

CODEX

Cohorte des Extrêmes

ANRS CO 21 - CODEX

Lettre d'information N°8-2 – Mai 2026

L'ensemble des projets terminés, en cours, à venir qui utilisent vos données et/ou échantillons figure dans la fiche de la Cohorte sur le site internet www.anrs.fr, rubrique études cliniques/participant. Vous pouvez également demander ces informations à votre médecin investigateur. L'ensemble de vos droits, dont celui d'opposition vous est rappelé dans cette fiche. Elle est mise à jour régulièrement et nous vous invitons à la consulter pour vous tenir informé(e). Nous vous présentons dans cette sixième lettre d'information l'ensemble des études en recherche fondamentale, clinique et translationnelle. Cette recherche translationnelle assure le lien entre la recherche fondamentale indispensable à tout progrès, et la recherche clinique se préoccupant des patients. Elle se charge donc de trouver des applications pratiques aux découvertes fondamentales les plus récentes.

Comorbidités, axe immuno-inflammatoire et la question du traitement antirétroviral (TARV) des HIC (Pr N.Noel, Dr C.Bourgeois, Pr O.Lambotte)

Dans le cadre des travaux de la cohorte sur les comorbidités à long terme, en continuité avec les analyses précédentes portant sur le risque cardiovasculaire (Noël et al., JAIDS 2019) et sur les événements non classant sida (Manto et al., Open Forum Infectious Diseases 2023), les actualités sont :

L'étude PSYCHIC était une étude ancillaire de la cohorte ANRS CO21 CODEX, dédiée à l'évaluation des troubles psychiatriques chez les HIV Controllers (HIC), et financée par l'ANRS. Elle s'inscrit également dans le contexte historique d'une publication américaine de 2015 suggérant un surrisque d'évènement psychiatrique chez les HIC (Crowell et al., JID 2015), ainsi que des études qualitatives en santé mentale d'il y a une dizaine d'années (Préau M et al., Qual Health Res. 2016). PSYCHIC repose sur une comparaison de deux populations HIV controllers et PVVIH sous TARV, avec une suppression

virologique durable, appariées sur l'âge et le sexe. L'évaluation psychiatrique a été réalisée à l'aide d'entretiens standardisés et de questionnaires validés. Les résultats montrent une prévalence élevée des épisodes dépressifs majeurs au cours de la vie chez les HIV controllers, de l'ordre de 40 %. Néanmoins, on ne montre pas de différence significative par rapport au groupe de comparaison sous TARV. Les facteurs associés aux troubles dépressifs identifiés dans l'étude sont principalement d'ordre psychosocial et comportemental, sans association avec les paramètres immuno-virologiques mesurés. Ces résultats sont actuellement soumis pour publication à *Clinical Infectious Diseases* (Camard M et al.). Le second volet de cette étude est en cours, reposant sur l'analyse des liens entre les paramètres immuno--inflammatoires (signatures Interférons, biomarqueurs circulants, activation lymphocytaire et monocyttaire) et les données psychométriques ci-dessus.

Nous avons récemment publié les résultats d'une analyse de vos échantillons biologiques et notamment cellulaires à partir des cohortes **ANRS CODEX** et **ANRS PRIMO**. Cette analyse concernait les marqueurs plasmatiques d'activation endothéliale (substances indiquant l'activation des cellules endothéliales tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins et des cellules lymphatiques, qui jouent un rôle crucial dans la régulation des échanges entre le sang et les tissus environnants) chez des HIC, en comparaison à des PVVIH sous TARV et des sujets non infectés, en phase chronique et lors de la primo-infection. Cette étude montre des concentrations plasmatiques de certaines protéines essentielles à la coagulation sanguine (facteur von Willebrand vWF) plus élevées chez les femmes vivant avec le VIH sous TARV, comparativement aux femmes HIC, aux femmes non infectées et aux hommes, tant en phase chronique qu'en primo-infection. Un profil sexo-spécifique est également observé pour une glycoprotéine transmembranaire (sVCAM-1) exprimée par les cellules endothéliales activées qui facilite l'entrée des globules blancs dans l'endothélium lors des réponses immunitaires, avec des concentrations plus élevées chez les femmes sous TARV. Ces analyses mettent en évidence des différences liées au sexe biologique dans les marqueurs d'activation endothéliale au cours de l'infection VIH, chez les HIV controllers comme chez les personnes traitées.

Dans ce même cadre, **l'étude VESTA-1**, également financée par l'ANRS est en cours. Il s'agit d'une étude annexe de CODEX, réalisée à partir de la biobanque (collection d'échantillons biologiques). L'analyse de la cohorte ANRS PRIMO a montré un effet sexe-dépendant de la variation d'un gène (TLR7 rs179008) impliqué dans la production d'interférons (IFN) de type I (il s'agit de protéines essentielles dans la réponse immunitaire contre les bactéries et les virus qui jouent un rôle clé dans la régulation de l'immunité innée) et la virémie aiguë (Azar et al., JCI Insight 2020). La modulation relative, chez les femmes, de la signalisation TLR7-IFN, pourrait également contribuer, à plus long terme, au contrôle antiviral spontané. L'étude VESTA-1, menée par M.Camard et N.Noel (UMR1184, Bicêtre) en partenariat avec les équipes de P.Delobel et J.C.Guéry (Toulouse) a pour objectif de contribuer à la compréhension de la surreprésentation des femmes parmi les HIV controllers et de distinguer d'éventuels profils immunitaires spécifiques.

C'est également dans ce contexte que s'inscrit le **projet AXIS** (Age and seX différences in monocyte and lymphocyte activation and Interferon Signatures in people living with HIV), porté par Marion Camard et Nicolas Noel. Il s'agit à nouveau d'un projet conjoint entre la cohorte CODEX et la cohorte ANRS CO6 PRIMO. S'appuyant sur la bio banque longitudinale constituée dans ces deux cohortes, il vise à analyser, sur des échantillons sériés jusqu'à 10 ans de suivi, les relations entre inflammation chronique, contrôle antiviral spontané ou sous traitement, âge et sexe biologique. Le projet AXIS introduit pour la première fois une analyse approfondie des monocytes (un type de cellules immunitaires associées au risque cardiovasculaire et au phénomène de vieillissement inflammatoire) en complément des analyses sur les lymphocytes (autres types de cellules immunitaires). Les analyses prévues portent notamment sur les phénotypes d'activation monocyttaire, les signatures IFN, et les biomarqueurs d'inflammation, ainsi que leurs associations avec les paramètres cliniques et biologiques disponibles dans les cohortes.

L'étude HIC ART en cours prolonge les travaux publiés précédemment sur l'introduction d'un TARV chez les HIV controllers (Boufassa et al., Plos One 2014 ; Noël et al., Lancet

HIV 2019 ; Plaçais et al., eClinicalMedicine 2021), en évaluant l'impact immunovirologique et inflammatoire à long terme du TARV chez les HIC, ainsi que l'analyse de tolérance et de qualité de vie sous traitement. En parallèle, l'enquête DELPHI, à laquelle certain.e.s d'entre vous ont participé, vise à définir un consensus d'experts sur le traitement des HIC et certaines situations complexes (par exemple lorsque la décision de mise sous traitement antirétroviral peut-être discutable) (G.Rouvet, N.Noel).

Enfin, une **revue générale de synthèse** a été récemment publiée dans Current Opinion in HIV/AIDS (Noel N, Lambotte O) que vous pourrez retrouver dans la Gazette 8.1. Cette publication fait le point sur l'hétérogénéité des profils de contrôle (HIC, HIC/ALT ou ALT) de HIV contrôleurs, les caractéristiques du réservoir viral, le rôle de l'immunité innée et adaptative, ainsi que les données disponibles sur l'activation immunitaire, l'immunosénescence (vieillesse du système immunitaire) et les comorbidités à long terme chez ces PVVIH.

Contrôle de l'infection par le VIH et réservoirs viraux. Véronique Avettand-Fenoel.

Le VIH a la particularité de persister longtemps dans les cellules qu'il infecte car son génome s'intègre dans le génome des cellules infectées. Les cellules réservoirs sont l'obstacle majeur à la guérison de l'infection par le VIH.

Dans la cohorte CODEX, nous étudions cette persistance virale dans les cellules sanguines (analyse réalisée annuellement sur les prélèvements des participant(e)s participants. (Nous avons déjà montré qu'une hétérogénéité existe parmi les participantes et participants de la cohorte CODEX dans la quantité de réservoirs viraux, avec des évolutions variables (Avettand-Fenoel V, et coll. J of IAS 2019). L'utilisation d'un nouveau marqueur (lié à la diminution du niveau d'ADN viral) de l'activité des cellules réservoirs a permis d'identifier quelques personnes HIV contrôleurs pour lesquelles on ne détecte plus de marqueurs viraux positifs (tels que la charge virale, l'ADN VIH en tant que marqueur du réservoir ou les transcrits viraux) dans le sang, y compris avec des techniques ultrasensibles. Nous les comparons aux HIV contrôleurs pour lesquels nous détectons encore ces trois marqueurs viraux. En effet, des différences sont observées sur l'évolution de la virémie, de la quantité d'ADN VIH, du rapport CD4/CD8 et de

la proportion de provirus (correspondant au génome du virus une fois intégré dans l'ADN de la cellule infectée) intacts capables de produire un nouveau cycle de multiplication du virus. Les « super contrôleurs » identifiés ici ont des marqueurs génétiques qui pourraient avoir favorisé une bonne réponse de l'immunité innée. La réponse immunologique, en particulier de l'immunité innée, et les marqueurs d'inflammation sont en cours d'exploration pour approfondir notre connaissance sur ces différents niveaux de contrôle.

Par ailleurs, l'étude longitudinale des niveaux de réservoir chez les HIV contrôleurs nous montre une différence significative d'évolution de l'ADN VIH sur 15 ans entre les hommes et les femmes, avec une augmentation de la taille des réservoirs (même si elle reste modeste) chez les hommes. Des études complémentaires sont prévues pour caractériser ces réservoirs, notamment en quantifiant spécifiquement les formes intactes de génomes viraux capables de se multiplier à nouveau si elles sont activées.

Enfin, nous savons que la majorité des cellules réservoirs est située dans les tissus (par exemples dans le cerveau, le sang et certaines parties du tube digestif). Pour augmenter nos connaissances sur les réservoirs dans l'organisme, nous avons eu recours à des modèles animaux qui nous ont permis de montrer que la quantité de cellules réservoirs est non seulement faible dans le sang mais aussi faible dans les ganglions lymphatiques et le tissu digestif (principaux sites d'infection du VIH) par comparaison aux individus qui ne contrôlent pas naturellement l'infection. Nous avons montré ceci dans le contexte du contrôle naturel de l'infection puis plus récemment dans le contexte de la rémission post-interruption du traitement antirétroviral (Passaes C, et coll. Cell reports 2020 et Charre C, et coll. Nature Communications 2026).

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

Cohorte ANRS CO 21 - CODEX

Lettre d'information N°8.2

Investigateurs coordonnateurs :

Pr Olivier LAMBOTTE

Service de médecine interne
immunologie clinique
AP-HP - INSERM CEA UP
Saclay U1184, Hôpital
Bicêtre,
94270 Le Kremlin Bicêtre
olivier.lambotte@aphp.fr

Dr Amelie Guihot

Laboratoire d'Immunologie
Cellulaire,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, UMR-
S945, UPMC Univ Paris 06, 83
boulevard de l'Hôpital.
75013 Paris
amelie.guihot@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 : Mme Anne-Sophie Garreau

Tél : 01 45 21 23 65

E-mail : anne-sophie.garreau@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