

CODEX

Cohorte des Extrêmes

ANRS CO 21 - CODEX

Lettre d'information N°7.1 – Automne 2023

La dernière lettre décrivant les résultats obtenus dans la Cohorte ANRS CO21 CODEX date de 2021.

La mise à jour et la publication des résultats vous seront communiqués dans 2 lettres : celle-ci (N°7.1), qui rappelle les objectifs de la cohorte et donne une première partie des résultats, puis une autre (7.2) qui donnera des résultats plus particulièrement sur les études en cours ou à venir.

Rappels

La Cohorte ANRS CO21 CODEX est une cohorte ouverte, prospective, multicentrique, nationale de sujets contaminés par le VIH-1 et regroupant 4 types de contrôleurs :

Les contrôleurs « ALT » (Asymptomatiques à Long Terme) : personnes séropositives au VIH-1 depuis au moins 8 ans, ayant un taux de CD4 supérieur à 600/mm³ stable ou en augmentation (sur au minimum 3 examens consécutifs réalisés sur 5 ans) quelle que soit la charge virale (CV) sans prise d'un traitement antirétroviral. **Leur recrutement a été arrêté en 2018.**

Les contrôleurs « HIC » (HIV Controllers) : personnes séropositives au VIH-1 depuis au moins 5 ans, asymptomatiques, avec une charge virale inférieure à 400 copies/mL depuis 5 ans sans prise d'un traitement antirétroviral, quel que soit leur taux de CD4.

Les contrôleurs « ALT-HIC » : personnes répondant à la double définition ALT et HIC.

Les contrôleurs « PTC » (contrôleurs post-traitement) ou «post-treatment controllers» : personnes séropositives au VIH-1 ayant eu une charge virale supérieure 2000 copies/mL avant l'initiation d'un traitement antirétroviral, en primo-infection ou en phase chronique, et dont le traitement a été maintenu pendant au moins un an et chez lesquels, une fois le traitement ARV arrêté, la charge virale est restée inférieure 400 copies/mL pendant plus d'un an (avec une exception

pour une charge virale de plus de 400 copies/mL encadrée par 2 CV inférieure à 400 copies/mL). La dernière charge virale mesurée au moment de l'inclusion devra dans tous les cas être inférieure à 400 copies/mL.

Le promoteur de la Cohorte (Inserm-ANRS MIE) a prolongé le recrutement des participants dans ces 3 groupes jusqu'au 30/09/2025 pour un suivi allant jusqu'au 30/09/2026. La cohorte sera de nouveau évaluée en 2024 par un comité d'experts.

Etat des lieux des inclusions dans la Cohorte

Au total, depuis août 2009, 370 participants ont été inclus dans la Cohorte, répartis sur 89 sites. Pour 363 d'entre eux, les données sont disponibles. Parmi eux, 325 sont régulièrement suivis dans la Cohorte.

Le recrutement est stable depuis 2014 avec une vingtaine de recrutements par année jusqu'en 2019. L'année 2020 a été très impactée par la survenue de l'épidémie de Covid-19 et les années suivantes ont vu une diminution des inclusions annuelles pour atteindre 7 patients inclus en 2022.

Bilan des questionnaires reçus

Parmi les 363 questionnaires analysés, 298 (83%) sont des participants HIC, 52 (14%) des participants ALT-HIC et 13 (3%) des participants ALT uniquement. La moitié des participants a plus de 31 ans lors du diagnostic du VIH et a été diagnostiquée avant 2001. 53% sont des femmes. Les origines ethniques et géographiques sont variées (Europe, Afrique...) ainsi que les modes de contamination, même si la présence d'hommes homosexuels est plus basse qu'attendue. La population homosexuelle était en effet très touchée par l'épidémie dans les années 1990-2000 et on aurait pu s'attendre à une majorité d'hommes homosexuels, ce qui n'est pas le cas.

A ce jour, 54 participants ont toujours eu des charges virales indétectables. 124 participants ont finalement été traités par des antirétroviraux, 28 en raison de la réPLICATION croissante du virus, 34 car leurs taux de LTCD4 ont fini par baisser significativement (en dessous de 350/mm³ ou montré une baisse rapide), 7 pour les 2 raisons, les autres pour des raisons diverses. 15

participants sont décédés (les principales causes étaient de cancer, de cirrhose alcoolique, après une défaillance cardiaque, suite à une agression, après un suicide et 2 de causes non spécifiées). Parmi ces patients décédés 8 étaient traités par antirétroviraux avant le décès.

Sujet Contrôleurs post-traitement : étude i-VISCONTI (France et international).

France

Démarrée depuis septembre 2015, 24 participants ont été inclus sur les 30 attendus : 17 issus de l'Etude ANRS EP47 VISCONTI ou ANRS CO6 PRIMO/PTC et 7 « nouveaux » (2 en Ile de France et 5 en région). Six participants ont repris un traitement antirétroviral (TARV) avec un délai médian de reprise post arrêt de 10,7 ans [entre 2,1 ans et 17 ans]. Pour les participants n'ayant pas repris un traitement antirétroviral la durée de contrôle après arrêt dépasse en médiane 13 ans, avec des cas qui ont dépassé les 20 ans. 4 anciens participants de l'Etude ANRS EP47 VISCONTI restent à inclure dans la Cohorte ainsi que 4 nouveaux participants potentiels en région.

International

Afin d'augmenter les capacités de recrutement de ces participants, à ce jour 8 sites (Espagne, Australie, Canada, Mexique, Allemagne, Italie (2), UK) ont été contactés.

Des conventions et accords de confidentialité ont été signés pour 5 sites (Allemagne, Mexique, Italie (Bergame), Espagne et Canada).

A ce jour, les données pour 3 patients ont été transférés de l'Italie et de l'Allemagne. Nous sommes toujours en attente de la réponse des autorités compétentes italiennes pour un second transfert des données.

Bilan à partir des participants inclus (24 en France et 3 en Europe hors France)

L'âge médian au diagnostic d'infection VIH était de 32 ans [avec une étendue : 0-69 ans]. Le délai médian depuis la date estimée de diagnostic était de 21,6 ans [Etendue : 9,5-26,6]. Parmi les 27 inclus, il y a 8 (29,6%) femmes. 22 (81,5%) sont Caucasiens (tous les hommes sont caucasiens), 5 (18,5%) originaire d'Afrique Sub Saharienne (100% de femmes).

Parmi les préférences sexuelles déclarées, on retrouve : 14 hétérosexuels exclusifs, 8 homosexuels exclusifs, 4 bisexuels et 1 donnée non déclarée. Parmi les hommes, 8 (42%) se déclaraient homosexuels exclusifs, 7 (37%) hétérosexuels exclusifs, 3 (16%) bisexuels à prédominance homosexuelle et 1 (5%) bisexuel à prédominance hétérosexuelle.

11 participants ont déclaré avoir été contaminés par voie sexuelle. D'autres modes de contamination ont été recensés : une consommation de drogue par voie intraveineuse, un accident d'exposition au sang, une transmission materno-fœtale, une perfusion et enfin pour 2 patients le mode de contamination était inconnu.

Aucune co-infection avec le VHC n'a été déclarée. En revanche, 7 patients ont déclaré une co-infection par le VHB, 14 (52%) étaient vaccinés contre le VHB.

Conclusion sur cette partie descriptive

Depuis la mise en place de la Cohorte ANRS CO 21 CODEX, en 2014, nous avons pratiquement atteint les objectifs d'inclusions prévus par le protocole, à savoir 300 contrôleur spontanés et 30 contrôleur post traitement. On constate, comme cela avait été le cas dans les analyses antérieures, une surreprésentation des femmes et des consommations de drogue par voie intraveineuse ainsi qu'une sous-représentation des hommes homosexuels par rapport aux autres études de cohortes. L'Etude i-VISCONTI est en phase de recrutement avec déjà 24 participants inclus en France et 3 patients pour la partie internationale, dont une potentielle 4^{ème} inclusion dans les mois à venir.

Plusieurs études sont en cours grâce à vous

Ces études seront détaillées dans la prochaine lettre d'information 7.2. Quelques articles en recherche, clinique et translationnelle, en anglais, vous sont proposés à la fin de cette lettre. Il suffit de scanner le QR code de l'article pour en obtenir le lien. Bonnes lectures.

Pour rappel, vous pouvez retrouver toutes les études réutilisant les échantillons de la cohorte CODEX via la fiche Web participant sur www.anrs.fr.

Perspectives. La Cohorte a été favorablement évaluée par un Comité d'experts internationaux en fin d'année 2021. La décision a été prise de poursuivre les inclusions jusqu'à fin septembre 2025 et le suivi jusqu'à fin septembre 2026.

Nous vous remercions pour votre participation et restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

Quelques publications de la cohorte pour aller plus loin.



Manto C et al. *Non-AIDS-Defining Events in Human Immunodeficiency Virus Controllers Versus Antiretroviral Therapy-Controlled Patients: A Cohort Collaboration From the French National Agency for Research on AIDS CO21 (CODEX) and CO06 (PRIMO) Cohorts.* **OFID 2023**;10(2):ofad067.



Canoui E et al. *A Subset of Extreme Human Immunodeficiency Virus (HIV) Controllers Is Characterized by a Small HIV Blood Reservoir and a Weak T-Cell Activation Level.* **OFID 2017**;4(2):ofx064.



Noel N et al. *HIV controllers: to treat or not to treat? Is that the right question?* **Lancet HIV 2019**;6(12):e878-e884.



Plaçais L et al. *Antiretroviral therapy for HIV controllers: Reasons for initiation and outcomes in the French ANRS-CO21 CODEX cohort.* **EClinicalMedicine 2021**;37:100963.

Cohorte ANRS CO 21 - CODEX

Lettre d'information N°7.1

Investigateurs coordonnateurs :

Pr Olivier LAMBOTTE

Service de médecine interne
AP-HP - INSERM U1012
HôpitalBicêtre
94270 Le Kremlin Bicêtre
olivier.lambotte@bct.aphp.fr

Pr Brigitte AUTRAN

Département d'Immunologie
AP-HP - INSERM UMR-S 945
Hôpital Pitié-Salpêtrière
75013 Paris
brigitte.autran@psl.aphp.fr

Etude i-VISCONTI-PTC

Responsables scientifiques

Asier Saez-Cirion. asier.saez-cirion@pasteur.fr

Laurent Hocqueloux. laurent.hocqueloux@chr-orleans.fr

Centre de méthodologie et de gestion (CMG):

Pr Laurence Meyer

CESP U1018
Le Kremlin-Bicêtre

Coordinateur : Dr Faroudy Boufassa

Tél : 01 45 21 23 65
E-mail : faroudy.boufassa@inserm.fr
Fax : 01 45 21 20 75

Moniteurs d'Etudes Cliniques :

HIC et HIC/ALT

Mme AzebTadesse, Tél : 01 45 21 23 65
E-mail : azeb.tadesse@inserm.fr

Mme Samia Hendou, Tél: 01 49 59 19 85
E-mail: samia.hendou@inserm.fr

i-VISCONTI-PTC

Mme Sylvie Orr, Tél: 01 49 59 19 72
E-mail : sylvie.orr@inserm.fr

Promoteur :

Inserm-ANRS MIE, 2 rue d'Oradour-sur-Glane 75015, Paris