

CODEX

Cohorte des Extrêmes

ANRS CO 21 - CODEX

Bulletin d'information N°4 – Automne 2017

Chère 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), les patients asymptomatiques à Long Terme (ALT) et quelques patients répondant aux deux définitions. Depuis 2015, de rares patients chez qui le traitement antirétroviral a pu être arrêté sans que le virus ne réapparaisse, les patients HIV contrôleurs post traitement (PTC ou Visconti), sont aussi inclusibles dans cette cohorte.

Pour mémoire :

Les patients HIV Contrôleurs (**HIC**) inclus dans la cohorte sont des patients chez qui la réplication virale est spontanément indétectable. La définition de ce type de patient dans la cohorte est « un patient vivant avec 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 définis dans le protocole par « 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 (TARV) ».

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

Les patients Contrôleurs post traitement (**PTC**) sont de rares patients qui ont reçu un TARV pendant 1 an ou plus 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.

Depuis le dernier bulletin d'information, la cohorte ANRS CO21 CODEX a continué de s'étoffer et 314 patients y participent au total. Ils sont inclus et suivis dans 46 sites en Province et DOM-TOM, 31 sites à Paris et en Ile de France. Tous les patients sont des HIC sauf 12 qui sont uniquement ALT. Par ailleurs, 42 participants répondent à la double définition HIC/ALT. Concernant les PTC, ils sont 19 à être inclus, dont 15 patients sont toujours en arrêt de traitement après un suivi post traitement de 13,5 années.

Quelques observations faites à partir de la cohorte...

Les femmes représentent 51,3% de la population, l'âge médian au diagnostic du VIH est de 31 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 de contrôle depuis le diagnostic estimé de 19,5 ans.

Plus de 40% des patients toujours suivis et non traités ont un taux de lymphocytes TCD4 supérieur à 800/mm³ mais près de 20% avaient un taux à moins de 500/mm³ à la dernière consultation, ce qui justifie un suivi régulier en hôpital de jour selon les recommandations du rapport d'experts de l'ANRS (Rapport Morlat).

En raison d'une baisse significative des lymphocytes TCD4 et/ou d'une reprise de la réplication virale, 67 patients de la cohorte ont dû débuter un traitement antirétroviral, dont au moins 10 patients avec de possibles situations de sur-infections lors d'une exposition à risque (rapports sexuels non protégés avec des partenaires séropositifs à charges virales détectables non contrôleurs ou non traités).

Les réponses au traitement chez les patients ayant perdus le contrôle ont pu être étudiées. Le traitement est efficace car la baisse des TCD4 se corrige, mais la remontée des TCD4 est plus lente que chez des patients non contrôleurs ayant une charge virale détectable qui commencent un TARV. D'autre part, nous avons entamés l'étude des

facteurs de risque de mise sous traitement. Les résultats de cette étude vous seront communiqués prochainement. Sur l'ensemble de la cohorte, 6 patients sont décédés et 9 cancers ont été dépistés (3 cancers sont décédés) ce qui souligne l'importance d'un suivi régulier.

Plusieurs études sont en cours grâce à vous :

Etude des lymphocytes TCD4.

Les patients HIV Contrôleurs suppriment la réplication du VIH par une réponse immunitaire particulièrement efficace. Notre objectif est de comprendre comment leur système immunitaire résiste aux effets délétères du VIH, puis de parvenir à induire le même type de réponses par vaccination ou immunothérapie chez des patients non contrôleurs. Les études précédentes menées dans la cohorte ANRS CO21 CODEX ont montré que les cellules T CD4 qui orchestrent la réponse immunitaire antivirale ont des propriétés particulières chez les HIV contrôleurs. Ces cellules ont en particulier la capacité de reconnaître des quantités minimes de virus, ce qui permet au système immunitaire de rester en état d'alerte permanent, et de répondre rapidement dès que le VIH montre un pic de réplication. La dernière étude menée par le groupe de Lisa Chakrabarti à l'Institut Pasteur, montre que cette capacité à détecter le virus dépend de l'expression de récepteurs particuliers sur les lymphocytes TCD4 spécifiques du VIH. Ces récepteurs appelés TCRs (pour T Cell Receptors), sont capables de se lier à des fragments du VIH avec une grande force. Les chercheurs ont montré que cette interaction très forte est responsable de la détection très sensible du virus par les cellules TCD4. De plus, le transfert de ces TCRs à des cellules d'autres personnes suffit à conférer les propriétés typiques des cellules TCD4 de Contrôleurs à ces cellules. Elles deviennent capables d'avoir de fortes réponses anti-VIH. Des stratégies immunothérapeutiques visant à transférer ou à amplifier ces TCRs par vaccination pourraient contribuer à rétablir des réponses antivirales efficaces chez les patients non contrôleurs ayant progressé dans l'infection par le VIH.

Etude des anticorps.

La très grande majorité des personnes vivant avec le VIH-1 ne développe pas de réponse anticorps efficace contre le

virus, c'est-à-dire capable de bloquer/neutraliser l'infection. Récemment, des anticorps neutralisant un grand nombre de souches du VIH ont été isolés de patients virémiques (ayant une charge virale détectable), mais aussi de personnes contrôlant naturellement l'infection. Pour comprendre le rôle potentiel joué par ces anticorps dans le contrôle du virus, l'équipe d'Arnaud Moris (Université Pierre et Marie Curie) a analysé, dans le sang de patients contrôleurs de la cohorte ANRS CO21 CODEX, la répartition des cellules lymphocytes B (cellules produisant des anticorps) spécifiques du virus. Pour cela, ils ont réparti les contrôleurs en 2 groupes (ceux exprimant le code génétique HLA-B57 et ceux ne l'exprimant pas) et les ont comparés à une cohorte de personnes vivant avec le VIH et traitées. De manière étonnante, bien que les deux groupes de patient aient une charge virale indétectable, seuls les contrôleurs ont un type de cellules particulières très importantes pour produire des anticorps spécifiques du virus. De plus, parmi les contrôleurs, certains utiliseraient davantage les anticorps pour se protéger du virus. Ces observations suggèrent que les fonctions antivirales des anticorps produits par les lymphocytes B pourraient varier parmi les contrôleurs. Plus généralement, les travaux de la cohorte ANRS CO21 CODEX et les résultats publiés sur les contrôleurs du VIH, par des laboratoires internationaux, soulignent que, chez certaines personnes, des anticorps spécifiques contre le VIH contribuent au maintien du statut de contrôleur.

Etude des lymphocytes TCD8.

Le rôle joué par les lymphocytes T CD8+ semble majeur dans la mise en place du contrôle de la multiplication du VIH. Une nouvelle étude menée par l'équipe du Dr Asier Sáez-Cirión (Institut Pasteur) et ses collègues de l'INSERM, de l'université Paris Sud et de l'APHP avec le soutien de l'ANRS dans le cadre de la cohorte ANRS CO21 CODEX, permet de mettre en lumière les particularités des Lymphocytes CD8+ chez les individus contrôlant l'infection, ainsi que les facteurs pouvant améliorer leurs fonctionnalités. Les chercheurs ont analysé individuellement le profil d'expression des gènes de plus d'un millier de cellules CD8 de sujets contrôleurs et de non-contrôleurs. Ils ont pu confirmer que les cellules de la

mémoire CD8 de contrôleurs et de non-contrôleurs ont des « programmes » immunitaires différents. Alors que les cellules de non-contrôleurs sont programmées pour se multiplier et utilisent le glucose (sucre) comme source d'énergie rapide, les cellules de contrôleurs sont programmées pour survivre et produire rapidement des molécules antivirales. Ces cellules de contrôleurs sont capables de mobiliser plusieurs sources d'énergie (sucres et gras). Cette caractéristique les rend plus adaptables et plus efficaces, en particulier dans les sites de multiplication virale. Ces résultats nous montrent que les différences entre la réponse CD8 des contrôleurs et des non-contrôleurs sont installées dans leur mémoire, et donnent des pistes précieuses sur le programme cellulaire qu'il faudrait induire pour reproduire la réponse CD8 des contrôleurs chez d'autres sujets à travers des vaccins ou des stratégies d'immuno thérapie.

Perspectives 2018. La cohorte sera évaluée comme les autres cohortes de l'ANRS par un Comité d'experts internationaux. Par ailleurs, les équipes de recherche de la cohorte poursuivent activement les études sur les TCRs des lymphocytes TCD4, l'étude de différentes sous-populations de TCD4, la poursuite de la caractérisation des anticorps anti VIH qu'ils soient neutralisants ou capables de tuer les cellules infectées (étude menée par l'équipe de Christiane Moog à Strasbourg), et des avancées dans la compréhension des mécanismes de contrôle « post traitement ». Nous poursuivons également les études de qualité de vie et l'étude des patients qui « perdent » le contrôle de la réplication virale, afin d'être capables d'anticiper éventuellement la nécessité de prendre un traitement antirétroviral.

Nous vous remercions de votre participation et restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

CoDEX

Cohorte des Extrêmes



Agence autonome de l'Inserm

Cohorte ANRS CO 21 - CODEX

Gazette N°4

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 'Immunologie

AP-HP - INSERM UMR-S 945

Hôpital Pitié-Salpêtrière

75013 Paris

brigitte.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 :

Mme Azeb Tadesse, Tél : 01 45 21 23 65

E-mail : azeb.tadesse@inserm.fr

Mme Samia Hendou, Tél: 01 49 59 19 85

E-mail: samia.hendou@inserm.fr

Promoteur :

Inserm-ANRS 101 Rue de Tolbiac, 75013 Paris