

CODEX

Cohorte des Extrêmes

ANRS CO 21 - CODEX

Lettre d'information N°7-2 – Automne 2023

L'ensemble des projets terminés, en cours, à venir qui utilisent vos données et/ou échantillons figurant 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). Nous vous présentons dans cette cinquième lettre d'information l'ensemble des études en recherche fondamentale, clinique et translationnelle. Cette recherche translationnelle assure le lien entre la recherche fondamentale indispensable à tout progrès, et la recherche clinique se préoccupant des patients. Elle se charge donc de trouver des applications pratiques aux découvertes fondamentales les plus récentes.

Activation immunitaire chronique, conséquences et stratégies de prise en charge chez les patients contrôleurs du VIH. (Pr N. Noel).

La question des conséquences cliniques et immunologiques de l'activation immunitaire persistante au cours de l'infection par le VIH est au cœur des préoccupations lors du suivi des patients sous antirétroviraux. Nous avions montré, dans les analyses de la cohorte CODEX, que les patients HIV Controller présentaient une signature Interféron plus élevée que les témoins sains et au même niveau globalement que des patients infectés et contrôlés médicalement (Noel et al, AIDS 2014 ; Canoui et al, JAIDS 2017). Il existe notamment des taux circulants élevés de la protéine IP10, associés à la baisse des LT CD4 (Noel et al, AIDS 2014 ; Ploquin et al, Plos Pathogens 2016) et à la perte de contrôle immunovirologique (Noel, Lerolle et al, Plos One 2015). Nous avions ensuite décrit deux profils de contrôleur : les uns contrôlant strictement la charge virale sous les seuils de routine, les autres répondant à la définition mais pouvant avoir des blips (défini comme une mesure unique de la charge virale sanguine supérieure à 400 copies/ml mais inférieure à 2000

copies/ml) de faible amplitude – ces derniers ayant des niveaux d'inflammation plus élevés que ceux avec un contrôle strict (Canoui et al, OFID 2017).

Nous nous sommes intéressés au **risque d'événements cliniques chez les patients de la cohorte**, suite à quelques publications internationales soulevant la question d'un excès de comorbidités cardiovasculaires et psychiatriques (Crowell et al, JID 2015). Nous avons rapporté en 2019 que très peu de HIC de CODEX (n=10) présentaient des événements cardiaques et vasculaires (Noel et al, JAIDS 2019). Le **travail de Carmelite Manto, publié dans Open Forum Infectious Diseases en 2023**, a bénéficié d'une collaboration des cohortes ANRS PRIMO et CODEX pour analyser comparativement la survenue d'événements non-classants SIDA chez les patients controllers et les patients suivis depuis leur primo-infection VIH, et les facteurs associés. Comparativement à des patients de PRIMO traités très précocement et contrôlant la charge virale VIH sur au moins 5 ans (se mettant dans des conditions d'analyse similaires de durée de contrôle dans les deux groupes), les patients contrôleurs présentent un sur-risque d'événements cliniques lié aux infections communautaires non sévères (bronchites, infections ORL), sans surrisque d'événements cardiaques, psychiatriques ou de cancers. Le rôle de l'âge dans la survenue de ces infections semble important, mais pas celui de la charge virale ni des LT CD4.

Afin d'analyser l'**état de santé mentale des patients infectés par le VIH en 2023**, l'étude PSYCHIC est en cours. Elle évalue les profils de plaintes psychologiques des patients contrôleurs comparativement aux patients traités médicalement. Cette étude importante permettra de mesurer à l'aide de questionnaires de santé mentale les symptômes psychologiques exprimés par les patients suivis dans la cohorte et de faire le lien avec les paramètres de charge virale et de taux de LT CD4, ainsi que les niveaux d'inflammation et de signature Interféron. L'objectif est de voir si ces symptômes sont plus ou moins fréquents dans la cohorte et doivent être dépistés ou pris en charge plus précocement.

Par ailleurs, une étude sur l'**analyse des biomarqueurs d'activation endothéliale** est en cours. Elle déterminera si les patients HIC de CODEX présentent plus de taux élevés d'ICAM-1 (molécule favorisant l'adhérence intercellulaire) et VCAM-1 (molécule favorisant l'adhérence des cellules vasculaires), reflétant le risque cardiovasculaire infraclinique théorique en lien avec l'activation des monocytes/macrophages.

In fine, nous nous intéressons à la **question du bénéfice des traitements antirétroviraux chez les contrôleur du VIH** (Noel et al, The Lancet HIV 2019). La littérature est discutée sur ce sujet, certains collègues outre-atlantique montrent que l'introduction du TARV permet de réduire les marqueurs d'inflammation et peut-être le réservoir viral (Li et al, CID 2020), mais de manière hétérogène. Un travail de notre groupe publié en 2021 dans une grande revue (Plaçais et al, EClinMed 2021) sur les 90 patients traités de la cohorte montrait qu'il existe un bénéfice en termes d'activation immune à 6 mois chez les HIC blippers, mais pas chez ceux strictement indétectables. La question du bénéfice à long terme des traitements, mais aussi de leur tolérance, se pose. C'est l'**objectif de l'étude ancillaire HIC-ART**, financée par l'ANRS et débutant fin 2023. Au cours de cette étude, les patients HIC de CODEX ayant été traités seront resollicités pour participer, s'ils sont consentants, à l'analyse de l'évolution sous TARV à long terme (5-7 ans) du ratio CD4:CD8, du réservoir viral et des marqueurs d'inflammation – ces éléments restant inconnus dans la littérature selon les connaissances actuelles.

Etude des réponses T CD4+ chez les Contrôleurs du VIH. (Lisa Chakrabarti)

Nous avons analysé les réponses des cellules T CD4+ spécifiques du VIH dans le cadre de l'étude CODEX EP36-13. Ces réponses se sont révélées particulièrement efficaces chez les contrôleur du VIH, avec la capacité de détecter des quantités minimes de virus. Cette efficacité est liée à l'expression de récepteurs T (TCRs) dits de haute affinité, c'est à dire capables de détecter les peptides du VIH avec une haute sensibilité. Lorsqu'une cellule T CD4+ exprimant un TCR de haute affinité détecte un peptide du VIH, elle enclenche toute une série de signaux d'activations qui lui confèrent de nouvelles propriétés : (1) cette cellule T CD4+ s'active fortement et prolifère; (2) elle devient capable de sécréter des chimiokines qui attirent les autres cellules effectrices de l'immunité sur le site de l'infection; (3) elle adopte une fonction "helper" qui facilite l'action des cellules T CD8+ tueuses et des cellules B sécrétaires d'anticorps; (4) elle devient-elle même capable d'éliminer certaines cellules infectées. De plus, nous avons montré récemment que les chimiokines sécrétées par les cellules T CD4+ de contrôleur sont abondantes, et que certaines de ces chimiokines se lient au récepteur CCR5, qui est important pour l'entrée du VIH dans les cellules. Plus la cellule T CD4+ est sensible, plus elle produit de chimiokines se liant à CCR5, ce qui

cause l'internalisation du récepteur, qui n'est alors plus disponible en surface pour l'entrée virale. En conséquence, les cellules T CD4+ des contrôleurs sont plus difficilement infectables par le VIH, ce qui explique en partie comment ces cellules échappent au virus et maintiennent une immunité antivirale efficace (M. Claireaux et al. *Nature Communications*, 2022). Dans de très rares cas, nous avons élucidé un autre mécanisme plus direct de protection des cellules T CD4+ de contrôleurs. Il s'agit alors de personnes portant une mutation dans chacune des deux copies du gène CCR5, la première mutation inactivatrice étant la délétion (mutation génétique du gène CCR5 caractérisée par la perte de matériel génétique sur le chromosome) bien connue Delta-32, et la seconde une mutation plus rare qui limite mais n'abolit pas entièrement l'expression de CCR5 à la surface cellulaire. Les cellules T CD4+ des personnes portant ces mutations n'expriment que très peu de CCR5, et sont en grande partie protégées de l'infection. Nous menons actuellement des études génétiques chez les participants de la cohorte pour évaluer la fréquence de ces mutations de CCR5 et déterminer si d'autres gènes pourraient contribuer à rendre les cellules T CD4+ des contrôleurs moins infectables par le VIH.

Etudes virologiques. (Pr Véronique Avettand-Fenoel)

Un travail récent a eu pour but d'analyser les génomes vitaux intégrés dans le génome humain chez les contrôleurs après traitement PTC (Post-treatment Controllers) de la cohorte VISCONTI en comparant les séquences complètes du virus archivé (virus restés cachés dans les cellules) avec celles : d'un groupe de contrôleurs spontanés (HIV controllers HIC), d'un groupe de personnes traitées depuis la primo-infection et d'un groupe traité depuis le stade chronique de l'infection. L'analyse par séquençage à haut débit a permis de déterminer la proportion de génomes du VIH intacts (virus capables de se reproduire) et incomplets (virus incapables de se reproduire) parmi les génomes vitaux archivés dans les cellules sanguines. Les PTC ont quelques 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 chez 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 vitaux défectueux 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 (*Trémeaux P, Lemoine F, Mélard A, Gousset M, Boufassa F, Gascuel O, Lambotte O, Hocqueloux L, Saez-Cirion A, Rouzioux C, Avettand-Fenoël V, for the ANRS CODEX/iVISCONTI Cohort Study Groups. In-depth characterization of full-length archived HIV genomes in long-term post-treatment and natural HIV controllers (ANRS CODEX/iVISCONTI Cohort). Microbiology Spectrum 2023*).

Une analyse virologique jugée prioritaire au niveau international pour mesurer la taille des réservoirs HIV (*BEAT-HIV collaborative. Abdel-Mohsen Nature Med 2020*) a aussi été ajoutée pour les participants à la cohorte : il s'agit de la quantification des transcrits HIV (virus ayant synthétisé une molécule d'ARN à partir d'une molécule d'ADN) qui témoigne de l'activité des réservoirs vitaux. Cette analyse, déjà réalisée chez les PTC et qui sera mise en œuvre dans les essais sur la recherche HIV Cure (ex : ANRS Rhiviera 01...), est réalisée ici pour mieux caractériser le contrôle viral et rechercher si ce marqueur pourrait être un marqueur prédictif précoce d'un futur échappement, pouvant par exemple inciter à une mise sous traitement. Grâce à ce marqueur, nous avons identifié 11 HIC qui n'ont pas de génome viral (ARN VIH plasmatique, ARN VIH associé aux cellules = transcrits vitaux, ADN VIH) détectable sur les derniers points de suivi. Nous sommes en train d'étudier ce qui les différencie des autres HIC. Ces travaux soulignent une nouvelle fois l'hétérogénéité du niveau de contrôle viral spontané.

Par ailleurs, nous nous intéressons à la perte du contrôle virologique que connaissent certains HIC. Dans ce contexte, grâce à des analyses de séquençage de génome complet, nous recherchons si la perte de contrôle peut être liée à une surinfection, à un changement de tropisme du virus pour ses cellules cibles ou à d'autres paramètres immuno-virologiques.

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

Cohorte ANRS CO 21 - CODEX

Lettre d'information N°7-2

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 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, 2 rue d'Oradour-sur-Glane 75015, Paris