

Un pourcentage élevé de Treg à l'introduction de la trithérapie est un facteur pronostic indépendant de la réponse immune : étude prospective de 2 ans

J.Saison⁽¹⁾, D.Maucort-Boulch⁽²⁾, C.Chidiac⁽¹⁾, MA.Trabaud⁽³⁾, G.Monneret⁽⁴⁾, T.Ferry⁽¹⁾ et la Lyon HIV Cohort Study Group⁽²⁾



⁽¹⁾Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hospices Civils de Lyon, France. ⁽²⁾Laboratoire de biostatistique, Hospices Civils de Lyon, France. ⁽³⁾Laboratoire de Virologie Hospices Civils de Lyon, ⁽⁴⁾Laboratoire d'immunologie, Hospices Civils de Lyon.



Introduction

Le nadir de CD4 est un facteur majeur de la réponse immune à la trithérapie antirétrovirale (TARV). Certains patients avec un nadir de CD4 bas récupèrent un taux normal de lymphocytes T CD4 (CD4), et d'autres non. Le but de l'étude était de déterminer l'impact du pourcentage de lymphocytes T régulateurs (Treg) sur la réponse immune.

Matériels et Méthode

Etude prospective conduite chez les patients naïfs infectés par le VIH avec des CD4<500/mm³, inclus à l'introduction de la TARV de janvier 2011 à mars 2012, et suivis pendant 2 ans. Les Tregs étaient identifiés à l'inclusion par le phénotype CD4+CD25^{hi}CD127^{lo}, et exprimés en pourcentage parmi les CD4. Les facteurs impactant la valeur absolue des CD4 à l'inclusion, puis au cours du temps (réponse immune), ont été analysés avec une régression de Poisson à effet mixte.

Résultats

Cinquante-huit patients ont été inclus (médiane des CD4 293/mm³, médiane des Tregs 6.1%). **Le pourcentage de Treg et le nadir de CD4 étaient associés de façon indépendante à la valeur absolue des CD4.** Pour un nadir de CD4 donné, une augmentation de 1% de Treg était associée à une diminution de 1.9% de la valeur des CD4. A l'inverse, pour un pourcentage de Treg donné, une augmentation du nadir de CD4 de 10 cellules/mm³ était associée à une augmentation de 2.4% de la valeur des CD4.

Variable	Effect size	95% CI	p
Treg at baseline (per additional percent)	0.981	0.971 - 0.992	<0.001
Interaction with time (per month)	1	0.999 - 1.001	0.192
CD4 nadir (per 10/mm ³)	1.024	1.018 - 1.03	<0.001
Interaction with time (per month)	0.999	0.999 - 1.00	0.072
Interaction of Treg with CD4 nadir (per additional percent of Treg and 10/mm ³ CD4 nadir)	1.001	1.001 - 1.002	<0.001

Table 2. Effect sizes from adjusted model including interactions with time, Treg- and T lymphocytes CD4 (CD4) nadir on CD4 absolute value.

Variable	N or median	% or 1 st -3 rd quartiles
Man (%)	47	(81)
Men who have sex with men (%)	41	(70)
Age at baseline, in year (IQR)	39.9	(31.2- 47.7)
CDC stage C (%)	6	(10)
CD4 nadir, cells/mm ³ (IQR)*	267	(150- 325)
Viral Load, log ₁₀ cp/mL (IQR)	4.4	(3.8- 5)
Protease inhibitor Base regimen (%)	48	(83)
Time to viral indetectability, in days (IQR)	103	(61- 168)
Duration of follow up, in months (IQR)	26.2	(24.5- 27.3)
CD4, cells/mm ³ (IQR)	293	(161- 375)
Treg, cells/mm ³ (IQR)	17,5	(12.2- 22)
Treg, % of CD4 (IQR)	6.1	(4.6- 8.78)

Table 1. Baseline characteristics of the 58 naïve HIV-1 infected patients studied. N=Number; IQR=Inter Quartile range

L'effet délétère des Tregs sur la réponse immune était plus marqué chez les patients avec un nadir de CD4 bas. Ces effets, mesurés à l'inclusion, étaient stables et persistants au cours des 2 ans de suivi.

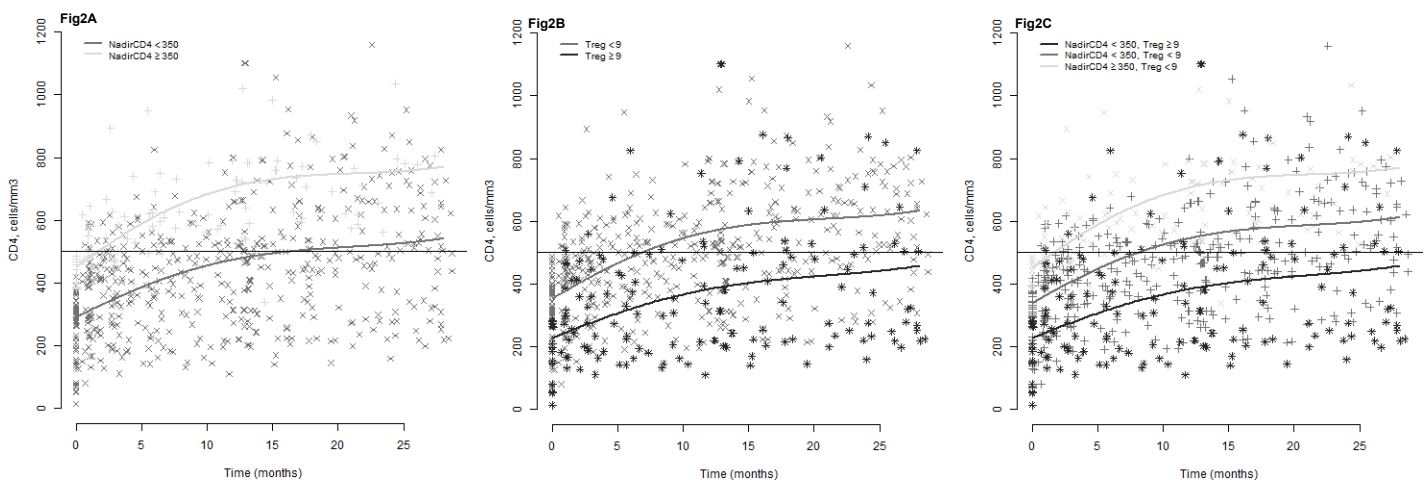


Figure 2. CD4+ T lymphocyte count evolution in the 58 ART naïve HIV-1 infected patients during the two years following HAART introduction. Black and grey crosses are representing the CD4 value of patients; black and grey curves are representing the median CD4 value in each group according to:

- (I) CD4 nadir (nadir<350/mm³: n= 47 , nadir>=350/mm³: n= 11)(Fig2A);
- (II) Percentage of Treg cells at baseline (Treg <9%: n=45, Tregs >9%: n= 13)(Fig 2B);
- (III) CD4 nadir and Treg percentage (Nadir>=350/mm³ and Treg<9%: n=11; nadir<350/mm³ and Treg>9% : n=13, nadir <350/mm³ and Treg<9%, n=34)(Fig2C).

Conclusions

Le pourcentage de Treg à l'introduction du traitement est un facteur indépendant de la réponse immune, en particulier chez les patients avec un nadir de CD4 bas.