



Cohorte des Extrêmes

ANRS CO 21 - CODEX

Lettre d'information N°6.1 – Automne 2021

En dehors de cette lettre, l'ensemble des projets terminés, en cours et à venir qui utilisent vos données et/ou échantillons figure dans la fiche de la Cohorte sur le site internet www.anrs.fr, rubrique études cliniques/participant. L'ensemble de vos droits, dont celui d'opposition, vous est rappelé dans cette fiche. Elle sera mise à jour régulièrement et nous vous invitons à la consulter pour vous tenir informé(e).

Rappels

La Cohorte ANRS CO21 CODEX est une cohorte ouverte, prospective, multicentrique, nationale de sujets contaminés par le VIH-1 et répondant à 4 critères :

Sujets « ALT » (Asymptomatiques à Long Terme) : personnes séropositives au VIH-1 depuis au moins 8 ans, ayant un taux de CD4 supérieur à 600/mm³ stable ou en augmentation (sur au minimum 3 examens consécutifs réalisés sur 5 ans) quelle que soit la charge virale (CV) sans prise d'un traitement antirétroviral. **Leur recrutement a été arrêté en 2018.**

Sujets « HIC » (HIV Controllers) : personnes séropositives au VIH-1 depuis au moins 5 ans, asymptomatiques, avec une charge virale inférieure à 400 copies/mL depuis 5 ans sans prise d'un traitement antirétroviral, quel que soit leur taux de CD4.

Sujets « ALT-HIC » : personnes répondant à la double définition ALT et HIC.

Sujets « PTC » (contrôleurs post-traitement) ou « post-treatment controllers » : personnes séropositives au VIH-1 ayant eu une charge virale supérieure 2000 copies/mL avant l'initiation d'un traitement antirétroviral, en primo-infection ou en phase chronique, et dont le traitement a été maintenu pendant au moins un an et chez lesquels, une fois

le traitement ARV arrêté, la charge virale est restée inférieure 400 copies/mL pendant plus d'un an (avec une exception pour une charge virale de plus de 400 copies/mL encadrée par 2 CV inférieure 400 copies/mL). La dernière charge virale mesurée au moment de l'inclusion devra dans tous les cas être inférieure 400 copies/mL.

Le promoteur de la Cohorte a prolongé le recrutement de ces 3 groupes jusqu'au 30/06/2022.

Nous vous présentons dans cette deuxième partie de lettre l'ensemble des études plus fondamentales.

Etudes des réservoirs (ADN et génome viral)

Ces études avaient pour but d'analyser un marqueur essentiel de la compréhension du VIH : la charge virale ADN, marqueur du réservoir de virus et de persistance virale, et certains facteurs dont les marqueurs génétiques associés. Nous avons étudié l'évolution de la charge virale ADN VIH qui est la quantité d'ADN VIH total dans le sang (marqueur de persistance virale) chez les contrôleurs spontanés (ALT, HIC et ALT-HIC - Cf. rappel des critères d'inclusion en début de lettre). Grâce aux prélèvements sanguins annuels de 202 contrôleurs, nous avons montré des différences chez les HIC et ALT-HIC. Les personnes chez qui les charges virales ADN VIH les plus faibles présentent les facteurs suivants :

- certains marqueurs génétiques comme les allèles HLA-B*27/B*57 protecteurs,
- des charges ARN VIH plasmatiques (mesurées par une technique ultrasensible) également plus faibles,
- une sérologie négative au virus de l'hépatite C,
- une réponse immunitaire des lymphocytes T CD8 (LTCD8) moins active en lien avec de plus faibles niveaux d'activation et d'inflammation.

Près de la moitié des HIC voient une diminution de leur charge ADN VIH au cours de leur suivi (4 ans en médiane après l'inclusion dans la cohorte) en absence de traitement antirétroviral, qui pourrait refléter un contrôle particulièrement efficace de l'infection et une perte progressive des cellules infectées (Avettand-Fenoel V et al. *Journal of the International AIDS Society* 2019, 22 : e25221). Par ailleurs, nous avons poursuivi l'exploration des réservoirs chez les contrôleurs spontanés et les contrôleurs après traitement (PTC de la Cohorte VISCONTI) en

comparant des séquences complètes du virus archivées (virus restés cachés dans les cellules) dans les cellules sanguines avec un groupe de personnes traitées depuis la primo-infection et un groupe traité depuis le stade chronique de l'infection. La diversité génétique du VIH est plus importante chez les contrôleurs ayant une répllication virale détectable (blips) et chez les patients traités au stade chronique par rapport aux autres groupes (HIC sans blips et PTC), **soulignant le contrôle de la répllication virale chez les HIC non blippeurs et les PTC plusieurs années après l'interruption du traitement.**

L'analyse par séquençage à haut débit a permis de rechercher la proportion de génomes du VIH intacts (virus capables de se reproduire) et incomplets (virus incapable de se reproduire ou de se reproduire avec des parties défectives) parmi les génomes viraux archivés dans les cellules sanguines. Les PTC ont 11% en moyenne de génomes VIH intégrés intacts. Cette proportion est équivalente à celle des HIC, ou des sujets infectés et sous traitement dès le début de l'infection. La présence de génomes intacts suggère donc que les mécanismes de contrôle post-traitement ne peuvent s'expliquer par un réservoir viral uniquement constitué de génomes défectifs. En revanche, l'équipe a mis en évidence que certains HIC, le contrôle naturel de l'infection pourrait être lié à un génome viral présentant des défauts.

De manière intéressante, cette étude a aussi permis de montrer que le nombre de génomes défectueux varie selon les groupes de patients : ceux traités depuis le stade chronique ont plus de génomes défectifs que les personnes traitées très précocement au cours de l'infection, et les HIC et PTC. Or des études dans la littérature ont montré que ces formes incapables de produire des virus infectieux peuvent produire des ARN voire des morceaux de virus qui pourraient entraîner l'activation du système immunitaire et expliquer une partie de la physiopathologie de l'infection par le VIH (Avettand-Fenoel V et al. Communication orale, AIDS virtual 2020).

Rôle des réponses immunes médiées par les lymphocytes T CD4+ dans le contrôle du VIH

Les Contrôleurs du VIH apportent la preuve que dans certains cas le système immunitaire humain a la capacité de développer une réponse efficace contre le VIH. Nous cherchons à comprendre en particulier comment les contrôleurs maintiennent une réponse des CD4 efficace, capable de détecter des quantités minimales de virus. Nous avons montré que ces réponses très sensibles résultent de l'expression de récepteurs T (les TCRs) qui se lient aux fragments du VIH avec une forte affinité (*Benati et al. JCI 2016*). Les CD4 exprimant ces TCRs parviennent à détecter le virus dès qu'il tente de se répliquer, et sont prêtes à fournir une aide aux autres cellules effectrices impliquées dans la réponse antivirale, comme par exemple les cellules tueuses T CD8+ et les cellules B productrices d'anticorps. De plus, ces CD4 peuvent se transformer en cellules tueuses lorsqu'ils expriment des TCRs de très haute affinité pour le VIH.

La façon dont les CD4 des contrôleurs échappent eux-mêmes à l'infection et à la destruction par le virus reste mal comprise. En effet, les CD4 spécifiques du VIH s'activent lors de la reconnaissance des antigènes viraux VIH, et deviennent alors des cibles privilégiées pour le virus, qui va infecter et tuer préférentiellement les CD4 activées. Pour explorer cette question clef, nous avons analysé l'état d'activation et de différenciation des CD4 portant des TCRs spécifiques du VIH. Nous avons fait appel à des techniques d'analyse sur cellule unique, afin de mesurer de nombreux paramètres sur ces cellules peu abondantes. Nous avons observé que les CD4 spécifiques du VIH exprimaient des marqueurs typiques de cellules spécialisées dans la réponse antivirale, ceci de façon plus marquée chez les Contrôleurs (HIC et ALT-HIC) que chez les participants traités. Curieusement, un seul de ces marqueurs, le récepteur aux chimiokines CCR5, s'est révélé moins exprimé dans les CD4 spécifiques du VIH des contrôleurs par comparaison à celles des participants traités. Or, CCR5 est un récepteur essentiel à l'entrée du VIH dans ses cellules cibles. Nous avons vérifié que **la faible expression de CCR5 dans les CD4 spécifiques de contrôleurs les rendait effectivement moins susceptibles à l'infection par le VIH. Ces résultats pourraient donc expliquer la capacité des contrôleurs à**

maintenir des réponses T CD4+ efficaces. Un article est en préparation sur ce sujet.

Nous chercherons à présent à comprendre par quel mécanisme CCR5 est diminué à la surface des CD4 spécifiques des HICs. Nos données préliminaires montrent que dans certains cas les HIC portent des mutations sur les 2 copies du gène CCR5. Nous étudierons la fréquence de ces mutations dans la Cohorte CO21 CODEX, et nous étudierons le mécanisme par lequel ces mutations limitent l'expression de CCR5 à la surface cellulaire. Nous rechercherons ensuite le mécanisme responsable de la diminution de CCR5 chez la majorité de participants contrôleurs ne portant pas de mutations génétiques de CCR5. Nous testerons en particulier l'hypothèse que les TCRs de forte affinité exprimée par les CD4 spécifiques des HIC induisent des signaux suffisamment puissants pour causer une internalisation chronique de CCR5.

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



Cohorte ANRS CO 21 - CODEX

Lettre d'information N°6.1

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
brigitte.autran@psl.aphp.fr

Etude i-VISCONTI-PTC

Responsables scientifiques

Asier Saez-Cirion. asier.saez-cirion@pasteur.fr

Laurent Hocqueloux. laurent.hocqueloux@chr-orleans.fr

Centre de méthodologie et de gestion (CMG):

Pr Laurence Meyer

CESP U1018

Le Kremlin-Bicêtre

Coordinateur : Dr Faroudy Boufassa

Tél : 01 45 21 23 65

E-mail : faroudy.boufassa@inserm.fr

Fax : 01 45 21 20 75

Moniteurs d'Etudes Cliniques :

HIC et HIC/ALT

Mme AzebTadesse, 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

i-VISCONTI-PTC

Mme Sylvie Orr, Tél: 01 49 59 19 72

E-mail : sylvie.orr@inserm.fr

Promoteur :

Inserm-ANRS-MIE 101 Rue de Tolbiac, 75013 Paris