

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 biothèque 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, Gousset 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 MA, Raymond S, Wirden M, Morand-Joubert L, Roussel C, Montes B, Bocket L, Fafi-Kremer S, Amiel C, De Monte A, Stefic K, Pallier C, Tumiotta 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, Lecuroux 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-Fénoël 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: cecile.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.