

ANRS 175 RHIVIERA-01

(Informations destinées aux chercheurs)

Titre	Evaluation de la probabilité de contrôle de l'infection par le VIH lors d'une interruption de traitement antirétroviral chez des sujets de la cohorte ANRS CO6 PRIMO traités précocement et qui portent le génotype CMH B35 (B53) Bw4TTC2
Promoteur	Inserm-ANRS MIE
Investigateur Coordonnateur	Pr. Cécile GOUJARD , Hôpital de Bicêtre, Université Paris Saclay
CMG	Inserm "SC10: Essais thérapeutiques et maladies infectieuses" , Villejuif
Début des inclusions	20/03/2023
Statut des inclusions	Arrêt prématuré au 05/02/2024
Fin d'étude	3^{ème} trimestre 2025
Nombre de participants	20 à 50 participants

Objectifs *Principal :*

Evaluer la probabilité de contrôle de l'infection par le VIH, définie par une CV < 400 cp/mL, lors d'une interruption analytique du traitement antirétroviral chez des participants de la cohorte ANRS CO6 PRIMO traités précocement et qui portent le génotype CMH B35 (B53) Bw4TTC2

Secondaire(s) : Evaluer :

- *L'évolution clinique, immunologique (taux et % de lymphocytes TCD4, TCD8 et ratio CD4/CD8) et virologique (CV) pendant l'IAT et après reprise du traitement chez les patients non contrôleurs ;*
- *L'évolution des marqueurs d'activation et d'inflammation pendant l'IAT, et après reprise du traitement ;*
- *L'évolution du réservoir cellulaire viral pendant l'IAT ;*
- *Les facteurs virologiques et immunologiques associés au contrôle et ceux qui pourraient être prédictifs du contrôle ou de la perte du contrôle : comparaison des niveaux de charge ADN VIH intégré, de transcrits viraux et de charge ARN VIH plasmatique ultrasensible, proportion de génomes défectifs ; mobilisation, phénotype et fonction des cellules T et cellules NK ; marqueurs d'inflammation ; entre les participants qui vont développer une rémission et les autres ;*
- *En sciences sociales, documenter :*
Les attentes et motivations à participer et leur évolution ; l'anticipation et la compréhension des risques et avantages de la participation ; l'expérience et la perception de la période d'interruption, l'accent étant mis sur l'impact de l'accès à l'information sur les comportements de prévention et la qualité de vie sexuelle ; les motivations et expériences associées au refus de participer

Sommaire

- A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés
- B – Modalités d'accès à la collection

Justification scientifique		
Méthodologie	Type d'étude	<i>Essai pilote de preuve de concept, non randomisé, prospectif, multicentrique, national</i>
	Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Agé de 18 ans ou plus au moment du consentement.</i> • <i>Participant inclus et toujours suivi dans un site de la cohorte ANRS CO6 PRIMO.</i> • <i>Porteur du génotype CMH : un allèle HLA B35 ou B53 ET un allèle HLA A ou B contenant l'épitope Bw4 ET homozygote pour le résidu -21T dans les allèles HLA-B ET hétérozygote ou homozygote pour l'épitope C2</i>

		<p>contenu dans les allèles HLA-C.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traités par ARV dans les 3 mois suivant l'inclusion dans la cohorte ANRS CO6 PRIMO et pendant au moins 18 mois et ARV non modifiés dans les 3 derniers mois. • Contrôlé sous traitement antirétroviral : $\geq 90\%$ des CV en dessous de 50 copies/mL après la réponse virologique initiale. • Toutes les CV en dessous de 50 copies/mL au cours des 12 derniers mois. • Dernière mesure de CD4 sous ARV supérieure à 500/mm³...
	<p>Principaux critères de non inclusion Spécifiques à la Recherche</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CV de plus de 1000 cp/mL sous ARV (après premier contrôle virologique) ou dans le cadre d'une interruption antérieure, spontanée ou programmée, du traitement. • Patient sous ARV « long-acting » injectables. • Patient chez qui l'utilisation du préservatif et/ou la proposition de PrEP au partenaire sera difficile ou impossible. • Femme en âge de procréer sans contraception efficace ayant un projet de grossesse. • Femme enceinte. • Personne sous tutelle ou curatelle ou privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative. • Antécédent d'événement clinique SIDA (stade C) ou de cancer. • Infection active par le VHC ou le VHB. • Tous symptômes ou toutes valeurs biologiques évoquant un trouble systémique (rénal, hépatique, cardio-vasculaire, pulmonaire) ou toutes autres affections médicales, liés au VIH ou non, qui contre-indiquent l'interruption des ARV. • Infection SARS-CoV-2 diagnostiquée par un test virologique de type PCR ou antigénique récente et/ou associée à une baisse des CD4 et/ou associée à une reprise de la CV VIH dans les 6 derniers mois. Dans cette situation, attendre que les CD4 soient revenus à un taux $> 500/\text{mm}^3$ et une CV < 50 copies/mL consolidés depuis ≥ 6 mois. • Affection, handicap, résultant d'une infection SARS-CoV-2 quelle que soit l'ancienneté de l'infection SARS-CoV-2...
	<p>Critère de jugement principal :</p>	<p>Pourcentage de contrôleurs post arrêt de traitement (PTC) 6 mois après interruption du traitement évalué par un ARN-VIH plasmatique < 400 cp/mL à S24 (en l'absence de reprise).</p>
	<p>Critère(s) de jugement secondaire(s) :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'acceptation de l'essai par les patients éligibles • Proportion de patients ayant repris le traitement au cours des 6 premiers mois d'IAT, en fonction du motif

		<p>de la reprise du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critères cliniques et immunologiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ % de patients ayant des symptômes après l'IAT ○ Evolution des lymphocytes TCD4 et CD8 (taux et %), du ratio CD4/CD8 au cours de l'IAT et après la reprise des ARV chez les patients non contrôlés ○ Evolution des niveaux de marqueurs d'inflammation et activation cellulaire au cours de l'IAT et à distance de la reprise du traitement chez les patients retraités • Critères virologiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ % de patients ayant une CV < 50 copies/mL à 3 et 6 mois d'IAT ○ Evolution de la CV pendant l'IAT et virémie cumulée à 6 mois d'IAT ○ Evolution du niveau d'ADN-VIH total au cours de l'IAT et du niveau d'ADN-VIH intégré en PI et pré-interruption, ○ Evolution des transcrits viraux et niveau avant l'IAT ○ Proportion de génomes intacts en PI et avant l'interruption ○ Niveau de réplication résiduelle avant l'IAT ○ Chez les patients qui reprennent leur traitement ARV, % de patients ayant une CV < 50 cp/mL 6 mois après la reprise ○ Evolution des marqueurs du VIH dans les fluides génitaux • Critères pharmacologiques : dosages des concentrations d'ARV réalisés pendant l'IAT • Critères génétiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ Impact du génotype KIR AA vs B* du participant sur la durée du contrôle et niveau de CV si rebond • Critères liés au risque de transmission du VIH durant l'IAT : <ul style="list-style-type: none"> ○ Proportion de patients déclarant utiliser un préservatif au cours des relations sexuelles à chaque visite ○ Proportion de patients rapportant à chaque visite avoir proposé la PrEP chez leurs partenaires • Impact de l'origine ethnique du participant. • Proportion de patients satisfaits d'avoir participé et facteurs associés • Impact de la participation à l'essai sur la vie des participants, en particulier le comportement sexuel (nombre et type de partenaires, pratiques sexuelles, stratégies de réduction des risques) et la qualité de la vie sexuelle
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Progression de l'infection VIH définie par la survenue d'événements cliniques de stade B ou C ou de décès entre S0 et S24 • Nombre, nature et délai de survenue des événements indésirables cliniques et biologiques de grade 3 et grade 4 (la sévérité des événements indésirables est appréciée à partir de l'échelle ANRS de cotation de la sévérité des événements indésirables). • Nombre, nature et délai de survenue des Infections Sexuellement Transmissibles
Schéma de l'étude		<p>Le schéma de l'essai comporte deux parties :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La première partie d'une durée de 24 semaines permettant l'évaluation du critère principal. - La seconde partie d'une durée de 24 à 48 semaines maximum permettant l'étude de la durabilité du contrôle virologique ou, en cas de rebond viral, l'étude de la réponse au traitement réintroduit.
Modalités du suivi		<p>Suivi hebdomadaire pendant les 8 premières semaines PUIS toutes les 2 semaines pendant 16 semaines PUIS toutes les 4 semaines après S24 (pendant 24 semaines).</p>
Données et des échantillons collectés	Biothèques	<p>PLASMATHEQUE (Flux tendu ANRS) Calendrier : J0, S4, S12, S24 et J0REP Tube EDTA 10 mL : 3 aliquots de 1.5 mL de plasma</p>
	Données	<p>Données sociodémographiques et médicales Examen Clinique : Poids, taille, TA et FC, Examens biologiques : NFS plaquettes, BHC, Créat. Examens sérologiques : VHB, VHC, Syphilis, SARS CoV-2 + TAG, Examens immunologiques : CD4, CD8, Examens virologiques : ARN-VIH plasmatique, ADN-VIH Examen pharmacologique : PK dosage ARV</p>

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 : **comité scientifique ou experts indépendants**

3- Mise à disposition de la collection : **décision finale direction ANRS MIE ou conseil scientifique**

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