
ANRS CO6 PRIMO

COHORTE DE PRIMO-INFECTION PAR LE VIH-1

| | |
|-------------------------------|---------------------|
| Promoteur | Inserm-ANRS MIE |
| Début des inclusions | Octobre 1996 |
| Statut des inclusions | En cours |
| Fin d'étude | Septembre 2026 |
| Nombre de participants | 2577 (88% d'hommes) |

Objectifs :

La cohorte ANRS CO6 PRIMO a pour objectifs actuels de :

1. **Explorer les mécanismes physiopathologiques** au cours de la primo-infection VIH-1, notamment :
 - Les mécanismes immunitaires impliqués précocement après la contamination ;
 - La cinétique de la réplication virale, la constitution des réservoirs cellulaires, et les facteurs associés ;
 - Les relations entre marqueurs virologiques, paramètres d'activation et d'inflammation, dynamique de la réponse immunitaire et facteurs génétiques de l'hôte ;
 - Etude de sous-groupes de patients particuliers : contrôleurs spontanés ou après arrêt de traitement suivis depuis la primo-infection ; patients porteurs d'allèles HLA d'intérêt
2. **Evaluer l'impact des traitements précoces et prolongés**, sur le pronostic à long terme des patients pris en charge dès la primo-infection, en termes notamment d'activation/inflammation et de baisse de réservoirs viraux, et en comparaison avec des sujets non infectés
3. Contribuer à documenter **l'épidémiologie de l'infection VIH** et la prévention de l'infection dans le contexte de la diffusion de la PrEP :
 - Modes de transmission du VIH et fréquence des IST associées à la primo-infection ;
 - Comportements sexuels et préventifs des sujets avant le diagnostic, et évolution après le diagnostic ;
 - Evolution calendaire de la diversité des souches virales transmises (résistances aux ARV et sous-types) et du niveau des marqueurs en primo-infection ;
 - Prévalence des IST avant le diagnostic et incidence au cours du suivi ;
 - Evolution calendaire de la diversité des souches virales transmises (résistances aux ARV et sous-types) ;
 - Evolution calendaire du niveau des marqueurs en primo-infection ;
4. **Contribuer aux recommandations nationales** de prise en charge thérapeutique, évaluer leur mise en œuvre
5. Utiliser les données observationnelles de la cohorte pour **l'élaboration d'essais thérapeutiques** en primo-infection, poursuivre le suivi post-essai à long terme et préparer des essais à visée de guérison fonctionnelle.

Sommaire

- 1- Informations destinées aux participants
 - A – Les résultats globaux de la recherche
 - B – Réutilisation secondaire des données et des échantillons
- 2- Informations destinées aux chercheurs
 - A – Méthodologie
 - B – Description des données et des échantillons collectés
 - C – Modalités d'accès à la collection

1- Informations destinées aux participants

A – Les résultats globaux de la recherche

La cohorte française ANRS CO6 PRIMO est la plus grande cohorte de patients inclus au stade d'infection par le VIH-1 aiguë ou récente.

RESULTATS VIROLOGIQUES :

Réservoirs VIH :

Nous avons poursuivi la caractérisation du réservoir VIH en primo-infection en étudiant les **différentes formes moléculaires d'ADN-VIH intégrées et non intégrées**. Pour quantifier l'ADN-VIH intégré, nous avons mis au point une technique d'Alu-PCR sensible et dont les résultats peuvent être comparés à la technique de quantification d'ADN-VIH total utilisée dans le cadre de la cohorte PRIMO. Chez 171 séroconvertisseurs des cohortes PRIMO et SEROCO, nous avons mis en évidence une **différence de répartition des formes d'ADN-VIH total et intégré en fonction du délai depuis la contamination**. Au moment de la primo-infection VIH, l'ADN VIH total sanguin est majoritairement composé de formes non intégrées labiles. Les formes intégrées stables et persistantes deviennent prépondérantes dans les mois suivants, en absence de traitement antirétroviral. La charge ADN VIH intégré dans les 12 mois qui suivent la contamination est alors un marqueur prédictif de l'évolution rapide vers le SIDA. L'étude des échantillons séquentiels a permis de décrire la dynamique des charges ADN-VIH total et intégré, qui augmentent en histoire naturelle au cours du temps (*Tremeaux, eBioMed 2019*).

Performance de tests virologiques et évaluation de nouvelles techniques :

Les analyses virologiques dans la cohorte ont montré que les souches virales de sous-type CRF02 sont moins bien quantifiées avec la technique Roche CAP/CTM v2.0 qu'avec les tests Biocentric (technique développée par le groupe de quantification virale de l'ANRS) et Abbott.

Nous avons évalué les performances de différents immuno-blots et western-blot dans le contexte de la primo-infection et montré que **les immunoblots sont moins performants que les western-blots pour déterminer la précocité de l'infection** (*Mariaggi, J Virol Methods 2021*). Ce point est crucial pour les inclusions dans les cohortes de patients en primo-infection et justifie d'effectuer un western-blot de manière centralisée au moment de l'inclusion dans les essais pour juger du niveau de précocité de l'infection.

Enfin la technique de détection ultrasensible d'antigène p24 par Simoa a été évaluée en comparaison de la charge ARN VIH. La technique Simoa a montré sa robustesse et sa bonne corrélation avec l'ARN VIH en primo-infection (*Passaes, J Virol 2021*).

Etude de la résistance transmise, de la diversité et des chaînes de transmission :

En 2019, la résistance à au moins 1 ARV était de 8% selon la liste de l'OMS et de 14.5% si l'on intègre les INNTI de 2^{ème} génération (algorithme de l'ANRS). La résistance aux INTI était de 4.2%, aux INNTI de 4.5% selon l'OMS et de 11% selon l'ANRS, aux IP de 0.9% et aux INI de 5.3%. La sensibilité aux trithérapies de 1^{ère} ligne recommandées allait de 94.3% pour TDF/TAF/FTC/EVG/c à 98.8% pour TAF/FTC/BIC, TDF/TAF/FTC/DTG et TDF/3TC/DOR. La sensibilité des virus aux molécules utilisées pour la PrEP (TDF/FTC) était de 99.7% (*mise à jour de Visseaux JAC 2020*). La diversité augmente au cours du temps avec une proportion de virus non-B de 55.2%.

Sensibilité aux anticorps neutralisants des virus transmis en France :

Le groupe de F Barin, grâce au matériel biologique des cohortes PRIMO et SEROCO (*Bouvin-Pley 2013 et 2014; Stefic 2019*) et d'autres groupes (*Rademeyer 2016*) ont montré sans ambiguïté une augmentation de la résistance du VIH-1 aux anticorps neutralisants au cours de 20 ans d'épidémie, pour plusieurs sous-types et dans plusieurs pays. Probable signature d'une adaptation de l'espèce virale à son hôte, cette évolution est en lien avec la diversification du virus sous la pression de sélection par les anticorps neutralisants produits chez les

individus infectés en réponse à l'infection. Cette évolution au niveau de l'enveloppe virale semble également être associée à une meilleure capacité à infecter les cellules cibles (*Bouvin-Pley, 2019*).

RESULTATS IMMUNOLOGIQUES :

L'équipe « Immunologie » du site Bicêtre prend en charge des analyses de « premier niveau » pour la cohorte PRIMO, pour produire des données consensus requises pour la caractérisation *a minima* du statut immunologique des patients de la cohorte (profil d'activation et de différenciation des lymphocytes CD4 et CD8) utile pour la majorité des publications. L'équipe s'investit principalement sur les conséquences de l'infection sur les propriétés des cellules immunitaires, en ciblant des approches non spécifiques, en complémentarité des études de l'équipe de Pasteur qui aborde plus spécifiquement les propriétés des réponses immunitaires spécifiques du VIH.

Mécanismes d'installation et de maintenance des perturbations immunologiques, qu'elles concernent ou non les réponses spécifiques du VIH.

Nous avons évalué le vieillissement du compartiment lymphocytaire T chez des sujets de 50 ans, infectés depuis plus de 5 ans et traités efficacement depuis plus de 2 ans avec les proportions de LTs exprimant le marqueur CD57, marqueur de différenciation terminale et de sénescence au sein des LT totaux. Nous avons observé une plus forte proportion de LT CD8 CD57+ chez les patients infectés par le VIH traités par rapport aux sujets témoins. Celle-ci est liée à une proportion plus importante de cellules effectrices et terminales effectrices parmi les LT totaux, mais aussi à **une proportion supérieure de cellules CD57+ au sein de ces fractions, suggérant un profil de sénescence plus marqué chez les PLWH traités efficacement** (*Henriquez, AIDS 2019*).

Nous avons abordé l'impact global de l'infection sur les propriétés de migration des LT CD8 en étudiant l'expression de récepteurs aux chimiokines. Nous avons ainsi observé une capacité de migration perturbée pour l'ensemble du compartiment LT CD8, chez les PLWH traités : les LT CD8 mémoire présentaient une proportion plus importante de cellules CXCR3+ au sein des fractions mémoires centrales (T_{cm}), et une proportion plus importante de cellules CXCR5+ ou CX3CR1+ au sein des fractions mémoires effectrices (T_{em}). Ces différents profils d'expression étaient associés à des profils d'épuisement plus marqués au sein de ces fractions à fort potentiel de migration. **La perturbation des capacités de migration des LT chez les PLWH traités pourrait contribuer à la perte d'efficacité des réponses LT en diluant leur potentiel d'action par une migration trop diffuse, mais également en favorisant l'épuisement des LT** (*Olivo, Eur J I 2021*).

Nous avons initié des études sur les populations myéloïdes et démontré une augmentation de l'expression du récepteur immunomodulateur LILRB2 et de ses ligands du CMH de classe I à la surface des cellules dendritiques classiques (cDC) durant la primo-infection (*Alaoui, Cell Mol Life Sci, 2018*). **La modulation de l'expression de diverses molécules inhibitrices à la surface des cellules myéloïdes pourrait participer à l'installation des défauts des réponses immunitaires** (*Coindre, Front I, 2019*).

Nous avons abordé la notion d'inflammation chronique résiduelle en proposant une caractérisation de l'inflammation intégrant des groupes contrôles spécifiquement adaptés aux caractéristiques des PLWH (projet BASHIC, *Novelli EBioMedicine 2020*).

Cellules T CD8 et contrôle de l'infection

Les cellules T CD8 jouent un rôle important dans le contrôle spontané du VIH. Les HIV controllers HIC possèdent des cellules T CD8 avec une forte capacité antivirale, ce qui permet d'éliminer rapidement et efficacement les cellules T CD4 infectées ; les caractéristiques du programme moléculaire de ces cellules T CD8 restent mal comprises. Nous avons comparé, au niveau de la cellule unique, des cellules T CD8 mémoire spécifiques du VIH issues HIC de la cohorte CODEX et de personnes traitées de la cohorte PRIMO. Malgré leur similitude au niveau phénotypique, nous avons mis en évidence des différences importantes dans les programmes métaboliques de cellules de HIC et non contrôleurs, qui impactent leur efficacité (*Angin, Nat Metabol 2019*). Plus récemment, nous avons utilisé des cellules de participants de la cohorte PRIMO pour montrer qu'il est possible de reprogrammer *ex vivo* ces cellules pour qu'elles acquièrent les caractéristiques des cellules de HIC (*Perdomo-Celis, soumis*).

ASPECTS THERAPEUTIQUES

Impact d'un traitement précoce prolongé sur l'état d'inflammation/activation

Les études ACTIPRIM et BASHIC nichées dans la cohorte (*financements AO ANRS 2014 et 2017*) ont mis en évidence les conséquences d'un diagnostic retardé en phase chronique, en comparant le statut immunovirologique et les paramètres d'inflammation après 7 ans en médiane d'un traitement initié soit en primo-infection, soit à distance. Nous avons retrouvé un niveau d'ADN-VIH sanguin significativement plus bas chez les patients traités dès la primo-infection, bénéfique qui persistait sous traitement prolongé. En revanche, CD4, CD4/CD8, ARN-VIH ultrasensible, et les marqueurs d'activation/inflammation étaient similaires à long terme chez les patients traités immédiatement ou en différé. Pour autant, certains marqueurs d'activation/inflammation ne se normalisaient pas par rapport à des sujets non infectés. Grâce à la comparaison avec des volontaires à faible risque d'essais vaccinaux (ANRS CohVac) ou des sujets à haut risque de VIH (essai de PrePANRS Ipergay), pour lesquels les données permettaient la prise en compte de facteurs non liés au VIH tels que BMI, tabac et alcool, nous avons observé une **persistance de signes d'activation des cellules myéloïdes** (CD14 soluble, CD163 soluble) **ainsi qu'une persistance de l'atteinte mucosale** (concentration augmentée d'I-FABP) **chez les patients de PRIMO, même traités précocement** (*Novelli, EBioMedicine 2020*).

Optimisation des schémas thérapeutiques au moment de la primo-infection

Nous avons mesuré l'impact des inhibiteurs d'intégrase dans l'essai ouvert, randomisé contrôlé ANRS OPTIPRIM-2, comparant deux combinaisons comportant soit darunavir/ritonavir soit dolutégravir associé à TDF/FTC sur le niveau d'ADN VIH cellulaire total à 12 mois de traitement. Malgré une réponse virologique beaucoup plus précoce dans le bras dolutégravir, une baisse importante mais similaire du réservoir était observée dans les 2 bras. (*Cheret, IAS 2021, soumis*).

Dans une approche complémentaire observationnelle, sur un plus grand nombre de sujets, nous avons comparé la réponse thérapeutique en primo-infection (INSTI vs. PI/r) chez des patients de la cohorte PRIMO (n=404) ou enregistrés dans le dossier informatisé DATAIDS (n=308). Des résultats similaires sur une réponse virologique plus précoce dans le groupe INSTI étaient observés (*Veil, AIDS 2020*).

Immunogénétique et contrôle après arrêt du traitement

Une des caractéristiques les plus surprenantes chez les post-treatment controllers (PTC) de l'étude ANRS VISCONTI est l'enrichissement en allèle HLA-B*35. Ceci peut sembler contre-intuitif car l'HLA-B*35 a été associé à une progression rapide en l'absence de traitement. Pour comprendre l'impact des allèles HLA-B*35 sur le contrôle après arrêt de traitement, nous avons étudié 27 PTC de VISCONTI et 1615 patients de la cohorte ANRS PRIMO ayant bénéficié d'un typage HLA. Nous avons identifié une signature génétique **B35(53)Bw4TTC2** liée fortement et de façon durable (>12 mois) au contrôle après arrêt de traitement (*Essat, Saez-Cirion, soumis*). Cette signature est associée à la présence de plusieurs ligands reconnus par les récepteurs KIR des cellules NK et suggère un rôle important de ces cellules dans le contrôle de l'infection après interruption du traitement. L'essai clinique Rhiviera01 décrit ci-dessous vise à confirmer cette observation.

Conception de 2 essais cliniques de rémission

Essai ANRS 175 Rhiviera01 : protocole "proof of concept" issu des études immunogénétiques menées dans PRIMO et dans Visconti pour quantifier l'impact du génotype **B35(53)Bw4TTC2** sur la probabilité de contrôle virologique après arrêt de traitement programmé (*Essat, soumis*). Parmi les 1634 patients de la cohorte génotypés pour HLA, 178 avaient le génotype d'intérêt, dont 69 les critères (notamment : traitement précoce prolongé, CD4 élevés et CV indétectable) pour proposer une interruption de traitement. Si au moins 20 de ces patients acceptent l'essai d'interruption, la puissance statistique sera $\geq 75\%$ pour mettre en évidence un taux de PTC à 6 mois post-arrêt d'au moins 30% (pour un taux attendu de succès sous H1 de 55%, α unilatéral =0.05).

Pour rappel, ce taux est de seulement 5% dans la littérature. Cet essai a été déposé au CPP et à l'ANSM et débutera lorsque la situation sanitaire liée au Covid le permettra.

Essai ANRS 176 Rhiviera02 : L'objectif de l'essai ANRS 176 RHIVIERA-02 est de déterminer si l'administration d'une combinaison de bNAb (broadly Neutralizing Antibodies) de longue durée d'action (3BNC117-LS & 10-1074-LS), après l'initiation d'un traitement antirétroviral en primo-infection, entraîne une prolongation du contrôle de l'infection par le VIH-1, après interruption des ARV à 52 semaines. Il s'agit d'un essai multicentrique randomisé en double aveugle : 60 sujets sont prévus, 40 sujets dans le groupe expérimental et 20 dans le groupe standard. Le protocole va être déposé au CPP et à l'ANSM. Collaboration avec le Rockefeller Institute à New-York

Comparaison hommes-femmes

Nous avons comparé hommes et femmes sur le niveau des marqueurs en primo-infection et la réponse au traitement : les femmes contrôlent la réplication virale plus rapidement après l'initiation du traitement en primo-infection. En revanche nous n'avons pas mis en évidence de différence selon le sexe de niveau d'ADN VIH après un traitement d'en médiane 7 ans (*Novelli, JIAS 2020*).

COMPORTEMENTS SEXUELS ET IST

Dans un contexte de non-utilisation croissante du préservatif dans la cohorte, particulièrement depuis 2010 (*Mise à jour de Champenois, AIDS 2018 ci-dessous*) attribuable au moins en partie à un « effet Tasp » et depuis 2014 à l'utilisation de PrEP par les partenaires, nous avons étudié l'incidence des IST au cours du temps. Celle-ci augmente nettement à partir de 2015, en partie, mais en partie seulement, à la suite des recommandations du groupe d'experts de réaliser un dépistage systématique à chaque suivi pour les sujets à risque. En 2018, l'incidence des IST (gonocoque, chlamydiae et syphilis) était de 37.6 pour 100 personnes-années dans la cohorte, avec un suivi tous les 6 mois, alors que dans l'essai contemporain Optiprim2 où le suivi était plus rapproché, l'incidence était de 51.1 pour 100 p-a. Ces résultats suggèrent fortement un sous-diagnostic des IST en pratique clinique, et nécessitent de resensibiliser les cliniciens à la nécessité d'un dépistage régulier.

B – Réutilisation secondaire des données et des échantillons

Cette section concerne les participants ayant été inclus dans la recherche et ayant accepté la réutilisation de leurs données et/ou de leurs échantillons. Via son site internet et le présent document, le promoteur de la recherche vous informe des projets liés à la réutilisation secondaire de vos données et/ou de vos échantillons.

Comme prévu par le protocole et la note d'information et de consentement et dans le cadre de cette étude, des prélèvements de sang sont effectués, congelés et conservés de façon anonymisée. Ils permettront d'effectuer les analyses prévues par l'étude, notamment pour réaliser des recherches génétiques centrées sur l'infection à VIH et ses complications.

Les données socio démographiques et clinico- biologiques enregistrées à l'occasion de cette cohorte sont collectées, traitées et informatisées. Le droit d'accès prévu par la Loi modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du médecin qui suit le(a) patient(e) et que le(a) patient(e) pourra exercer son droit de rectification et d'opposition.

Seuls les médecins ou scientifiques impliqués dans le déroulement de la cohorte, ainsi que le représentant des Autorités de Santé, en France et à l'étranger, en particulier en Europe et aux Etats-Unis, peuvent avoir accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

A l'issue de la cohorte, le(a) patient(e) pourra être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin qui le suit.

LES ECHANTILLONS SANGUINS RECUEILLIS AU COURS DE L'INCLUSION ET DU SUIVI AINSI QUE CEUX RECUEILLIS DANS LE CADRE DES SOUS ETUDES NICHEES DANS LA COHORTE POURRONT ETRE UTILISES A L'ISSUE DE LA COHORTE POUR DES ETUDES ET RECHERCHES ULTERIEURES SAUF SI UNE OPPOSITION DU (DE LA) PATIENT(E) EST NOTIFIEE.

B1. Pour les projets non initiés ou en cours listés ci-dessous uniquement, vous avez la possibilité de vous opposer à l'utilisation secondaire de vos échantillons et/ou données. Pour cela, vous devez écrire un e-mail à l'adresse suivante dpo@inserm.fr en renseignant le nom de l'essai et le titre du projet pour lequel vous refusez la réutilisation de vos données et/ou échantillons dans la limite d'une semaine avant la date prévisionnelle de réalisation du projet.

Projets non initiés

| | |
|------------------|--|
| Titre du projet | <i>Identification and characterization of unconventional NKG2A+CD8+ T cells during HIV infection and the analysis of their capacity to kill stressed cells</i> |
| Résumé du projet | <p>Chez les PVVIH1 traitées en infection chronique, malgré de nombreuses années de cART efficace, une inflammation chronique résiduelle persiste souvent. Cela pourrait être en partie le résultat de l'altération de la barrière intestinale et de la translocation microbienne. La reconstitution des cellules T CD4+ intestinales, des cellules ILC et de la polyfonctionnalité des Th17 reste généralement incomplète si le traitement antirétroviral n'est initié qu'en cas d'infection chronique. Il pourrait être utile de comprendre les mécanismes qui protègent contre ou réparent ces dommages immunitaires tissulaires précoces et permettent de restaurer complètement les réponses immunitaires intestinales. La préservation de l'intégrité de la barrière intestinale est une caractéristique des contrôleurs du VIH et des personnes vivant avec le VIH-2. Dans l'infection par le VIH-2, la préservation de la barrière intestinale est observée même en présence d'une réplication virale incontrôlée. Cela rappelle les hôtes naturels du SIV, comme les singes verts africains (AGM), où la barrière muqueuse est maintenue intacte malgré une réplication virale élevée. Nous avons récemment identifié l'expansion de cellules T CD8+ non conventionnelles, exprimant NKG2A, chez les AGM infectés par le SIV, alors qu'elles ne se développaient pas chez les macaques infectés par le SIVmac. Ces cellules ont montré une activité cytolytique envers les cellules présentant des protéines de stress via MHC-E dans les AGM et les macaques non infectés. Cette activité cytolytique a diminué lors de l'infection par SIVmac alors qu'elle a été maintenue lors de l'infection par SIVagm. Comparé aux rôles bien caractérisés des cellules T CD8+ classiques, les contributions des cellules T CD8+ NKG2A+ non conventionnelles restent mal comprises chez les PVVIH. Notre objectif est d'étudier si les cellules T NKG2A+CD8+ sont en expansion chez les contrôleurs du VIH-1 et pendant l'infection par le VIH-2 et d'analyser leur capacité à tuer les cellules stressées. Nous proposons d'analyser la proportion et le phénotype des cellules T NKG2A+CD8+ dans le sang des contrôleurs du VIH-1 et des PVVIH2 en l'absence de traitement antirétroviral et de les corrélérer avec des marqueurs systémiques de l'intégrité intestinale et de l'activation immunitaire. Des analyses fonctionnelles in</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>vitro seront réalisées pour analyser leur activité cytolytique envers les cellules cibles exprimant une protéine de stress via le CMH-E. Les groupes de contrôle des contrôleurs du VIH et des PLWH2 dans cette étude seraient constitués de PLWH1 sous traitement (PBMC et plasma de la cohorte PRIMO), de PLWH1 non traités (infection chronique, avant l'initiation du TAR) et de donneurs sains.</p> <p>Lien vers la page du projet sur le site de l'institut Pasteur : https://research.pasteur.fr/fr/project/etude-des-cellules-nkg2a-et-nkg2ccd8t-au-cours-des-infections-peu-ou-pas-progressives-par-le-virus-vih-1-ou-le-virus-hiv-2-nice/</p> |
| Date prévisionnelle de réalisation du projet | 2025 |
| Destinataires des données en France | Michaela Muller-Trutwin |
| Destinataire des données à l'étranger | Non |
| Identité et responsable du traitement | Institut Pasteur |
| Transfert de données et/ou échantillons | PBMCs congelés (15-20 millions de cellules) collectés de préférence sur Citrate ou Héparine et Plasma congelé (1 flacon de 500 uL) collecté de préférence sur EDTA chez 20 HIV Controllers |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | 15 ans |
| Catégorie de données | Virologiques Pseudonymisées |

Projets en cours

Collaborations internationales :

Collaboration CASCADE : (PI : Khoulood PORTER, UCL Londres) : Les données de la cohorte ANRS CO6 PRIMO contribuent depuis 2008 à cette large collaboration européenne.

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique de patients de plus de 16 ans dont la séro conversion a eu lieu dans les 12 derniers mois, et qui sont suivis en Europe et au Canada. C'est une enquête sur les expériences médicales et expériences vécues des personnes ayant récemment contracté le VIH dont le but est de comprendre les circonstances de contamination ainsi que les expériences et les besoins derrière l'utilisation ou la non-utilisation des méthodes de prévention, y compris la PrEP Une nouvelle collaboration est en cours actuellement.

HIV Causal Group (M. Herman, Boston USA) (2007 – ...) il s'agit d'une collaboration internationale utilisant les données de cohortes observationnelles dont le but est de répondre aux questions suivantes : quand commencer un traitement ? quelle est la meilleure ligne thérapeutique pour commencer ? Quand changer de traitement ?

| | |
|---|--|
| Titre du projet | Induction of memory-like TCF-1+ CD8+ T cells and its effect on the proliferative and anti-HIV potential |
| Résumé du projet | Ce projet a pour objectif de montrer comment on peut changer ex vivo le profil des cellules T CD8 de personnes VIH non contrôleuses pour qu'elles ressemblent aux cellules des HIV controllers, en modifiant leur programme métabolique (en particulier à travers l'inhibition de la GSK3b). Nous aurions besoin de cellules de participants dont on connaît leur typage HLA pour réaliser des analyses sur des cellules spécifiques marqués par des multimers, ayant initié un traitement antirétroviral au moment ou à distance de la primo infection. |
| Dates de début de réalisation du projet | Fin 2021 |

| | |
|--|---|
| Destinataires des données en France | Asier SAEZ-CIRION, Institut Pasteur |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | Les échantillons cédés vont être utilisés en totalité |
| Catégorie de données | PBMC |
| Titre du projet | Etude de l'impact d'un nouveau facteur de restriction sur l'activité des réservoirs HIV |
| Résumé du projet | <p>Nous avons montré récemment dans la cohorte des variations importantes de charge ARN HIV plasmatique à niveau d'ADN HIV intégré équivalent selon les patients (Trémeaux et Al).</p> <p>Au vu de ces résultats, nous pensons qu'une étude de l'impact du facteur de restriction, qui agit au niveau post-intégratif et inhibe l'expression virale par un mécanisme épigénétique, chez les patients dont nous caractérisons précisément l'activité du réservoir HIV serait intéressante.</p> |
| Dates de début de réalisation du projet | Mars 2018 |
| Destinataires des données en France | Dr Véronique Avettand-Fénoel, Laboratoire de Virologie, Hôpital Necker Enfants Malades-Institut Cochin |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | La durée de l'étude et publication des résultats |
| Catégorie de données | Prélèvements sanguins et données biologiques |

| | |
|--|--|
| Titre du projet | Comparaison de l'impact d'un traitement précoce vs un traitement différé sur l'évolution des différentes formes d'ADN-VIH |
| Résumé du projet | Comparer les formes d'ADN-VIH chez les patients traités très précocement et ceux traités en différé, et leur évolution. |
| Dates de début de réalisation du projet | Mai 2021 |
| Destinataires des données en France | Dr Véronique Avettand-Fénoel, Laboratoire de Virologie, Hôpital Necker Enfants Malades-Institut Cochin |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | Jusqu'à la fin de l'étude et la publication des résultats |
| Catégorie de données | Prélèvements sanguins et données biologiques |

| | |
|--|---|
| Titre du projet | Sensibilité aux anticorps largement neutralisants des virus récemment transmis en France : poursuite de la surveillance. |
| Résumé du projet | Poursuivre la surveillance virologique de la sensibilité du VIH-1 aux bNAbs en étudiant les souches récemment transmises en France pour répondre à deux questions principales : 1) l'augmentation de résistance observée en France pour les virus de sous-type B et CRF02_AG de la fin des années 80 aux années 2000 se poursuit-elle sur les souches transmises en 2017-2018 ? Quelle est l'efficacité des bNAbs en développement clinique sur les souches circulant actuellement, en particulier pour les autres sous-types et formes recombinantes (virus non-B, non-CRF02_AG) ? |
| Dates de début de réalisation du projet | 2019 |
| Destinataires des données en France | Karl Stefic & Francis Barin (Inserm U1259 & CNR VIH, laboratoire associé, Tours), Marie-Laure Chaix (Hôpital St Louis & CNR VIH, Paris), |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | Jusqu'à la fin de l'étude et la publication des résultats |
| Catégorie de données | Données sociodémographiques, biologiques et échantillons |

B2. Pour les projets terminés, il n'est pas possible de s'y opposer.

Projets terminés

| | |
|------------------|---|
| Titre du projet | Fréquence et impact fonctionnel du polymorphisme génétique c.32A>T de TLR7 chez les femmes infectées par le VIH-1 |
| Résumé du projet | Confirmer des résultats antérieurs en faveur d'une fréquence du polymorphisme c.32A>T de TLR-7 plus élevée chez les femmes infectées par le VIH-1 par rapport à des femmes témoins séro-négatives (Oh et al., AIDS 2009), suggérant que ce polymorphisme serait associé à un risque plus important d'acquisition de l'infection chez les femmes qui en sont porteuses. Il s'agit d'une étude soutenue par l'ANRS : ANRS EP53 X_LIBRIS (coordonnateur : Pr P Delobel). Nos résultats montrent une tendance à une augmentation de la fréquence de l'allèle c.32T chez les femmes HIV+ (35% n= 90), versus 25% chez des femmes contrôles (n= 217). |

| | |
|--|---|
| | A cause du nombre limité de patientes HIV, cela n'est pas significatif (Chi2 p = 0.062). L'objectif est de pouvoir tester un nombre plus important de femmes HIV+ pour l'expression du SNP rs179008. |
| Dates de début de réalisation du projet | 2016 |
| Destinataires des données en France | Pr Jean Charles Guéry – Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP), Université de Toulouse, INSERM UMR 1043, CNRS-Toulouse |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | Pr Laurence Meyer |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | Jusqu'à la fin des manips et la publication des résultats |
| Catégorie de données | Prélèvements et données biologiques |
| Résultats globaux du projet | JCI Insight - TLR7 dosage polymorphism shapes interferogenesis and HIV-1 acute viremia in women (juin 2020) |

| | |
|--|--|
| Titre du projet | ACTIPRIM |
| Résumé du projet | Le bénéfice d'un traitement précoce dès la primo-infection demeurerait incertain par rapport à un traitement pris à distance de la contamination. Nous avons ainsi conçu l'étude ACTIPRIM, sous étude de la cohorte, avec pour objectif d'évaluer l'impact à long terme d'un traitement ARV mis en place précocement versus retardé. Nos résultats montrent qu'il est possible, grâce au traitement immédiat en primo-infection, de réduire la taille du réservoir viral (ADN VIH) de façon plus importante que si le traitement est commencé en phase chronique d'infection. |
| Dates de début de réalisation du projet | 2014 |
| Destinataires des données en France | Dr Christine Bourgeois, Dr Camille Lécuroux IMVA 1184 Université Paris Saclay |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | Pr Laurence Meyer, Pr Cécile Goujard, Sophie Novelli |
| Transfert de données et/ou échantillons | |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | Durée de l'étude, jusqu'à publication des résultats |
| Catégorie de données | Données biologiques, socio-démographiques et échantillons biologiques |
| Résultats globaux du projet | <i>Long-term therapeutic impact of the timing of ART in patients diagnosed with primary HIV-1 infection. Clin Inf Dis</i> 2018; 66(10):1519-1527. |

| | |
|-----------------|---|
| Titre du projet | Etude BASIHC : Caractérisation des niveaux d'inflammation dans des cohortes de personnes séronégatives pour le VIH : une donnée négligée pour comprendre l'inflammation chronique des patients vivant avec le VIH. |
|-----------------|---|

| | |
|--|--|
| Résumé du projet | <p>L'objectif de ce projet est de définir le niveau basal d'inflammation chez des sujets non infectés par le VIH pour mieux caractériser l'inflammation résiduelle chez le patient infecté contrôlant le virus. L'étude des paramètres d'inflammation chez le sujet non infecté tiendra compte de l'âge et du sexe mais aussi de cofacteurs importants susceptibles de moduler le niveau d'inflammation résiduel : co-infections, tabagisme, IMC (Indice de Masse Corporelle). Ce projet repose sur l'étude de 9 marqueurs d'inflammation et vise à comparer les données d'inflammation déjà obtenues au sein de la cohorte ANRS PRIMO (n=150) chez des sujets traités contrôlés à:</p> <p>1/ des données issues de la cohorte ANRS COHVAC, cohorte de volontaires d'essais vaccinaux, non infectés et à faible risque d'infection VIH (n=100)</p> <p>2/ des données issues de l'essai ANRS IPERGAY, essai de prophylaxie préexposition VIH, qui inclut une grande proportion de sujets avec une plus grande fréquence de facteurs de risque de comorbidités et d'infections Sexuellement Transmissibles (IST) (n=100)</p> |
| Dates de début de réalisation du projet | |
| Destinataires des données en France | Dr Christine Bourgeois, Dr Camille Lécuroux IMVA 1184 Université Paris Saclay |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | Pr Laurence Meyer, Pr Cécile Goujard, Sophie Novelli |
| Transfert de données et/ou échantillons | |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | Durée de l'étude, jusqu'à publication des résultats |
| Catégorie de données | Données biologiques, socio-démographiques et échantillons biologiques |
| Résultats globaux du projet | <p><i>Persistence of monocyte activation under treatment in people followed since acute HIV-1 infection relative to participants at high or low risk of HIV infection (eBioMedicine Nov 2020)</i></p> <p>https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103129</p> |

| | |
|---|--|
| Titre du projet | Etude des différentes formes d'ADN-VIH à l'inclusion |
| Résumé du projet | Etudier l'évolution des marqueurs du réservoir VIH (ADN VIH total et intégré) chez des patients des cohortes PRIMO et SEROCO. Le but est de montrer notamment la valeur prédictive d'évolution vers le SIDA de l'ADN VIH intégré, ainsi que l'augmentation des deux marqueurs au cours du temps en histoire naturelle. |
| Dates de début de réalisation du projet | 2017 |
| Destinataires des données en France | Dr Véronique Avéttand-Fénoël, Dr Pauline Trémeaux. Laboratoire de virologie-Hôpital Necker -Enfants Malades. |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | |

| | |
|--|---|
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | La durée de l'étude et publication des résultats |
| Catégorie de données | Données socio démographiques, pratiques sexuelles, données biologiques à l'inclusion. |
| Résultats globaux du projet | <i>Increasing contribution of integrated forms to total HIV DNA in blood during HIV disease progression from primary infection</i> https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.016 |

| | |
|--|---|
| Titre du projet | Ultrasensitive detection of p24 in plasma samples from people with acute and chronic HIV-1 infection. |
| Résumé du projet | Valider la méthode d'analyse de p24 par Simoa et pouvoir comparer l'efficacité de la quantification entre les patients infectés primo et chronique. |
| Dates de début de réalisation du projet | Février 2020 |
| Destinataires des données en France | Dr Asier Saëz-Cirion, Caroline Passaes Bittencourt |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | La durée de l'étude et publication des résultats |
| Catégorie de données | Données biologiques |
| Résultats globaux du projet | <i>Ultrasensitive detection of p24 in plasma samples from people with primary and chronic HIV-1 infection</i> Journal of Virology doi: 10.1128/jvi.00016-21 |

| | |
|---|--|
| Titre du projet | Comparaison des immunoblot Geenius/Inno-lia, Westernblot et TIR (test d'infection récente) |
| Résumé du projet | L'immunoblot Geenius de la pré-inclusion négatif ou incomplet avec la bande p31 négative, l'Ac anti p31 reste négatif en Geenius jusqu'à 10 à 15 jours après la Primo-infection : valeur du Geenius dans la détection des primo infections, d'où la proposition de refaire le test d'infection récente (TIR) au CNR de Tours qui permet de détecter les infections de moins de 6 mois. |
| Dates de début de réalisation du projet | 2020 |
| Destinataires des données en France | Pr Francis Barin, Dr Karl Stefic : Laboratoire de virologie-CHU Tours Dr Véronique Avettand-Fénoël, Dr Alice Andree Mariaggi : Laboratoire de virologie-Hôpital Necker Enfants Malades |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |

| | |
|--|---|
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | La durée de l'étude et publication des résultats |
| Catégorie de données | Prélèvements et données |
| Résultats globaux du projet | <i>Immunoblots can be not performing to confirm the recency of HIV-1 infection. J Virological Methods doi: 10.1016/j.jviromet.2021.114074. Epub 2021</i> |

| | |
|--|---|
| Titre du projet | Différences hommes-femmes en primo-infection et leur évolution à long terme |
| Résumé du projet | Nous avons comparé hommes et femmes sur le niveau des marqueurs en primo-infection et la réponse au traitement : les femmes contrôlent la réplication virale plus rapidement après l'initiation du traitement en primo-infection. En revanche nous n'avons pas mis en évidence de différence selon le sexe de niveau d'ADN VIH après un traitement d'en médiane 7 ans |
| Dates de début de réalisation du projet | 2019 |
| Destinataires des données en France | |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | Pr Laurence Meyer, Pr Cécile Goujard, Sophie Novelli |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | Durée de l'étude et publication des résultats |
| Catégorie de données | Utilisation des données socio démographiques et biologiques |
| Résultats globaux du projet | <i>Enhanced immunovirological response in women compared to men after antiretroviral therapy initiation during acute and early HIV-1 infection : results from a longitudinal study in the French ANRS Primo cohort. JIAS 2020 Apr;23(4): e25485. doi: 10.1002/jia2.25485</i> |

| | |
|--|--|
| Titre du projet | Etude des clusters de transmission du VIH-1 chez les donneurs de sang |
| Résumé du projet | Il s'agit d'une étude rétrospective des clusters de transmission des souches de VIH-1 retrouvées chez les donneurs de sang français de 2000 à 2016 dont les objectifs sont : - l'analyse phylogénétique de ces souches avec les virus retrouvés en population générale française - l'analyse des clusters éventuellement retrouvés et la confrontation des regroupements avec les données déclaratives post-don. |
| Dates de début de réalisation du projet | Juin 2018 |
| Destinataires des données en France | Pierre Cappy, Syria Laperche (INTS), Marie-Laure Chaix (Virologie, Saint Louis) |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | La durée de l'étude et publication des résultats |

| | |
|-----------------------------|---|
| Catégorie de données | Données socio démographiques, groupe de risque, sous-type viral |
| Résultats globaux du projet | <i>Hiv transmission network analysis allows Identifying unreported risk factors in Hiv-positive blood donors in France</i> Transfusion 2021 avr ;61(4):1191-1201. doi : 10.1111/trf.16290. |

| | |
|--|--|
| Titre du projet | Sensibilité du VIH-1 à la neutralisation, évolution au cours de l'épidémie et impact de la diversité génétique |
| Résumé du projet | L'étude a montré des résultats (sous-types B et CR02_AG [etC]) en faveur de la dérive du VIH-1 vers une augmentation de la résistance à la neutralisation (propriété de l'espèce virale). |
| Dates de début de réalisation du projet | 2016 |
| Destinataires des données en France | Karl Stefic, Pr Francis Barin (Laboratoire de Virologie-CHU Tours) |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | Durée de l'étude et publication des résultats |
| Catégorie de données | Données socio-démographiques, données biologiques |
| Résultats globaux du projet | Sensitivity to Broadly Neutralizing Antibodies of Recently Transmitted HIV-1 Clade CRF02_AG Viruses with a Focus on Evolution over Time. Journal of Virology January 2019 Volume 93 Issue 2 e01492-18 |

| | |
|--|---|
| Titre du projet | Etude des propriétés de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH-1 de variants transmis au sein d'un même cluster de transmission. |
| Résumé du projet | La diversité des glycoprotéines d'enveloppe du VIH-1 (Env) est en grande partie une conséquence de la pression exercée par la réponse immunitaire adaptative à l'infection par le VIH-1. Le but de l'étude est de déterminer si le "bottle-neck" de transmission est un événement stochastique ou s'il sélectionne des variants viraux ayant des propriétés biologiques particulières. |
| Dates de début de réalisation du projet | 2016 |
| Destinataires des données en France | Maxime Beretta, Martine Braibant, Pr Francis Barin (Laboratoire de Virologie-CHU Tours) |
| Destinataire des données à l'étranger | |
| Identité et responsable du traitement | |
| Transfert de données et/ou échantillons | Oui |
| Durée de conservation des données et/ou échantillons | Durée de l'étude et publication des résultats |
| Catégorie de données | Données biologiques, prélèvements |

Résultats globaux du projet

Phenotypic properties of envelope glycoproteins of transmitted HIV-1 variants from patients belonging to transmission chains.

[AIDS : September 10, 2018 - Volume 32 - Issue 14 - p 1917-1926](#)

2- Informations destinées aux chercheurs

A – Méthodologies

Méthodologie : Cohorte ouverte, nationale, prospective, multicentrique

Principaux critères d'inclusion :

- 1) Primo-infection VIH-1 symptomatique ou asymptomatique.
- 2) Date de contamination connue par l'un des critères suivants : Western Blot incomplet ; ou antigénémie p24 positive/ARN VIH plasmatique détectable accompagnée d'un ELISA négatif ou faiblement positif ou d'un Western Blot négatif ou pauvre datant de moins de 6 semaines ; ou ELISA négatif dans les 3 mois précédents.
- 3) Inclusion dans les 3 mois maximum suivant la date estimée de la contamination.
- 4) Naïf d'antirétroviraux à l'exception de prise transitoire dans le cadre de PTME, PrEP ou PEP

Principaux critères de non inclusion :

Inaptitude à donner un consentement éclairé.
Suivi difficilement programmable.
Contre-indication aux prélèvements sanguins répétés.
Situation de curatelle, tutelle ou de sauvegarde de Justice.
Pathologie menaçant le pronostic vital (l'inclusion peut être différée).

Modalités du suivi : Les patients sont vus à l'inclusion (J0) et suivis à 1 mois (M1), 3 mois (M3), 6 mois (M6), 12 mois (M12) puis tous les ans.

B – Description des données et des échantillons collectés

Biothèques :

Plasma, Sérum, Culot secs et DMSO à J0

Plasma, Sérum, Sang total aux visites M1, M6, M12 et tous les ans.

Pour les patients inclus dans le **module « IMMUNO »**, en plus du prélèvement destiné à la biothèque, les patients ont un prélèvement de 80mL à J0 et 50mL à M12, M24, M60, M120 et tous les 5 ans.

Données : mode de vie, données cliniques, bilan biologique (numération, biochimie, métabolique), taux de lymphocytes CD4 et CD8, charge virale, bilan IST (annuel) et examen d'urines.

Les patients reçoivent également un auto-questionnaire à J0, M6, M12 et tous les ans pour questionner les habitudes de vie, partenaires sexuels et usage de préservatif.

C – Modalités d'accès à la collection

1- soumission du projet : **via une demande de données et/ou d'échantillons argumentée et envoyée par mail aux PI de la cohorte (Cécile Goujard et Laurence Meyer)**

2- évaluation du projet : **Il se fera par le comité scientifique de la cohorte en réunion du conseil scientifique ou par consultation des membres de ce conseils votants via le mail en cas d'urgence**

3- Mise à disposition de la collection : **décision finale par le conseil scientifique de la cohorte ou par la direction ANRS MIE lorsque la cohorte sera terminée et fermée.**

Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : cecile.goujard@aphp.fr, laurence.meyer@inserm.fr, asma.essat@inserm.fr

COHORTE ANRS CO6 PRIMO

Madame, Monsieur,

Nous souhaitons par ce courrier vous communiquer les résultats récents de la Cohorte ANRS CO6 PRIMO à laquelle vous participez.

Pour votre information, l'ensemble des projets réalisés, en cours, à venir, qui utilisent vos données pseudonymisées (codées) 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.

Quelques chiffres-clés

De 1996 à décembre 2021, **2502 participants ont été inclus dans la Cohorte**, dans 97 centres en France métropolitaine, aux Antilles et à la Réunion, et les inclusions sont toujours en cours. Les points forts de cette cohorte sont d'une part de recruter des personnes très tôt après la contamination, et d'autre part de les suivre très longtemps. En effet, la moitié des participants sont suivis depuis plus de 5 ans et plus du quart depuis plus de 10 ans, permettant la réalisation d'études à long terme. La Cohorte est constituée de 88% d'hommes et de 12% de femmes, 5 participants sont des personnes trans. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 35 ans (l'âge varie entre 15 et 79 ans). Lorsque les participants ont débuté un traitement antirétroviral (ARV) dès le diagnostic de la primo-infection, de très bons résultats viro-immunologiques sont observés. En effet, la majorité de ces participants a un taux de lymphocytes T CD4 se rapprochant de la normale des personnes non infectées (supérieur à 500/mm³), une charge virale indétectable et un rapport CD4/CD8 supérieur à 1, indiquant une très bonne restauration immunitaire.

Les prélèvements pour la bibliothèque sont stockés au CRB (centre de ressources biologiques) de Bordeaux ou dans des laboratoires de virologie partenaires, notamment les laboratoires de virologie de Dijon, Marseille, Colmar, Nice, Caen, Rennes, Tours, Nantes, Besançon, Angers, Montpellier, Lyon, Lille, Nancy, Necker, Villejuif, Saint Antoine, Le Chesnay, Toulon, La Roche sur Yon, Fort de France, Guadeloupe, La Réunion, en attendant leur transfert au CRB pour conservation.

Quelques résultats récents de la Cohorte

Réservoir viral :

Le principal obstacle à l'éradication du VIH, et donc à la guérison de l'infection, est la persistance du virus dans les réservoirs de l'organisme malgré des traitements antirétroviraux (ARV) efficaces pour inhiber la réplication du virus. La mesure du réservoir viral est réalisée en mesurant l'ADN-VIH dans les cellules à partir des prélèvements de sang.

Parmi les formes d'ADN-VIH qui s'établissent dès la primo-infection, la forme non intégrée aux cellules (dite labile) est majoritaire au début, puis la forme intégrée devient prépondérante et persistante dans les cellules infectées dans les mois suivant la primo-infection en l'absence de traitement antirétroviral. Nous avons montré qu'un traitement précoce permet d'abaisser le niveau de ces formes intégrées, ces dernières étant un marqueur prédictif de l'évolution rapide vers le SIDA.

Publication : Trémeaux P, Lenfant T, Boufassa F, Essat A, Melard A, Goussier M, Delelis O, Goujard C, Rouzioux C, Meyer L, Avettand-Fenoel V*, for the SEROCO and PRIMO ANRS cohorts. Increasing contribution of integrated forms to total HIV DNA in blood during HIV disease progression from primary infection. (EBioMedicine. 2019)*

Etude de la résistance transmise, de la diversité et des chaînes de transmission

La surveillance de la résistance aux antirétroviraux transmise lors de la contamination, de la diversité des virus qui circulent et des chaînes de transmission du virus chez les participants inclus dans la Cohorte ANRS PRIMO s'inscrit dans une démarche nationale de surveillance des caractéristiques des souches virales transmises, grâce à une action coordonnée (instance d'animation scientifique) de l'ANRS-MIE regroupant plusieurs laboratoires de virologie.

En 2019, la résistance à au moins 1 médicament antirétroviral était de 8% selon la liste de l'OMS. La sensibilité aux trithérapies de 1ère ligne recommandées est très bonne, elle dépasse 94%. Enfin, la diversité des virus circulants augmente au cours du temps, avec une proportion des virus non-B actuellement de 55,2% en comparaison avec les virus de sous-type qui étaient majoritaires en France auparavant.

Publication : Visseaux B, Assoumou L, Mahjoub N, Grude M, Traub-Daatz S, Raymond S, Wirdein M, Morand-Joubert L, Roussel C, Montes B, Bocket L, Fafi-Kremer S, Amiel C, De Monte A, Stefic K, Pallier C, Tumiotto C, Maillard A, Vallet S, Ferre V, Bouvier M, Dina J, Signori-Schmuck A, Carles MJ, Plantier JC, Meyer L, Descamps D, Chaix ML. Surveillance of HIV-1

primary infections in France from 2014 to 2016: toward stable resistance but higher diversity, clustering and virulence? JAC 2020

Lymphocytes T CD8 et contrôle de l'infection

Les cellules T CD8 jouent un rôle important dans le contrôle spontané du VIH (charge virale basse voire indétectable en l'absence de traitement antirétroviral). Les participants qui contrôlent spontanément leur réplication virale ont des cellules T CD8 avec une forte activité antivirale ; les cellules T CD4 infectées sont ainsi éliminées rapidement. La comparaison des cellules T CD4 mémoire entre les participants traités de la Cohorte ANRS PRIMO et les participants « VIH contrôleurs » (c'est-à-dire infectés par le VIH mais capables de contrôler la réplication du VIH, de manière durable, en l'absence de traitement) de la Cohorte ANRS Codex a mis en évidence d'importantes différences dans les programmes métaboliques de cellules des contrôleurs et non contrôleurs impactant donc leur efficacité.

Récemment, nous avons utilisé des cellules des participants de la Cohorte ANRS PRIMO pour montrer qu'il est possible de reprogrammer *ex vivo*, c'est-à-dire au laboratoire, ces cellules pour acquérir les caractéristiques des cellules des contrôleurs

*Publications: Angin M, Volant S, Passaes C, Lecroux C, Monceaux V, Dillies MA, Valle-Casuso JC, Pancino G, Vaslin B, Le Grand R, Weiss L, Goujard C, Meyer L, Boufassa F, Müller-Trutwin M, Lambotte O, Sáez-Cirión A. Metabolic plasticity of HIV-specific CD8+ T cells is associated with enhanced antiviral potential and natural control of HIV-1 infection. **Nat Metab** 2019.*

*Perdomo-celis F, Passaes C, Monceaux V, Volant S, Boufassa F, De Truchis P, Marcou M, Bourdic K, Weiss L, Jung C, Bourgeois C, Goujard C, Meyer L, Muller-Trutwin M, Lambotte O, Saez-Cirion A. Reprogramming dysfunctional CD8+ T cells to promote properties associated with natural HIV control. **JCI** 2022*

Impact d'un traitement précoce et prolongé sur l'état d'inflammation/activation

Les participants vivant avec le VIH présentent un état inflammatoire chronique qui serait à l'origine de complications secondaires à la maladie, notamment cardiovasculaires et cérébrales, et contribuerait à la destruction des lymphocytes T CD4. Cette inflammation persistante est liée à l'intensité de l'atteinte des CD4 mais également à d'autres facteurs non liés à l'infection VIH, notamment la consommation de tabac, le sexe, l'âge, et le surpoids.

Nous avons comparé le profil inflammatoire des participants de la Cohorte en succès virologique prolongé sous traitement ARV à celui des participants non infectés par le VIH très contrastés : un groupe de volontaires à faible risque d'infection par le VIH, participant à des essais vaccinaux (ANRS CohVac) et un groupe de

sujets à haut risque d'infection par le VIH, participant à l'Essai ANRS Ipergay (essai de PrEP). Certains marqueurs d'activation/inflammation chez les participants de la Cohorte ANRS PRIMO traités précocement se normalisaient par rapport à des sujets non infectés, mais cet effet bénéfique est variable selon les participants.

*Publication: Novelli S, Lécroux C, Goujard C, Reynes J, Villemant A, Blum L, Essat A, Avettand-Fénoël V, Launay O, Molina JM, Bourgeois C, Meyer L. Persistent monocyte activation in people followed since acute and early HIV infection compared with two well-characterized groups of HIV-uninfected controls. **EbioMedicine**. 2020*

Optimisation des schémas thérapeutiques au moment de l'infection

Dans l'Essai ANRS 169 Optiprim-2, nous avons comparé l'efficacité de 2 associations de traitement ARV débutées dès la primo-infection, avec inhibiteur d'intégrase (dolutégravir) ou inhibiteur de protéase (darunavir). Nous avons observé une réponse virologique beaucoup plus précoce dans le groupe ayant pris le dolutégravir, et une baisse importante mais similaire du réservoir dans les 2 groupes. Une autre étude dans laquelle nous avons rassemblé les données des participants de la Cohorte et d'autres participants inclus dans un suivi par le dossier médical informatisé NADIS, utilisé par les médecins dans de nombreux centres hospitaliers, a montré des résultats similaires concernant la réponse virologique, plus précoce avec un traitement par inhibiteur d'intégrase.

Publications: Veil R, Poizot-Martin I, Reynes J, Goujard C, Seng R, Delobel P, Cotte L, Duvivier C, Rey D, Tran L, Surgers L, Allavena C, Lascoux-Combe C, Cheret A, Meyer L*. Virological and immunological impact of integrase inhibitor-based regimens initiated during primary HIV-1 infection. **AIDS** 2020. Cheret A, Bauer R, Meiffredy V, Gardiennet E, Lopez P, Ajana F, Lacombe K, Morlat P, Lascoux C, Reynes J, Pialoux G, Goujard C, Rouzioux C, Avettand-Fenoel V, Meyer L. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus cobicistat in adults in acute HIV-1 infection: the OPTIPRIM 2-ANRS 169 randomized open-label phase 3 trial (soumis)*

Comportements sexuels et Infections Sexuellement

Transmissibles (IST)

L'utilisation du préservatif dans la Cohorte baisse avec le temps, particulièrement depuis 2010 (K. Champenois, **AIDS** 2018), ce qui s'explique en partie par la généralisation du traitement dès le diagnostic de l'infection (utilisation du traitement antirétroviral en prévention de la transmission dit effet « Tasp ») et depuis 2014 par la diffusion de la prévention par un traitement des personnes exposées au VIH, non infectées (PrEP). Nous avons étudié l'incidence des IST au cours du temps. Celle-ci augmente nettement à partir de 2015, mais en partie seulement, à la suite des recommandations du Groupe d'experts de réaliser un dépistage systématique à chaque suivi pour les sujets à risque. En

2018, l'incidence des IST (gonocoque, chlamydiae et syphilis) était plus basse dans la Cohorte avec un suivi tous les 6 mois, en comparaison avec l'Essai Optiprim2 où le suivi était plus rapproché. Ces résultats suggèrent fortement un sous-diagnostic des IST en pratique clinique, et nécessitent de resensibiliser les cliniciens, et les personnes vivant avec le VIH n'utilisant pas de préservatif avec leur.s partenaire. s, à la nécessité d'un dépistage régulier des IST.

CONCEPTION DE 2 ESSAIS CLINIQUES DE REMISSION :

Essai ANRS 175 Rhiviera 01 : Essai d'interruption de traitement chez des participants suivis dans la Cohorte ANRS Primo et ayant un profil HLA particulier (HLA B35/B53). Une interruption de traitement ARV leur sera proposée afin de confirmer le rôle de ce profil HLA particulier pour devenir contrôleurs post arrêt de traitement.

Essai ANRS 176 Rhiviera 02 : L'objectif de cet essai est de voir si l'administration d'une combinaison d'anticorps neutralisants de longue durée d'action (anticorps capables de neutraliser directement les virus et aider les cellules du système immunitaire à éliminer les cellules infectées), 7 à 10 jours après l'initiation d'un traitement antirétroviral en primo-infection, entraîne une prolongation du contrôle de l'infection par le VIH-1, après interruption des traitements ARV à 52 semaines. Les participants à cet essai seront co-inclus dans la Cohorte ANRS PRIMO s'ils le souhaitent, afin d'assurer le suivi après la fin de l'essai, comme cela a été fait dans les Essais ANRS Optiprim et ANRS Optiprim2.

Cette plaquette vise à résumer les résultats récents globaux de la Cohorte, c'est-à-dire des résultats qui concernent l'ensemble des participants de la Cohorte. Votre médecin peut faire le point avec vous sur votre propre situation. D'autres résultats vous seront communiqués lors de la prochaine lettre.

Grâce aux différentes études de la Cohorte ANRS PRIMO, l'équipe de recherche contribue à l'actualisation régulière des recommandations nationales, voire internationales, pour adapter le dépistage et le diagnostic, le traitement et le suivi des personnes dès la primo-infection, aux connaissances les plus récentes.

Nous vous remercions très sincèrement pour votre participation à cette Cohorte, qui contribue grâce à chacun d'entre vous à l'avancée de la recherche médicale dans l'infection par le VIH. Nous espérons que vous poursuivrez votre participation, qui permettra des études avec une longue durée de suivi sous traitement, pour répondre à de nouvelles questions de recherche.

Pr Laurence Meyer et Pr Cécile Goujard et toute l'équipe de la Cohorte ANRS CO6 PRIMO.

Lettre d'information aux participants Cohorte ANRS CO6 PRIMO "Cohorte de personnes primo infectées par le VIH-1" Etat d'avancement et résultats N°3 – 2022

**Lettre d'information n°3 approuvée par le CPP
IDF III le 01/07/2022**

Investigateurs coordonnateurs :

Pr Laurence Meyer

CESP U1018 Le Kremlin-Bicêtre

E-mail: laurence.meyer@inserm.fr

Pr Cécile Goujard

Service de médecine interne- Hôpital Bicêtre

AP-HP - Inserm U1018

94270 Le Kremlin Bicêtre

E-mail: cécile.goujard@aphp.fr

Cheffe de projet

Dr Asma Essat

Tél : 01 49 59 19 75 / Fax : 01 49 59 19 81

E-mail: asma.essat@inserm.fr

Promoteur:

Inserm-ANRS

2 rue d'Oradour sur Glane

75015 Paris



***A noter :* Suite à l'évaluation de la Cohorte ANRS CO6 PRIMO par le comité d'experts, les inclusions se poursuivent jusqu'en septembre 2024 et le suivi jusqu'en septembre 2025. Nous comptons sur vous pour poursuivre avec nous.**