

CODEX

Cohorte des Extrêmes

ANRS CO 21 - CODEX

Lettre d'information N°6-2 – Automne 2021

L'ensemble des projets terminés, en cours, à venir qui utilisent vos données et/ou échantillons figurent 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 troisième Lettre d'information l'ensemble des études plus fondamentales.

Lymphocytes T CD8 et contrôle du VIH : identifications des nouvelles pistes thérapeutiques.

Les CD8 jouent un rôle crucial dans le contrôle des infections virales car elles sont responsables de l'élimination des cellules infectées. Dans le contexte de l'infection contre le VIH, des CD8 spécifiques du VIH se développent abondamment dans les jours qui suivent l'infection, permettant un contrôle partial de l'infection après la phase de primo infection. Cependant ce contrôle n'est pas complet et le virus échappe progressivement à l'action de ces cellules. Les toutes premières analyses chez les HIC avaient permis de mettre en évidence la présence chez une majorité de ces personnes de CD8 capables d'exercer une activité antivirale extraordinaire. En effet, les CD8 des HIC parviennent à détruire rapidement et efficacement les CD4 infectées (Sáez-Cirion PNAS 2007, Nat Protocols 2010). Nous avons poursuivi nos recherches pour connaître les caractéristiques précises de ces cellules dans le but d'attribuer ces caractéristiques aux cellules des sujets non-contrôleurs.

Nous avons mis en place un modèle de macaques infectés par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) devenant naturellement des contrôleurs du SIV. Leurs CD8 possèdent les mêmes capacités antivirales extraordinaires observées chez les HIC. Nous avons ainsi pu suivre, pour la première fois, les événements qui, dès les premiers jours suivant l'infection, conduisent au contrôle du virus. Nous avons observé que cette activité antivirale très efficace augmente progressivement au cours des semaines qui suivent l'infection uniquement chez les individus qui justement deviendront plus tard les contrôleurs (HIC et ALT-HIC). Ainsi, leurs CD8 parviennent à diminuer progressivement la quantité de virus et à établir un contrôle durable de

l'infection sans traitement antirétroviral (Passaes et al Cell Reports 2020).

Nous nous sommes intéressés à la manière dont les CD8 deviennent efficaces (maturation). La divergence dans la maturation des CD8 chez les HIC et les participants sous traitement antirétroviral semble être liée à des différences établies très précocement dans leurs CD8 mémoires. Des analyses plus fines dites au niveau de la « cellule unique » (ensemble de techniques de biologie moléculaire qui permet l'analyse de l'information génétique (ADN, ARN, épigénomique, etc.) à l'échelle d'une seule cellule) nous ont permis de déterminer que, bien que l'apparence les CD8, dites « mémoires » des HIC sont identiques à celles des non-contrôleurs, elles ont une programmation différente qui concerne une voie importante dans la vie des lymphocytes : la voie mTOR.

Chez les HIC, les CD8 anti VIH ont un grand potentiel antiviral mais elles sont aussi programmées pour survivre ; tandis que la programmation des cellules des non-contrôleurs les prédispose à l'épuisement et à la mort cellulaire. Pour mener leurs activités les CD8 des HIC utilisent des ressources énergétiques variées et en particulier elles fonctionnent grâce à l'apport énergétique de leurs mitochondries (organite intra-cellulaire responsable de la respiration cellulaire), ce qui est bien adapté pour permettre la survie de la cellule dans des conditions de stress. Elles sont capables d'utiliser à la fois le sucre (glucose) et les acides gras pour générer de l'énergie. A l'inverse, les cellules des non-contrôleurs sont dépendantes d'une seule source d'énergie (le glucose) et leurs mitochondries montrent une activité limitée. L'activité antivirale des CD8 des contrôleurs est donc associée à la mise en place d'un programme optimal qui leur confère une plasticité dans l'utilisation des ressources énergétiques (Angin et al Nature Metabolism 2019).

Sur la base de ces résultats nous avons essayé de reprogrammer dans le laboratoire les CD8 de non-contrôleurs et destimuler l'activité de leurs mitochondries. Grâce à une substance sécrétée par le système immunitaire, appelée interleukine 15 (IL-15), les cellules de participants non-contrôleurs récupèrent leur activité mitochondriale et augmentent leur potentiel anti VIH. Les CD8

reprogrammées des non-contrôleurs acquièrent ainsi une capacité à détruire les cellules CD4 infectées qui ressemble à celle des CD8 des HIC. **Ces travaux montrent que même si les CD8 anti VIH des non-contrôleurs sont relativement inefficaces, les différences avec les cellules de HIC ne sont pas insurmontables.** Nos recherches se poursuivent pour évaluer si la reprogrammation métabolique des CD8, stratégie déjà actuellement en phase d'essais cliniques pour le traitement de certains cancers, permet d'obtenir des cellules capables d'avoir un impact in vivo dans le contrôle du VIH.

Des traits génétiques de l'immunité innée associés au contrôle après arrêt du traitement

Les résultats de l'Etude ANRS EP47 VISCONTI (Saez-Cirion Plos Path 2013) ont démontré qu'un état de rémission durable du VIH pouvait être atteint par certaines personnes porteuses du VIH : les PTC. 27 PTC, contrôlant la virémie durant 13 ans en moyenne après l'interruption de leur traitement antirétroviral) ont ainsi été caractérisés. Cependant, seule une minorité d'individus traités précocement est en mesure de contrôler le VIH une fois le traitement interrompu. Ce pourcentage était estimé à 6% à 6 mois après interruption du traitement dans l'Essai ANRS 147 OPTIPRIM. À l'heure actuelle, aucun marqueur ne permet de prédire la rémission chez les personnes vivant avec le VIH sous ARV. Par conséquent, l'identification de biomarqueurs permettant de prévoir les résultats de l'interruption du traitement antirétroviral et/ou d'augmenter la probabilité de rémission, est l'une des priorités de la recherche sur le VIH.

Dans le rapport initial de l'Etude VISCONTI, nous avions constaté que les PTC avaient un fond génétique particulier qui n'est pas normalement associé au contrôle naturel de l'infection par le VIH. En effet, les PTC portent souvent des molécules HLA-B*35, une famille d'allèles qui est associée à une progression rapide vers la maladie en l'absence de traitement et qui, de ce fait, est significativement exclue chez les contrôleurs naturels du VIH. La fréquence de HLA-B*35 dans le groupe des PTC VISCONTI élargi est près de 2 fois supérieure à celle attendue dans la population française, non infectée ou infectée par le VIH, et 4 fois plus élevée que celle observée chez les HIC de CODEX.

En collaboration avec l'équipe de la Cohorte ANRS PRIMO, nous avons fait des analyses rétrospectives qui ont montré que parmi les personnes ayant reçu un traitement lors de la primo infection, lorsque le traitement a été interrompu, celles porteuses de HLA-B*35 avaient une probabilité plus élevée de maintenir une virémie contrôlée par rapport aux autres groupes. Ainsi HLA-B*35, bien qu'il soit associé à une progression rapide de la maladie chez les individus n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, pourrait favoriser paradoxalement le contrôle de l'infection après l'interruption d'un traitement initié précocement.

Néanmoins, seuls certains sujets porteurs de HLA-B*35 ont pu maintenir un contrôle du VIH après une interruption du traitement antirétroviral. En recherchant des facteurs additionnels qui pourraient expliquer le rôle de HLA-B*35 dans le contrôle après arrêt du traitement, nous avons trouvé que tous les PTCs de l'Etude VISCONTI qui ont un HLA-B*35 portent également un combinaison génétique supplémentaire que nous avons appelé « Bw4TTC2 ». Ces marqueurs génétiques correspondent à des molécules qui vont se lier à des récepteurs exprimés sur les cellules NK, qui agissent dans le cadre de l'immunité innée. Ces résultats suggèrent que les cellules NK pourraient jouer un rôle important dans le contrôle de l'infection après arrêt du traitement antirétroviral. Nous avons pu montrer que les cellules NK des PTC ont une capacité importante à contrôler l'infection par le VIH-1. Grâce à des données rétrospectives de la Cohorte ANRS PRIMO, **nous avons observé que la combinaison HLA-B*35 et Bw4TTC2 était associée à une période possible d'interruption du TARV de longue durée chez 50% des personnes porteuses de cette combinaison et ayant initié un traitement en primo infection.** Un essai clinique (ANRS RHIVIERA 01) devra démarrer à la rentrée 2021 pour confirmer de façon prospective le rôle bénéfique de la combinaison génétique B35+Bw4TTC2 dans le contrôle après interruption du TARV. (Essat et al, IAS meeting 2019) Ces résultats montrent aussi la synergie de travail entre les deux Cohortes ANRS CODEX et Primo.

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



Cohorte ANRS CO 21 - CODEX

Lettre d'information N°6-2

Investigateurs coordonnateurs :

Pr Olivier LAMBOTTE

Service de médecine interne
AP-HP - INSERM U1012
HôpitalBicêtre
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

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-ANRS101 Rue de Tolbiac, 75013 Paris