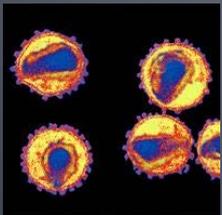


Fréquence et facteurs de risque de progression immunitaire et/ou virale chez les patients « HIV controllers »

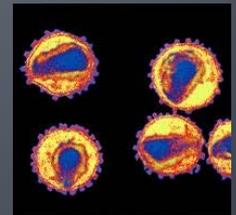
Nathalie Lerolle¹, Nicolas Noel^{1,2}, Camille Lécuroux², Cécile Goujard^{1,3}, Alain Venet², Faroudy Boufassa³, et Olivier Lambotte^{1,2}

¹Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

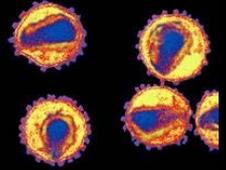
²INSERM U1012, ³INSERM U1018, Université Paris Sud, Le Kremlin Bicêtre



JNI 2014 Bordeaux
13/06/2014
nathalie.lerolle@bct.aphp.fr

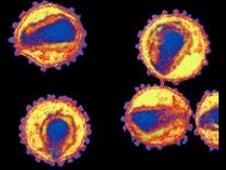


Introduction



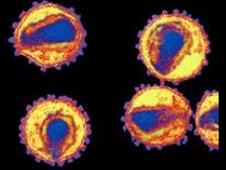
- Définition des « HIV controllers » (1% des PVVIH)
 - Infection VIH > 5 ans
 - 5 dernières charges virales consécutives < 400 copies/ml
 - Jamais de traitement anti-rétroviral (TARV)
- Facteurs de contrôle de la maladie
 - Facteurs génétiques (allèles HLA-B57 et B27 alleles)
 - Facteurs immunologiques
- MAIS... groupe hétérogène : échappement immunologique et/ou virologique chez certains.

Objectif



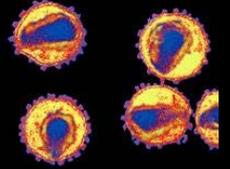
- Objectifs du travail
 - Fréquence des échappements immuno/virologiques
 - Facteurs déterminants
 - Événement clinique préalable
 - Paramètres virologiques et immunologiques à l'inclusion dans la cohorte (comparaison aux HIC sans échappement et à des patients virémiques)
- Type d'étude
 - Prospective multicentrique (cohorte ANRS C021 CODEX créée en 2009) sur 5 ans

Définitions



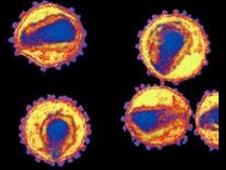
- 3 types d'échappement
 - Echappement immunologique (EI) : 1x $CD4 < 350/mm^3$ ou baisse $\geq 200/mm^3$ pour des $CD4 > 600/mm^3$
 - Echappement virologique (EV) : 1x $ARN-VIH > 2000c/mL$
 - Echappement mixte (EM) : EI+EV
- 2 situations
 - Echappement confirmé : critères idems sur 2^{ème} prélèvement consécutif (1 mois après)
 - Echappement non confirmé : car TARV avant nouveau prélèvement ou critères absents sur 2^{ème} prélèvement consécutif

Patients et méthodes



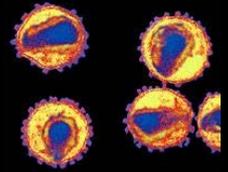
- Identification des patients
 - Signalement par les centres
 - Interrogation de la base de données
- Recueil de données
 - Données cliniques, histoire du VIH, TARV
 - CD4/CD8, ARN-VIH
 - Fiche de recueil concernant éventuel événement clinique préalable dans les 3 mois

Patients et méthodes



- Paramètres virologiques
 - ARN-VIH ultrasensible et ADN-VIH
- Paramètres immunologique
 - Cytokines/chimiokines en cytométrie de flux (IP10, TNF α , IL6, MCP1, IL10) et en ELISA (IL6, sCD14, sCD163)
 - Marqueurs d'activation LT (HLA-DR et CD38)
- Analyse statistique : Mann-Whitney, Chi-2, Fisher

Résultats



Patients HIC inclus dans la cohorte CODEX
222 patients



Echappements identifiés :
24 événements (e), 22 patients (p)

Ech. confirmé
70,8%
Ech. non
confirmé 29,2%

62,5%

EI (e=15, p=13)

- **EI confirmé (10)**
 - TARV débuté (9)
 - Pas de TARV (1)
- **EI non confirmé (5)**
 - TARV avant bilan (2)
 - Pas de TARV (3)
- **TARV (11/15)**

16,7%

EM (e=4, p=4)

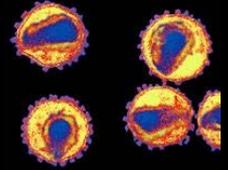
- **EM confirmé (3)**
 - TARV débuté (3)
 - Pas de TARV (0)
- **EM non confirmé (1)**
 - TARV avant bilan (2)
 - Pas de TARV (3)
- **TARV (3/4)**

20,8%

EV (e=5, p=5)

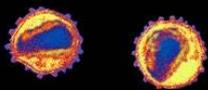
- **EV confirmé (4)**
 - TARV débuté (3)
 - Pas de TARV (0)
- **EV non confirmé (1)**
 - TARV avant bilan (2)
 - Pas de TARV (3)
- **TARV (2/5)**

Résultats



| | EI | EM | EV |
|-------------------------|---------------|-------------------|------------------|
| CD4 (/mm ³) | 320 [301-336] | 350 [274-392] | 725 [530-759] |
| ARN-VIH | 132 [39-858] | 2719 [1035-21331] | 2210 [2119-3085] |

- Evénements 3 mois < échappement : n=7 (29%)
 - 2EV/5 : rapport non protégé
 - 2EI/15 et 1EM/4 : infection
 - 1EI/15 : infiltration épidurale de corticoïdes
 - 1EM/4 : lymphome B de MALT
- Comparaison patients qui « échappent » avec les autres : données classiques -> cf. tableau



**HIC à risque d'EI
(n=13)**

**HIC à risque d'EM
(n=4)**

**HIC à risque d'EV
(n=5)**

**HIC sans échap.
(n=200)**

Sexe masculin, n (%)

4 (44)

2 (50)

3 (60)

97 (48.5)

Age (années)

44 [40.5-54]

42.5 [31.3-66.5]

34 [31.5-41.5]

45 [39.25-50]

**Durée de l'infection VIH
(années)**

14 [9-16.5]

17 [11-20]

5 [5-10.5]

12 [8-16]

HLA B57+ (%)

6/12 (50)

1/4 (25)

1/5 (20)

73/193 [37.8]

Coinfection VHC, n (%)

0 (0)

1 (25)

0 (0)

17 (8.5)

Nadir de LT CD4 (/mm³)

259 [228.5-339]***

390 [168-402]

453 [398.5-476]

515 [382-669]

LT CD4 T actuel (/mm³)

434 [348-465]***

790 [248-1447]

643 [523-1356]

774.5 [581.6-960.5]

**ARN-VIH ultrasensible
(copies/mL)**

117 [12-274]**

333.5 [33.25-5873]

296 [49-1377]**

12 [4-45.25]

**ADN VIH total (/10⁶
PBMCs)**

19.5 [11-49.25]

30 [11-136]

80.5 [37.25-318]*

11 [10-45]

**% de CV détectables tout
au long du suivi**

44 [32-78.5]*

56 [55-63]

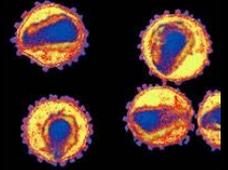
42 [31-57]

22 [0-50]

**Resultats décrits en médiane [1^{er}-3^{er} IQR] or n (%), respectivement.
Toutes les comparaisons ont été faites vis-à-vis des HIC sans échappement.**

***: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.**

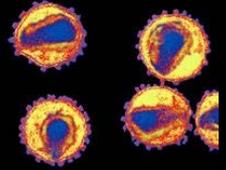
Résultats



- Comparaison patients qui « échappent » avec les autres : données immunologiques
 - % de CD4 et CD8 HLA-DR+ et CD38+ chez EI > non échappeurs
 - % de CD8 HLA-DR+ et CD38+ chez EV > non échappeurs
 - Niveau d'IP10 chez EI > non échappeurs
- Devenir des patients

| | Répartition | CD4 (/mm ³) médiane (IQR) | % de CV indétectable |
|-------------|-------------|---------------------------------------|----------------------|
| TARV | 16/22 (73%) | M12 : 389 (212-754) | 16/16 à M6 et M12 |
| Pas de TARV | 6/22 (27%) | LV : 441 (392-783) | LV : 1/6 |

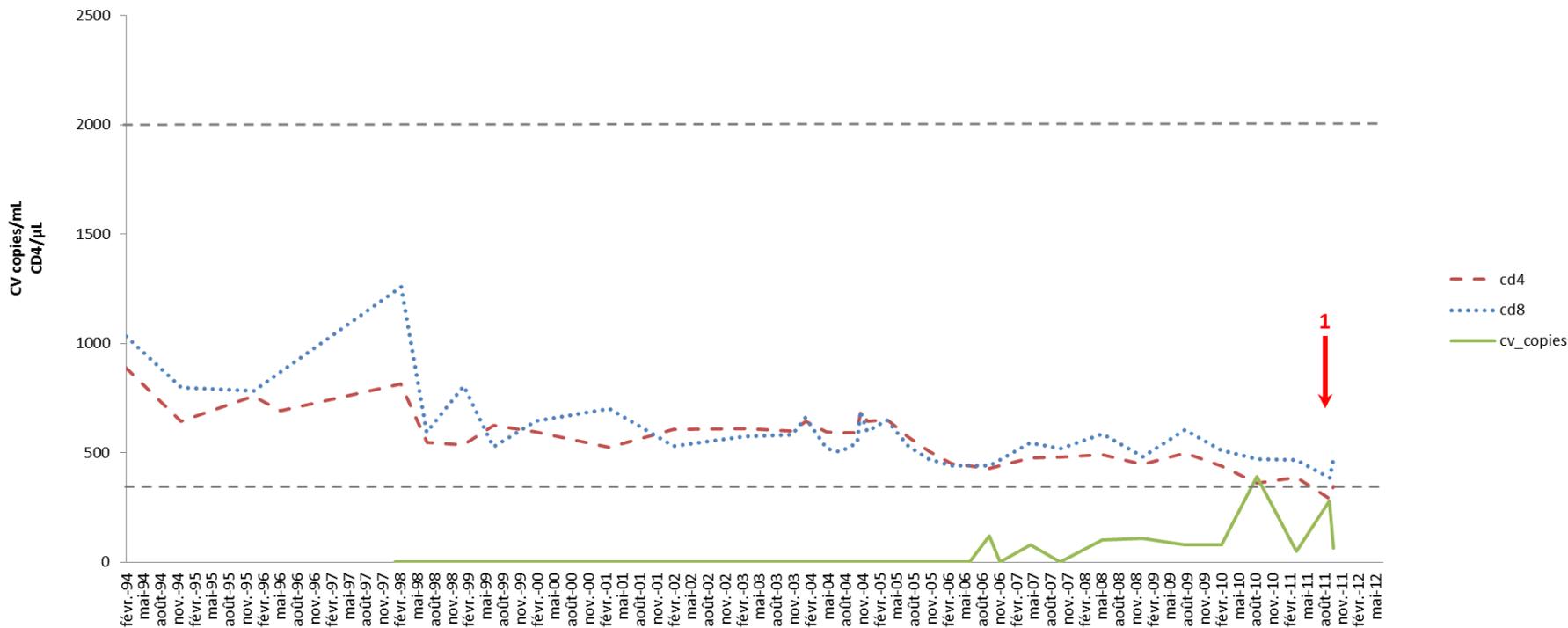
Conclusion



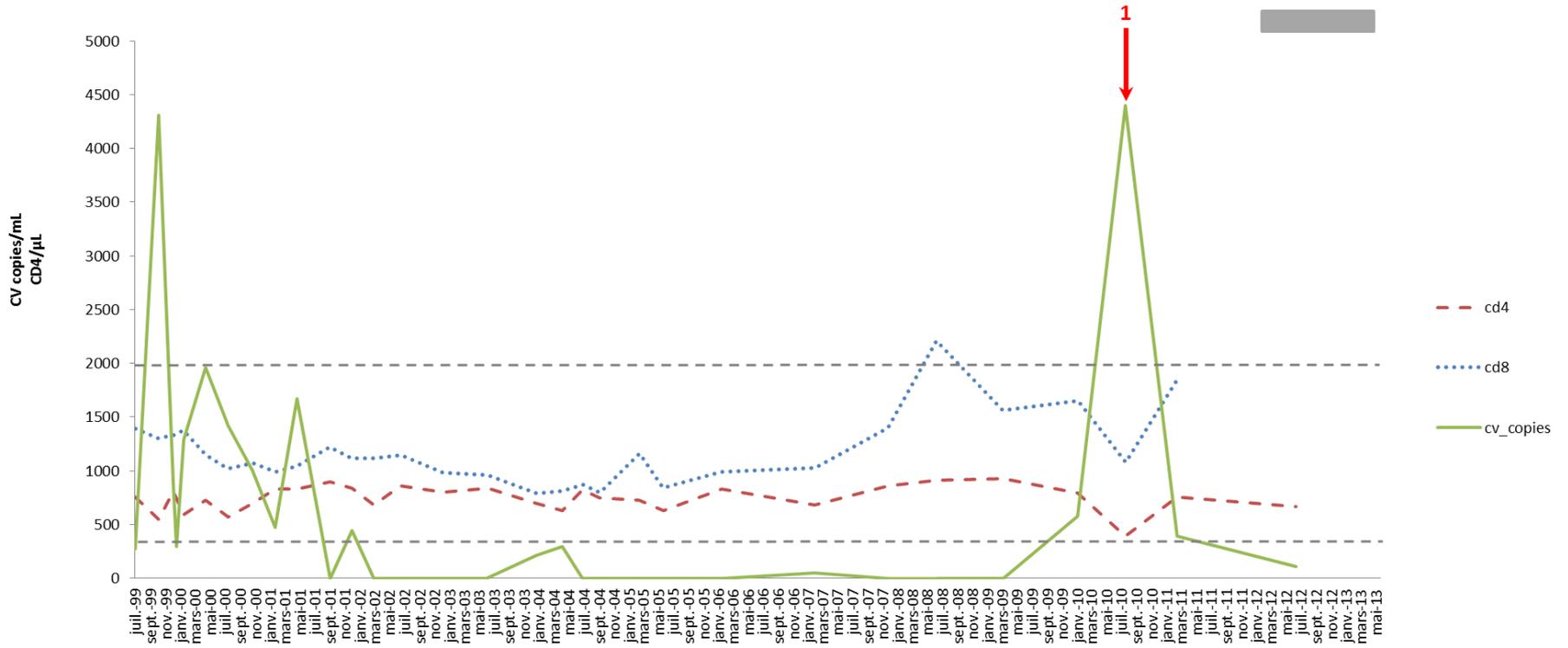
- Fréquence des échappements : 10% en 5 ans
- Facteurs déterminants
 - Événement clinique préalable
 - Superinfection VIH -> EV ?
 - Infections bactériennes -> EI ? (et/ou le signal de l'EI ?)
 - Paramètres virologiques et immunologiques à l'inclusion dans la cohorte prédisposant
 - Nadir CD4 bas et réplication virale à bas bruit
 - Niveau d'activation immune et d'inflammation élevés
- Quelle stratégie de TARV chez ces patients ?

- **INSERM U 1012, Bicêtre**
 - Pr Jean-François Delfraissy
 - Pr Olivier Lambotte
 - Dr Alain Venet
 - Dr Nicolas Noël
 - Camille Lecuroux
 - Christine Bourgeois
- **INSERM U 1018, Bicêtre**
 - Dr Laurence Meyer
 - Dr Faroudy Boufassa
 - Dr Azeb Tadesse
- **Laboratoire d'Immunologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris**
 - Dr Ioannis Theodorou
 - Dr Julien Guergnon
- **Laboratoire de Virologie Hôpital Necker, Paris**
 - Dr Véronique Avettand Fenoel
 - Pr Christine Rouzioux
- **Les cliniciens, MEC et TEC**

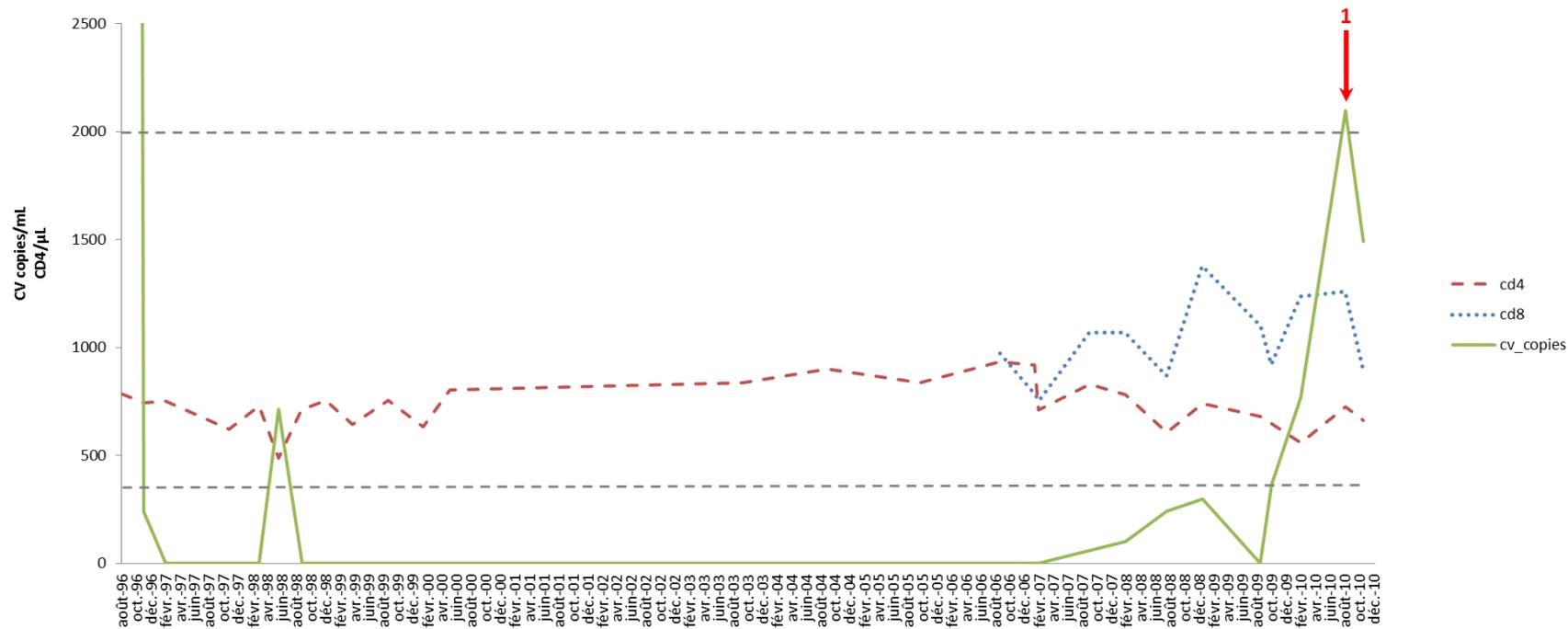
**Le groupe d'étude de la cohorte ANRS C021 CODEX
Et tous les patients impliqués**



Echappement immunologique



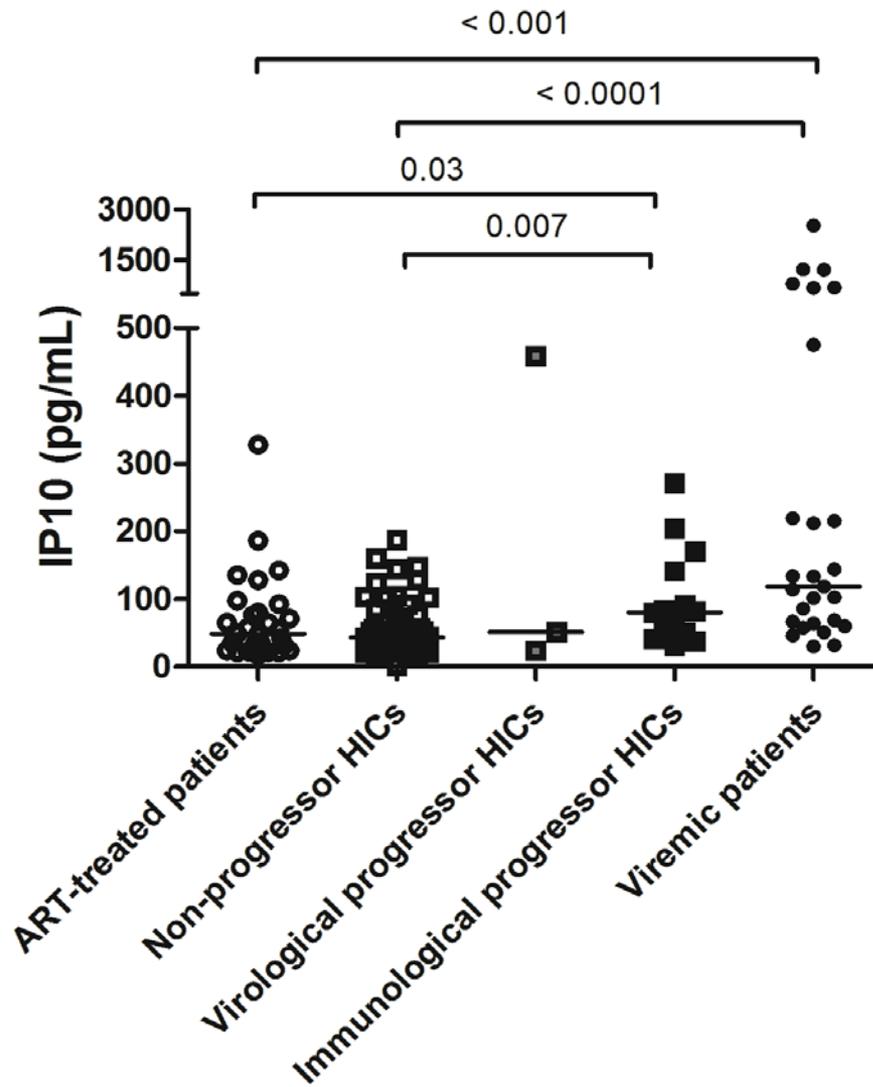
Echappement mixte



Echappement virologique

Frequency of circulating activated HLADR+CR38+ CD8 T cells

Frequency of circulating activated HLADR+CR38+ CD4 T cells



Circulating IP₁₀ levels (pg/mL)