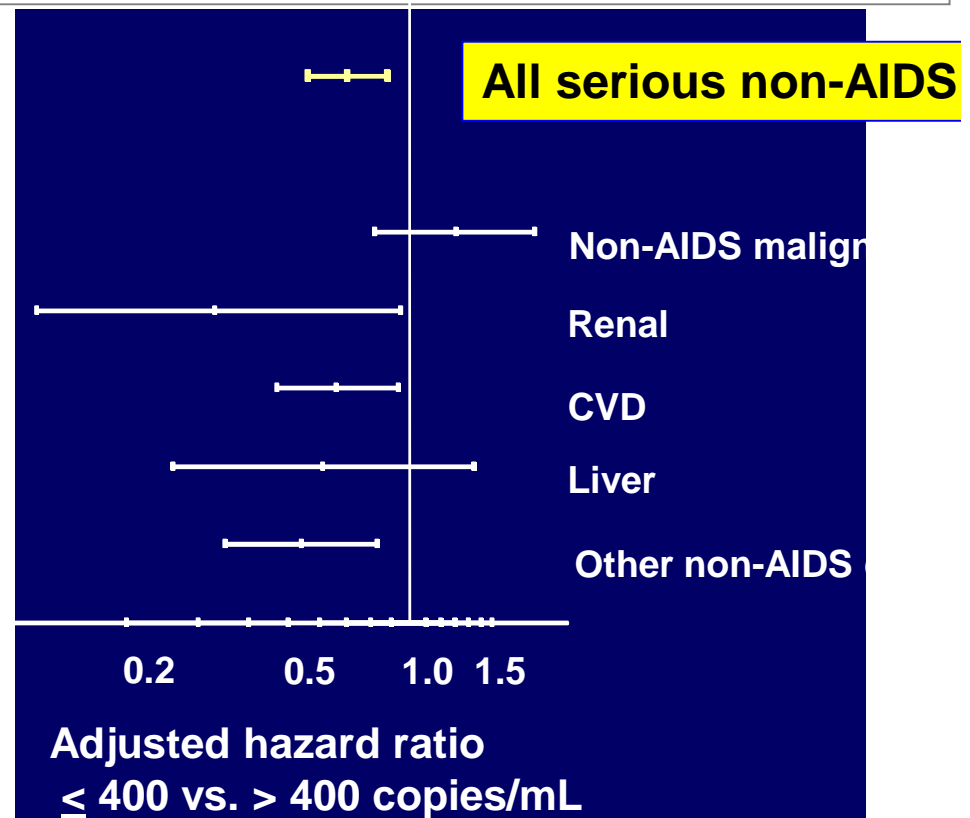


1998 – 2007 : L'enterrement du concept de STI :

- ❑ Absence de contrôle viral après STI répétées (STACATTO)
- ❑ SMART: Fréquence accrue des complications (SMART)
 - ✓ Infections opportunistes
 - ✓ Cardiovasculaires



B Hirschel et al. 2006.....



El Sadr et al. 2007

Nouvelles questions Nouveaux concepts en Immunologie de l'infection VIH

- **Benefices Immunitaires du maintien à très long terme des ARV**
- **Activation Immune et Immunopathologie de l'infection VIH**
- **Correlats Immuns de protection et stratégies vaccinales préventives et thérapeutiques**

Nouvelles questions, Nouveaux concepts en Immunologie de l'infection VIH

- **Benefices Immunitaires du maintien à très long terme des ARV:**
 - **La Reconstitution Immunitaire peut-elle se poursuivre au delà de 10 ans d'ARV?**
 - **Les ARV à long terme peuvent-ils restaurer les défenses immunes anti-VIH?**
 - **Les ARV à long terme peuvent-ils épuiser les réservoirs de VIH?**
 - **Emergence de nouveaux concepts thérapeutiques ?**
- **Activation Immune et Immunopathologie de l'infection VIH**
- **Correlats Immuns de protection et stratégies vaccinales**

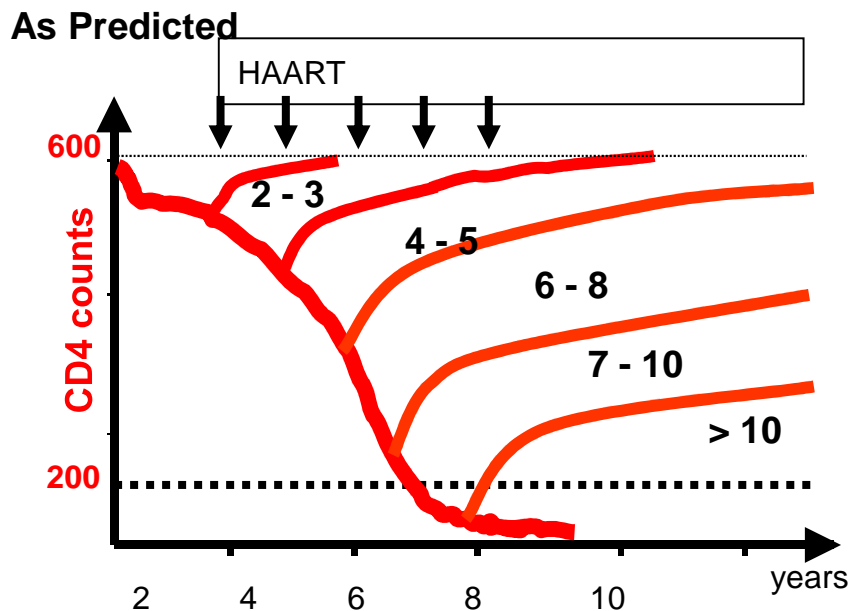
CD4 à l'initiation des ARV predisent l'intensité et la durée de la reconstitution CD4

L'Intensité:

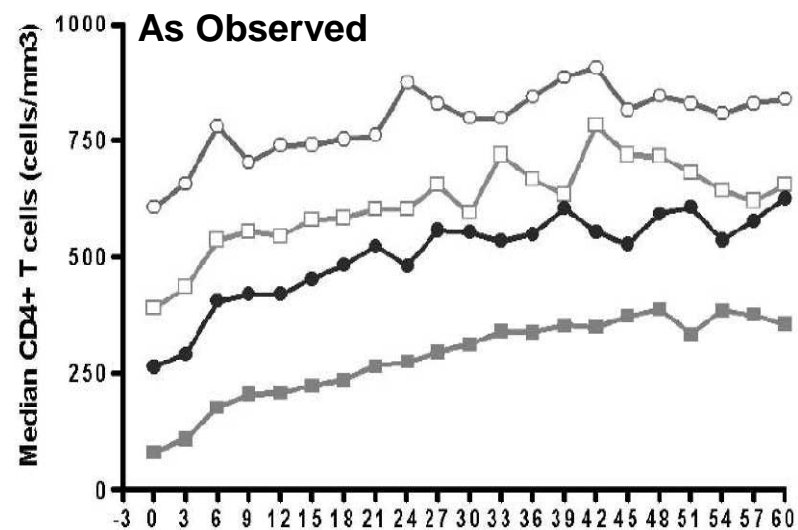
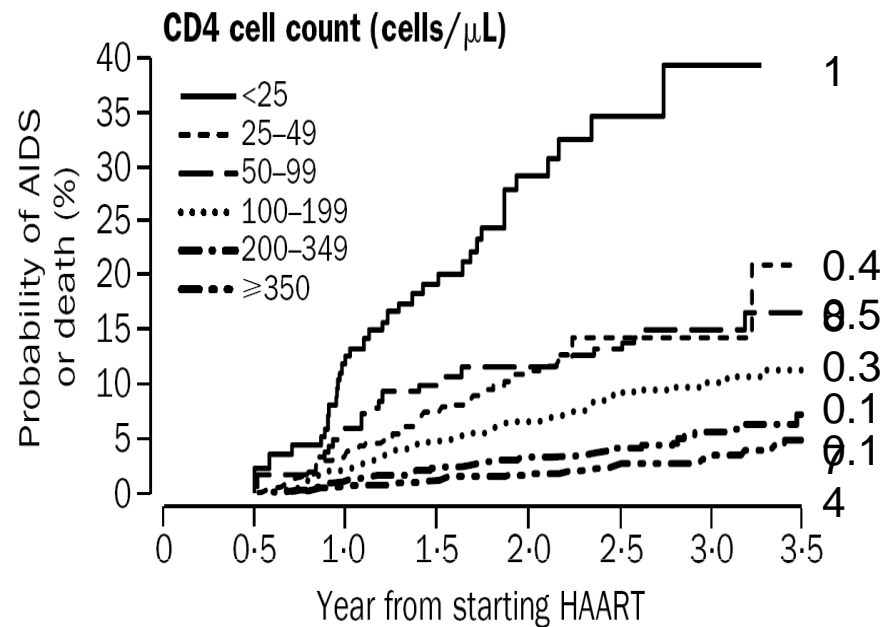
(N=9232)

Chene et al, ART-CC, Lancet 2003

La Durée



B Autran et al. 1998



Garcia, J AIDS 2004

Bénéfices immunologiques

d'un traitement ARV totalement suppressif au long cours!

LTU: (N= 22)

Long Term (10 years)

VL undetectability with ART

(NO Blips at any time)

median nadir CD4:

212/mm³

STU: (N=13)

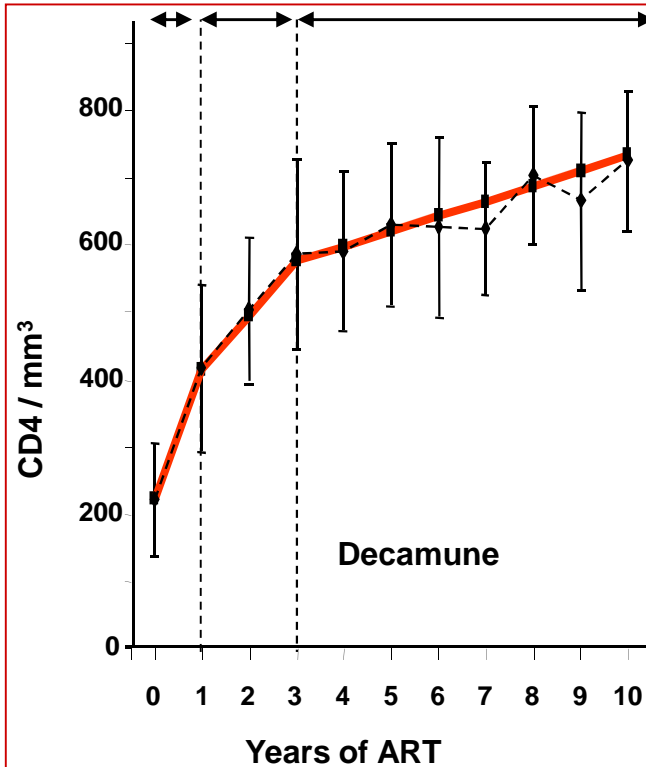
Short Term (3y)

VL undetectability

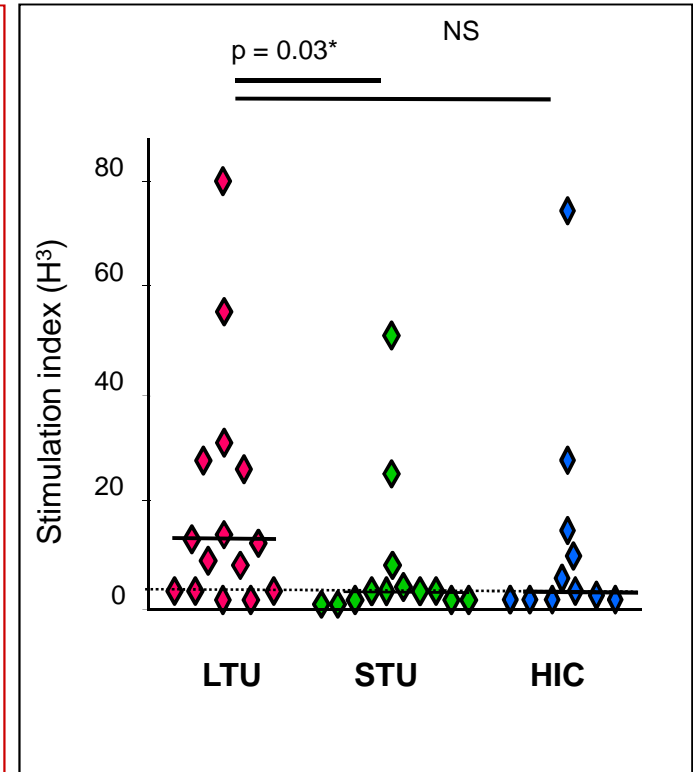
matched for CD4 counts

HIC: (N=11)

untreated HIV Controllers



Reconstitution CD4 Continue en 3 phases après 5 et 10 ans



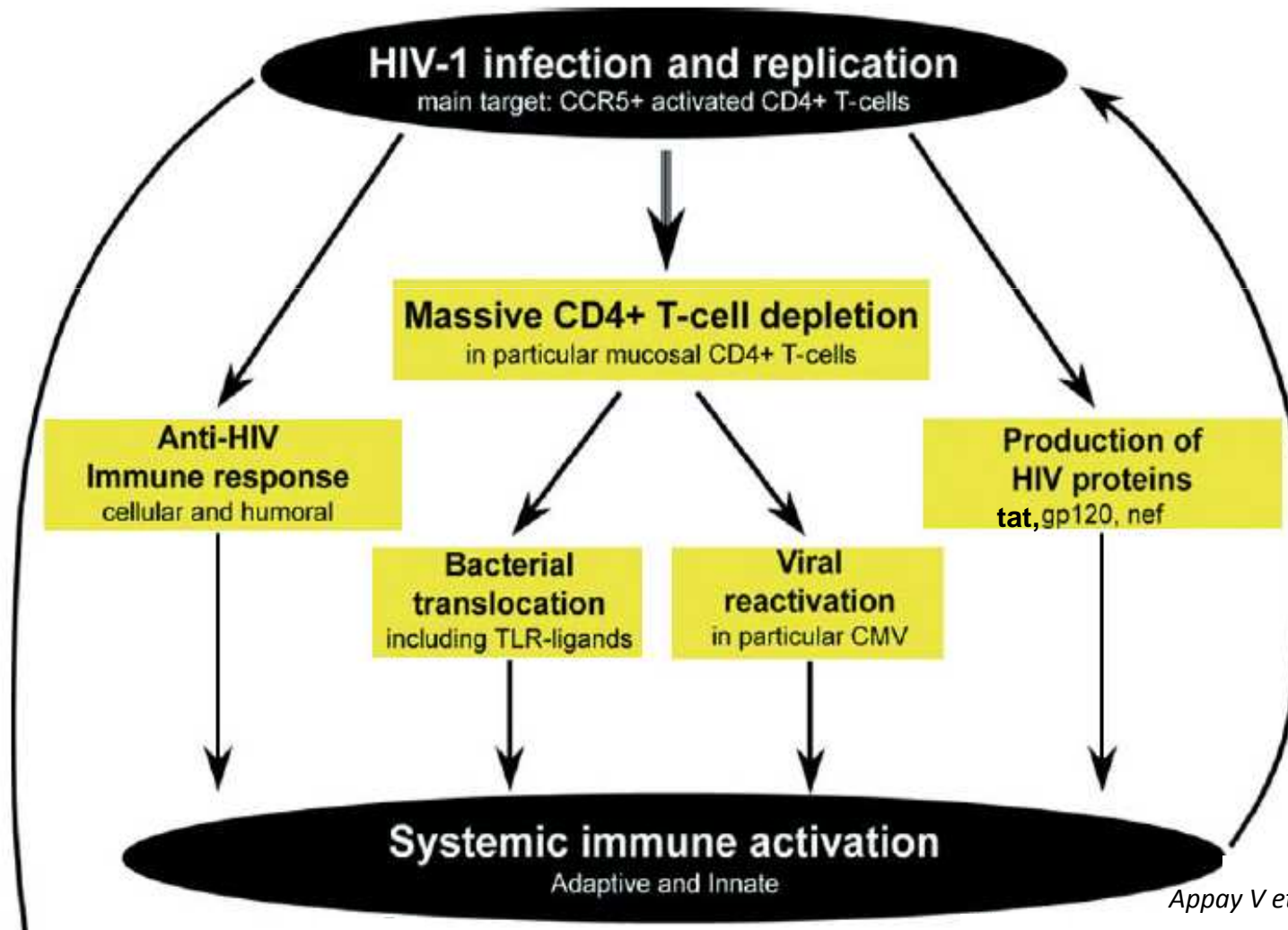
Restauration de piossantes Réponses mémoires contre le VIH après 10 ans d'ARV suppressifs

Nouvelles questions Nouveaux concepts en Immunologie de l'infection VIH

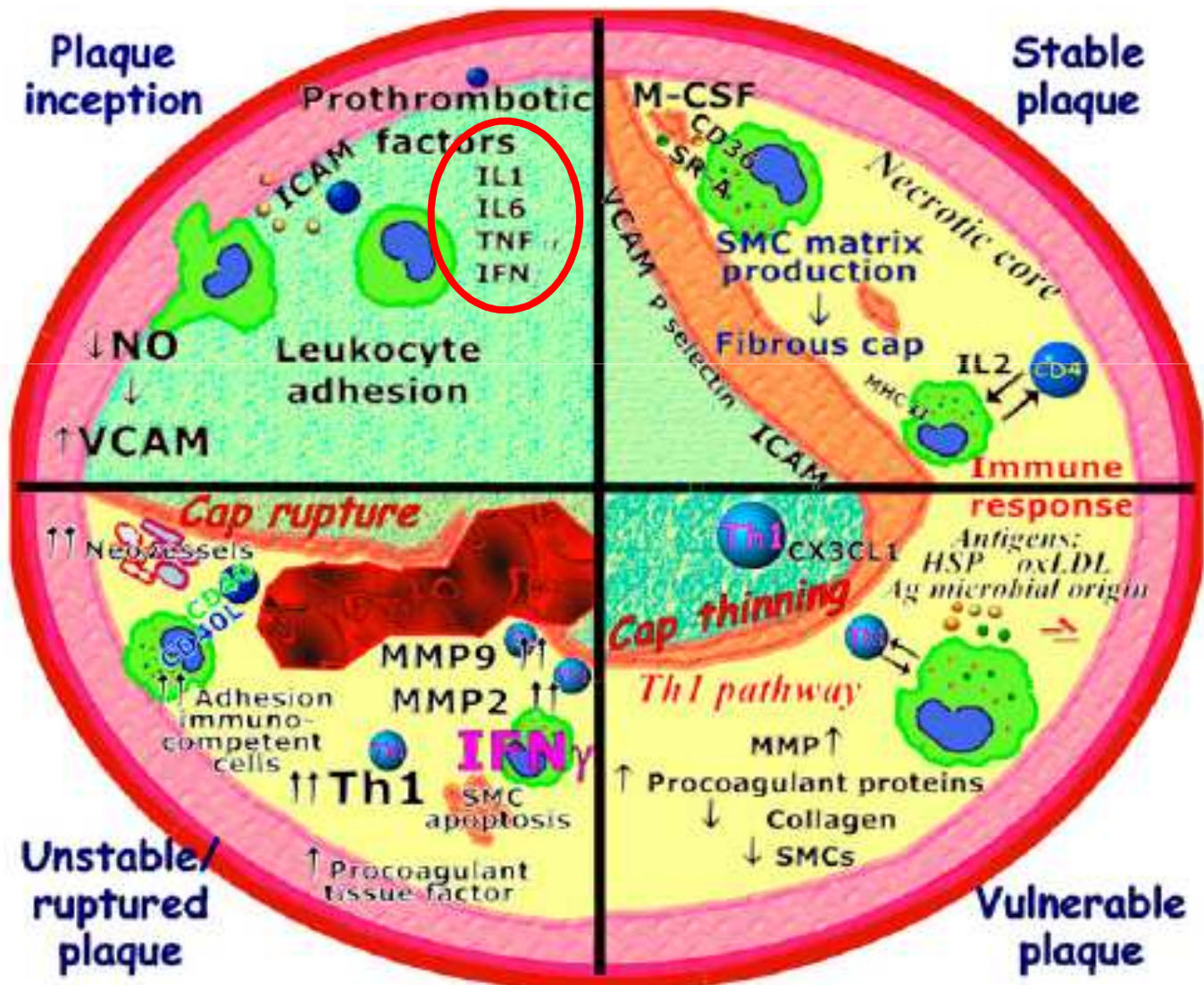
- Benefices Immunitaires du maintien à très long terme des ARV
- **Activation Immune et Immunopathologie de l'infection VIH :
le cercle vicieux**
 - **Questions actuelles :**
 - Sources de l'activation immune?
 - Consequences de l'activation immune
 - Activation immune et reconstitution immune sous ARV
 - IRIS !!!!
- Correlats Immuns de protection et stratégies vaccinales

Quoi de neuf?

Inflammation/activation Chronique joue un role majeur dans l'immunopathologie de l'infection VIH



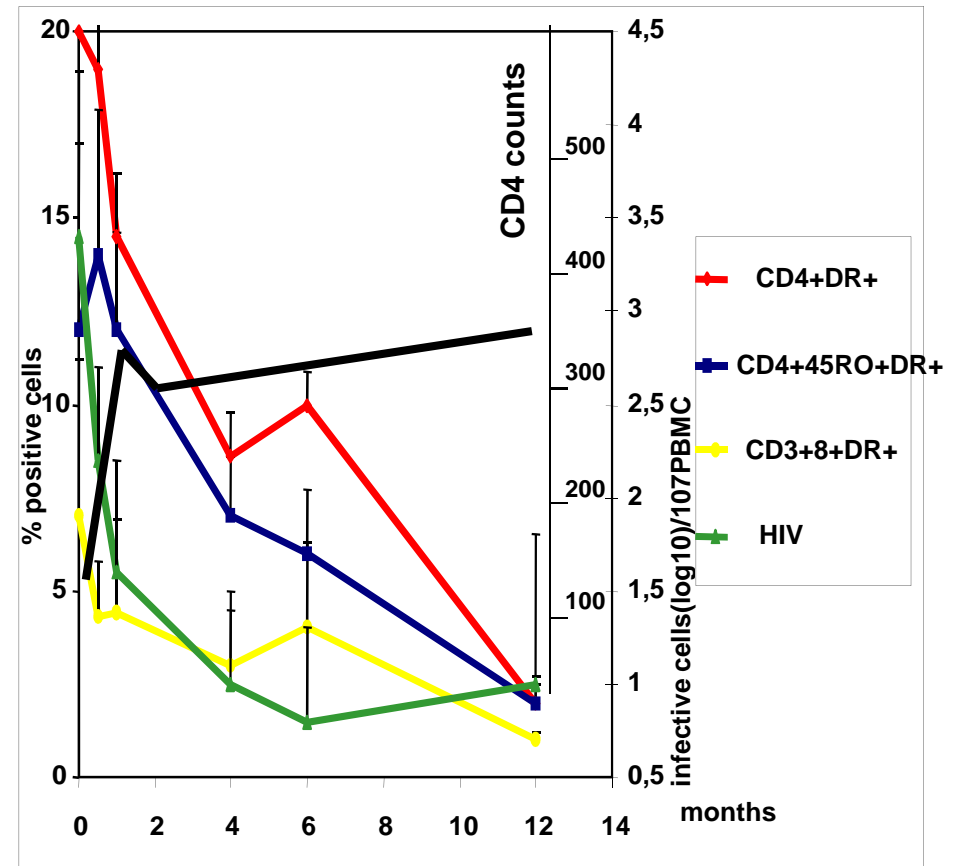
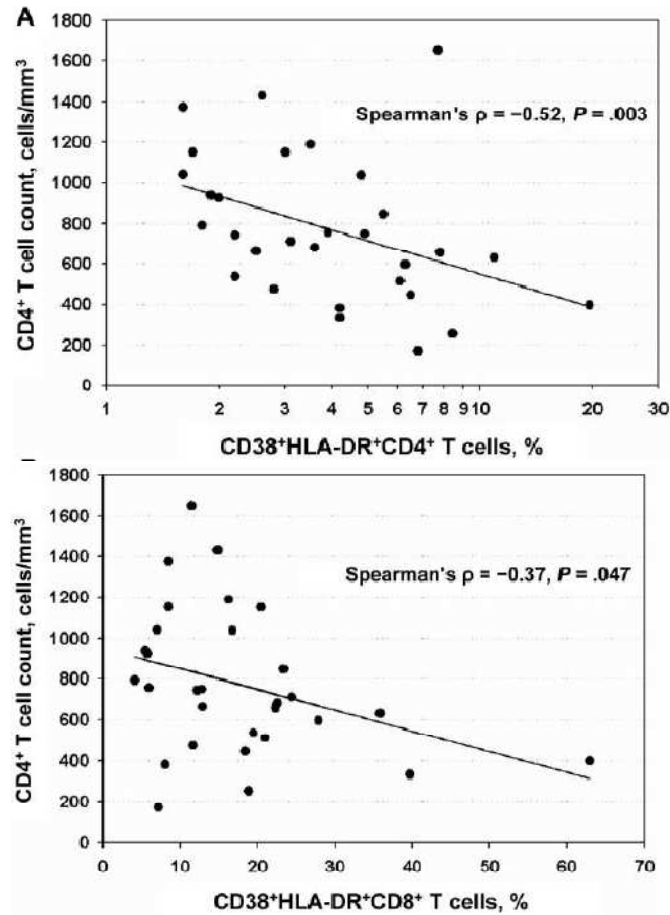
Conséquences de l'activation immunitaire: Atherosclérose accélérée due à l'Inflammation et activation des monocytes/macrophages



CD4 et activation Immune ?

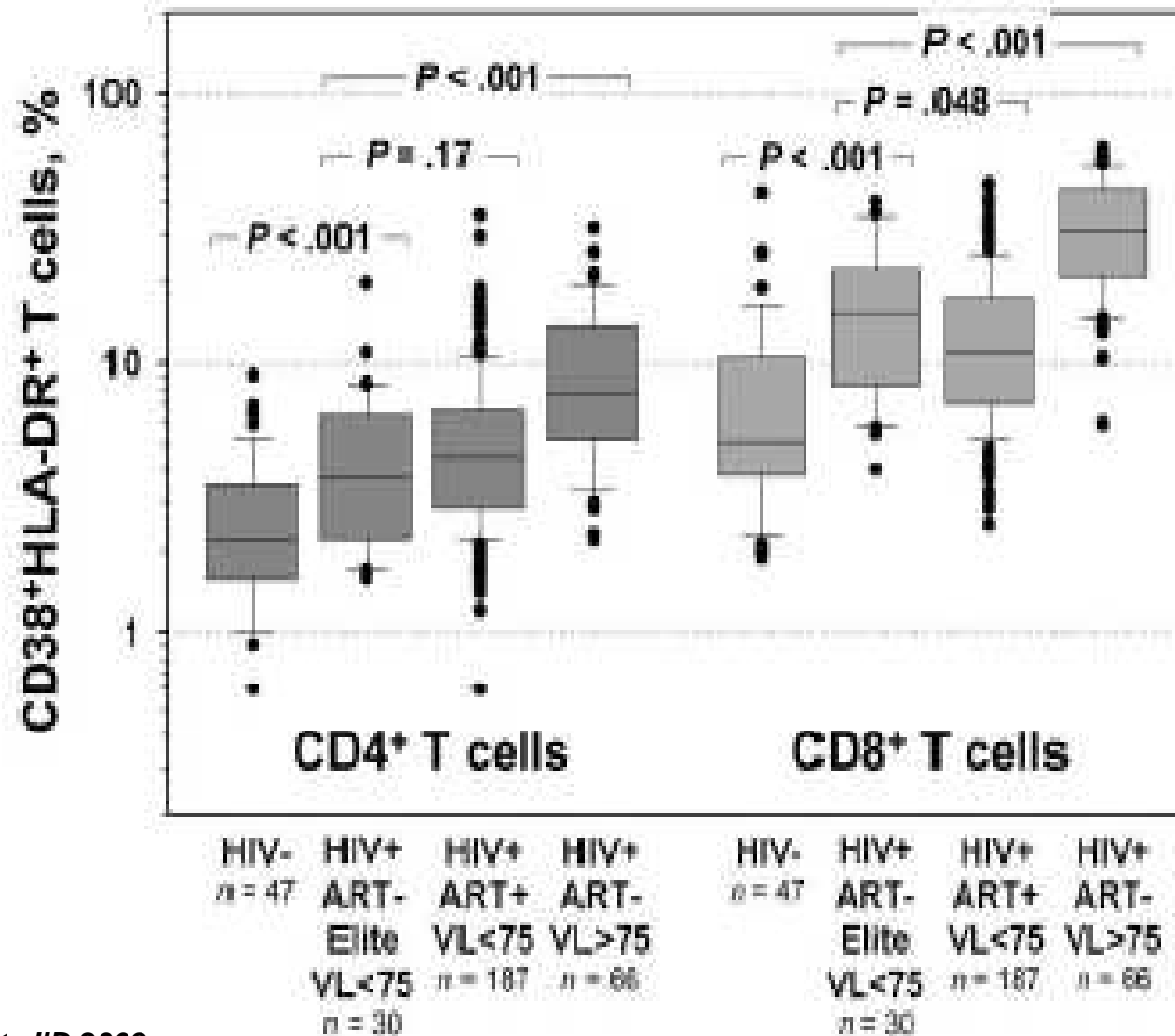
activation T corréle mieux avec CV qu'avec CD4 chez patients non traités

Reduction précoce de l'activation avec le control viral sous ART: Corréle avec reconstitution CD4



Autran et al. Science 1997

Conséquences de l'activation immune: sur la déplétion CD4



ARV réduisent

durablement

l'activation immune

de façon comparable
aux Elites Controllers

P Hunt et al/ 2008

Résultats identiques
dans Decamune

(Guihot 2010)

Réaction Explosive d'Hyperactivation Immune : L'IRIS (Immune Restoration Syndrome)

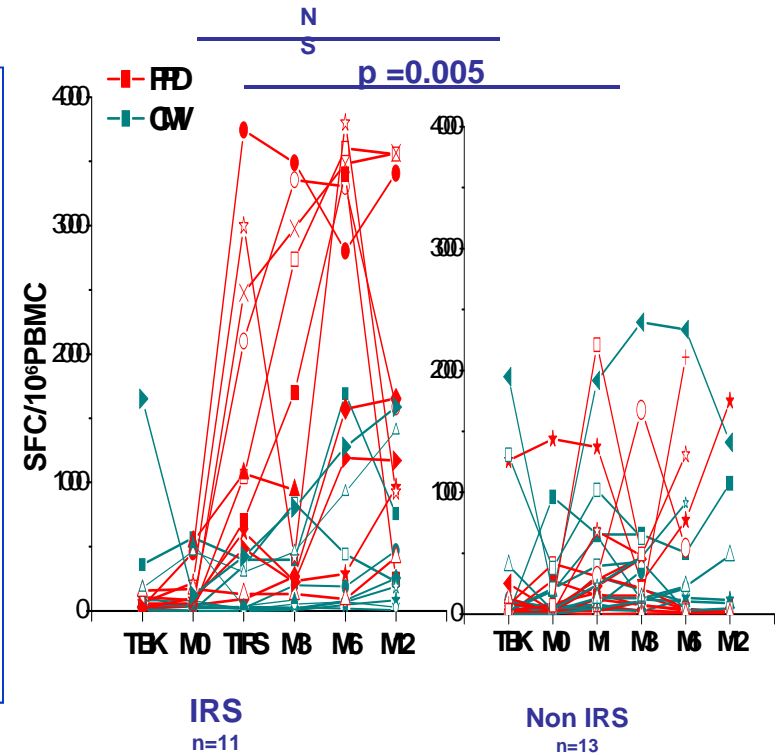


The ANRS EP-19 PARADOX-TB Study

		IRS+	IRS-	p
HIV Infection	CD4 (/mm3)	26 (6-145)	54 (15-267)	NS
IRS	CD4	108 (59-430)	163 (9-580)(M1)	NS
	ΔCD4 /M0 (/mm3)	+54 (-1;+393)	+77 (-50;+250)	NS
M3	CD4	117 (58-399)	132 (49-410)	NS
	ΔCD4 /M0 (/mm3)	+86 (-74;+367)	+73 (-88;+354)	NS

No CD4 parameter predicts IRS

Explosive Immune Resp. to PPD Helps IRS Diagnosis



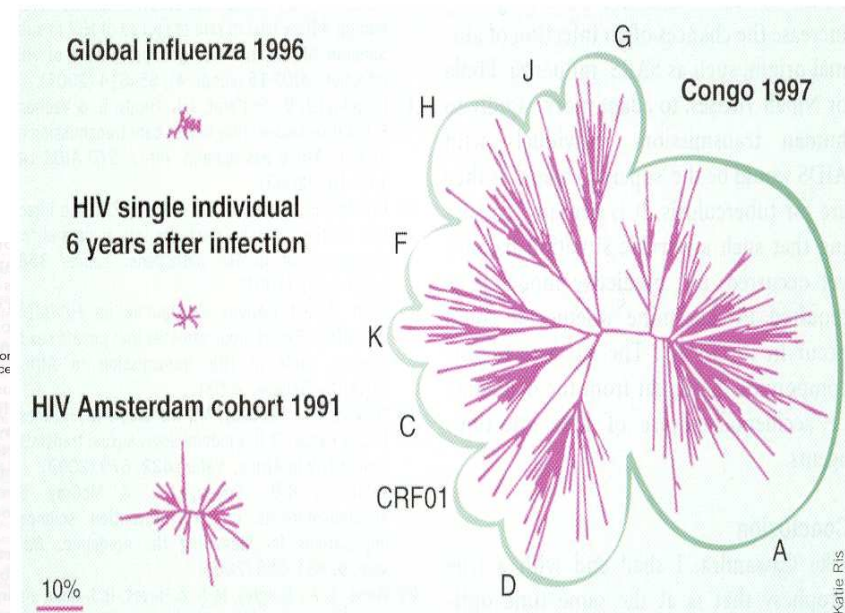
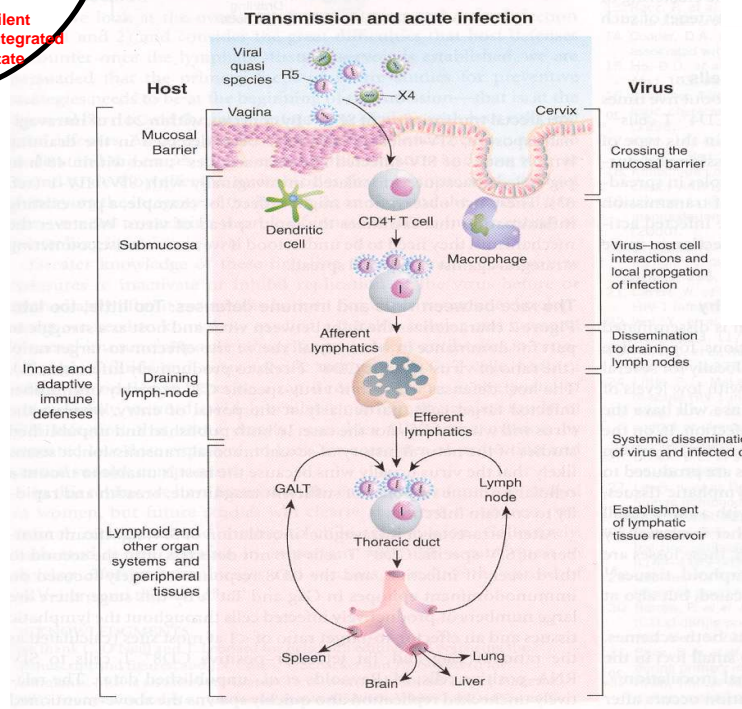
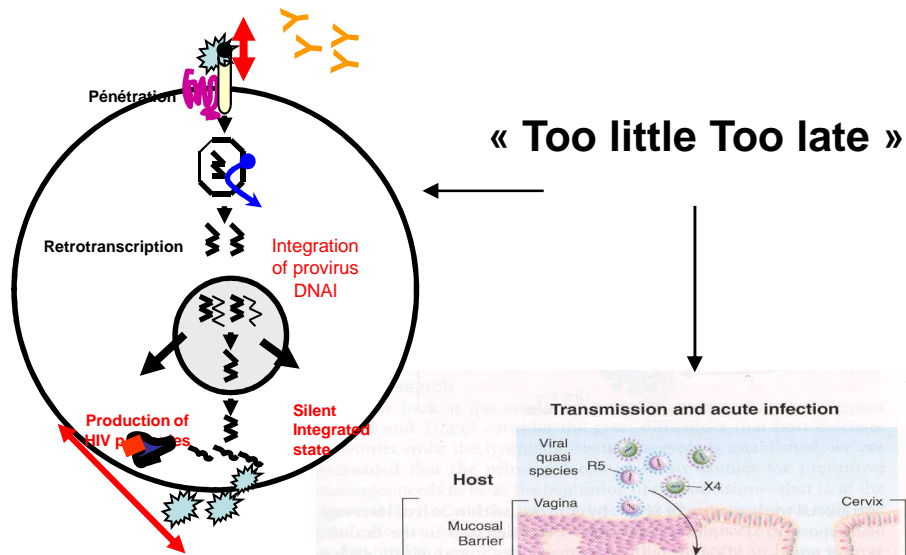
(A Bourgarit et al. AIDS 2006, J Immunol. 2009)

Nouvelles questions, Nouveaux concepts en Immunologie de l'infection VIH

- Activation Immune et Immunopathologie de l'infection VIH
- Benefices Immunitaires du maintien à très long terme des ARV
- **Correlats Immuns de protection et stratégies vaccinales préventives et thérapeutiques**
 - **Quels sont les obstacles contre les vaccins anti-VIH?**
 - **Echecs et succès des vaccins anti-VIH**
 - **Echecs d'un vaccin thérapeutique anti-VIH**
 - **Que la lutte continue !!!**

1983 – 2009: Obstacles à l'Immunité et aux Vaccins

- ✓ Cycle viral, Inefficacité des Anticorps
- ✓ Variabilité du VIH



Progress towards development of an HIV vaccine: report of the AIDS Vaccine 2009 Conference

Anna Laura Ross, Andreas Bräve, Gabriella Scarlatti, Amapola Manrique, Luigi Buonaguro *Lancet*, 2009

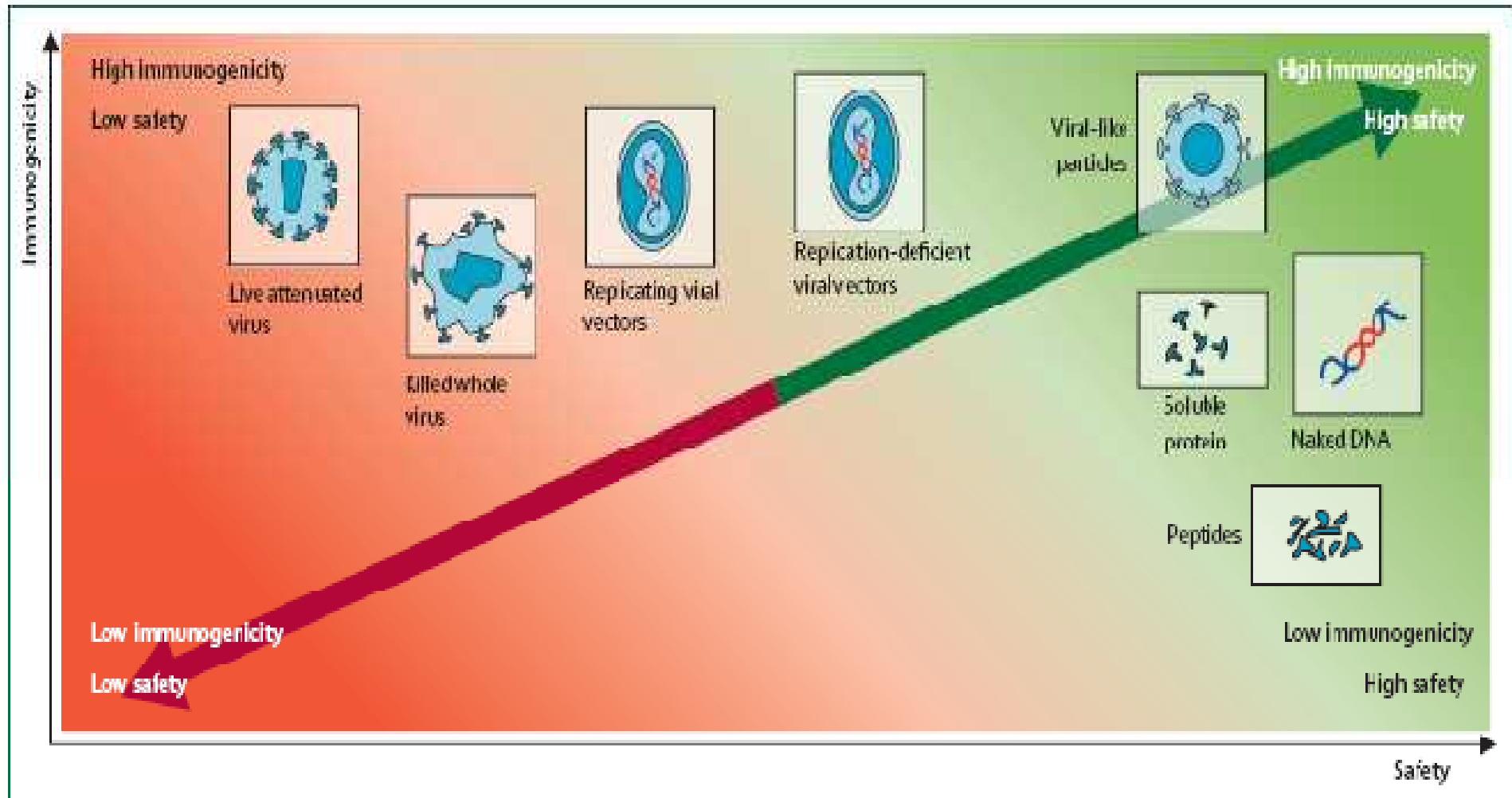


Figure 1: Different HIV-1 vaccine strategies—immunogenicity versus safety issues

HIV-1 strategies have been distributed according to their immunogenicity and safety. The representation on the two axes are based on an arbitrary comparative scale.

1995 – 2008:

Echec des Vaccins Inducteurs de cellules T anti-VIH

- Vaccin préventif AdénoV recombinant
 - ✓ Fréquence accrue des infections HIV chez les vaccinés
 - ✓ Interférence des autres stratégies de prévention (circoncision)

the Step Study

S Buchbinder et al.

thelancet.com Vol 372: November 29, 2008

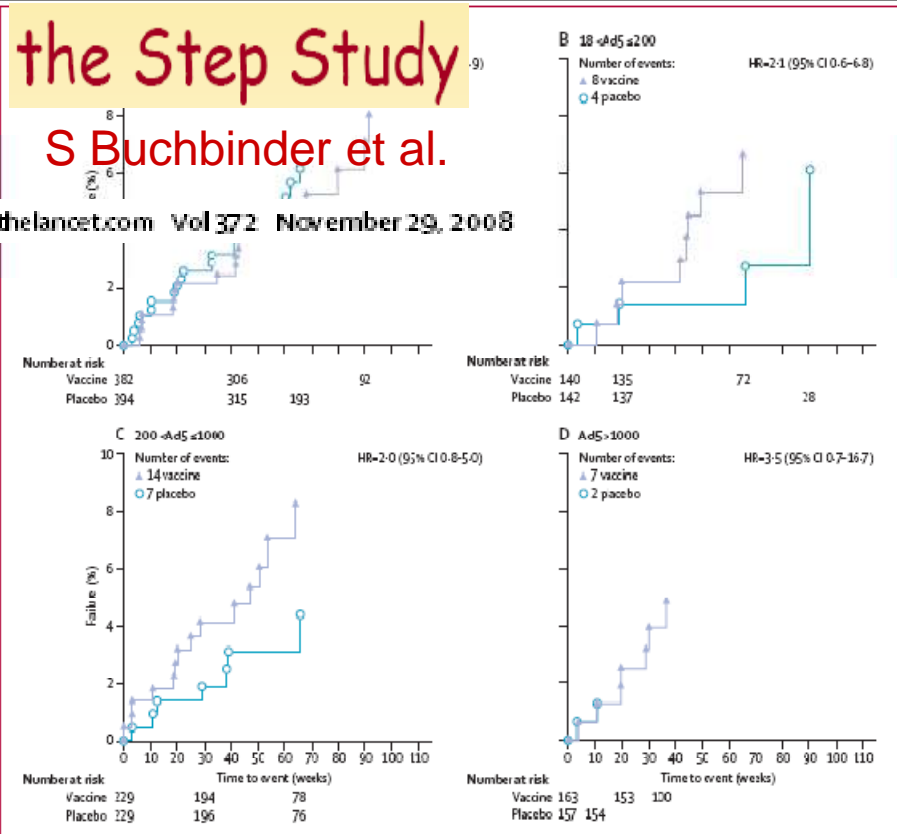
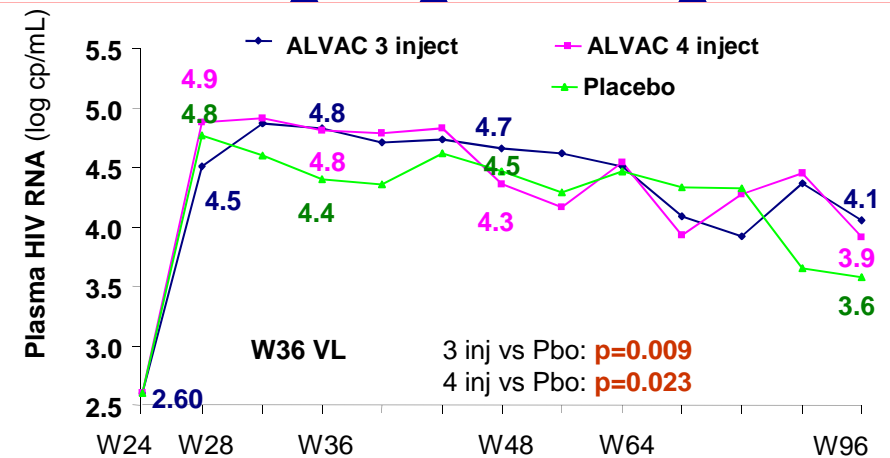
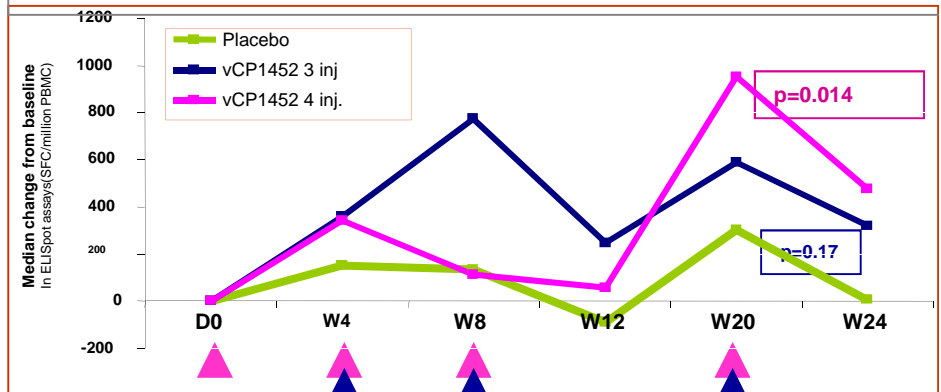


Figure 2: Kaplan-Meier plots of HIV Infection for male vaccine and placebo groups by baseline Ad5 antibody titre ≤18 (A); baseline Ad5 antibody titre between >18 and ≤200 (B); baseline Ad5 antibody titre between >200 and ≤1000 (C); and baseline Ad5 antibody titre >1000 (D). Each hazard ratio (HR) is from a univariate Cox regression model.

- Vaccin thérapeutique canarypV recomb.
 - Réplication virale accrue *B Autran et al. 2008* chez les Vaccinés
 - réponses immunes insuffisantes



B Autran 2009

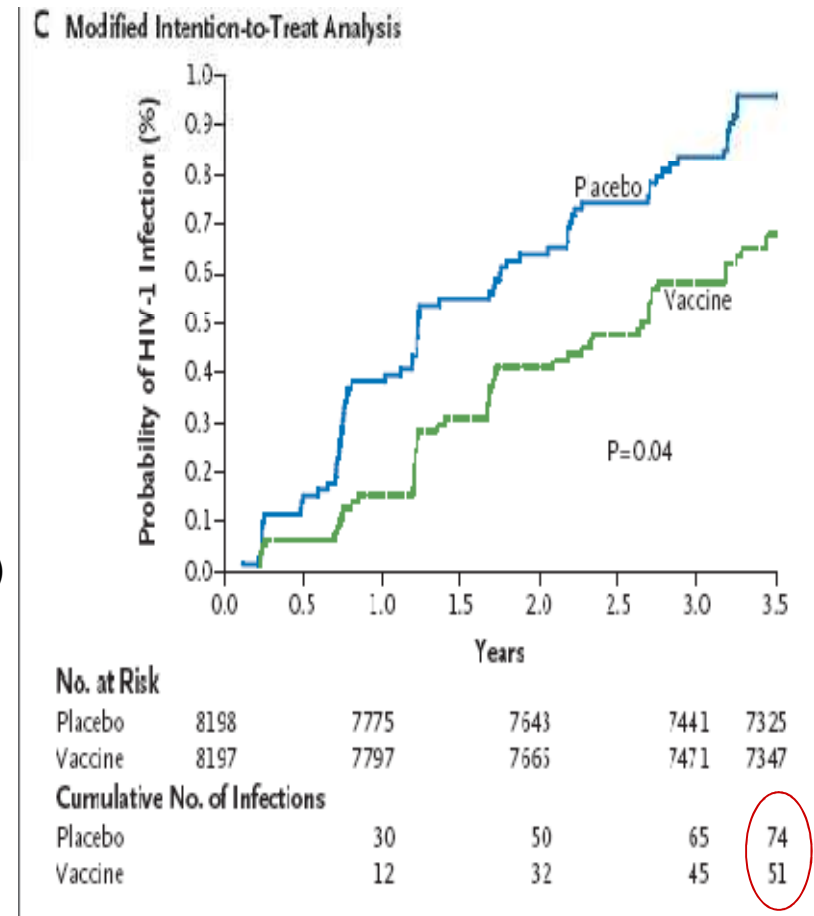
Essai de Phase III de Vaccination avec ALVAC and AIDSVAX en Thaïlande:

Pour la 1ere fois un benefice modeste (NY Times Oct 2009):

- Vaccin Canarypox recomb.
- (ALVAC-HIV)
+ enveloppe soluble (AIDSVAX)
- Population: 16500 volontaires
à risque sexuel (modéré)
- **Resultats** (analyse en intention de traiter modifiée)
 - **vaccine efficacy : 31.2% (P=0.04).**

CONCLUSIONS:

- « Vaccin » ALVAC-HIV + AIDSVAX B/E
 - **Semble reduire le risque d'infection**
 - **Dans une population heterosexuel »**



*Perks-Ngarm S, Pitisuttithum P, et al.
N Engl. J Med 2009*

Nouvelles questions, Nouveaux concepts en Immunologie de l'infection VIH

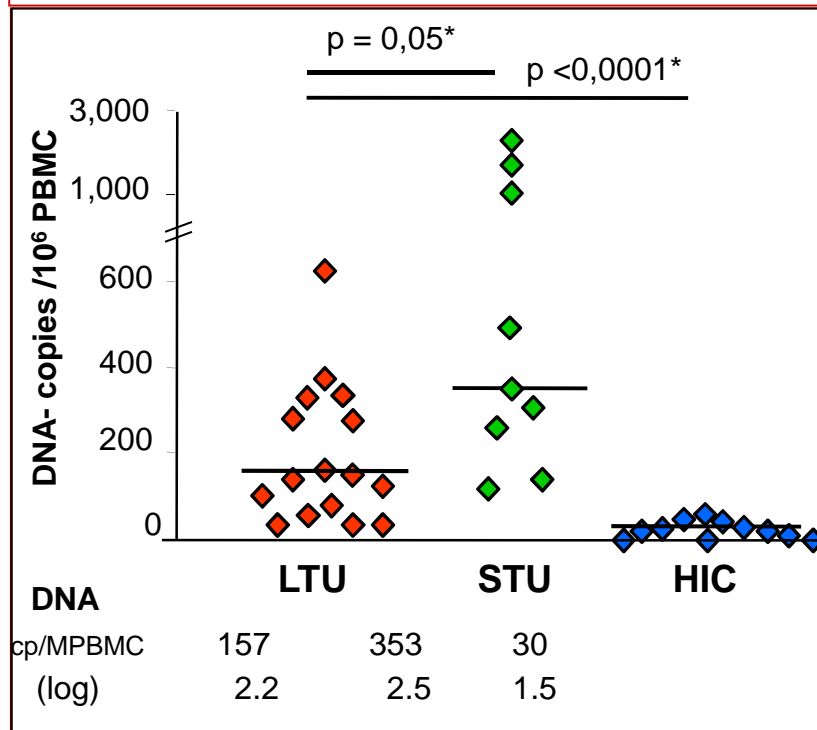
- Activation Immune et Immunopathologie de l'infection VIH
- Benefices Immunitaires du maintien à très long terme des ARV
- Stratégies vaccinales préventives et thérapeutiques
- **Comment continuer ? Peut-on rêver à l'élimination du virus**

2007 - : L'ère Post-SMART

- Traitement anti-retroviral continu et maximaliste
- Benefices de 10 ans d'ARV efficaces ?

Peut-on épuiser les réservoirs Viraux?

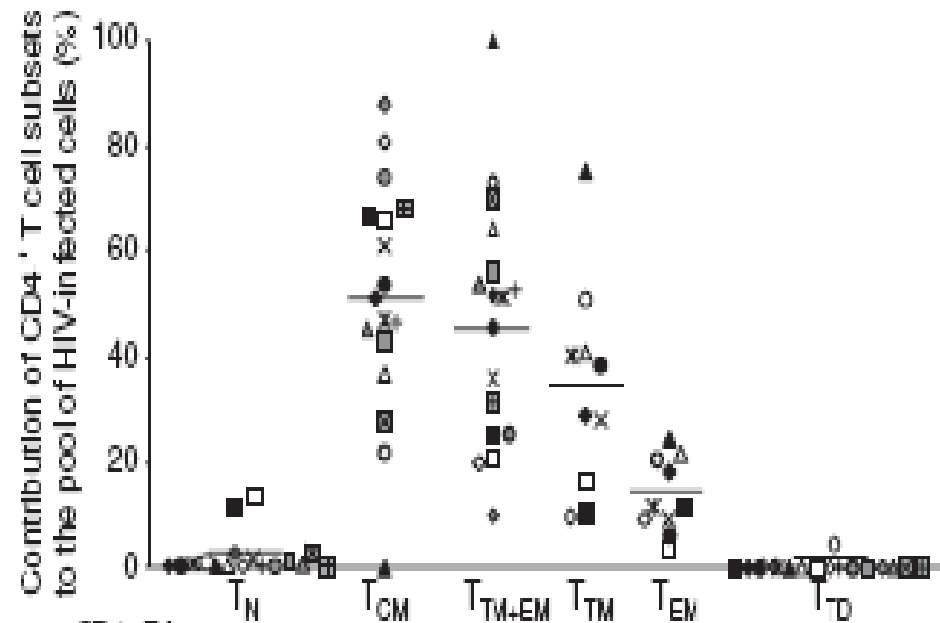
Etude Decammune (*Guihot AIDS 2010*):
Epuisement des Reservoirs



Low Viral Reservoirs
after 10 years HIV suppression
With ART and continuous CD4 recovery

Distribution du Réservoir dans Ly CD4 sous ARV

N Chomont et al. Nature Medicine 2009



- ADN proviral intégré dans cell. sanguines avec:
- Predomine dans Ly Memoires à durée de vie courte
- Quasi-indéetectable dans Ly Naifs à durée de vie longue

L'épuisement des réservoirs est-elle faisable? Le Projet Eramune

- **Tester si une stratégie incluant:**
 - super-intensification ARV plus
 - Immuno-intervention ciblant:
 - Cellules replicant activement
 - Cellules latentes
- **Peut induire la décroissance voire l'épuisement des Reservoirsde de virus**

