

CoDEX

Cohorte des Extrêmes

ANRS CO 21 - CODEX

Bulletin d'information N°3 – Janvier 2016

Cher Madame, Cher Monsieur,

Tout d'abord nous tenons à vous remercier pour votre participation et votre fidélité à la cohorte nationale ANRS CODEX regroupant les patients HIV Contrôleurs (HIC) et les patients asymptomatiques à Long Terme (ALT) et quelques patients présentant ces deux phénotypes. Depuis cette année, de rares patients chez qui le traitement antirétroviral a pu être arrêté sans que le virus ne réapparaisse, les patients HIV contrôleurs post traitement (i-Visconti), sont aussi incluables dans cette cohorte.

Pour mémoire :

Les patients HIV Contrôleur (**HIC**) inclus dans la cohorte sont des patients chez qui la réplication virale est spontanément indétectable. La définition de la cohorte est un patient infecté par le VIH depuis plus de 5 ans, jamais traité et chez qui les 5 dernières charges virales plasmatiques sont inférieures à 400 copies ARN VIH/ml.

Les patients Asymptomatiques à Long Terme (**ALT**) sont des patients chez qui le taux de lymphocytes TCD4 reste stable ou en augmentation à plus de 600 TCD4/mm³ pendant plus de 8 ans, sans traitement antirétroviral.

Quinze pour cent d'entre vous répondent conjointement aux deux définitions ci-dessus, les patients (**HIC/ALT**)

Enfin, depuis 2015,

Les patients Contrôleurs post traitement, qui sont de rares patients qui ont reçu un traitement antirétroviral pendant plus de 2 ans et qui, après arrêt de ce traitement antirétroviral, ont des charges virales inférieures à 400

copies d'ARN/ml contrôlées pendant au moins 12 mois peuvent être inclus.

Depuis la dernière gazette, la cohorte a continué de s'étoffer avec la participation actuellement de 280 patients inclus dans 42 sites en Province et DOM-TOM, 30 sites en Ile de France.

Tous les patients sont des patients HIV Contrôleurs sauf onze qui sont uniquement des patients ALT et trente-six patients répondent à la double définition HIC/ALT. Dix patients « Contrôleurs post-traitement » sont aussi inclus à ce jour.

Quelques observations faites à partir de la cohorte...

Les femmes représentent 51.5 %, l'âge médian au diagnostic du VIH est de 30 ans et l'âge médian à l'inclusion dans la Cohorte est de 45 ans.

L'année médiane du diagnostic de l'infection par le VIH est 1998 avec un délai médian depuis le diagnostic estimé de 13.3 ans.

Plus de 50% des patients de la cohorte a un taux de lymphocytes TCD4 supérieur à 760/mm³ mais près de 25% a un taux à moins de 500/mm³ ce qui justifie un suivi régulier en hôpital de jour selon les recommandations du rapport d'experts de l'ANRS.

En raison d'une baisse significative des lymphocytes TCD4 et/ou d'une reprise de la réplication virale 46 patients de la cohorte ont dû débiter un traitement antirétroviral, dont 10 patients avec probablement des situations de surinfections lors d'une exposition à risque.

Les réponses au traitement chez les patients contrôleurs ont pu être étudiées dans un travail collaboratif que nous avons mené avec des cohortes américaines. Le traitement est efficace car la pente des TCD4 se corrige mais la remontée des TCD4 est plus lente que chez des patients virémiques qui commencent un TARV.

Deux patients sont décédés et trois cancers ont été dépistés ce qui souligne l'importance d'un suivi régulier

(les équipes américaines ont montré par ailleurs un risque cardio-vasculaire plus important chez les Contrôleurs).

Plusieurs études sont en cours grâce à vous

Une question qui nous est souvent posée est celle du risque de transmettre le virus à son/sa partenaire. L'étude Quantispic qui recherche la présence d'ADN VIH dans le sperme chez 10 hommes contrôleurs vient de se terminer. Les analyses sont en cours et nous vous communiquerons les résultats dès que possible

Deux études sur la qualité de vie des patients HIV contrôleurs ont été menées par le groupe de Bruno Spire de l'Inserm (Marseille). Les résultats montrent que la qualité de vie des patients contrôleurs est médiocre avec des notions d'anxiété, de dépression et de fatigue chronique. Si le nombre de symptômes signalés est plus faible que chez des patients sous traitement antirétroviral, il demeure plus important que dans chez les sujets séronégatifs pour le VIH.

Concernant le système de défense immunitaire des patients HIC, le Dr Nicolas Noel du CHU Bicêtre a pu montrer que chez tous les patients HIC, il existe une inflammation chronique : cela veut dire que l'on trouve des traces dans le sang d'un combat permanent du système de défense contre le virus. Outre que cette inflammation peut être impliquée dans la fatigue perçue par de nombreux patients, elle peut contribuer à une usure prématurée du système de défense (d'où la baisse des LTCD4 pour certains) mais aussi d'autres systèmes biologiques avec un vieillissement prématuré des vaisseaux et du cœur. Ces éléments justifient là encore, un suivi régulier des patients Contrôleurs. Ce travail a été publié en 2014 dans la revue AIDS.

Les groupes d'Asier Saez-Cirion de l'Institut Pasteur et d'Olivier Lambotte du CHU Bicêtre continuent d'essayer de comprendre pourquoi les patients contrôleurs ont un réservoir du VIH très faible. Cette faible quantité de virus favorise probablement le contrôle sur le long terme. Un

lien entre taille du réservoir et capacité des lymphocytes TCD8 « tueurs » à neutraliser le virus a ainsi été mis en évidence. Une étude sur ce sujet, soumise à l'ANRS devrait démarrer bientôt.

Les groupes de Brigitte Autran à la Pitié Salpêtrière, Christine Rouzioux à l'Hôpital Necker et Christiane Moog à l'hôpital de Strasbourg collaborent de leurs côtés pour comprendre, comment la réponse anticorps anti-VIH se développe chez les contrôleurs. Les patients HIV contrôleurs ont des réponses anticorps anti-VIH qui semblent particulières, capables d'aider les lymphocytes TCD8 « tueurs » à faire leur travail. Ces anticorps pourraient aussi contribuer à améliorer la fonction d'autres cellules : les « tueurs naturels » ou cellules natural killer (NK). Ces cellules pourraient être un des acteurs clés pour expliquer le maintien du contrôle du VIH chez les patients Contrôleurs post traitement.

Le groupe du Docteur Lisa Chakrabarti à l'Institut Pasteur poursuit les études menées depuis 2005 sur les lymphocytes T CD4 des Contrôleurs. Ce sont les études EP35-ter, VII et X. Le fort soutien des cliniciens et des patients de plusieurs centres hospitaliers du sud-ouest parisien depuis le début de cette sous-étude a permis de faire avancer les recherches. Les inclusions continuent ! Le Dr Chakrabarti a pu ainsi montrer que les LTCD4 des patients Contrôleurs reconnaissent presque toujours une partie très précise d'une protéine virale. Elle a ensuite montré que l'élément qui permet de reconnaître la protéine virale, un récepteur nommé TCR, a des parties communes et conservées que l'on retrouve chez de nombreux patients Contrôleurs. Ces parties permettent la reconnaissance du fragment viral. Elle a pu synthétiser un TCR optimal capable de fortement reconnaître les fragments viraux et le transférer dans des cellules non CD4 incapables de reconnaître le virus. Avec cette nouvelle protéine, les cellules se comportent comme des LTCD4 de Contrôleurs donc on pourrait espérer transformer ces

LTCD4 de patients non Contrôleurs en LTCD4 de Contrôleurs. Les perspectives sont larges et doivent être explorées en particulier dans le domaine du vaccin avec un projet important collaboratif avec une équipe de Hong Kong.

Perspectives 2016

Nous allons une fois de plus vous solliciter pour donner du sang lors d'un prélèvement dédié pour les études sur les LTCD4 (Dr Chakrabarti), les LTCD8 (Dr Saez-Cirion) et les anticorps anti-VIH.

Sur 2016, est prévue l'élargissement des inclusions de patients contrôleurs post traitement (décrits initialement dans l'étude Visconti en particulier) à l'international afin d'inclure 3 patients aux Etats Unis, deux à Barcelone et un à Hambourg.

Des collaborations avec d'autres groupes sont en cours. Nous collaborons avec la cohorte ANRS HIV-2 car l'évolution de nombreux patients infectés par le VIH-2 est proche de celle des patients HIC infectés par le VIH-1 inclus dans CODEX.

Pour pouvoir étudier des événements rares comme les complications cardio-vasculaires, nous sommes en relation avec des cohortes européennes (groupe Cascade).

Nous vous remercions de votre aide et de votre soutien sans faille !

CoDEX
Cohorte des Extrêmes



Cohorte ANRS CO 21 - CODEX

Gazette N°3

Investigateurs coordonnateurs :

Pr Olivier LAMBOTTE

Service de médecine interne
AP-HP - INSERM U1012
Hôpital Bicêtre
94270 Le Kremlin Bicêtre
olivier.lambotte@bct.aphp.fr

Pr Brigitte AUTRAN

Département d'Immunologie
AP-HP - INSERM UMR-S 945
Hôpital Pitié-Salpêtrière
75013 Paris
briqitte.autran@psl.aphp.fr

Centre de méthodologie et de gestion (CMG):

Pr Laurence Meyer

CESP U1018

Le Kremlin-Bicêtre

Tél : 01 45 21 23 34

E-mail : laurence.meyer@inserm.fr

Coordinateur : Dr Faroudy Boufassa

Tél : 01 45 21 23 65

E-mail : faroudy.boufassa@inserm.fr

Fax : 01 45 21 20 75/01 49 59 19 81

Moniteurs d'Etudes Cliniques :

Azeb Tadesse, Tél : 01 45 21 23 65

E-mail : azeb.tadesse@inserm.fr

Samia Hendou, Tél : 01 49 59 19 85

E-mail : samia.hendou@inserm.fr

Promoteur :

Inserm-ANRS

101 Rue de Tolbiac

75013 Paris