

ETUDE DE LA MUTATION ?32 DU GENE CCR5 CHEZ LES PATIENTS DE LA COHORTE APROCO: PREVALENCE ET RELATION AVEC LA REPONSE AU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

**LAURICHESSE J.J.¹, LEWDEN C.², LEPORT C.¹,
CAPOULADE-METTAY C.³, LEGRAND J.P.²,
DELLAMONICA P.⁴, ECOBICHON J.L.¹, SPIRIDON G.⁵,
CHENE G.², THEODOROU I.³ et le Groupe d'étude
APROCO**

¹ Service de Maladies Infectieuses et Tropicales B Hôpital Bichat, Paris

² Inserm U 593, Bordeaux

³ Inserm U 543, Faculté Pitié-salpêtrière, Paris

⁴ Service d'Infectiologie Hôpital Archet, Nice

⁵ Service de Médecine interne, Hôpital Cochin, Paris

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

Auteur	Critère de jugement	Effet
Valdez, <i>Jama</i> 1999 (n = 236)	Virologique M6	Positif
Guérin, <i>Aids</i> 2000 (n =166)	Immuno-virologique M6 et M12	Positif
Yamashita, <i>Aids</i> 2001 (n = 397)	Immunologique M6	Positif
Bratt, <i>Aids</i> 1998 (n =147)	Immuno-virologique M12	Pas d'effet
O'Brien, <i>Aids</i> 2000 (n = 307)	Virologique M6	Pas d'effet
Brumme, <i>Aids</i> 2001 (n = 436)	Immuno-virologique M12	Pas d'effet
Wit, <i>J. Inf. Dis.</i> 2002 (n = 130)	Virologique M6	Pas d'effet

OBJECTIF

**ETUDIER LE ROLE DE LA DELETION
CCR5 Δ 32 SUR L'EVOLUTION
IMMUNO-VIROLOGIQUE CHEZ LES
PATIENTS VIH+ APRES LA PREMIERE
PRESCRIPTION D'UN TRAITEMENT
ANTIRETROVIRAL (ARV) AVEC IP**

PATIENTS ET METHODES (1)

⇒ **1997-1999 : Cohorte Aproco-Copilote : 1^{ère} prescription ARV avec IP**

- 1281 patients infectés VIH naïfs d'IP
- Données cliniques et biologiques à l'inclusion et tous les 4 mois

⊢ **01/2002 : DNA-thèque**

- **Génotype CCR5** réalisé à partir des cellules congelées

⊢ **609 patients éligibles**

PATIENTS ET METHODES (2)

Choix des variables

J0 = inclusion dans APROCO

- Age
- Sexe
- Groupe d'exposition
- Lieu de naissance
- Année d'inclusion
- Stade VIH
- Patients naïfs d'ARV
- Type d'IP
- Durée sous traitement
- Mesure de CD4 et CV à J0

Critères de jugement

- Comparaison des pentes d'ARN-VIH et de CD4 selon la mutation delta32 du gène CCR5
- Modèle linéaire à effet mixte
- Ajustement sur variables retenues

RESULTATS

- Pour les 609 patients avec ADN amplifié:

	N	%
Homozygotes sauvages	512	84
Hétérozygotes	97	16
Homozygotes mutés	0	0

comparable à la population générale non VIH (15-20%)

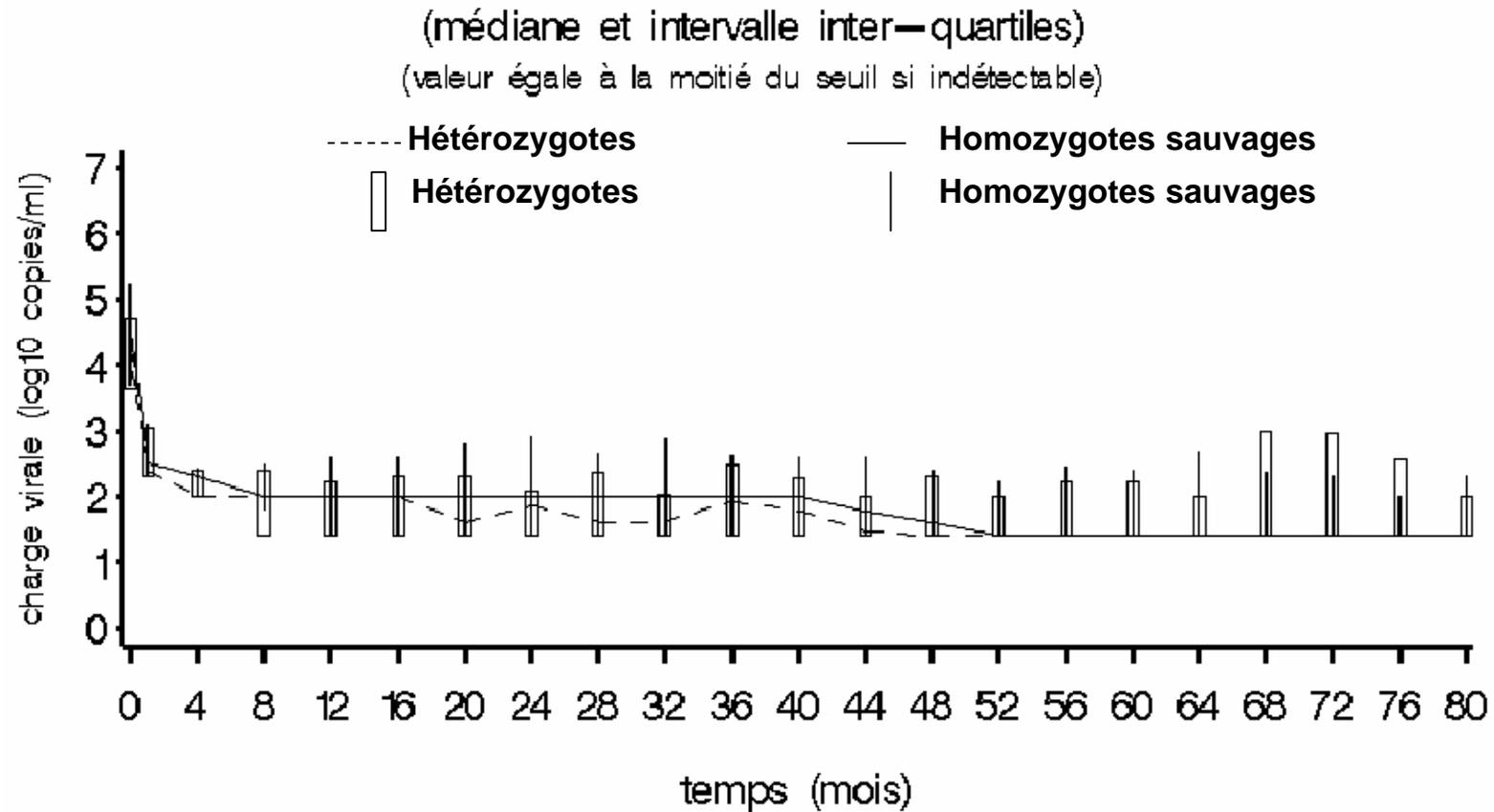
Caractéristiques à l'inclusion dans APROCO selon D32 des patients participants à la banque d'ADN (n=609)

		Hétérozygote (n=97)	Homozygote sauvage (n=512)	
Sexe masculin	(%)	81	80	
Age médian	(ans)	36	37	*
(étendue interquartile)		(31-41)	(32-43)	
Lieu de naissance	(%)			
France		82	69	*
Afrique		3	13	
autre ou inconnu		14	18	
Taux de CD4 médian	(/mm ³)	321	265	*
(étendue interquartile)		(156-466)	(119-403)	
ARN-VIH médian	(log ₁₀ copies/ml)	4.3	4.5	*
(étendue interquartile)		(3.6-4.7)	(3.7-5.2)	
Naïf ARV	(%)	44	44	

*p significatif

Cohorte Aproco-Copilote

ARN-VIH selon la mutation delta32 du gène CCR5



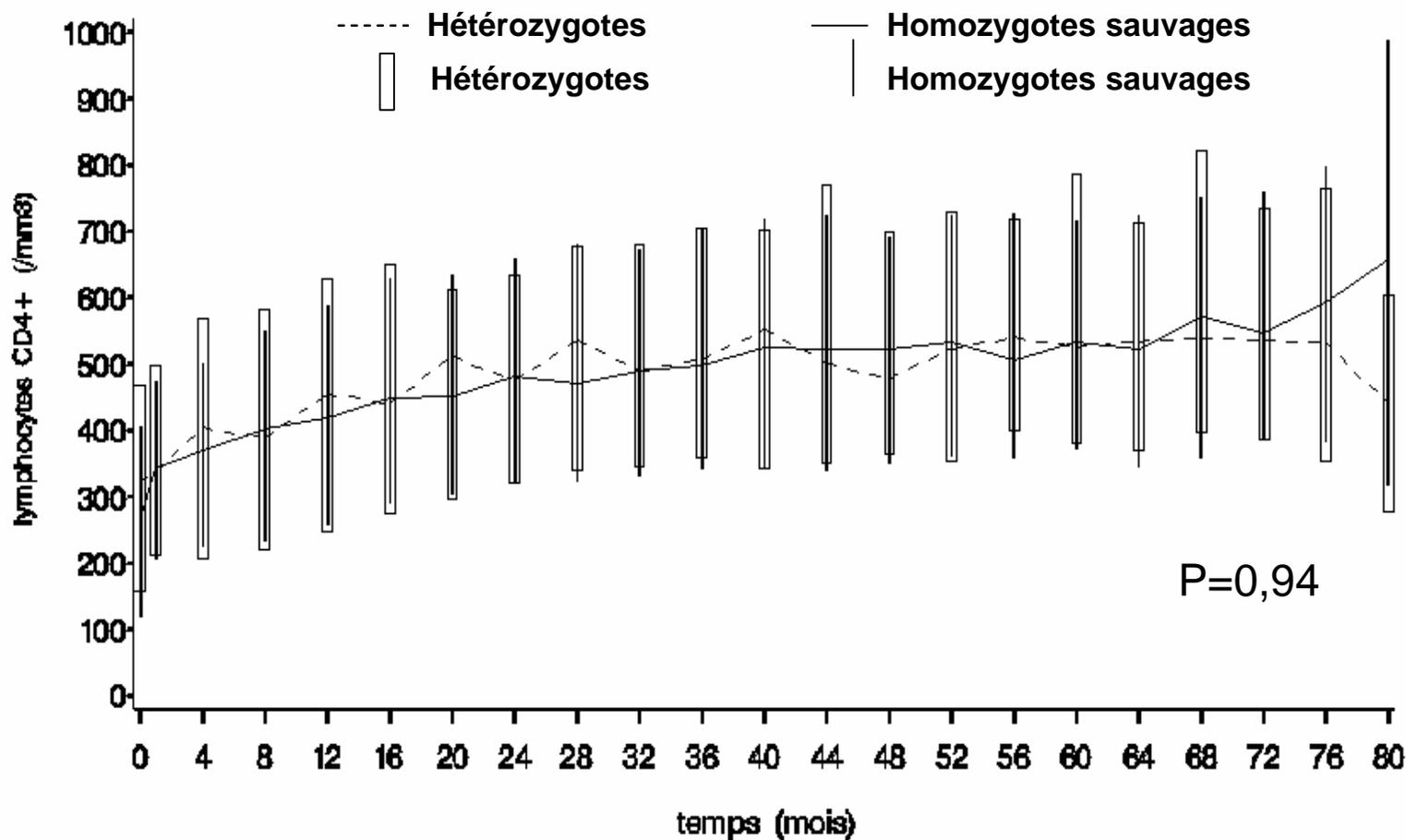
Estimation des pentes d'ARN-VIH selon la mutation delta32 du gène CCR5

	Hétérozygotes	Homozygotes sauvages	p
ARN-VIH moyenne à M0 (log10 copies/ml)	4,8	4,9	0,47
Pente M0 et M1 (log10 copies/ml)	-2,6	-2,4	0,24
Pente après M1 par an (log10 copies/ml)	-0,1	-0,1	0,34

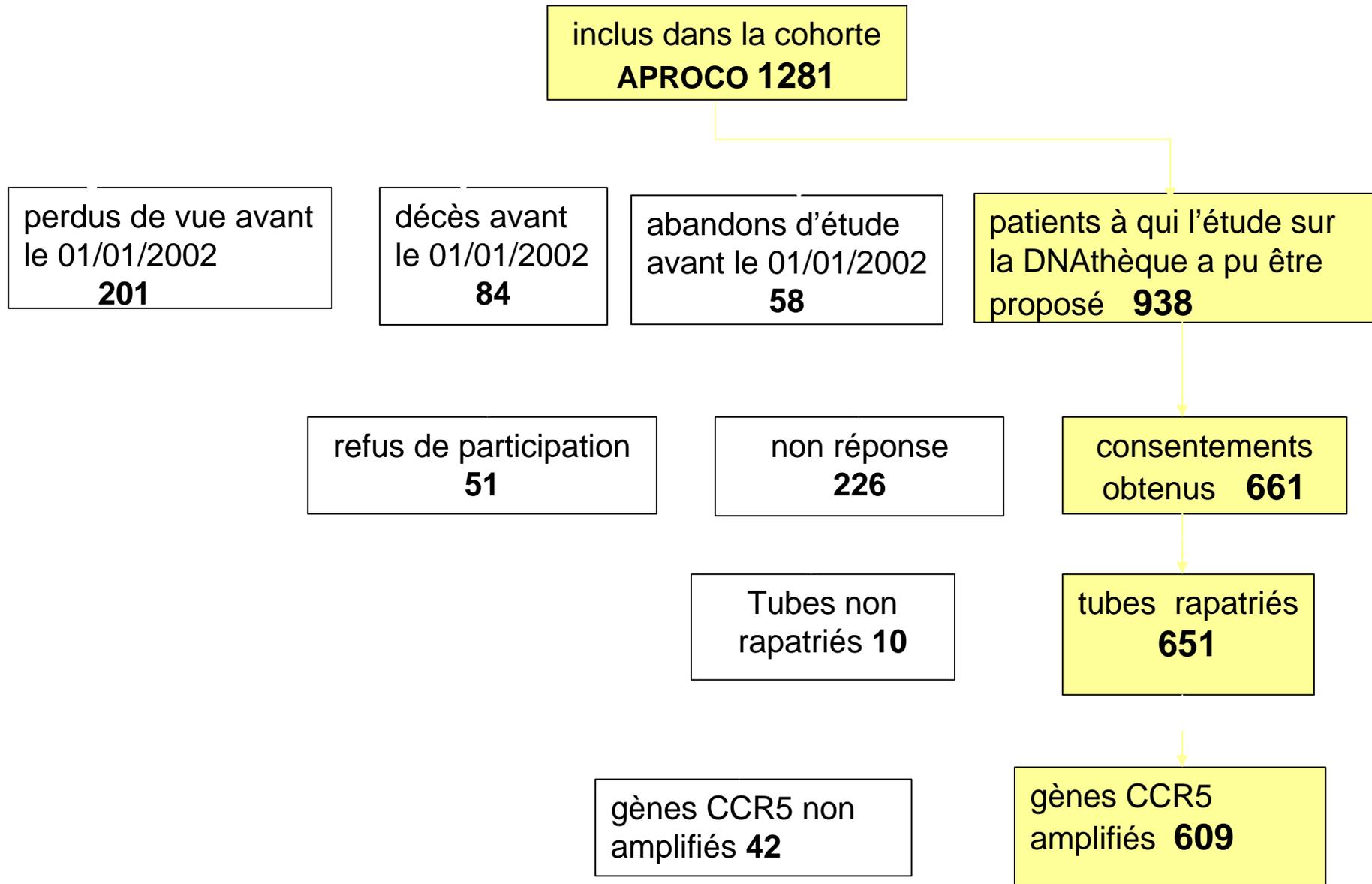
Cohorte Aproco-Copilote

CD4+ selon la mutation delta32 du gène CCR5

Médiane et intervalles inter-quartile



Participation des patients à l'étude du gène CCR5 D32



Conclusion

- Qualité de la DNAtèque : **94% d'amplification**
- **16 % patients hétérozygotes CCR5 D32** ≈ population générale
- **Pas de différence immuno-virologique selon la mutation D32 du gène CCR5** chez les patients infectés par le VIH mis sous IP en 1997-1999 ayant au moins 4 ans de suivi
- **Mais sélection des patients** ayant participé à la DNAtèque: 672 patients non étudiés, association possible entre motif de non participation et présence de la mutation
- **Analyse de robustesse des résultats**

Groupe d'étude APROCO-COPILOTE

Steering Committee:

- *Principal Investigators:* C. Leport, F. Raffi,
- *Methodology:* G. Chêne, R. Salamon,
- *Social Sciences:* J-P. Moatti, J. Pierret , B. Spire,
- *Virology:* F. Brun-Vézinet, H. Fleury, B. Masquelier,
- *Pharmacology:* G. Peytavin, R. Garraffo

Scientific Committee:

- **Members of Steering Committee**
- **Others Members:** D. Costagliola, P. Dellamonica, C. Katlama, L. Meyer, M. Morin, D. Salmon, A. Sobel.
- **Project coordination:** F. Collin.
- **Clinical Research Group :** V. Le Moing, C. Lewden

DNA Bank Committee: C. Leport, F. Raffi, I. Theodorou, G. Chêne, R. Salamon, G. Peytavin, F. Brun-Vezinet, J. P. Moatti, C. Taeron, C. Hervé, G. Moutel, M. Dreyfus-Netter, M. P. Bursachi

Data monitoring and statistical analysis: C. Alfaro, F. Alkaied, C. Barennes, S. Boucherit, AD. Bouhnik, C. Brunet-François, MP. Carrieri, M. Courcoul, JL. Ecobichon, M. François, V. Journot, JP. Legrand, E. Pereira, M. Préau, C. Protopopescu, A. Taieb, V. Villes, H. Zouari

Promotion: Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS, Coordinating Action n° 7)

Other supports: Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT ex APPIT), Sidaction Ensemble contre le Sida and associated pharmaceutical companies: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Glaxo- SmithKline, Merck Sharp et Dohme, Roche.