

ANRS CO21 CODEX

Cohorte multicentrique des patients VIH ayant un profil d'évolution extrême

Promoteur	Inserm-ANRS
Début des inclusions	2012
Statut des inclusions	En cours
Fin d'étude	En cours, 2030
Nombre de participants	346 (53% de femmes)

Description

La cohorte ANRS CO21 Codex a pour but d'étudier les patients vivant avec le VIH ayant des phénotypes « extrêmes » en termes de progression de l'infection. Ainsi, sont inclus dans cette cohorte les patients « VIH contrôleurs » chez qui la réplication virale est spontanément indétectable et les patients « Asymptomatiques à Long Terme » chez qui les taux de lymphocytes T CD4 restent élevés pendant plus de 8 ans. L'objectif de la cohorte est de comprendre les mécanismes associés au contrôle spontané du VIH et à une homéostasie lymphocytaire T CD4 préservée. L'étude ANRS EP47 Visconti a identifié un groupe de patients chez qui le VIH reste contrôlé après un arrêt prolongé des antirétroviraux. Ces patients « contrôleurs post arrêt » semblent être un groupe différent des « contrôleurs spontanés » : pas de surreprésentation d'allèles HLA protecteurs, pas de forte réponse suppressive anti-VIH de leurs lymphocytes T CD8. Par contre, dans les deux situations, le réservoir du VIH quantifié en ADN total est extrêmement bas et les patients ont en commun de vivre sans antirétroviraux et sans réplication virale.

Tous les mécanismes qui pourraient être impliqués dans le contrôle de l'infection par le VIH sont ou vont être explorés en parallèle dans ces deux groupes de patients : séquençage des virus, analyses génétiques, facteurs de restriction, exploration des réponses spécifiques T CD4, des réponses anticorps, des niveaux d'activation, d'inflammation, d'homéostasie CD4. Pour chaque hypothèse, les résultats des contrôleurs spontanés et des contrôleurs post arrêt seront comparés. Le groupe Visconti est intégré dans la cohorte ANRS CO21 Codex afin d'harmoniser les expériences et d'optimiser les résultats scientifiques.

Objectifs

Principal : Chez les patients VIH-1 positifs asymptomatiques depuis au moins 5 ans après infection par le VIH en absence de traitement antirétroviral, qu'ils répondent aux définitions de patients ALT et/ou HIC ainsi que chez les patients sous traitement antirétroviral et en « contrôle après arrêt de traitement antirétroviral », étudier leur évolution clinique et immuno-virologique et définir les paramètres du virus et de l'hôte associés à la non-progression de l'infection

Objectifs secondaires spécifiques pour les patients HIC, ALT et ALT/HIC

- Préciser l'impact d'une infection VIH prolongée sans antirétroviraux sur l'organisme.
- Caractériser la fréquence des échappements immunologiques (baisse des LT CD4) et/ou virologiques (augmentation de la charge virale) transitoires ou permanents.
- Etudier la qualité de vie et le vécu psycho-social de ces patients.
- Etudier le mode d'installation du contrôle virologique après la contamination et le pronostic à long terme des patients « HIV Controllers », notamment dans le cadre de collaborations internationales avec d'autres cohortes comme CASCADE et COHERE.
- Caractériser sur le plan moléculaire les virus infectant ces patients.
- Etudier la réponse immune de l'hôte en particulier les réponses T CD4 et CD8 anti-VIH ; l'immunité humorale, l'immunité innée.
- Comprendre les mécanismes des échappements immunologique et/ou virologique par des études immunologiques (en particulier des fonctions lymphocytaires) et virologiques (recherche de surinfection ou de mutations).
- Etudier l'impact de l'inflammation chronique sur la réponse immunitaire et évaluer le vieillissement du système immunitaire chez ces patients dans la perspective d'une immunosénescence.
- Permettre des études de génomique requérant un nombre important de sujets.
- Etudier les réponses immunes aux co-infections virales (HCV, CMV, HHV8...).
- Etudier la dynamique des lymphocytes T CD4 pendant le contrôle virologique prolongé et après la perte de ce contrôle.

Objectifs secondaires spécifiques pour les PTC (groupe i-VISCONTI):

Deux types d'objectifs :

L'objectif des études virologiques sera de caractériser les souches virales présentes chez les patients contrôleurs après arrêt du traitement, leur infectiosité, le niveau de réplication résiduelle et évolution des souches virales dans le temps. Ces études concerneront plus particulièrement l'étude des réservoirs, la mesure de la charge virale ultrasensible, le séquençage viral afin de mesurer l'évolution des souches et leur diversité et enfin, l'étude de la capacité des cellules infectées à produire du virus.

L'objectif des études immunologiques sera l'analyse large de la réponse T CD4 et T CD8 ainsi que la détermination du niveau d'inflammation des patients. Plus particulièrement sera effectué le typage HLA à 4 digits, l'étude fine des fonctions T CD8 ainsi que des réponses T CD4 anti-VIH, l'évaluation des marqueurs plasmatiques, l'étude prospective de l'évolution des Western Blot.

Sommaire

A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

B – Modalités d'accès à la collection

A – Méthodologies de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

Justification scientifique :

La cohorte ANRS CO21 Codex a pour but d'étudier les patients vivant avec le VIH ayant des phénotypes « extrêmes » en termes de progression de l'infection. Ainsi, sont inclus dans cette cohorte les patients « VIH contrôleurs » chez qui la réplication virale est spontanément indétectable et les patients « Asymptomatiques à Long Terme » chez qui les taux de lymphocytes T CD4 restent élevés pendant plus de 8 ans. L'objectif de la cohorte est de comprendre les mécanismes associés au contrôle spontané du VIH et à une homéostasie lymphocytaire T CD4 préservée.

Par ailleurs, l'étude ANRS EP47 Visconti a identifié un groupe de patients chez qui le VIH reste contrôlé après un arrêt prolongé des antirétroviraux. Ces patients « contrôleurs post arrêt » semblent être un groupe différent des « contrôleurs spontanés » : pas de surreprésentation d'allèles HLA protecteurs, pas de forte réponse suppressive anti-VIH de leurs lymphocytes T CD8. Par contre, dans les deux situations, le réservoir du VIH quantifié en ADN total est extrêmement bas et les patients ont en commun de vivre sans antirétroviraux et sans réplication virale.

Tous les mécanismes qui pourraient être impliqués dans le contrôle de l'infection par le VIH sont ou vont être explorés en parallèle dans ces deux groupes de patients : séquençage des virus, analyses génétiques, facteurs de restriction, exploration des réponses spécifiques T CD4, des réponses anticorps, des niveaux d'activation, d'inflammation, d'homéostasie CD4. Pour chaque hypothèse, les résultats des contrôleurs spontanés et des contrôleurs post arrêt seront comparés. Il est donc tout à fait logique, afin d'harmoniser les expériences et d'optimiser les résultats scientifiques, que le groupe Visconti soit intégré dans la cohorte ANRS CO21 Codex. En pratique, la cohorte ANRS CO21 CODEX va s'ouvrir à des contrôleurs post arrêt qui ne sont plus en situation de traitement et à des collaborations internationales, du fait du signalement d'un certain nombre de patients contrôleurs post arrêt à l'étranger. L'étude des PTC de la cohorte ANRS CO21 CODEX sera complétée par un recrutement de PTC à l'étranger, et cette collaboration constituera l'étude « ANRS i-Visconti ». La cohorte ANRS CO21 Codex gagne ainsi en richesse et répond à son objectif initial à savoir d'étudier les patients ayant un phénotype « extrême » qu'ils aient ou non été traités par antirétroviraux.

Investigateur Coordonnateur :

Pr Olivier Lambotte, Service de médecine interne du CHU Bicêtre Laboratoire - Inserm U1012
- Faculté de Médecine Paris Sud - 63 rue Gabriel Péri - 94276 Le Kremlin Bicêtre

Pr Brigitte Autran, Laboratoire d'Immunologie Cellulaire, INSERM UMR-S 945, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Méthodologie ex : Cohorte nationale, prospective, multicentrique.

Principaux critères d'inclusion

Patient ≥ 18 ans infecté VIH-1, confirmé et suivi à l'hôpital ou en ville en France métropolitaine et dans les DOM-TOM,

ALT : Séropositivité VIH-1 depuis au moins 8 ans + un taux de lymphocytes CD4 $> 600/\text{mm}^3$ ou stable

ou en augmentation (**arrêt des inclusions ALT depuis 2018**)

HIC : Séropositivité VIH-1 depuis > 5 années, asymptomatiques, avec les 5 dernières charges virales en ARN-VIH plasmatique consécutives < 400 copies/mL quel que soit le taux de CD4 en absence de traitement antirétroviral

PTC (contrôleurs post-traitement): non co-infection par le VIH-2, quel que soit l'âge au moment de l'inclusion dans l'étude

Principaux critères de non inclusion spécifiques à la Recherche

La grossesse constituera une contre-indication temporaire d'inclusion du fait des prélèvements sanguins prévus dans l'étude.

Critère de jugement principal :

Critère(s) de jugement secondaire(s) :

Schéma de la recherche : Consultation annuelle avec un bilan de suivi clinique et biologique et constitution d'une biothèque.

Modalités du suivi Suivi annuel

Description des données et des échantillons collectés

Biothèques

HIC : A J0 :

Plasmathèque: 70 ml sur EDTA et **Sérothèque** : 10 ml du sang sur tube sec; **Cellulothèque** : 20 ml du sang sur tube ACD;

Puis à 12, 24, 36 mois, puis tous les ans :

Plasmathèque : 50 ml sur EDTA ; **Sérothèque** : 10 ml du sang sur tube sec ; **Cellulothèque** : 20 ml du sang sur tube ACD

ALT-HIC A J0

Plasmathèque : 70 ml sur tube EDTA ; **Sérothèque** : 10ml du sang sur tube sec ; **Cellulothèque** : 20 ml du sang sur tube ACD;

Puis à 12, 24, 36 mois, puis tous les ans :

Plasmathèque : 50 ml sur EDTA ; **Sérothèque** : 10 ml du sang sur tube sec ; **Cellulothèque** : 20 ml du sang sur tube ACD

ALT (hors HIC) (tous les ans) : **Cellulothèque** : 50 ml du sang sur tube ACD ; **Plasmathèque** : 5ml du sang sur tube EDTA ; **Sérothèque** : 10 ml du sang sur tube sec

PTC (J0, puis tous les ans) : 70ml du sang ou d'une poche du sang de 350 ml (consentement spécifique); parmi les 70ml, 40ml du sang pour la biothèque du plasma, sérum, cellules.

Données

Outre des informations médicales, les informations recueillies sont relatives au lieu de naissance du participant, à sa date de naissance, à son origine ethnique, à son état civil, son niveau d'étude, ses antécédents de tests sérologiques VIH, des renseignements concernant sa contamination, ses antécédents d'exposition au VIH, sa vie reproductive et ses consommations de tabac et alcool.

b) Historique des mesures des traitements antirétroviraux (prévention de la TMF), des lymphocytes CD4, CD8 et charge virale depuis la connaissance de la séropositivité

L'évolution du statut clinique, immunologique (CD4 et CD8 valeurs absolues et pourcentages) et virologique (charges virales, seuils et techniques utilisés) disponibles depuis la connaissance de la séropositivité est recueillie. Les séquences ainsi que les durées des traitements antirétroviraux des femmes ayant été traitées dans la cadre d'une prévention de la transmission de la mère à l'enfant sont colligées. De même, les antécédents de sérologies concernant les hépatites (B et C) ou d'autres (CMV, EBV, Toxoplasmose et syphilis) sont aussi colligés.

c) L'exploration immunologique et virologique est réalisée en parallèle à l'examen clinique régulier des participants et comprend les bilans suivants :

- immunologique (Numération des lymphocytes T CD4 et CD8)
- hématologique (Numération, Formule sanguine) = hémogramme
- virologique (Charge virale VIH, sérologie VHC si négative au bilan précédent, ARN VHC si sérologie positive)
- métabolique (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides)
- sérologies des hépatites (hépatites C et B) et d'autres sérologies (CMV, EBV, toxoplasmose et syphilis)
- biochimique (ionogramme, CRPus)
- Hépatique (ASAT/ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines, Bilirubine)

B – Modalités d'accès à la collection

1- soumission du projet : **via le formulaire de demande d'échantillons du site web**

2- évaluation du projet : **évaluation par le conseil scientifique**

3- mise à disposition de la collection : **conseil scientifique et décision finale direction ANRS | MIE**

Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : **biobanque@anrs.fr**

