

## ANRS CO21 CODEX

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

<b>Promoteur</b>	Inserm-ANRS MIE
<b>Début des inclusions</b>	2012
<b>Statut des inclusions</b>	En cours
<b>Fin d'étude</b>	En cours, 2026
<b>Nombre de participants</b>	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 – Les résultats globaux de la recherche

B – Réutilisation secondaire des données et des échantillons

---

### **A. Résultats globaux de la recherche**

***Recherche clinique et translationnelle (production d'applications concrètes à partir de connaissances fondamentales)***

- a. Il apparaît un surrisque d'infections non sévères chez les sujets HIC, sans surrisque d'évènements autres (cardiaques, psychiatriques, cancers, hépatites...) par rapport aux sujets non contrôleurs issus de la cohorte de primo-infectés PRIMO.
- b. Nous nous sommes aussi intéressés à la question du bénéfice des traitements antirétroviraux chez les contrôleurs. Il existe un bénéfice en termes d'activation immune à 6 mois chez les HIC blippers, mais pas chez ceux qui ont toujours eu des charges virales strictement indétectables.

***Etudes des réservoirs (ADN et génome viral)***

- a. Près de la moitié des HIC voient une diminution de leur charge ADN VIH au cours de leur suivi (4 ans en médiane après l'inclusion dans la cohorte) en absence de traitement antirétroviral, qui pourrait refléter un contrôle particulièrement efficace de l'infection et une perte progressive des cellules infectées (Avettand-Fenoel V et al. Journal of the International AIDS Society 2019, 22 : e25221).

- b. La diversité génétique du VIH est plus importante chez les contrôleurs ayant une réplication virale détectable (blips) et chez les patients traités au stade chronique par rapport aux autres groupes (HIC sans blips et contrôleurs post traitement (PTC)), soulignant le contrôle de la réplication virale chez les HIC non blippeurs et les PTC plusieurs années après l'interruption du traitement.

**Rôle des réponses immunes médiées par les lymphocytes T CD4+ dans le contrôle du VIH**

- a. La faible expression de CCR5 dans les CD4 spécifiques de contrôleurs les rendait effectivement moins susceptibles à l'infection par le VIH. Ces résultats pourraient donc expliquer la capacité des contrôleurs à maintenir des réponses T CD4+ efficaces.

**Lymphocytes T CD8 et contrôle du VIH : identifications des nouvelles pistes thérapeutiques.**

- a. Nous avons reprogrammé les CD8 de non-contrôleurs et de stimuler l'activité de leurs mitochondries. Grâce à une substance sécrétée par le système immunitaire, appelée interleukine 15 (IL-15), les cellules de participants non-contrôleurs récupèrent leur activité mitochondriale et augmentent leur potentiel anti VIH. Les CD8 reprogrammées des non-contrôleurs acquièrent ainsi une capacité à détruire les cellules CD4 infectées qui ressemble à celle des CD8 des HIC. Ces travaux montrent que même si les CD8 anti VIH des non-contrôleurs sont relativement inefficaces, les différences avec les cellules de HIC ne sont pas insurmontables.

**Des traits génétiques de l'immunité innée associés au contrôle après arrêt du traitement**

- a. Grâce à des données rétrospectives de la Cohorte ANRS PRIMO, nous avons observé que la combinaison HLA-B\*35 et Bw4TTC2 était associée à une période possible d'interruption du TARV de longue durée chez 50% des personnes porteuses de cette combinaison et ayant initié un traitement en primo infection.

**B. Réutilisation secondaire des données et des échantillons**

Cette section concerne les participants ayant été inclus dans la recherche et ayant accepté la réutilisation de leurs données et/ou de leurs échantillons. Via son site internet et le présent document, le promoteur de la recherche vous informe des projets liés à la réutilisation secondaire de vos données et/ou de vos échantillons.

**B1. Pour les projets non-initiés ou en cours listés ci-dessous uniquement,** vous avez la possibilité de vous opposer à l'utilisation secondaire de vos échantillons et/ou données si vous êtes concernés pour ces projets. Pour cela, vous devez écrire un e-mail à l'adresse suivante **dpo@inserm.fr** en renseignant le nom de l'essai et le titre du projet pour lequel vous refusez la réutilisation de vos données et/ou échantillons dans la limite **d'une semaine avant la date prévisionnelle de réalisation du projet.**

**PROJETS NON-INITIES**

Titre du projet	<i>"Identification and characterization of unconventional NKG2A<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells during HIV infection and the analysis of their capacity to kill stressed cells"</i>
Responsable scientifique du projet	Michaela Muller-Trutwin
Résumé du projet	Chez les PVVIH1 traitées en infection chronique, malgré de nombreuses années de cART efficace, une inflammation chronique résiduelle persiste souvent. Cela pourrait être en partie le résultat de l'altération de la barrière intestinale et de la

translocation microbienne. La reconstitution des cellules T CD4+ intestinales, des cellules ILC et de la polyfonctionnalité des Th17 reste généralement incomplète si le traitement antirétroviral n'est initié qu'en cas d'infection chronique. Il pourrait être utile de comprendre les mécanismes qui protègent contre ou réparent ces dommages immunitaires tissulaires précoces et permettent de restaurer complètement les réponses immunitaires intestinales. La préservation de l'intégrité de la barrière intestinale est une caractéristique des contrôleurs du VIH et des personnes vivant avec le VIH-2. Dans l'infection par le VIH-2, la préservation de la barrière intestinale est observée même en présence d'une réplication virale incontrôlée. Cela rappelle les hôtes naturels du SIV, comme les singes verts africains (AGM), où la barrière muqueuse est maintenue intacte malgré une réplication virale élevée. Nous avons récemment identifié l'expansion de cellules T CD8+ non conventionnelles, exprimant NKG2A, chez les AGM infectés par le SIV, alors qu'elles ne se développaient pas chez les macaques infectés par le SIVmac. Ces cellules ont montré une activité cytolytique envers les cellules présentant des protéines de stress via MHC-E dans les AGM et les macaques non infectés. Cette activité cytolytique a diminué lors de l'infection par SIVmac alors qu'elle a été maintenue lors de l'infection par SIVagm. Comparé aux rôles bien caractérisés des cellules T CD8+ classiques, les contributions des cellules T CD8+ NKG2A+ non conventionnelles restent mal comprises chez les PVVIH. Notre objectif est d'étudier si les cellules T NKG2A+CD8+ sont en expansion chez les contrôleurs du VIH-1 et pendant l'infection par le VIH-2 et d'analyser leur capacité à tuer les cellules stressées. Nous proposons d'analyser la proportion et le phénotype des cellules T NKG2A+CD8+ dans le sang des contrôleurs du VIH-1 et des PVVIH2 en l'absence de traitement antirétroviral et de les corrélés avec des marqueurs systémiques de l'intégrité intestinale et de l'activation immunitaire. Des analyses fonctionnelles in vitro seront réalisées pour analyser leur activité cytolytique envers les cellules cibles exprimant une protéine de stress via le CMH-E. Les groupes de contrôle des contrôleurs du VIH et des PLWH2 dans cette étude seraient constitués de

	<p>PLWH1 sous traitement (PBMC et plasma de la cohorte PRIMO), de PLWH1 non traités (infection chronique, avant l'initiation du TAR) et de donneurs sains.</p> <p>Lien vers la page du projet sur le site de l'institut Pasteur :</p> <p><a href="https://research.pasteur.fr/fr/project/etude-des-cellules-nkg2a-et-nkg2ccd8t-au-cours-des-infections-peu-ou-pas-progressivespar-le-virus-vih-1-ou-le-virus-hiv-2-nice/">https://research.pasteur.fr/fr/project/etude-des-cellules-nkg2a-et-nkg2ccd8t-au-cours-des-infections-peu-ou-pas-progressivespar-le-virus-vih-1-ou-le-virus-hiv-2-nice/</a></p>
Date prévisionnelle de réalisation du projet	2025
Destinataires des données en France	Michaela Muller-Trutwin
Destinataire des données à l'étranger	Non
Identité et responsable du traitement	Institut Pasteur
Transfert de données et/ou échantillons	PBMCs congelés (15-20 millions de cellules) collectés de préférence sur Citrate ou Héparine et Plasma congelé (1 flacon de 500 uL) collecté de préférence sur EDTA chez 20 HIV Controllers
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Virologiques Pseudonymisées

Titre du projet	<b>« HICART : Impact immunovirologique à long terme des antirétroviraux chez les patients HIV controllers »</b>
Responsable scientifique du projet	Véronique Avettand Fenoel
Résumé du projet	<p>Les patients contrôleurs du VIH (cVIH) sont des patients rares, infectés par le VIH-1, et contrôlant spontanément la réplication virale sur le long terme sans traitement anti-rétroviral (TARV). Néanmoins, une proportion variable selon les cohortes de ces patients peut recevoir au cours de leur suivi un TARV. L'impact de ce traitement en termes d'évolution des paramètres immunovirologiques, d'activation immunitaire, de biomarqueurs plasmatiques est peu connu. Dans l'ensemble de la littérature, 151 patients ont été rapportés, avec des évolutions hétérogènes : si l'impact sur la réduction de la charge virale en ARN est indéniable, celui-ci est moins certain pour l'ADN viral et pour les paramètres immunologiques (évolution des LT CD4 et ratio CD4/CD8). De plus, très peu d'études ont analysé les biomarqueurs d'activation / inflammation.</p>

	<p>Les objectifs de la recherche dans ce projet sont d'évaluer l'évolution des lymphocytes T CD4, du ratio CD4/CD8, la mesure d'ADN VIH cellulaire et d'ARN VIH en techniques ultrasensibles.</p> <p>Les paramètres immunologiques suivants : activation immunitaire (HLA-DR, CD38) sur les différentes populations lymphocytaires T CD4 et CD8; dysfonction immunitaire (expression des points de contrôle du système immunitaire (PCSI), PD-1, TIGIT, PD-L1) sur les lymphocytes T CD4 et T CD8 et les cellules myéloïdes, les biomarqueurs plasmatiques d'inflammation (IP10, CD14 soluble en ELISA ; IFN alpha, IL6 en SIMOA), la capacité in vitro d'inhibition de la réplication virale, dans l'optique de voir s'ils diminuent sous TARV, selon la CV initiale du patient et leur tolérance au traitement antirétroviral et de leur qualité de vie sous traitement</p> <p>Cette étude permettra d'évaluer ces paramètres de manière longitudinale sur les patients avant et sous-traitement, ainsi que de les comparer au reste de la cohorte non traitée (suivi en cours dans la cohorte CODEX). Elle pourrait alimenter des réflexions autour de l'indication et des paramètres à prendre en compte pour l'introduction du TARV chez les cVIH et son impact attendu, en fonction de la charge virale avant traitement.</p>
Dates de début de réalisation du projet	2023
Destinataires des données en France	Cohorte ANRS Codex
Destinataire des données à l'étranger	Non
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Le volume total du prélèvement sera de 50 mL.
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Virologiques Pseudonymisées

<b>Titre du projet</b>	<b>« Impact de la dysbiose intestinale sur le compartiment myéloïde en phase chronique de l'infection par le VIH »</b>
Responsable scientifique du projet	Christine Bourgeois/Olivier Lambotte
Résumé du projet	Cette étude vise à évaluer l'impact de la dysbiose intestinale sur l'activation anormale des cellules myéloïdes (neutrophiles et monocytes) détectée chez les patients traités dès la primo infection par

	<p>TARV et chez les patients HIC qui sont deux groupes de patients ayant les niveaux d'inflammation les plus faibles parmi les PVVIH. Pour cela, nous comparerons deux groupes de patients chez lesquels les données sur la dysbiose sont limitées (patients sous TARV prolongé débuté en primo-infection, et patients HIV controllers). Concernant le compartiment myéloïde, l'étude prévue des polynucléaires neutrophiles est novatrice dans ce contexte chez ces patients. Le projet peut être décomposé en deux parties</p> <p>Evaluation de la dysbiose intestinale dans différents contextes cliniques d'infection chronique : suite à un contrôle précoce de l'infection, induit soit spontanément (HIV controllers (HIC) cohorte CODEX), soit après introduction rapide des antirétroviraux (cohorte PRIMO). Il sera cherché s'il existe une hétérogénéité de profils de dysbiose au sein de ces patients.</p> <p>Au sein des patients contrôleurs spontanés, nous distinguerons les patients blippers et non blippers. Au sein des patients PRIMO, nous distinguerons les patients avec nadir CD4 préservé ou fortement altéré.</p>
Dates de début de réalisation du projet	2023-2024
Destinataires des données en France	Cohorte ANRS Codex
Destinataire des données à l'étranger	Non
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Le prélèvement de sang de routine au cours du suivi de 50 mL et un prélèvement de selles.
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Virologiques Pseudonymisées

**PROJETS EN COURS : ETUDES ANCILLAIRES**

<b>Titre du projet</b>	<i>Psychic</i>
<b>Responsable scientifique du projet</b>	<b>Nicolas Noel</b>
Résumé du projet	Actuellement, la majeure partie des personnes vivant avec le VIH contrôlent efficacement la charge virale et maintiennent un taux correct de lymphocytes T CD4 grâce aux antirétroviraux.

	<p>Mais outre ces aspects immuno-virologiques, il a été décrit une plus grande fréquence de symptômes psychiatriques en particulier en rapport avec une dépression, chez les personnes vivant avec le VIH, comme dans d'autres pathologies chroniques. Or, cette notion repose sur des analyses effectuées dans les années 2000 et ne reflète pas nécessairement la situation actuelle en France.</p> <p>L'objectif de cette étude est d'une part, d'évaluer l'existence ou non de symptômes psychiatriques et d'autre part d'apprécier si ces symptômes peuvent être associés à des phénomènes d'activation chronique du système immunitaire observés au cours de cette infection. Cette activation immunitaire chronique est le reflet de la lutte persistante du système immunitaire contre le virus et peut se manifester par l'existence d'une inflammation chronique. Cette étude sera l'occasion d'un dépistage systématique de symptômes psychiatriques à l'aide de questionnaires. Dans cette étude, les symptômes psychiatriques seront évalués au sein de deux types de profils de personnes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- celles vivants avec le VIH et contrôlant spontanément la charge virale sans traitement (appelés patients « HIV controllers ») dont vous faites partie</li> <li>- celles contrôlant l'infection sous traitement</li> </ul>
Dates de début de réalisation du projet	2023
Destinataires des données en France	Cohorte ANRS Codex
Destinataire des données à l'étranger	Non
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Un volume de sang de 10mL provenant de votre prélèvement sanguin habituel sera récupéré afin d'analyser certains paramètres.
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Virologiques Pseudonymisées

Titre du projet	Analyse du niveau de transcription virale dans le sang des HIC
Responsable scientifique du projet	Véronique Avettand Fenoel
Résumé du projet	<p><b>Objectifs : affiner la caractérisation virologique chez les HIV controllers :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un des tests jugés prioritaires pour mesurer la taille des réservoirs HIV (BEAT-</li> </ul>



	<p><i>HIV collaboratory. Abdel-Mohsen Nature Med 2020</i>) : les transcrits HIV seront quantifiés annuellement dans les prélèvements sanguins collectés dans le cadre de la cohorte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rechercher si ce marqueur est prédictif précocement d'un futur échappement chez les HIC</li> <li>- marqueur quantifié aussi chez les PTC dans la cohorte CODEX : homogénéisation des analyses réalisées annuellement chez les PTC. Ce test sera aussi utilisé dans les essais sur la recherche Cure (ex : Rhiviera 01...). Cela permettra de comparer les groupes de personnes contrôlant l'infection en absence de traitement antirétroviral.</li> </ul>
Dates de début de réalisation du projet	2021
Destinataires des données en France	Cohorte ANRS Codex
Destinataire des données à l'étranger	Non
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Echantillons analysés dans le groupe de recherche du Pr V. Avettand-Fenoel, Institut Cochin
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Virologiques Pseudonymisées

<b>Titre du projet</b>	<b>« Caractérisation des ADN VIH archivés »</b>
Responsable scientifique du projet	Véronique Avettand Fenoel
Résumé du projet	Caractérisation de la quasi espèce archivée par séquençage à haut débit de génome ADN VIH complet chez les HIC et les PTC
Dates de début de réalisation du projet	2021
Destinataires des données en France	15 ans
Destinataire des données à l'étranger	Non
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	2-3 échantillons/patient, 13 HIC et 9 PTC
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Virologiques Pseudonymisées

<b>Titre du projet</b>	<b>« Analyse du niveau de transcription virale dans le sang des HIC »</b>
Responsable scientifique du projet	Véronique Avettand Fenoel
Résumé du projet	Analyse du niveau de transcription virale dans le sang des HIC
Dates de début de réalisation du projet	2021
Destinataires des données en France	Cohorte ANRS Codex
Destinataire des données à l'étranger	Non
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Virologiques Pseudonymisées

<b>Titre du projet</b>	<b>ANRS EP36-XIV</b> <b><i>Variabilité génétique dans le contrôle naturel du VIH</i></b>
<b>Responsable scientifique du projet</b>	<b>Lisa Chakrabarti</b>
Résumé du projet	Le mécanisme par lequel les cellules T CD4 antivirales des Contrôleurs du VIH échappent à l'infection et à la destruction par le VIH reste mal compris. Nous avons récemment observé que, dans de rares cas, des mutations pouvaient contribuer à la protection de ces cellules. En particulier, nous avons identifié deux patients Contrôleurs portant des mutations de CCR5, un chimiorécepteur essentiel à l'entrée du VIH dans ses cellules cibles. Ces résultats démontrent que certaines mutations ont jusqu'ici échappé à l'analyse. Une étude approfondie avec séquençage du génome entier de Contrôleurs sera donc entreprise, afin de caractériser plus avant les déterminants génétiques du contrôle du VIH.
Date prévisionnelle de réalisation du projet	Fév. 2022
Destinataires des données en France	Cohorte ANRS CODEX
Destinataire des données à l'étranger	Non
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Non
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans

Catégorie de données	Immunologiques Pseudonymisées
----------------------	-------------------------------

<b>Titre du projet</b>	<b>« Voie mTOR et métabolisme cellulaire »</b>
<b>Responsable scientifique du projet</b>	<b>Asier Saez-Cirion</b>
Résumé du projet	<p>La sous-étude ANRS EP36 IX, développée dans la cohorte ANRS CO21 CODEX avait comme objectif de caractériser les cellules LT CD8+ des HIC Strong Responders et Weak Responders et d'identifier des différences avec les cellules de non-contrôleurs. Plusieurs publications scientifiques issues de cette étude ont révélé des différences cliniques, virologiques et immunologiques entre ces groupes. Plus récemment nous avons réalisé une analyse du profil transcriptionnel des cellules T CD8 mémoires spécifiques du VIH au niveau unicellulaire chez des HIC et des non contrôleurs. Cette analyse montre, pour la première fois, l'existence de différences au niveau du métabolisme cellulaire et de la voie mTOR qui pourraient expliquer les différentes capacités fonctionnelles anti-VIH des cellules des HIC et des non-contrôleurs.</p> <p>Pour confirmer ces résultats et compléter la sous-étude EP 36 IX, nous avons besoin de valider phénotypiquement les résultats de l'analyse transcriptomique et d'évaluer la mobilisation des voies métaboliques identifiées quand les LT CD8 de personnes infectées par le VIH sont au contact de LTCD4 infectés.</p>
Dates de début de réalisation du projet	2018
Destinataires des données en France	Cohorte ANRS Codex et Institut Pasteur
Destinataire des données à l'étranger	Non
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Non
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Immunologiques Pseudonymisées
Résultats globaux du projet	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-Ciri3n A. Metabolic plasticity of HIV-specific CD8 <sup>+</sup> T cells is associated with enhanced antiviral potential and natural control of HIV-1 infection. Nat

	<p>Metab. 2019 Jul;1(7):704-716. doi: 10.1038/s42255-019-0081-4. Epub 2019 Jul 12.PMID: 3269464.</p> <p>Valle-Casuso JC, Angin M, Volant S, Passaes C, Monceaux V, Mikhailova A, Bourdic K, Avettand-Fenoel V, Boufassa F, Sitbon M, Lambotte O, Thoulouze MI, Müller-Trutwin M, Chomont N, Sáez-Ciri3n Cellular Metabolism Is a Major Determinant of HIV-1 Reservoir Seeding in CD4+ T Cells and Offers an Opportunity to Tackle Infection. A.Cell Metab. 2018 Dec 19. pii: S1550-4131(18)30734-4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.11.015. [Epub ahead of print] PMID:30581119</p>
--	--

**B2. Pour les projets terminés**, il n'est pas possible de s'y opposer.

Projets terminés

<b>Titre du projet</b>	<b>ANRS EP36-XIII</b> <i>R3le de la r3gulation de CCR5 dans le contr3le naturel du VIH</i>
<b>Responsable scientifique du projet</b>	<b>Lisa Chakrabarti</b>
R3sum3 du projet	Nous avons r3cemment observ3 que ces cellules T CD4 sp3cifiques du VIH expriment le r3cepteur CCR5 3 des niveaux r3duits chez les HIV Controllers, par comparaison avec les patients trait3s (M. Claireaux et al., Nature Communications 2022, in press). Or, CCR5 est utilis3 comme cor3cepteur principal par le VIH et est n3cessaire pour l'entr3e du virus dans ses cellules cibles. Nous avons pu montrer que la faible expression de CCR5 prot3geait les cellules T CD4 sp3cifiques des HIV controllers de l'entr3e virale, ce qui pourrait expliquer leur persistance et leur capacit3 3 3tablir une r3ponse antivirale efficace. Notre hypoth3se est donc qu'une expression diminu3e du cor3cepteur CCR5 repr3sente un m3canisme contribuant au contr3le naturel du VIH. L'3tude EP36-13 aura pour objectif de comprendre les m3canismes de la diminution de CCR5 dans les cellules T CD4 sp3cifiques des HIV Controllers.
Dates de d3but de r3alisation du projet	F3v. 2020
Destinataires des donn3es en France	Cohorte ANRS CODEX
Destinataire des donn3es 3 l'3tranger	Non
Identit3 et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE

Transfert de données et/ou échantillons	Non
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Immunologiques Pseudonymisées

<b>Titre du projet</b>	<b>ANRS EP36-XI</b> <i>Etude des réponses T chez les patients "HIV Controllers" : Répertoire des récepteurs T spécifiques associés au contrôle du VIH</i>
<b>Responsable scientifique du projet</b>	<b>Lisa Chakrabarti</b>
Résumé du projet	Nos études précédentes ont montré que les patients HIV Controllers portent une population de cellules T mémoires particulières capables de détecter des quantités minimales de VIH. Les récepteurs T (nommés TCRs) exprimés à la surface des cellules T semblent responsables de cette détection très sensible du VIH. Nous pensons que l'activation de ces TCRs permet d'expliquer comment la réponse antivirale reste en état d'alerte permanent, et parvient à maintenir la charge virale à des niveaux très bas chez les patients HIV Controllers. L'étude EP36-11 cherche à identifier les récepteurs TCRs responsables d'une réponse antivirale très sensible chez les patients HIV Controllers.
Dates de début de réalisation du projet	Avril 2017
Destinataires des données en France	Cohorte ANRS CODEX
Destinataire des données à l'étranger	Non
Identité et responsable du traitement	Inserm-ANRS MIE
Transfert de données et/ou échantillons	Non
Durée de conservation des données et/ou échantillons	15 ans
Catégorie de données	Immunologiques Pseudonymisées
Résultats globaux du projet	Claireaux M., Galperin M., Benati D., Nouël A., Mukhopadhyay M., Klingler J., de Truchis P., Zucman D., Hendou S., Boufassa F., Moog C., Lambotte O., and Chakrabarti L.A. (2018). High frequency of HIV-specific circulating follicular helper T cells associates with preserved memory B cell responses in HIV controllers. <b>mBio</b> 2018 May 8;9(3). pii: 9:e00317-18.  Galperin M.*, Farenc C.*, Mukhopadhyay M.,

	<p>Jayasinghe D., Decroos A., Benati D., Tan L.L., Ciacchi L., Reid H.H., Rossjohn J.** , Chakrabarti L.A.** , and Gras S.** (2018) CD4+ T cell mediated HLA class II cross-restriction in HIV controllers. <b>Science Immunology</b>. 2018 Jun 8;3(24). pii: eaat0687.</p>
--	---