



HAL
open science

Impact de la participation à un essai vaccinal préventif du VIH : la cohorte française ANRS/VRI COHVAC

Christine Durier

► **To cite this version:**

Christine Durier. Impact de la participation à un essai vaccinal préventif du VIH : la cohorte française ANRS/VRI COHVAC. Vaccinologie. Université Paris-Est, 2021. Français. NNT : 2021PESC0030 . tel-03855506

HAL Id: tel-03855506

<https://theses.hal.science/tel-03855506>

Submitted on 16 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris-Est
Ecole Doctorale n°570, Santé Publique (EDSP)

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS-EST
Spécialité : Santé publique - Epidémiologie

Par Christine DURIER

Titre :

***Impact de la participation à un essai vaccinal préventif du
VIH : la cohorte française ANRS/VRI COHVAC***

Soutenue le 6 Avril 2021

JURY

Pr Yves LEVY PU-PH, Université Paris-Est Créteil	Président
Pr Rodolphe THIEBAUT PU-PH, Université de Bordeaux	Rapporteur
Dr Alain MAKINSON MCU-PH, Université de Montpellier	Rapporteur
Pr Lamiae GRIMALDI PU-PH, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Examinatrice
Pr Marie PREAU PU-PH, Université Louis Lumière Lyon 2	Examinatrice
Pr Laurence MEYER PU-PH, Université Paris-Saclay	Directrice de thèse

Résumé

La sécurité et l'immunogénicité de candidats vaccins préventifs du VIH ont été étudiées dans différents essais de phase I à III dans le monde entier et depuis 1992, en France. La cohorte ANRS/VRI COHVAC des volontaires sains des essais vaccinaux a été mise en place en 2008 afin de suivre la sécurité à long terme des candidats vaccins préventifs contre le VIH administrés dans 17 essais cliniques de phase I et II à environ 500 volontaires. Un suivi prospectif dans la cohorte et un recueil rétrospectif des données correspondant aux essais et à la période entre la fin de l'essai et l'entrée dans la cohorte ont été réalisés. Au total, 488 (98%) volontaires ont été inclus dont 355 (72%) ont consenti au suivi prospectif.

Pour un suivi médian de 9.6 ans depuis la première injection vaccinale, l'analyse des événements indésirables (EI) de grade 3-4 et des EI de tous grades évocateurs d'affections neurologiques, ophtalmologiques et auto-immunes a montré qu'aucun des EI n'était considéré comme probablement lié au vaccin ; aucune augmentation de l'incidence de cancer du sein, de zona ou de la mortalité par rapport à la population générale n'a été observée. La séropositivité induite par les candidats vaccins a pu persister pendant plus de 23 ans après l'administration d'une protéine d'enveloppe recombinante du VIH-1.

Dans l'étude quantitative des conséquences psycho-sociales et comportementales, les volontaires des essais, âgés de 52 ans en médiane (interquartile : 46-57) à l'inclusion dans la cohorte, avaient des caractéristiques sociales et d'engagement dans la société plutôt élevées. La plupart des volontaires et leur entourage avaient bien vécu leur participation aux essais. Un seul cas d'infection par le VIH est apparu pendant le suivi. La participation aux essais vaccinaux n'a pas été suivie d'une augmentation de l'exposition au risque d'infection par le VIH pendant le suivi dans la cohorte.

En conclusion, nous n'avons pas montré de risque concernant la tolérance à long terme après participation aux essais vaccinaux VIH réalisés en France entre 1992 et 2009. La cohorte COHVAC, rare dans le domaine des essais vaccinaux préventifs du VIH, a enrichi les connaissances dans un contexte où l'implication des volontaires et des communautés est de plus en plus souhaitée.

Mots clés : Essais vaccinaux VIH ; Volontaires sains ; Données de sécurité ; Suivi à long terme ; Séropositivité induite par la vaccination.

Title:

Impact of participation in an HIV preventive vaccine trial: the French ANRS/VRI COHVAC cohort

Abstract

The safety and immunogenicity of preventive HIV vaccine candidates have been studied in various trials worldwide and, since 1992, in France. The ANRS/VRI COHVAC cohort of healthy vaccine trial volunteers was established in 2008 to monitor the long-term safety of HIV preventive vaccine candidates administered in 17 phase I and II clinical trials to about 500 volunteers. Prospective follow-up and retrospective collection of data corresponding to the trials and the period between trial completion and cohort inclusion were conducted. A total of 488 (98%) volunteers were included, of which 355 (72%) consented to prospective follow-up.

For a median follow-up of 9.6 years since the first vaccine injection, analysis of grade 3-4 adverse events (AEs) and AEs of all grades suggestive of neurological, ophthalmological, and autoimmune conditions showed that none of the AEs were considered probably related to the vaccine; no increase in incidence of breast cancer, herpes zoster, or mortality compared to the general population was observed.

Vaccine-induced seropositivity may persist for more than 23 years after administration of a recombinant HIV-1 envelope protein.

In the quantitative study of psychosocial and behavioral outcomes, volunteers, with a median age of 52 years (interquartile: 46-57) at inclusion in the cohort, had relatively high social and engagement characteristics. Most participants and people around them had a good experience of their participation in the trials. Only one case of HIV infection occurred during follow-up. Participation in the vaccine trials was not followed by increased exposure to HIV risk during follow-up in the cohort.

In conclusion, we have not shown any risk regarding long-term tolerance after participation in HIV vaccine trials conducted in France between 1992 and 2009. The COHVAC cohort, rare in the field of HIV preventive vaccine trials, has enriched knowledge in a context where the involvement of volunteers and communities is increasingly expected.

Keywords : HIV vaccine trials; Healthy volunteers; Safety data; Long-term follow-up; Vaccine-induced seropositivity.

Remerciements

A chacun des membres de mon jury de thèse

Monsieur le Professeur Yves Lévy

Merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse, c'est un grand honneur, et de m'avoir permis de participer à la recherche vaccinale de l'ANRS, recherche si motivante. Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Rodolphe Thiébaud

Merci d'être présent dans mon jury de thèse et d'en être un des rapporteurs dans une période très contraignante. Je suis très honorée et reconnaissante.

Monsieur le Docteur Alain Makinson

Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury et d'avoir accepté d'être l'un des rapporteurs de ma thèse dans un contexte très chargé. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Madame le Professeur Lamiae Grimaldi

Madame le Professeur Marie Préau

Merci d'avoir accepté d'examiner ce travail et de siéger dans mon jury de thèse. Soyez assurées de ma grande considération.

A ma directrice de thèse

Madame le Professeur Laurence Meyer

Merci d'avoir soutenu la cohorte COHVAC jusqu'à son terme, d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse, pour tes précieux conseils et le temps que tu m'as accordé. Sois assurée de ma plus grande gratitude.

Au premier directeur du SC10 de l'Inserm

Monsieur le Docteur Jean-Pierre Aboulker

Merci de m'avoir proposé de travailler sur les essais vaccinaux préventifs et thérapeutiques de l'ANRS dès l'année 2001 et d'avoir porté la cohorte COHVAC dès son origine. Ce fut un honneur de travailler avec vous.

Au groupe ANRS de la cohorte COHVAC et aux volontaires du réseau de l'ANRS

Merci car sans vous cette thèse n'existerait pas et particulièrement à **Madame le Professeur Odile Launay** pour sa confiance renouvelée et à **Madame Corinne Desaint** pour l'ensemble de nos collaborations passées, présentes et à venir.

A mes collègues du SC10 – US19 de l’Inserm

Merci à toutes et tous pour le partage au quotidien, votre soutien dans ce projet de thèse, l’adaptation à la situation sanitaire compliquée et pour nos aventures vécues et futures.

A mes anciens collègues du département de Biométrie de l’INRA

Merci d’avoir formé la jeune ingénieure agronome que j’étais à mon métier de statisticienne.

A mon fils, mes parents, ma famille et mes amis.

Vous m’inspirez et m’énergisez pour aller de l’avant.

Merci mon Adrien pour tes encouragements, merci à mon père et ma regrettée mère de m’avoir toujours soutenue.

Avant-propos

Malgré les différents moyens de prévention et les apports des traitements contre le VIH, la recherche d'un vaccin préventif du VIH demeure un important enjeu de santé publique. L'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) et l'Institut de Recherche Vaccinale (VRI) conduisent depuis presque trois décennies des essais vaccinaux anti-VIH impliquant des volontaires sains. La recherche vaccinale concerne des sujets en bonne santé ce qui fixe la sécurité acceptable à un niveau encore plus exigeant que pour la plupart des traitements. En cette période de pandémie de COVID-19 et avec l'arrivée de nouveaux vaccins contre le SARS-CoV-2, la sécurité des vaccins demeure un sujet de préoccupation de toute la société.

Ayant eu la responsabilité de la méthodologie et de l'analyse statistique d'essais vaccinaux préventifs et thérapeutiques depuis 2001, la sécurité des vaccins est un des fils conducteurs de ma carrière professionnelle à l'Inserm SC10-US19 « Essais thérapeutiques et maladies infectieuses ».

Ce travail de thèse intitulé « Impact de la participation à un essai vaccinal préventif du VIH : la cohorte française ANRS/VRI COHVAC » fait le bilan d'une étude de cohorte, conduite après les essais vaccinaux pour évaluer leur tolérance à long terme. Son déroulement fut le suivant :

- à la suite d'une alerte dans un essai mené aux USA avec un des candidats vaccins de l'ANRS, une méta-analyse de la tolérance clinique rassemblant les données de 10 essais vaccinaux préventifs du VIH menés en France a été réalisée [1] (**Durier, Launay et al, 2006**).
- afin de disposer de données de tolérance à long terme, la cohorte ANRS/VRI COHVAC « Etude de cohorte des volontaires ayant participé à un essai vaccinal préventif VIH » a été mise en place en 2007-2008 (investigateur-coordonnateur : Pr Odile Launay, CIC 1417, Hôpital Cochin, Paris). Les prélèvements à l'entrée dans COHVAC ont été centralisés pour analyser les séropositivités VIH induites par les candidats vaccins [2] (**Desaint, Durier et al, 2014**). En 2015 et du fait de l'absence de signal, l'éventualité d'un arrêt anticipé de la cohorte a été discutée. Au vu de l'ensemble des données de tolérance analysées, la décision d'arrêt anticipé du suivi dans la cohorte a été prise. Pour l'ouvrage collectif "*Recrutement-engagement dans les essais cliniques en prévention*" édité par l'ANRS, nous avons rédigé un chapitre consacré aux données psycho-sociales au cours du suivi [3] (**Durier et al, 2018a**). Ce travail a été ensuite publié dans une revue internationale [4] (**Durier et al, 2018b**). La

publication des résultats finaux [5] (**Durier et al, 2019**) a permis de rendre compte de l'ensemble de ces données, rares dans le domaine des essais vaccinaux VIH.

Afin d'étudier l'impact de la participation à un essai vaccinal préventif du VIH, nous proposons de réaliser :

- un rappel sur l'épidémiologie de l'infection par le VIH, sur la recherche vaccinale contre le VIH et sur la problématique de la sécurité des vaccins
- une présentation générale de la cohorte ANRS/VRI COHVAC
- une étude de la sécurité à long terme chez les volontaires des essais vaccinaux
- une évaluation de la séropositivité VIH induite par les candidats vaccins à long terme
- une analyse des conséquences socio-comportementales de la participation à un essai vaccinal préventif du VIH en France.

Publications de la cohorte ANRS/VRI COHVAC (publications principales en **Annexe A**)

Publications dans des revues originales de langue anglaise à comité de lecture

[1] C. Durier, O. Launay, V. Meiffredy, Y. Saïdi, D. Salmon, Y. Lévy, J-G. Guillet, G. Pialoux, J-P. Aboulker: Clinical safety of HIV lipopeptides used as vaccines in healthy volunteers and HIV-infected adults. *AIDS* 05/2006. 20(7):1039-49, DOI:10.1097/01.aids.0000222077.68243.22. *The first two authors contributed equally to this work.*

[2] C. Desaint, C. Durier, A. Poda, A. Krivine, F. Simon, H. Bodilis, G. Pialoux, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, P. Morineau, J-D. Lelièvre, B. Silbermann, J-P. Aboulker, O. Launay: Long-Term Persistence of Vaccine-Induced HIV Seropositivity in Healthy Volunteers. *J AIDS Clin Res* 01/2014; 05(02). DOI:10.4172/2155-6113.1000275. *The first two authors contributed equally to the study. (Annexe A)*

[5] C. Durier, C. Desaint, J-D. Lelièvre, B. Silbermann, G. Pialoux, L. Cuzin, B. Bonnet, I. Poizot-Martin, A. Bouakane, C. Paul, S. Grabar, B. Spire, L. Meyer, O. Launay: Long-term safety and vaccine-induced seropositivity in healthy volunteers from HIV vaccine trials: a French cohort study. 2019 Nov 1;33(13):2061-2071. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002310. **(Annexe A)**

Chapitre d'ouvrage

[3] C. Durier, C. Desaint , O. Launay. Conséquences socio-comportementales de la participation à un essai vaccinal préventif contre le VIH dans la cohorte ANRS COHVAC.

Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention. Contextes, logiques sociales et médiations / ed. par Ollivier-Yaniv C. ANRS, Collection Sciences sociales et sida, Paris, 2018, p. 71-91.

Publications dans des revues originales de langue anglaise

[4] C. Durier, C. Desaint, O. Launay: Social and Behavioral Consequences of Participation in HIV Preventive Vaccine Trials in the ANRS COHVAC Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018 Oct 1;79 Suppl 1:S37-S50. DOI:10.1097/QAI.0000000000001807 (**Annexe A**)

Communications

Congrès internationaux (du plus récent au plus ancien)

C. Durier, C. Desaint, J-D. Lelièvre, B. Silbermann, G. Pialoux, L. Cuzin, B. Bonnet, O. Zaegel-Faucher, B. Abdelkader, C. Lascoux, Z. Yalcin-Sumer, A. Bouakane, A. Diallo, C. Paul, J-P. Aboulker, B. Spire, L. Meyer, O. Launay, ANRS COHVAC Study Group. Final Report of ANRS COV1-COHVAC Cohort of Healthy Volunteers From Preventive HIV-1 Vaccine Trials. Abstracts of the HIV Research for Prevention Meeting, HIVR4P, 21-25 October, 2018, Madrid. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2018; 34:S1, Page: 180. P05.05

C. Desaint, C. Durier, J-D. Lelièvre, B. Silbermann, G. Pialoux, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, P. Morineau, Z. Sumer-Yalcin, C. Lascoux, A. Bouakane, A. Diallo, J-P. Aboulker, B. Spire, L. Meyer, O. Launay, ANRS COHVAC Study Group. First report after early termination of ANRS COV1-COHVAC cohort of healthy volunteers from preventive HIV-1 vaccine trials. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), Paris, France, 23 -26 July 2017. <http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/3585>

C. Desaint, C. Durier, J-D. Lelièvre, B. Silbermann, G. Pialoux, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, P. Morineau, A. Bouakane, B. Spire, Y. Lévy, J-P. Aboulker, O. Launay. Update of the Long-term Follow-up of Healthy Volunteers from Preventive HIV-1 Vaccine trials: ANRS COV-1-COHVAC Cohort. Abstracts of the HIV Research for Prevention Meeting, HIV R4P, 28–31 October, 2014, Cape Town, South Africa. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2014; 30:S1. Pages:A189–A190. P26.10

C. Durier, C. Desaint, B. Silbermann, J-D Lelièvre, B. Phung, L. Slama, P. Morineau-Le Houssine, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, P. Duchet-Niedziolka, V. Doré, V. Rieux, A-L. ross, Y. Levy, G. pialoux, J-P. Aboulker, B. Spire, O. Launay. Long-term consequences of participation in HIV preventive vaccine trials among healthy uninfected subjects: the ANRS COHVAC cohort. *AIDS Vaccine Bangkok, Thailand*, 12-15 Sept 2011 *AIDS Research and Human Retroviruses* 2011; 27:10. Page:A-73. P14.01

C. Durier, C. Desaint, B. Silbermann, J-D. Lelièvre, L. Slama, P. Morineau-Le Houssine, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, J-P. Aboulker, O. Launay, and ANRS COV1-COHVAC Study

Group. Long Term vaccine-induced HIV seropositivity among HIV uninfected healthy volunteers in ANRS COV1-COHVAC cohort. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections; Boston, USA, Feb 27-March 2, 2011, abstract 372

C. Durier, C. Desaint, O. Launay, B. Silbermann, J-D. Lelièvre, B. Phung, L. Slama, B. Bonnet, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, P. Duchet-Niedziolka, V. Rieux, V. Doré, Y. Levy, J-P. Aboulker, B. Spire. Psychosocial consequences of participation in HIV preventive vaccine trials: a cross-sectional study in ANRS COV1-COHVAC cohort. AIDS Vaccine 2010 Atlanta, USA, 28 sept - 1 Oct 2010. AIDS Research and Human Retroviruses 2010; 26:10. Page:A-8. OA03.01

O. Launay, C. Durier, C. Desaint, B. Silbermann, J.-D. Lelièvre, L. Slama, P. Morineau Le Houssine, I. Poizot-Martin, L. Cuzin, V. Doré, B. Spire, F. Linard, V. Rieux, A. de Saunière, J.-G. Guillet, Y. Lévy and J.-P. Aboulker. A prospective study for evaluating long term safety of preventive HIV-1 vaccine candidates: the ANRS COV1-COHVAC cohort. AIDS Vaccine 2007 Seattle, USA, 20-23 Aug 2007. Antiviral Therapy 2007; 12 Suppl 4:P06-28

Congrès nationaux

C. Desaint, C. Durier, B. Silbermann, L. Slama, L. Cuzin, O. Launay. Durabilité de la séropositivité VIH induite par les candidats vaccins chez les volontaires sains. 12èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Toulouse, 8-10 juin 2011.

Journées de recherche, séminaires

C. Durier, C. Desaint. Persistance à long terme de la séropositivité induite par la vaccination anti-VIH. 6^{ème} Journée de Vaccinologie Jean-Gérard Guillet - 4 juin 2013

C. Durier, C. Desaint, B. Silbermann, J.D. Lelièvre, L. Slama, P. Morineau-Le Houssine, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, J.P. Aboulker, G Pialoux, B. Spire, O. Launay pour la cohorte ANRS COHVAC. Impact à long terme de la participation aux essais vaccinaux VIH chez le volontaire sain : Cohorte ANRS COHVAC. Séminaire de recherche de l'ANRS "Prévenir la transmission du VIH, VHB, VHC; nouvelles approches" – 5 & 6 mai 2011

Réunions des membres du réseau «Volontaires pour un Vaccin»

C. Durier, C. Desaint, O. Launay. ANRS COV1-COHVAC : cohorte nationale prospective de suivi à long terme des volontaires du réseau ANRS ayant reçu au moins 1 dose de candidat vaccin VIH. Réunion des membres du réseau «Volontaires pour un Vaccin - 24 Novembre 2016

C. Durier. Etat du recrutement et premiers résultats de la Cohorte ANRS COHVAC. Réunion des membres du réseau «Volontaires pour un Vaccin» - 17 Juin 2011

Table des matières

RESUME	3
ABSTRACT	4
REMERCIEMENTS	5
AVANT-PROPOS	7
TABLE DES MATIERES	11
LISTE DES PRINCIPALES ABBREVIATIONS	15
INDEX DES TABLEAUX	17
INDEX DES FIGURES	18
1. INTRODUCTION : CONTEXTE ACTUEL DES ESSAIS VACCINAUX VIH	19
1.1. L'infection par le VIH.....	19
1.1.1. Epidémiologie mondiale.....	19
1.1.2. Epidémiologie en France	20
1.2. Le vaccin préventif contre le VIH.....	20
1.2.1. Etat de la recherche d'un vaccin préventif contre le VIH	21
1.2.2. Principaux candidats vaccins	21
1.2.3. Résultats des principaux essais vaccinaux.....	23
1.3. Sécurité d'utilisation des vaccins.....	24
1.3.1. Tolérance des vaccins.....	24
1.3.2. Tolérance des candidats-vaccins contre le VIH	25
1.3.3. Conséquences de la participation à un essai vaccinal préventif du VIH.....	25
2. PRESENTATION DE LA COHORTE ANRS/VRI COHVAC	27
2.1. Justification de la mise en place d'une cohorte prospective vaccinale	27
2.2. Objectifs de la cohorte COHVAC.....	29
2.2.1. Objectif principal	29
2.2.2. Objectifs secondaires	29
2.3. Méthodologie	29
2.3.1. Classement des essais vaccinaux de l'ANRS	29
2.3.2. Déroulement de la recherche.....	30
2.3.3. Organisation de la cohorte	31

2.3.4.	Constitution de la cohorte.....	32
2.3.5.	Critères d'évaluation	32
2.3.6.	Modalités d'inclusion et de suivi dans la cohorte	33
2.4.	Aspects statistiques et analyses des données	34
2.4.1.	Puissance statistique de la cohorte	34
2.4.2.	Objectif principal de tolérance	34
2.4.3.	Objectifs secondaires	35
2.1.	Population et déroulement du suivi dans l'étude.....	36
2.1.1.	Inclusions	36
2.1.2.	Caractéristiques des participants	37
2.1.3.	Exposition aux candidats vaccins.....	38
2.1.4.	Déroulement du suivi dans la cohorte	38
3. ETUDE DE LA SECURITE A LONG TERME CHEZ LES VOLONTAIRES AYANT PARTICIPE A UN ESSAI VACCINAL PREVENTIF DU VIH.....		43
3.1.	Positionnement de l'étude.....	43
3.1.1.	Suite aux essais vaccinaux de l'ANRS.....	43
3.1.2.	Evénements d'intérêt à considérer	44
3.2.	Objectif	45
3.3.	Méthodes	45
3.3.1.	Population de l'étude	45
3.3.2.	Recueil des données de tolérance.....	45
3.3.3.	Aspects statistiques et analyses de données	46
3.4.	Résultats	49
3.4.1.	Données démographiques et d'exposition.....	49
3.4.2.	Taux d'incidence bruts	51
3.4.3.	Classement des événements et EIG	52
3.4.4.	Evénements d'intérêt	54
3.4.5.	Taux d'incidence standardisés.....	55
3.5.	Discussion	58
4. IMPACT DE LA PARTICIPATION AUX ESSAIS PREVENTIFS DU VIH SUR LA REPONSE IMMUNITAIRE HUMORALE.....		61
4.1.	Contexte international.....	61
4.2.	Situation en France	62
4.3.	Objectifs	63
4.4.	Méthodes	63
4.4.1.	Généralités	63

4.4.2.	Méthodes de laboratoire.....	64
4.4.3.	Méthodes statistiques.....	65
4.5.	Résultats.....	65
4.5.1.	Population de l'étude centralisée.....	65
4.5.2.	Fréquence de la séropositivité induite à l'inclusion.....	67
4.5.3.	Facteurs associés à la séropositivité induite.....	68
4.5.4.	Ratios du test Architect centralisé.....	69
4.5.5.	Résultats des tests de confirmation par Western blot.....	69
4.5.6.	Concordance entre le test Architect et les tests Elisa locaux.....	69
4.5.7.	Persistance de la séropositivité pendant le suivi de la cohorte.....	70
4.6.	Discussion.....	74
5. CONSEQUENCES PSYCHO-SOCIALES ET COMPORTEMENTALES DE LA PARTICIPATION A UN ESSAI VACCINAL PREVENTIF DU VIH.....		79
5.1.	Introduction.....	79
5.2.	Sélection des volontaires de l'ANRS.....	80
5.3.	Objectifs et indicateurs.....	80
5.4.	Méthodes.....	81
5.4.1.	Populations concernées.....	81
5.4.2.	Questionnaires socio-comportementaux.....	82
5.4.3.	Principes d'analyse et de présentation des résultats.....	83
5.5.	Résultats.....	84
5.5.1.	Sélection dans le « réseau des volontaires ».....	84
5.5.2.	Caractéristiques à l'inclusion dans la cohorte COHVAC.....	87
5.5.3.	Impact psycho-social lié à la participation à un essai.....	89
5.5.4.	Comportement sexuel et prise de risque vis-à-vis d'infections sexuellement transmissibles.....	94
5.6.	Discussion.....	95
5.6.1.	Aspects méthodologiques.....	95
5.6.2.	Résultats.....	96
6. CONCLUSION.....		101
6.1.	Synthèse.....	101
6.1.1.	Les principaux apports de la cohorte COHVAC.....	101
6.1.2.	Les limites de l'étude.....	103
6.2.	Perspectives.....	104
6.2.1.	Evolution du recrutement des volontaires des essais vaccinaux préventifs du VIH.....	104
6.2.2.	Utilisation des données et de la biobanque comme population de référence.....	105
6.2.3.	Pharmacovigilance et impact de nouveaux vaccins contre le COVID-19.....	106

BIBLIOGRAPHIE	108
----------------------------	------------

ANNEXES	119
----------------------	------------

A. Articles publiés	119
B. Membres du groupe ANRS COHVAC	151
C. Derniers suivis effectués et durées de suivi dans la cohorte prospective	152
D. Taux d'incidence.....	153
E. Calcul du ratio standardisé de mortalité ou du ratio standardisé d'incidence.....	154
F. Evénements indésirables recueillis dans le cadre de la cohorte par classe d'organes	157
G. Sérologies VIH du groupe rgp160.....	164
H. Données de référence pour la sélection des volontaires.....	165
I. Sélection dans le réseau : étude des facteurs associés à l'accord avec réserve	167
J. Données de référence des caractéristiques socio-démographiques.....	171
K. Etude des facteurs associés au ressenti des contraintes à l'inclusion.....	172

Liste des principales abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANRS : Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites virales (France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépatites)
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
CCPPRB: Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CMG : Centre de méthodologie et de gestion
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés
COVID-19 : Maladie à coronavirus 2019
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRF : Case report form
CTL : Cytotoxic T lymphocytes
EI: Evénement indésirable
EIG : Evénement indésirable grave
Elisa : Enzyme-linked immunosorbent assay
HPV : Human papilloma virus
HVTN : HIV Vaccines Trial Network
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IQR : Inter quartile range
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
P.A. : Personnes.années
PrEP : Pre exposure prophylaxis
PRG : Plan de gestion des risques
PT : Preferred term
rgp : recombinant glycoprotein
S/CO : Signal to cut-off
SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SIR : Standardized Incidence Ratio
SMR : Standardized Mortality Ratio
SNIIRAM : Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie
SNDS : Système National des Données de Santé
SOC : System organ class

SPIV : Séropositivité induite par la vaccination

vCP : virus canarypox

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VISP: Vaccine-induced seropositivity

VISR : Vaccine-induced seroreactivity

VRI : Vaccine Research Institute

WB : Western blot

WCC : Ways of Coping Checklist

Index des tableaux

Tableau 1 : Essais vaccinaux préventifs de l'ANRS	28
Tableau 2 : Inclusions dans la cohorte COHVAC	36
Tableau 3 : Caractéristiques des volontaires à l'inclusion dans les essais vaccinaux .	37
Tableau 4 : Injections de candidats vaccins reçues au cours des essais	38
Tableau 5 : Caractéristiques de la population	49
Tableau 6 : Durée de suivi total et exposition aux candidats vaccins	50
Tableau 7 : Durée de suivi total par groupe de candidats vaccins	50
Tableau 8 : Taux d'incidence bruts	51
Tableau 9 : Taux d'incidence bruts par groupe de candidats vaccins	52
Tableau 10 : Evénements les plus fréquents	57
Tableau 11 : Caractéristiques de la population de l'étude centralisée	66
Tableau 12 : Sérologies VIH et Western blots centralisés dans le groupe rgp160	68
Tableau 13 : Sérologies VIH locales	70
Tableau 14 : Délai entre le dernier suivi et la 1^{ère} vaccination par groupe (années) ...	71
Tableau 15 : Dates et délais lors la sélection	84
Tableau 16 : Motivations des volontaires	85
Tableau 17 : Comportement sexuel recueilli lors de la sélection	86
Tableau 18 : Moyennes des scores d'adaptation au stress	89
Tableau 19 : Prise de risque vis-à-vis d'une infection sexuellement transmissible	95

Index des figures

Figure 1 : Chronologie des essais vaccinaux	30
Figure 2 : Schéma du déroulement de la recherche	31
Figure 3 : Diagramme de flux des participants	39
Figure 4 : Raisons de fin de suivi selon les essais	40
Figure 5 : Durée de suivi dans la cohorte (années) a) par essai b) par groupe	40
Figure 6 : Nombre d'EI a) dans les SOC d'intérêt b) dans les autres SOC	53
Figure 7 : Nombre d'EIG selon le SOC et le groupe	54
Figure 8 : Ratios standardisés de mortalité (SMR) et Ratios standardisés d'incidence (SIR)	56
Figure 9 : Population de l'étude centralisée de la séropositivité induite	66
Figure 10 : Test Architect centralisé	67
Figure 11 : S/CO Ratio du test Architect centralisé à l'inclusion dans le groupe rgp160	69
Figure 12 : Sérologies VIH positives à l'inclusion et au dernier suivi par groupe	71
Figure 13 : Sérologies VIH individuelles : 9 volontaires de VAC01 et 20 volontaires de VAC02	73
Figure 14 : Caractéristiques socio-démographiques à l'inclusion dans COHVAC	88
Figure 15 : Nombre d'auto-questionnaires et nombre de visites réalisés	89
Figure 16 : Auto-questionnaire sur l'impact psycho-social	92
Figure 17 : Questionnaire en face-à-face sur l'impact psycho-social	93
Figure 18 : Evolution du comportement sexuel	94

1. Introduction : contexte actuel des essais vaccinaux VIH

1.1. L'infection par le VIH

Depuis que le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) a été identifié au début des années 80, celui-ci reste un problème majeur de santé publique de portée mondiale. Le VIH est un lentivirus (famille des rétrovirus) qui s'attaque au système immunitaire humain. Ses principales cellules cibles sont les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes T CD4 qui sont au centre des défenses immunitaires spécifiques. L'altération immunitaire est liée à l'intensité de la réplication virale appréciée par l'ARN VIH plasmatique (charge virale) et à la déplétion en CD4. Sans traitement, le taux des CD4 va baisser progressivement conduisant au stade SIDA en 10 ans en médiane (en Europe ou aux USA) avec d'importantes variations inter-individuelles et de rares exceptions [6, 7]. La transmission est sexuelle, sanguine ou materno-fœtale.

Inhibant la réplication virale mais ne permettant pas d'éliminer totalement le VIH de l'organisme, les traitements antirétroviraux ont considérablement amélioré la qualité de vie et le pronostic des personnes vivant avec le VIH [8]. Diverses méthodes de prévention contribuent à limiter la propagation de l'infection par le VIH telles que le dépistage, l'utilisation du préservatif, la circoncision, les traitements antirétroviraux en prophylaxie pré-exposition (PrEP) et post-exposition et les traitements chez les personnes infectées diminuant drastiquement leur charge virale ou « Treatment AS Prevention » [9]. Mais aucun vaccin n'existe actuellement contre le VIH. En raison des difficultés et des coûts d'implémentation des stratégies de prévention dans certaines régions du monde ainsi que des ressources nécessaires au traitement des personnes vivant avec le VIH, l'élaboration d'un vaccin préventif, en combinaison avec les autres stratégies de prévention, représente la meilleure solution pour contrôler et éradiquer l'épidémie d'infections par le VIH [10].

1.1.1. Epidémiologie mondiale

Dans le monde, on estime à 38 millions le nombre de personnes infectées par le VIH à la fin de 2019. Selon l'ONUSIDA, le nombre de nouvelles infections en 2019 est estimé à 1.7 million mais ce nombre a diminué de 39% entre 2000 et 2019. Le nombre de décès liés au VIH a baissé de 51% au cours de la même période et les traitements antirétroviraux ont permis de sauver 15.3 millions de vies. Au cours des deux dernières années, le nombre annuel

de nouvelles infections a atteint un plateau de 1.7 million et il n'y a eu qu'une légère baisse du nombre de décès liés au VIH qui est passé de 730 000 en 2018 à 690 000 en 2019 malgré les progrès constants réalisés dans l'intensification de la couverture par les traitements. On estime que 85% des femmes enceintes, 67% des adultes et 53% des enfants vivant avec le VIH dans le monde recevaient un traitement antirétroviral en 2019 [11, 12].

1.1.2. Epidémiologie en France

En France, on dénombre 170 000 personnes vivant avec le VIH dont près de 25 000 l'ignorent. Selon les dernières données rapportées par Santé publique France [13], environ 6 200 personnes ont découvert en 2018 leur infection par le VIH. Le nombre total de découvertes a diminué par rapport à 2017, après plusieurs années de stabilité. L'activité de dépistage étant en augmentation, cette diminution du nombre de découvertes peut donc refléter une diminution du nombre de personnes vivant avec le VIH mais non encore diagnostiquées, et/ou une diminution de l'incidence depuis plusieurs années. L'approche combinée incluant le «Test and Treat», qui consiste à traiter immédiatement un patient dépisté, et la PrEP, le traitement préventif pour les personnes à risque, pourrait expliquer cette baisse. Le nombre de diagnostics de SIDA en 2018 est d'environ 1200, nombre qui a diminué entre 2013 et 2018 mais qui représente une perte de chance pour ces personnes et a favorisé la diffusion du VIH. Ces baisses ne concernent pas des populations vulnérables telles que les femmes hétérosexuelles nées à l'étranger et les hommes homosexuels nés à l'étranger pour lesquelles les chiffres des découvertes de l'infection par le VIH sont restés stables.

1.2. Le vaccin préventif contre le VIH

La recherche d'un vaccin préventif contre le VIH a débuté il y a plus de 30 ans. A cette époque, l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) s'est engagée dans un programme alliant la recherche fondamentale, l'expérimentation animale et la recherche clinique pour l'évaluation de candidats vaccins contre le VIH [14]. Cette stratégie est développée désormais au sein de l'Institut de Recherche Vaccinale (VRI, *Vaccine Research Institute*) créé en 2011 par l'ANRS et l'Université Paris-Est Créteil. L'ANRS et le VRI ont mené des essais précoces (phase I ou II) ; aucun essai d'efficacité (phase III) n'a à ce jour été réalisé en France.

1.2.1. Etat de la recherche d'un vaccin préventif contre le VIH

Malgré les progrès dans l'accès aux traitements antirétroviraux et la réduction des nouvelles infections, la recherche d'un vaccin préventif contre le VIH reste d'actualité. Un vaccin d'efficacité 50 à 60% pourrait avoir un effet important sur l'épidémie s'il est mis en œuvre conjointement avec des outils de prévention et de traitement [10, 15]. Le but d'un tel vaccin est d'éliminer ou diminuer le risque de transmission du VIH et une telle protection nécessite selon un large consensus dans la communauté scientifique [16, 17]:

- *une immunité humorale* susceptible de bloquer le virus à l'entrée dans les cellules cibles, au moyen d'anticorps neutralisants
- *une immunité cellulaire* permettant de détruire les cellules infectées dans lesquelles le virus se réplique.

Des avancées considérables ont été réalisées dans la recherche d'un vaccin mais cette recherche rencontre des obstacles majeurs [17, 18]:

- *la diversité génétique étendue du virus* puisque le génome de l'enveloppe du VIH peut varier de 20% au sein d'une même souche et de 35% entre deux souches [19]
- *l'établissement rapide de réservoirs viraux latents* envers lesquels le système immunitaire est impuissant [20]
- le manque de *corrélats immunitaires de protection*, car un modèle de réponse immunitaire capable de lutter contre le virus n'est pas encore bien défini [21].

1.2.2. Principaux candidats vaccins

(a) Virus vivants atténués

Cette stratégie utilisée dans de nombreux vaccins antiviraux (variole, rougeole, rubéole, oreillons, varicelle, fièvre jaune) n'a pas pu être développée dans le cadre de la vaccination anti-VIH car elle ne présentait ni sécurité ni efficacité chez les modèles primates [22].

(b) Protéines recombinantes

S'appuyant sur le vaccin contre le virus de l'hépatite B, des glycoprotéines (gp) d'enveloppe du VIH recombinantes ont été utilisées en phase I et en phase IIb/III, car elles étaient susceptibles d'induire des anticorps neutralisants dans des lignées de lymphocytes T infectées et chez les primates [23]. Les glycoprotéines recombinantes (rgp) ont fait partie de la stratégie de l'ANRS dans ses essais pionniers des années 1990 [24-26] et dans un essai par voie muqueuse [27].

(c) Vecteurs recombinants

Les problèmes rencontrés par les vaccins vivants atténués ont conduit à développer d'autres vecteurs dont le génome a été modifié pour en supprimer la pathogénicité et introduire des gènes du VIH codant pour des antigènes susceptibles d'induire des réponses cellulaires.

Un des modèles le plus utilisé est le vecteur *canarypox*, qui est un virus de la même famille que la vaccine (*pox*) mais ne se réplique pas chez l'homme [28]. La stratégie de recherche vaccinale de l'ANRS [24, 25, 29-33] ainsi que plusieurs essais de phase III ont utilisé le *canarypox* recombinant [34, 35].

Les autres principaux vecteurs recombinants utilisés sont l'adénovirus, testé dans des essais de phase IIb, le MVA (virus Ankara modifié) et le NYVAC (virus de la vaccine hautement atténué) qui a été l'objet d'un des essais de l'ANRS [17, 36, 37].

(d) Peptides et lipopeptides

Afin de présenter uniquement des antigènes cibles à la réponse immune, des peptides VIH synthétiques ont été proposés. Les peptides synthétiques sont purs, stables, non infectieux et peuvent être produits en grande quantité. Le modèle des lipopeptides, peptides associés à une chaîne lipidique qui facilite l'induction d'une réponse immunitaire cellulaire, est l'un de ceux retenus par l'ANRS qui a mené une dizaine d'essais de phase I et II [38-48].

(e) Vaccins ADN

L'approche vaccinale par ADN nu codant pour les antigènes vaccinaux d'intérêt est intéressante par sa simplicité et sa capacité à être administrée sans immunité anti-vecteur. Elle est envisagée en stratégie de « prime-boost » car elle permet d'induire une réponse mémoire potentialisable par une injection « boost » de vecteur recombinant [17]. Un essai de l'ANRS a comporté un candidat-vaccin ADN [37].

(f) Vaccins mosaïques et approches innovantes

Afin de faire face à la diversité antigénique, une stratégie « mosaïque » combine un vecteur viral et une protéine d'enveloppe. Dans le vecteur viral, sont incluses des séquences provenant de différents sous-types de virus pour diversifier les protéines antigéniques et maximiser la réponse au niveau des lymphocytes T [18]. Cette approche est testée actuellement en phase III. D'autres approches innovantes vont entrer en phase I, ciblant les cellules dendritiques ou utilisant des protéines d'enveloppe synthétiques axées sur le développement d'anticorps neutralisants [49].

1.2.3. Résultats des principaux essais vaccinaux

(a) Essais cliniques de phase I et II

Depuis 1987, un très grand nombre de candidats vaccins ont été testés dans plus de 250 essais de phase I-II [50] incluant chacun un nombre limité de volontaires sains, séronégatifs pour le VIH et peu exposés au risque d'infection par le VIH. Ils en évaluent la sécurité, déjà qualifiée dans les essais précliniques, et l'induction de réponses immunitaires (ou immunogénicité) chez l'homme. En France, l'ANRS a mis en place des essais et un processus de sélection de volontaires dès le début des années 1990. Les résultats obtenus dans ses essais de phase I et II l'ont été principalement avec des protéines recombinantes, des *canarypox*, des lipopeptides et une stratégie « prime-boost » combinant un vaccin ADN et un vecteur recombinant mais n'ont pas permis de passer à des essais de phase III.

(b) Essais cliniques de phase III

Les essais d'efficacité dits de phase III incluent des volontaires sains, séronégatifs pour le VIH mais exposés, par leur comportement, au risque d'infection par le VIH. Le premier essai de phase III d'un vaccin contre le VIH, utilisant la protéine recombinante d'enveloppe gp120 (AIDSVAX) a montré en 2003 qu'elle n'était pas plus efficace qu'un placebo pour prévenir l'infection par le VIH [51].

L'essai STEP a testé un vaccin adénovirus (Ad5) conçu pour induire des réponses immunitaires cellulaires. L'essai, de phase IIb portant sur 3000 volontaires ayant un risque d'infection par le VIH en Amérique et en Australie, a été interrompu en 2007 après qu'une analyse intermédiaire a montré que le vaccin n'avait pas réduit le risque d'infection [52]. L'essai équivalent mené chez des femmes en Afrique du Sud (Phambili) a été interrompu (après 801 inclusions sur 3000) suite aux résultats intermédiaires de l'essai STEP et a confirmé un risque accru d'infection parmi les volontaires ayant reçu le candidat-vaccin, à court et plus long terme [53, 54].

Une autre approche conçue pour stimuler à la fois l'immunité cellulaire et la production d'anticorps a été testée dans l'essai de phase III RV144 en Thaïlande avec un vaccin ALVAC-HIV (vecteur *canarypox*) pour amorcer le système immunitaire cellulaire et la protéine recombinante gp120 (AIDSVAX) pour stimuler la réponse immunitaire par la suite. L'essai RV144 a montré en 2009 que la combinaison « prime-boost » réduisait le risque d'infection de 31% [34]. La combinaison de l'essai RV144 est similaire à celle utilisée dans un des essais pionniers de l'ANRS.

Une version de la combinaison vaccinale utilisée dans l'essai RV144 adaptée au type de VIH commun en Afrique australe et orientale (sous-type C) a été testée dans l'essai HVTN 702. Toutefois, il a été annoncé en février 2020 que les vaccinations ont été arrêtées prématurément, une analyse intermédiaire ayant révélé que le vaccin n'était pas efficace [35].

L'essai HVTN 705 (Imbokodo) est en cours chez les femmes de 18 à 35 ans en Afrique australe et utilise une stratégie « prime-boost » constituée d'un vecteur adénovirus qui délivre une « mosaïque » d'enveloppe et de protéines internes de quatre sous-types du VIH. L'adénovirus utilisé (Ad26) est beaucoup moins courant que l'adénovirus utilisé dans l'essai STEP (Ad5), dans l'espoir que les anticorps préexistants n'interféreront pas avec le candidat vaccin. Un autre essai (HVTN 706) avec la même approche de vaccin mosaïque a commencé à recruter des participants en Amérique et en Europe en 2019. Les résultats de ces essais sont attendus en 2023 [15, 49, 55].

1.3.Sécurité d'utilisation des vaccins

1.3.1. Tolérance des vaccins

Les vaccins sont des médicaments immunologiques. Ils répondent aux mêmes exigences en matière d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) et de sécurité d'emploi ainsi qu'aux mêmes conditions de surveillance que les autres médicaments. La tolérance des nouveaux vaccins est d'abord évaluée lors des essais cliniques précédant leur AMM, sur une durée forcément limitée et ne permettant pas d'évaluer leur innocuité à long terme car la surveillance des volontaires au-delà n'est généralement pas prévue.

La surveillance s'attache à déceler leurs effets secondaires qui sont définis usuellement comme les réactions nocives, non voulues et susceptibles d'être dues aux vaccins reçus. La surveillance des effets secondaires vaccinaux repose en particulier sur les notifications spontanées dans le cadre de la pharmacovigilance après la mise sur le marché. Aux Etats-Unis, un système spécifique (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS) a été mis en place depuis 1991 et d'autres systèmes coexistent tels que Vaccine Data Link (VSD), Clinical Immunization Safety Assesement (CISA). Plus récemment, des systèmes de recueil et de surveillance se sont mis en place au niveau européen avec EudraVigilance [56] et au niveau français, avec des modalités de signalement spécifiques aux vaccins sur le portail des signalements [57] en complément du suivi d'indicateurs et de seuils d'alerte. La *Brighton Collaboration* a développé depuis 2000 une standardisation des définitions des effets secondaires ou effets indésirables vaccinaux [58, 59].

Cette pharmacovigilance peut être renforcée par un plan de gestion des risques (PGR) dès l'AMM, afin de mettre en évidence des événements survenant à distance des injections vaccinales par des études pharmaco-épidémiologiques. L'absence de ce type d'enquêtes a été en partie responsable de polémiques relatives à un lien possible entre la vaccination contre l'hépatite B et les pathologies démyélinisantes. Même si les autorités judiciaires ont fini par indemniser certains plaignants, aucune des nombreuses études scientifiques ne vient confirmer le lien entre cette vaccination et les effets indésirables allégués [60].

A l'inverse depuis leur mise sur le marché, la sécurité des vaccins préventifs des infections à papillomavirus humain (HPV) a fait l'objet d'un suivi rigoureux dans le cadre d'un PGR

européen et d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance particulièrement axé sur le risque potentiel de survenue de maladies auto-immunes. Une étude cas-témoins menée en France n'a révélé aucun risque accru de plusieurs maladies auto-immunes suite à la vaccination contre le HPV [61]. Une étude réalisée à partir des bases de données de l'assurance maladie (SNIIRAM) a confirmé l'absence de lien entre la vaccination HPV et les maladies auto-immunes. Un lien avec le syndrome de Guillain-Barré, de portée limitée (1 à 2 cas pour 100 000 vaccinées), est apparu dans cette étude [62]. Pour le syndrome de Guillain-Barré, atteinte inflammatoire des nerfs périphériques qui peut être déclenchée par toute stimulation du système immunitaire dont les infections, un lien possible est admis avec la vaccination antigrippale pour laquelle une augmentation du risque de l'ordre de 1 pour 1 000 000 de sujets vaccinés est décrite [63]. De même un lien a pu être établi entre le purpura thrombopénique et la vaccination par le ROR (rougeole-oreillons-rubéole) [64].

En ce qui concerne tous les vaccins, les maladies auto-immunes sont citées comme effets indésirables rares sans lien de causalité établi [65]; en revanche, les réactions allergiques sévères très rares [66, 67] et les réactions inflammatoires locales et générales (fièvre) correspondent à des réactions secondaires passagères aux vaccins.

1.3.2. Tolérance des candidats-vaccins contre le VIH

Depuis 1987, la recherche vaccinale préventive contre le VIH a évalué de nombreux candidats vaccins administrés à des dizaines de milliers de volontaires sains dans le monde, principalement au cours d'essais de phase I/II évaluant leur tolérance et leur immunogénicité. Dans les essais de phase IIb et III déjà réalisés, les effets secondaires ont été étudiés pendant la durée des essais et ont rapporté des profils de sécurité acceptables pour les candidats vaccins.

En ce qui concerne la sécurité à long terme, une étude menée sur 3189 volontaires d'essai de phase I/II aux USA a recueilli tous les événements cliniques indésirables survenus pour un suivi de 7 ans [68]. Aucun événement indésirable grave lié aux préparations vaccinales utilisées n'a été observé. De même, pour les essais vaccinaux réalisés entre 2001 et 2007 en Afrique, aucun signal de sécurité n'a été identifié après une durée médiane de 5.2 ans chez 287 volontaires [69, 70]. Cependant il n'est pas possible d'extrapoler ces résultats aux études ANRS menées en France avec des candidats vaccins différents.

1.3.3. Conséquences de la participation à un essai vaccinal préventif du VIH

Au-delà des questions relatives à la surveillance des effets secondaires à long terme des candidats vaccins, certains d'entre eux peuvent induire une réponse immunitaire humorale anti-VIH détectable par les tests habituels de dépistage du VIH [71-74]. Nous parlons de **séropositivité induite par la vaccination (SPIV)** alors que le volontaire est bien entendu non-infecté par le VIH et n'est pas non plus protégé de l'infection par le VIH. Cette réponse

et sa persistance pourraient entraîner des difficultés de diagnostic d'une éventuelle infection par le VIH ainsi que des effets sociaux négatifs chez les participants qui ont reçu les candidats vaccins [75, 76], ou avoir un impact sur le refus de participation à un essai vaccinal [77, 78]. Les taux de séropositivité induite persistante augmenteront à mesure que des candidats vaccins plus performants donc plus immunogènes entrent en essai clinique [15].

Jusqu'au début de la cohorte en 2008, le **retentissement psycho-social** du statut de séropositif et non-infecté ou de la simple participation à une recherche d'un vaccin préventif contre le VIH n'avait pas été évalué chez les volontaires des essais français. Une étude aux USA avait montré que le comportement vis-à-vis de l'exposition au VIH était modifié chez les volontaires d'un essai vaccinal avec augmentation des rapports sexuels non protégés, malgré les mises en garde des investigateurs [79].

Par conséquent, les effets indésirables de la participation à un essai vaccinal peuvent être divers et ne se limitent pas aux réactions liées à l'administration de candidats vaccins telles qu'on les envisage généralement. Afin d'étudier l'ensemble de ces conséquences, l'ANRS s'est adressée à tous les volontaires du réseau «Volontaires pour un vaccin » ayant reçu un candidat vaccin dans un essai de l'ANRS et a constitué à partir de fin 2008 la cohorte ANRS/VRI COV1-COHVAC.

La cohorte a ainsi :

- collecté et analysé les événements cliniques survenus depuis les injections vaccinales
- étudié à long terme la séropositivité induite par la vaccination en fonction des candidats vaccins
- évalué l'impact psycho-social de la participation aux essais et l'évolution des comportements des volontaires vis-à-vis du risque d'infection par le VIH au cours du temps.

Mes responsabilités pendant la cohorte COHVAC ont été initialement de rassembler les données issues des essais vaccinaux, puis de définir et de réaliser l'ensemble des analyses de données tout au long de l'étude, et enfin de valoriser les résultats en les communiquant régulièrement lors de conférences internationales et dans les publications.

2. Présentation de la cohorte ANRS/VRI COHVAC

2.1. Justification de la mise en place d'une cohorte prospective vaccinale

De 1992 à 2009, 17 essais vaccinaux ont été conduits grâce au réseau des volontaires de l'ANRS et 15 candidats vaccins préventifs anti-VIH ont été testés (**Tableau 1**). Un suivi post-essai avait été mis en place pour certains essais avec pour objectif principal le suivi de la réponse immunitaire humorale (ou séropositivité induite) et pour objectif secondaire le recueil des événements indésirables graves (EIG). La fréquence des visites et la durée du suivi étaient variables en fonction de la réponse humorale à la fin de l'essai vaccinal, dont la définition dépendait du promoteur (Aventis Pasteur ou ANRS). Aucune fiche de recueil (CRF) n'était utilisée dans ce cadre et les événements n'étaient déclarés aux promoteurs que si l'investigateur estimait qu'il y avait un lien avec un candidat-vaccin. Initialement, seules les données enregistrées au cours des essais vaccinaux étaient donc potentiellement disponibles.

En 2005, suite à la survenue d'une complication neurologique chez un volontaire ayant reçu deux injections de lipopeptides dans l'essai HVTN042-ANRS VAC19 mené aux USA [48], nous avons rassemblé dans une méta-analyse les données individuelles de tolérance clinique des essais pour toutes les personnes ayant reçu au moins une injection de lipopeptides, pour 10 essais préventifs et thérapeutiques [1]. Cette analyse est un des éléments qui ont ainsi permis à l'essai ANRS VAC18, conduit en France avec le même candidat vaccin que l'essai VAC19 et interrompu par l'AFSSAPS (ancienne dénomination de l'actuelle ANSM), de reprendre. Nous avons ainsi réalisé une première amorce de standardisation des données mais l'analyse avait été limitée à la durée des essais.

La mise en place d'une cohorte de tous les essais vaccinaux a été envisagée dès 2005 pour:

- rendre compte de la tolérance clinique à long terme des préparations vaccinales, particulièrement les événements neurologiques, ophtalmologiques et les pathologies auto-immunes (pour tenir compte des interruptions d'essais et harmoniser le suivi avec les essais vaccinaux en cours)
- évaluer la séropositivité induite à long terme
- recueillir les conséquences psychologiques ou sociales de la participation à un essai vaccinal et évaluer si les critères de sélection concernant le risque de contamination par le VIH continuent de s'appliquer aux volontaires.

Tableau 1 : Essais vaccinaux préventifs de l'ANRS

Essai phase I/II	Produits à l'étude* (adjuvant)	Date de début	Durée (mois)	Nombre de participants	Références
VAC 01 ^a	vCP125 puis rgp160 (alum ou ACF)	Mai 1992	24	20	[24, 26]
VAC 02 ^a	rgp160 (alum) ou rgp160 (alum ou IFA) puis peptideV3	Juillet 1992	24	25	[25]
VAC 03 ^a	vCP205 ± CLTB-36 (alum)	Mars 1994	30	30	[31]
VAC 04 ^a	LIPO-6 (± QS-21)	Octobre 1996	36	28	[38]
VAC 05 ^a	vCP65 ou vCP205	Avril 1995	12	15 (de VAC01)	[29]
VAC 06 ^a	vCP65 ou vCP125	Mai 1995	12	16 (de VAC02)	[29]
VAC 07 ^a	vCP 300	Avril 1995	42	20	[30]
VAC 08 ^a	CLTB -36 (alum ou QS-21) ± vCP205	Décembre 1995	12	13 (de VAC03)	[31]
VAC 09 – 09bis ^b	LIPO-6 (QS-21)	Février 1997	30	23 (8 de VAC03 et 15 de VAC07)	[39]
LIP 03 ^a	vCP1452	Avril 1999	2	3	[32]
VAC 10 ^a	vCP1452 ou LIPO-5 ou LIPO-6T ± vCP1452	Juillet 1999	24	55	[33]
VAC 12 ^c	LIPO-4	Juillet 2001	12	15	[42]
VAC 14 ^b	gp160 (± DC-Chol)	Juillet 2003	12	34	[27]
VAC 16 ^b	LIPO-4	Juillet 2004	12	68	[43, 44]
VAC 17 ^b	LIPO-6T	Mars 2002	6	31 (21 de VAC10)	
VAC 18 ^b	LIPO-5	Septembre 2004	12	22+131 dont 39 ont reçu un placebo	[46, 47]
VAC20 ^b	DNA-C puis NYVAC-C	Novembre 2007	18	74	[36, 37]

Promoteur ^a Aventis-Pasteur, ^b ANRS, ^c Biovector.

*Candidats vaccins : rgp160 : protéines d'enveloppe recombinante, vCP : vecteurs *canarypox*, CLTB-36 :peptide VIH synthétique p24E-V3 MN, LIPO : lipopeptides VIH, NYVAC : vecteur virus de la vaccine.

Voie d'administration des candidats vaccins : IM = intramusculaire, sauf dans VAC16 : IM ou ID = intradermique, VAC14 : nasale ou vaginale.

2.2. Objectifs de la cohorte COHVAC

COHVAC est une cohorte prospective, multicentrique, nationale visant à colliger annuellement pendant au moins 7 années des données cliniques et biologiques standardisées sur l'ensemble des volontaires sains du réseau de l'ANRS ayant participé aux essais vaccinaux préventifs VIH et qui ont reçu au moins une dose de candidat vaccin.

2.2.1. Objectif principal

Son objectif principal était de décrire la nature, la sévérité et l'incidence des événements cliniques survenus depuis la première injection vaccinale et au cours du suivi à long terme chez les volontaires du réseau ANRS qui ont reçu au moins une dose de candidat vaccin.

2.2.2. Objectifs secondaires

- Constituer une base de données cliniques et biologiques et une biobanque, analysable en cas d'identification d'un problème de sécurité à long terme, concernant les candidats vaccins VIH testés sous l'égide de l'ANRS (ou si pertinent par d'autres programmes)
- Etudier la persistance de la réponse humorale anti-VIH
- Etudier la survenue des événements indésirables psycho-comportementaux liés à la participation à un essai vaccinal préventif VIH vis-à-vis de l'entourage familial, professionnel et social, de la prise de risque face à la contamination par le VIH et le cas échéant du statut de séropositif-non infecté.
- Evaluer la fréquence de la survenue de contamination par le VIH après exposition au candidat vaccin.

2.3. Méthodologie

2.3.1. Classement des essais vaccinaux de l'ANRS

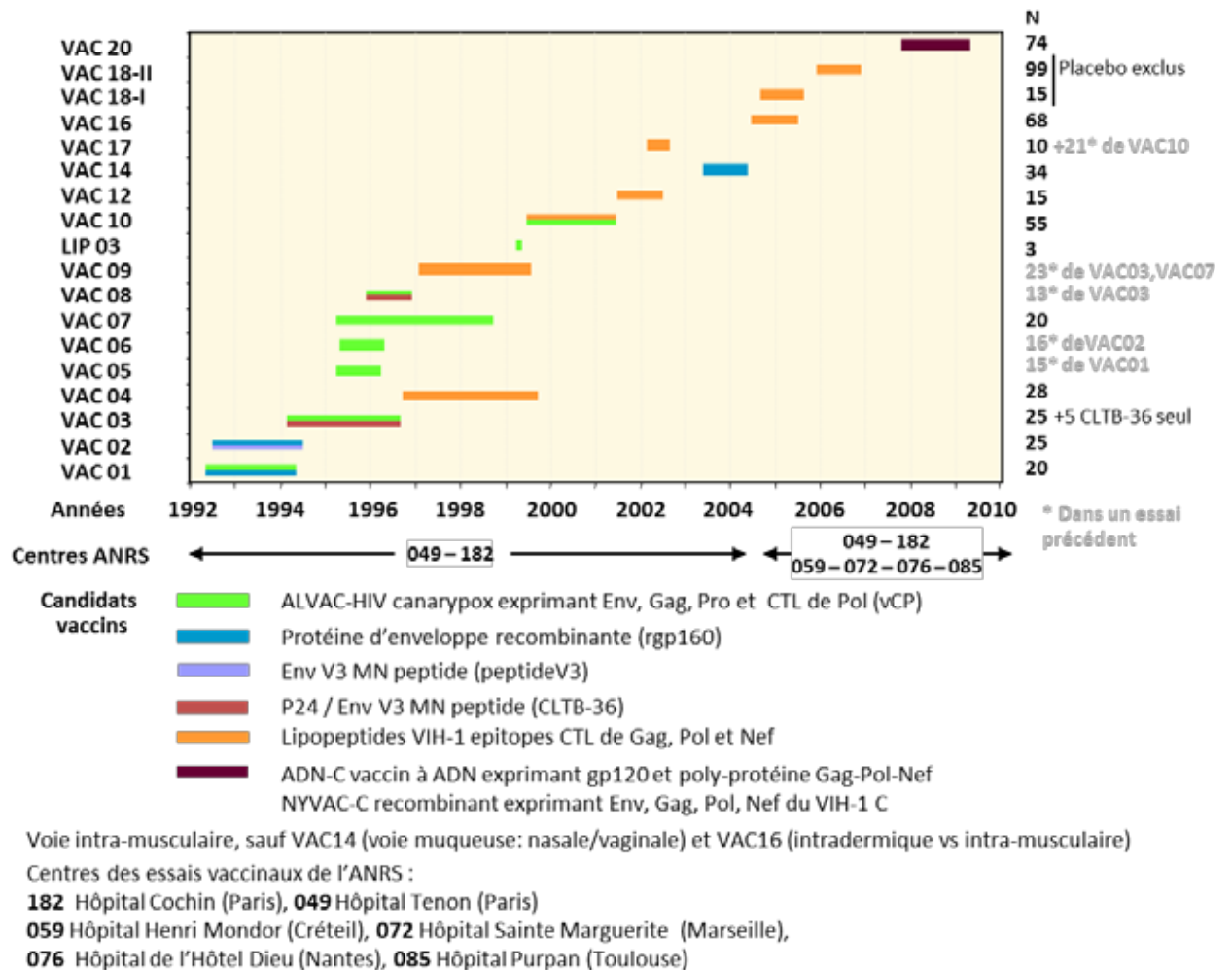
Au total, 496 volontaires ont reçu au moins une injection d'un candidat vaccin (**Figure 1**) et pour l'analyse, les volontaires ont été répartis en quatre groupes en fonction des candidats vaccins reçus :

- **rgp160** : glycoprotéines d'enveloppe recombinante (rgp160) associées à des adjuvants ou à d'autres candidats vaccins, à savoir des vecteurs recombinants *canarypox* ALVAC-HIV (essais VAC01/VAC05, VAC02/06)
- **rgp160muc** : protéines d'enveloppe recombinante (gp160) par voie muqueuse (essai VAC14)
- **vCP** : vecteurs *canarypox* ALVAC-HIV sans rgp160, seuls ou avec des lipopeptides VIH (essais VAC03, VAC07, LIP03, VAC10 bras)
- **LIPO** : lipopeptides VIH-1 seuls (essais VAC04, VAC10, VAC17, VAC12, VAC16, VAC18)

- **DNA/NYVAC** : vaccin à ADN suivi d'un vecteur virus de la vaccine NYVAC-C d'un virus VIH-1 de clade C (essai VAC20).

Les volontaires ayant reçu un placebo dans l'essai VAC18 n'ont pas été concernés par la cohorte.

Figure 1 : Chronologie des essais vaccinaux



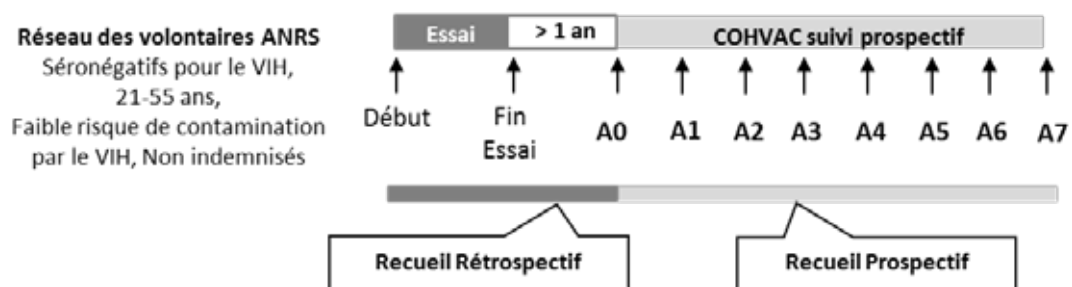
2.3.2. Déroulement de la recherche

Comme elle porte sur des candidats vaccins expérimentaux sans AMM bien qu'administrés avant la cohorte, celle-ci a été préparée comme un essai interventionnel et réalisée sous la promotion de l'ANRS/VRI (V. Rieux puis A. Bouakane: démarches réglementaires, A. Métro puis A. Diallo : pharmacovigilance). L'étude a été conduite sous la responsabilité du Pr. Odile Launay (investigateur coordonnateur : CIC 1417, Hôpital Cochin, Paris), du Dr. Benjamin Silbermann et du Pr. Jean-Daniel Lelièvre (Co-investigateurs coordonnateurs respectivement de l'Hôpital Cochin et du service d'immunologie clinique, Hôpital Mondor, Créteil). Le méthodologiste était Dr. Jean-Pierre Aboulker (Inserm SC10, Villejuif) et j'en étais la statisticienne.

Le recueil des données avait comme point d'origine la première injection vaccinale. Il comprenait la période de l'essai, la période entre la fin de l'essai et l'inclusion dans la cohorte prospective et enfin le suivi prospectif lui-même (**Figure 2**).

Un suivi prospectif de type interventionnel (formulaires spécifiques de recueil des données du suivi et constitution d'une biothèque) a été mis en place. Pour avoir un suivi au moins équivalent à l'étude prospective américaine déjà citée [68], le suivi était annuel pour une durée initialement prévue de 7 ans.

Figure 2 : Schéma du déroulement de la recherche



2.3.3. Organisation de la cohorte

Les centres investigateurs étaient les 6 centres des essais vaccinaux de l'ANRS (**Figure 1**) situés à l'Hôpital Cochin, l'Hôpital Tenon à Paris, l'Hôpital Henri Mondor de Créteil, l'Hôtel-Dieu à Nantes, l'Hôpital Purpan à Toulouse et l'Hôpital Sainte-Marguerite à Marseille. Le centre de méthodologie et de gestion (CMG) était l'unité Inserm SC10-US19 (directeur: Jean-Pierre Aboulker puis Laurence Meyer) mandatée par le promoteur pour assurer le suivi de l'étude afin d'apporter son expertise scientifique et technique en recherche biomédicale, dans le respect de la réglementation en vigueur et des Bonnes Pratiques Cliniques.

A ce titre, l'US19 était dépositaire de l'ensemble des données de l'étude dont il a garanti l'intégrité et la validité. L'équipe projet du SC10-US19 a réalisé la mise en place de l'étude, la saisie et le monitoring des données, la constitution et la gestion de la base de données, et en ce qui me concerne plus spécifiquement, l'analyse des données et la valorisation de l'étude. Les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS© version 9.4.

Le recueil des données était standardisé dans un cahier d'observation (CRF) pour chaque participant, identifié par son seul code d'identification attribué à la visite A0. L'ensemble des données collectées a été saisi à l'Inserm SC10-US19 dans une base de données sous Oracle pour laquelle un programme permettait de mettre en évidence les incohérences, invraisemblances ou données manquantes. Après monitoring sur site et intégration de toutes les corrections sur l'ensemble complet des données, la base de données a été verrouillée et

sauvegardée avant exploitation pour l'analyse des données. La confidentialité et l'intégrité des données étaient garanties avec protection et sécurisation physiques et logiques.

Le suivi de l'étude a été effectué par un conseil scientifique qui était chargé d'examiner les questions d'ordre scientifique, méthodologique et éthique posés par l'étude. Il pouvait décider toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'étude. Le conseil scientifique s'est réuni 8 fois au cours de l'étude en 2005, 2007, 2009, 2011, 2013, 2014, 2015 et 2017. Les membres du conseil scientifique, les personnels du SC10-US19 et des centres impliqués dans l'étude sont cités en Annexe B.

2.3.4. Constitution de la cohorte

Tous les volontaires ayant participé aux essais vaccinaux de l'ANRS, terminés ou en cours, étaient susceptibles d'entrer dans la cohorte prospective, dès que possible pour les essais anciens et un an après leur fin de participation à un essai récent, comme dans le suivi post-essai des promoteurs. L'inclusion dans la cohorte COHVAC a ainsi été proposée à tous les volontaires du réseau ANRS ayant reçu au moins une injection vaccinale de candidat vaccin (placebo exclus car peu nombreux) par l'ANRS qui leur a envoyé un courrier les informant de la mise en place de la cohorte. Les volontaires prenaient alors contact avec le centre de leur choix, qui leur envoyait la lettre d'information, et venaient signer leur consentement.

Un volontaire dont on n'avait plus de nouvelles afin de lui proposer de participer à la cohorte ou qui ne répondait pas au courrier lui proposant de participer a été dénommé « non répondant ». Pour un volontaire décédé dans l'essai ou avant le début de la cohorte prospective ou pour un « non répondant », le recueil des données rétrospectives s'est fait sans consentement selon une dérogation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL), de la date de la première administration d'un candidat vaccin à la date de dernières nouvelles.

Pour les volontaires qui ne souhaitaient pas participer au suivi prospectif (nommés « refusants du suivi prospectif »), le recueil des données rétrospectives a été effectué s'ils avaient donné leur consentement.

2.3.5. Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal était la survenue, depuis la première injection d'une préparation vaccinale, des événements cliniques de degré 3 (intensité sévère) ou 4 (menace vitale ou décès), et des événements neurologiques, ophtalmologiques et pathologies auto-immunes, quel qu'en soit le degré.

Les critères secondaires étaient :

- Le statut sérologique vis-à-vis du VIH des volontaires apprécié par test Elisa et Western blot VIH-1 (ou séropositivité induite par les candidats vaccins)

- Les événements indésirables psycho-comportementaux liés à la participation à un essai vaccinal préventif VIH vis-à-vis de l'entourage familial, professionnel et social.
- La survenue d'une infection par le VIH.

2.3.6. Modalités d'inclusion et de suivi dans la cohorte

Les critères d'inclusion étaient la participation à un essai vaccinal préventif du VIH avec au moins une injection de candidat vaccin, la signature du consentement et l'affiliation à un régime de Sécurité Sociale.

2.3.6.1. Données rétrospectives

Les données recueillies pendant l'essai ont été récupérées essentiellement à partir des bases informatiques des essais et complétées selon les besoins à partir des dossiers source.

Pour la **période entre la fin de l'essai et l'entrée dans la cohorte**, les données ont été recueillies à partir du dossier source si le volontaire avait participé au suivi post-essai, et à partir de l'interrogatoire du volontaire.

Il s'agissait essentiellement :

- des données de la sélection dans le réseau des volontaires de l'ANRS (date, sexualité du volontaire, prise de risque vis-à-vis d'une exposition au VIH, motivation ainsi que l'appréciation du comité de sélection avant inclusion dans le réseau des volontaires)
- des données démographiques
- de l'historique des préparations vaccinales VIH reçues (dates des injections, nature du produit, dose, voie d'injection),
- des résultats de tests Elisa et Western blot du VIH éventuels,
- des événements indésirables depuis la première administration vaccinale.

2.3.6.1. Recueil des données prospectives

A chaque visite annuelle dans la cohorte étaient recueillis :

- **l'apparition des événements indésirables** : tout événement de degré 3 ou 4, tout événement neurologique, ophtalmologique, ou pouvant faire évoquer l'existence d'une pathologie auto-immune au sens large et quel qu'en soit le degré, tout événement répondant à la définition des EIGs. Un carnet d'auto-surveillance était remis chaque année au volontaire.
- **un examen clinique et un bilan biologique** d'une sérologie VIH par 1 ou 2 tests Elisa selon la technique couramment utilisée par le laboratoire de virologie du centre et un test de confirmation par Western blot VIH-1 (si au moins 1 test Elisa positif).
- **un questionnaire en face à face** au cours de l'entretien avec le clinicien à l'aide de questions fermées, qui permettaient de rapporter un éventuel impact négatif ou positif dans la vie des volontaires et les prises de risque vis-à-vis d'une exposition au VIH.

- **un auto-questionnaire** fondé sur une méthodologie utilisée dans l'enquête ANRS-VESPA pour mesurer les comportements sexuels à risque [80]. Il comportait également des items concernant la situation sociale et affective, et les conséquences négatives et positives de la participation à un essai vaccinal préventif VIH (dans l'entourage affectif, familial, amical et professionnel). L'auto-questionnaire était complété avant la consultation, restait totalement confidentiel vis-à-vis de l'investigateur du centre et était transmis pour la saisie au CMG.

Le statut vital des volontaires « perdus de vue » a été recueilli à la mairie de naissance à la fin du suivi.

2.4. Aspects statistiques et analyses des données

2.4.1. Puissance statistique de la cohorte

Avec un effectif d'environ 500 volontaires, seuls les événements d'incidence supérieure ou égale à 3 pour mille (pour la durée d'exposition considérée) avaient une probabilité d'au moins 78% d'être observés (calculs selon la loi de poisson ou la loi binomiale). Autrement dit, si l'incidence d'un événement est de 3/1000, la probabilité de ne pas en observer sur les 500 participants était de 22%. Pour que cette probabilité ne soit que de 5%, il faut que le risque de survenue soit d'environ 6/1000.

2.4.2. Objectif principal de tolérance

Les événements cliniques de degré supérieur ou égal à 3, les événements neurologiques, ophtalmologiques et pathologies auto-immunes quel qu'en soit le degré ont été décrits en terme de nature, de fréquence et degré selon l'échelle de l'ANRS [81]. Pour les analyser de manière standardisée, tous les événements enregistrés dans la base de données de la cohorte ont été codés en fin d'étude avec le thésaurus international MedDRA Version 19.0 (Mars 2016); l'ensemble des verbatims a été conservé dans la base de données.

L'incidence des pathologies survenues chez les volontaires sains ayant participé à un essai vaccinal préventif de l'ANRS a été estimée en rapportant le nombre de nouveaux cas identifiés depuis la 1^{ère} injection vaccinale au nombre de personnes-années à risque. Le temps d'origine (J0) de l'analyse était la date de la 1^{ère} injection vaccinale, qui correspond au début de l'exposition à un risque potentiellement induit par la vaccination.

Pour tenir compte de l'hétérogénéité du recueil des données dans le suivi rétrospectif et dans le suivi prospectif de la cohorte, différentes estimations d'incidence ont été calculées. La contribution au risque a été calculée séparément pour les sujets inclus dans la cohorte prospective : d'une part depuis la première injection jusqu'à l'inclusion dans la cohorte prospective et d'autre part à partir de l'inclusion dans la cohorte prospective.

Les incidences ont été également estimées selon l'appartenance du volontaire à un des groupes définis par les candidats vaccins reçus (voir 2.3.1).

Pour les comparaisons des taux d'incidence de certains événements observés dans la cohorte à ceux observés dans une population française de référence, les décès et quelques pathologies ont été étudiés en utilisant la méthode de standardisation indirecte estimant les Standardized Mortality Ratio (SMR) et Standardized Incidence Ratio (SIR) ajustés sur l'âge et le sexe.

2.4.3. Objectifs secondaires

La **réponse humorale spécifique anti-VIH induite** a été étudiée selon les groupes définis par les candidats vaccins reçus et a déterminé la fréquence de séropositivité induite. L'étude s'est appuyée sur deux modes de réalisation des tests sérologiques:

- centralisés dans un seul laboratoire pour le prélèvement de la visite A0
- réalisés dans les centres ANRS (tests locaux) d'une part à l'inclusion pour les volontaires n'ayant pas participé à l'étude centralisée et annuellement au-delà de l'inclusion pour tous les participants suivis dans la cohorte.

L'analyse des données s'est focalisée sur la séropositivité induite observée à l'inclusion (étude centralisée) et au dernier suivi dans la cohorte prospective afin de disposer du recul le plus important par rapport aux administrations vaccinales dans les essais. En sus de l'analyse descriptive, une étude des facteurs prédictifs de la séropositivité induite a été envisagée.

L'évaluation des **événements psycho-comportementaux** liés à la participation aux essais a reposé sur les indicateurs suivants :

- fréquence de volontaires ayant des partenaires occasionnels au cours des 12 derniers mois, ayant des relations non protégées avec leurs partenaires occasionnels
- fréquence des volontaires regrettant leur participation, trouvant l'essai contraignant, ayant rencontré des problèmes avec leur entourage, des réactions d'inquiétude, ou a contrario d'admiration de leur entourage.

Le profil des sujets a été caractérisé et analysé en fonction de caractéristiques socio-démographiques et selon leur capacité d'adaptation psychologique.

2.1. Population et déroulement du suivi dans l'étude

2.1.1. Inclusions

Les inclusions se sont déroulées du 9 Décembre 2008 au 8 Janvier 2013. Sur un total de 496 volontaires éligibles ayant reçu des candidats vaccins, 488 participants ont été inclus dans la cohorte. A l'exception de 8 volontaires ayant refusé de participer, la population du recueil rétrospectif a donc été quasi exhaustive (98%) (**Tableau 2**). Quatre-vingt-huit volontaires ont participé à deux essais (VAC01/05, VAC02/06, VAC03/08, VAC03/09, VAC07/09, VAC10/17). Le diagramme de flux (ou flowchart) est présenté à la **Figure 3**.

Tableau 2 : Inclusions dans la cohorte COHVAC

Groupe	Essai 1	Essai 2	Effectif Essai	Refusant	Cohorte prospective	Cohorte rétrospective seulement		
						Total*	Consentement rétrospectif seul	Non répondant à l'invitation
rgp160	VAC01	-	5		1 (20)	4 (80)		4
	VAC01	VAC05	15		8 (53)	7 (47)		7
	VAC02	-	9		8 (89)	1 (11)		1
	VAC02	VAC06	16		12 (75)	4 (25)		4
rgp160 muc	VAC14	-	34		29 (85)	5 (15)		5
vCP	VAC03	-	9		6 (67)	3 (33)		3
	VAC03	VAC08	13		12 (92)	1 (8)		1
	VAC03	VAC09	8		8 (100)			
	LIP03	-	3		1 (33)	2 (66)		2
	VAC07	-	5		1 (20)	4 (80)		4
	VAC07	VAC09	15		11 (73)	4 (27)	1	3
	VAC10	-	14		11 (79)	3 (21)		3
	VAC10	VAC17	13		7 (54)	6 (46)	1	5
LIPO	VAC10	-	20		11 (55)	9 (45)	3	6
	VAC10	VAC17	8		5 (63)	3 (38)	1	2
	VAC04	-	28		13 (46)	15 (54)		15
	VAC12	-	15		11 (73)	4 (27)	1	3
	VAC16	-	68	2 (3)	45 (66)	21 (32)	1	20
	VAC17	-	10		6 (60)	4 (40)	2	2
	VAC18	-	114	6 (6)	90 (79)	18 (17)	3	15
DNA /NYVAC	VAC20	-	74		59 (80)	15 (20)	1	14
	Total		496	8 (2)	355 (72)	133 (27)	14	119

Effectif (% par rapport aux essais) *Consentement rétrospectif seul + non répondant à l'invitation de participer à la cohorte (N=114) ou décédé avant la cohorte prospective (N=5)

Les 355 volontaires ayant accepté le suivi prospectif représentent 72% des volontaires, de 45% à 85% selon les essais. Les autres volontaires ont accepté le recueil rétrospectif

seulement (n=14) ou n'ont pas répondu au courrier d'invitation pour participer à la cohorte (n=119). Cinq volontaires sont décédés avant l'inclusion dans la cohorte, 1 ayant participé à VAC10 (vCP), 2 à VAC02 et 2 à VAC07.

2.1.2. Caractéristiques des participants

Inclus dans les essais entre Juin 1992 et Mai 2008, les volontaires étaient 220 femmes et 268 hommes, âgés de 44.7 ans en médiane (étendue : 22.8-56.4) au début des essais vaccinaux (**Tableau 3**). L'âge moyen au début des essais était similaire dans tous les essais et relativement élevé ce qui s'explique par les critères de sélection des volontaires du réseau recrutant des volontaires non indemnisés financièrement, stables sur le plan personnel et professionnel et n'incluant dans les premiers essais que des femmes sans projet de maternité.

La majorité des volontaires a été suivie à l'Hôpital Cochin (196/355, 55%), à l'Hôpital Tenon (58/355, 16%), ces deux centres parisiens étant les seuls centres d'essais vaccinaux jusqu'en 2004. Les centres de Toulouse, Nantes, Marseille et de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil ont été chargés respectivement du suivi prospectif de 32 (9%), 27 (8%), 22 (6%), 20 (6%) volontaires.

Tableau 3 : Caractéristiques des volontaires à l'inclusion dans les essais vaccinaux

Essai 1	SEXE					DATE INCLUSION									
	Féminin		Masculin			DANS L'ESSAI		AGE AU DEBUT DE L'ESSAI (ans)							
	N	N	%	N	%	Min	Max	Mean	Std	Median	Q1	Q3	Min	Max	
LIP03	3	3	100.0			May1999	May1999	51.1	5.9	52.3	44.7	56.4	44.7	56.4	
VAC01	20	10	50.0	10	50.0	Jun1992	Jun1992	42.9	7.7	43.6	37.8	49.7	30.3	53.7	
VAC02	25	10	40.0	15	60.0	Jul1992	Sep1992	41.7	8.5	41.4	34.2	48.1	27.3	55.2	
VAC03	30	13	43.3	17	56.7	May1994	Jun1994	42.8	7.2	43.8	36.4	47.5	27.9	54.8	
VAC04	28	9	32.1	19	67.9	Oct1996	Feb1997	44.8	5.7	45.6	41.9	48.7	32.1	53.5	
VAC07	20	1	5.0	19	95.0	Mar1995	Apr1995	41.4	8.5	42.7	33.7	48.4	27.8	53.5	
VAC10	55	22	40.0	33	60.0	Jul1999	Feb2001	43.6	7.0	43.2	39.8	48.4	28.3	54.9	
VAC12	15	9	60.0	6	40.0	Apr2001	Sep2001	45.3	6.2	46.6	39.5	50.5	36.4	55.1	
VAC14	34	34	100.0	0	0.0	Sep2003	Dec2003	44.8	7.2	46.1	39.0	50.4	26.8	54.3	
VAC16	66	16	24.2	50	75.8	Jul2004	Dec2004	45.6	7.6	46.7	39.8	52.2	27.4	55.8	
VAC17	10	5	50.0	5	50.0	Mar2002	Apr2002	46.1	7.7	46.7	44.4	52.1	28.3	54.3	
VAC18	108	54	50.0	54	50.0	Sep2004	Jan2007	42.8	8.0	44.3	37.6	49.5	22.8	54.8	
VAC20	74	34	45.9	40	54.1	Nov2007	May2008	43.9	8.8	45.6	37.7	52.1	23.8	54.9	
All	488	220	45.1	268	54.9	Jun1992	May2008	43.8	7.8	44.7	38.8	49.9	22.8	56.4	

2.1.3. Exposition aux candidats vaccins

Les vaccins expérimentaux ont été administrés sur une période comprise entre Juin 1992 et Novembre 2008 (**Figure 1**). Les nombres d'injections prévues variaient selon les protocoles d'études et en médiane, les volontaires ont reçu 4 injections, jusqu'à un maximum de 8 injections (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Injections de candidats vaccins reçues au cours des essais

		Nombre d'injections	N	Nb injections					Somme
		prévues	Vol.	Médian	Q1	Q3	Min	Max	
Essai 1	Essai 2								
LIP03	-	1	3	1	1	1	1	1	3
VAC01	-	4	5	4	4	4	4	4	20
VAC01	VAC05	5	15	5	5	5	5	5	75
VAC02	-	3 ou 4	9	4	4	4	3	4	34
VAC02	VAC06	4 ou 5	16	5	5	5	4	5	77
VAC03	-	3 ou 5	9	5	5	5	3	5	41
VAC03	VAC08	4 ou 6	13	6	5	6	4	6	71
VAC03	VAC09	6 ou 8	8	8	8	8	7	8	63
VAC04	-	5	28	5	5	5	3	5	134
VAC07	-	4 ou 5	5	4	4	4	3	5	20
VAC07	VAC09	7 ou 8	15	8	7	8	6	8	113
VAC10	-	5	33	5	5	5	1	5	160
VAC10	VAC17	6	22	6	6	6	2	7	125
VAC12	-	3	15	3	3	3	3	3	45
VAC14	-	3	34	3	3	3	2	3	101
VAC16	-	4	66	3	2	3	1	3	166
VAC17	-	1	10	1	1	1	1	1	10
VAC18	-	4	108	4	4	4	1	4	388
VAC20	-	4	74	4	4	4	1	4	290
All			488	4	3	5	1	8	1936

2.1.4. Déroulement du suivi dans la cohorte

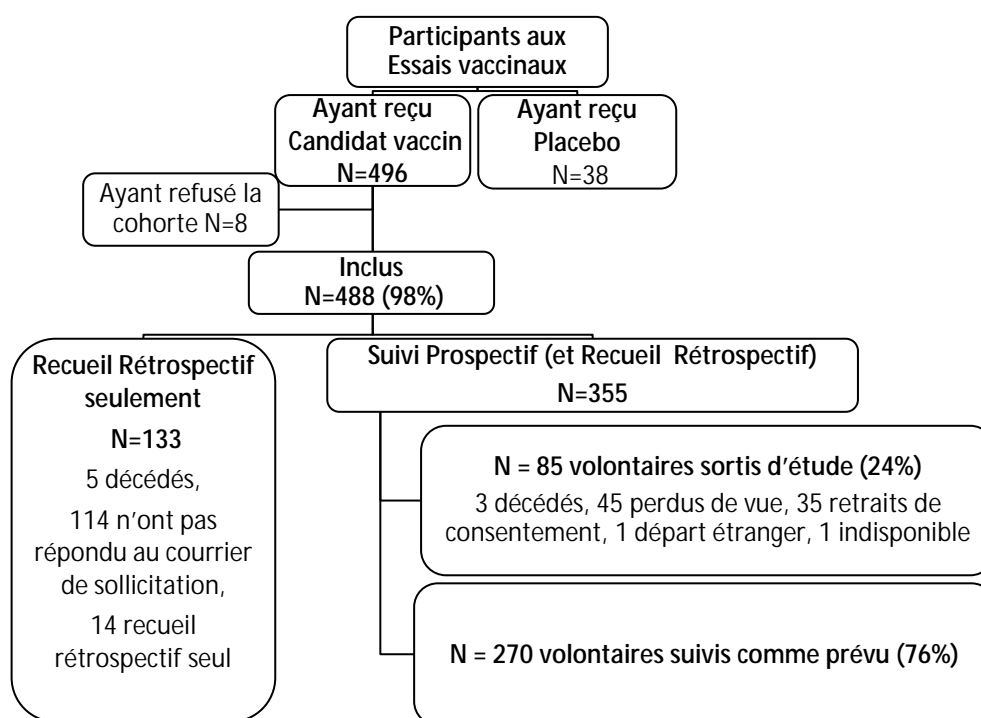
L'analyse des données de tolérance présentée lors du conseil scientifique du 9 avril 2015 n'a mis en évidence aucune alerte quant à la sécurité des participants ayant reçu un candidat vaccin (cf Chapitre 3.). La décision prise par le conseil scientifique d'interrompre prématurément la recherche a été validée par le directeur de l'ANRS et a pris la forme d'un amendement (arrêt du suivi dans la cohorte au 30 septembre 2016), soumis à l'ANSM et au

Comité de protection des personnes (CPP). Sans cet arrêt prématuré, les visites de suivi auraient eu lieu jusqu'en 2019.

Pour un calendrier initialement prévu de 8 consultations annuelles (de A0 à A7), les visites A7 ont été réalisées pour 45% des participants. Deux cent soixante-dix (76%) volontaires ont terminé leur suivi comme le protocole ou son amendement le prévoyait en médiane après 6.8 ans de suivi prospectif (IQR : 5-7.1) et pour 111 d'entre eux avant A7. Quarante-cinq volontaires ont été perdus de vue (13%), 35 volontaires ont retiré leur consentement (10%) et trois volontaires sont décédés (1%) (**Figure 3**).

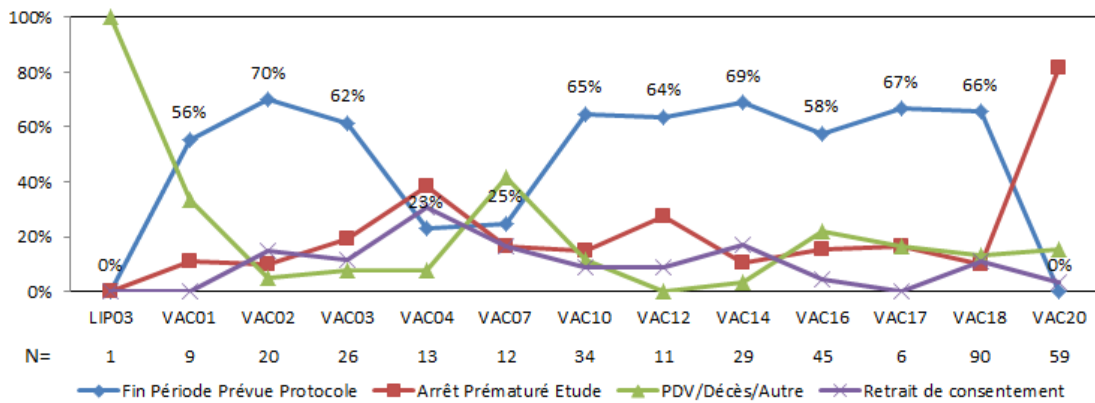
Pour les 85 volontaires à suivi interrompu, le suivi prospectif médian est de 2 ans (IQR : 0-3.4 ans). Les tables des derniers suivis effectués et des durées de suivi prospectif sont présentées en **Annexe C**.

Figure 3 : Diagramme de flux des participants



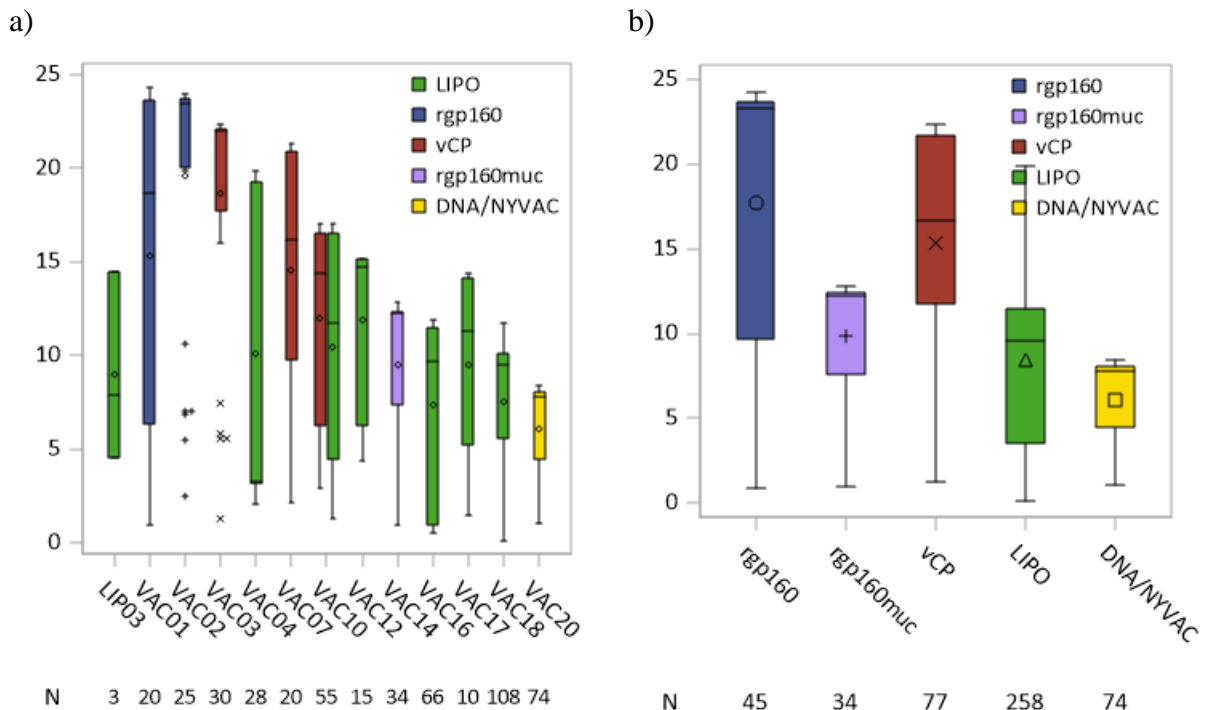
Selon les essais (**Figure 4**), 56 à 70% des participants ont terminé leur période de suivi comme prévu au protocole (généralement A7) sauf pour l'essai VAC20 dont les inclusions ont été plus tardives, et les essais VAC04 et VAC07 qui représentent 25 volontaires soit 7% des 355 volontaires suivis.

Figure 4 : Raisons de fin de suivi selon les essais



La durée de suivi depuis la première injection est de 9.6 ans en médiane (IQR : 5.4-14.2), 10.1 ans en moyenne, allant jusqu'à 24.3 ans. Selon les essais vaccinaux, les durées de suivi varient de 7.8 ans (VAC20) à 23.5 ans en médiane (VAC02) (**Figure 5a**). Selon les groupes définis par les candidats vaccins, le suivi médian est de 22.1 ans (IQR : 7.0-23.0) pour le groupe rgp160, 16.7 ans (IQR : 11.8-21.7) pour le groupe vCP, 12.3 ans (IQR : 0.9-7.6 ans) pour le groupe rgp160muc, 9.6 ans (IQR : 4.0-11.5) pour le groupe LIPO et 7.8 ans (IQR : 4.4-8.1) pour le groupe DNA/NYVAC (**Figure 5b**).

Figure 5 : Durée de suivi dans la cohorte (années) a) par essai b) par groupe



La durée cumulée de suivi est de 4934 personnes.années (P.A) soit :

4466 P.A (91%) pour les 355 volontaires suivis dans la cohorte prospective,

416 P.A (8%) pour les 119 volontaires non répondants ou décédés avant le suivi prospectif

52 P.A (1%) pour les 14 volontaires ayant accepté le suivi rétrospectif seulement.

Le suivi rétrospectif et le suivi prospectif cumulent 3132 P.A. et 1802 P.A. (63% et 37% du suivi total) respectivement.

En conclusion, le suivi rétrospectif et le suivi prospectif représentent au total presque 5000 personnes.années pour un suivi moyen de 10 ans, allant jusqu'à 24 ans.

Le chapitre suivant examine **la sécurité clinique à long terme des candidats vaccins administrés dans les essais de l'ANRS.**

3. Etude de la sécurité à long terme chez les volontaires ayant participé à un essai vaccinal préventif du VIH

Une partie de ce chapitre a été publiée dans « Long term safety and vaccine-induced seropositivity in healthy volunteers from HIV vaccine trials. Durier et al, AIDS 2019 » [5] joint en annexe A.

3.1. Positionnement de l'étude

3.1.1. Suite aux essais vaccinaux de l'ANRS

Parce que le vaccin s'adresse à des personnes en bonne santé, la sécurité est essentielle pour le développement et l'utilisation ultérieure de tout nouveau vaccin. Depuis les années 1990, la recherche vaccinale de l'ANRS a concerné divers candidats vaccins pour prévenir le VIH, les plus marquants étant des protéines recombinantes de l'enveloppe du VIH, des vecteurs recombinants *canarypox* VIH (vCP), des lipopeptides VIH et des combinaisons de vaccin ADN et d'un vecteur recombinant NYVAC VIH. En 2005, suite à un événement neurologique (étiqueté « myélite ») survenu chez un volontaire ayant reçu des lipopeptides VIH de l'ANRS dans le cadre de l'essai américain HVTN042-ANRS VAC19 [48], les injections de lipopeptides dans deux essais en cours (ANRS VAC16 et ANRS VAC18) ont été suspendues.

Faisant suite à la déclaration de deux cas d'uvéite (inflammation de l'œil) dans l'essai ANRS VAC09 impliquant lipopeptides et vCP, la survenue de cet événement neurologique a conduit à la réalisation d'une méta-analyse des données de tolérance des essais vaccinaux de lipopeptides de l'ANRS [1]. Nous avons rassemblé l'ensemble des données individuelles de tolérance clinique de tous les volontaires ayant reçu au moins une injection de lipopeptides dans 10 essais de phase I et II. Les données, obtenues selon le protocole de chaque étude, avaient été enregistrées dans une base de données propre à chaque essai. Puis une base de données unique a été construite, comprenant notamment l'ensemble des événements cliniques, avec une évaluation de l'imputabilité pour tout événement, qu'il s'agisse d'une réaction locale ou générale ou de tout événement intercurrent. Afin d'homogénéiser le codage et pour les analyser globalement de manière standardisée, les événements ont été codés au moyen du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Les données de cette méta-analyse couvraient 8 essais préventifs pour 200 volontaires sains et un suivi total de 260 personnes.années et 669 injections de lipopeptides. Quatre constructions de lipopeptides, adjuvants ou non et avec différents diluants avaient été administrées seules ou en combinaison avec vCP. Les réactions locales aux injections ont été fréquentes, généralement légères et modérées. Les réactions générales ont été légères et transitoires; aucune réaction de degré 4 (menace vitale) n'a été rapportée et 10% des volontaires ont rapporté une réaction générale de degré 3 (sévère) liée à l'injection. Aucun événement suggérant une maladie du système nerveux central ou une maladie démyélinisante n'est apparu. Une relation entre les cas d'uvéite et des vaccinations répétées (comportant lipopeptides, adjuvant et vCP) ne peut être exclue. Une analyse multivariée de la survenue des réactions générales sévères a mis en évidence une différence entre les hommes et les femmes en défaveur des femmes, un effet du type de diluant des lipopeptides et du nombre des injections.

Cette méta-analyse et la revue des données précliniques disponibles sur les lipopeptides VIH ont conduit l'AFSSAPS (dénomination de l'actuelle ANSM) à autoriser la reprise des injections en France dans l'essai VAC18 et ajouter au suivi un examen ophtalmologique en cas de signes cliniques oculaires. D'autre part, dans une revue systématique des méta-analyses publiées sur la sécurité des vaccins parue en 2020 et parmi 61 méta-analyses concernant tous types de vaccins, il s'agit de l'unique étude concernant le vaccin VIH prise en compte [82].

Si notre étude a été rassurante sur la tolérance à court terme des lipopeptides, elle ne fournissait pas d'information sur la tolérance à plus long terme des candidats vaccins, lipopeptides ou autres, administrés aux volontaires du réseau vaccinal de l'ANRS. L'existence d'un suivi post-essai des premiers essais vaccinaux rendait envisageable de recueillir des données de tolérance sur la période écoulée depuis la fin des essais et de solliciter les volontaires pour reprendre un suivi à plus long terme. Ainsi, un suivi prospectif systématique a été mis en place pour rendre compte de la tolérance clinique à long terme des préparations vaccinales utilisées par l'ANRS.

3.1.2. Événements d'intérêt à considérer

La littérature sur la sécurité des vaccins en général ainsi que la déclaration d'un événement neurologique dans un essai américain de lipopeptides VIH et la revue des cas d'uvéites ont conduit à définir certaines classes d'événements comme événements d'intérêt dans le contexte de la recherche vaccinale de l'ANRS :

- les événements oculaires, en particulier les uvéites
- les événements neurologiques : dans la littérature, les principales complications neurologiques pouvant être associées à la vaccination sont le syndrome de Guillain Barré et les pathologies démyélinisantes

- les maladies auto-immunes : des manifestations d'auto-immunité potentiellement induites ou déclenchées par la vaccination ont été largement étudiées en relation avec les thrombopénies ou anémies auto-immunes, le lupus, le syndrome de Guillain Barré, la sclérose en plaques (SEP) et d'autres maladies démyélinisantes.

Ces événements d'intérêt (notamment les événements neurologiques) justifiaient un suivi des volontaires d'au moins 5 ans car les premiers symptômes de la maladie sont souvent discrets et il faut plusieurs mois voire années pour qu'un diagnostic puisse être établi et déclaré.

3.2.Objectif

L'objectif principal de la cohorte ANRS/VRI COHVAC était la description de la nature, de la sévérité et de l'incidence des événements cliniques survenant depuis la première injection vaccinale et au cours du suivi à long terme chez les volontaires du réseau ANRS qui ont participé aux essais vaccinaux préventifs de l'ANRS et ont reçu au moins une dose de candidat vaccin.

3.3.Méthodes

3.3.1. Population de l'étude

Les participants des essais vaccinaux de l'ANRS ayant reçu au moins un candidat vaccin (n=496, placebo exclus), ont été sollicités pour participer à la cohorte prospective, multicentrique ANRS COHVAC. Ils pouvaient signer un consentement uniquement pour la collecte rétrospective des données ou pour un suivi rétrospectif et prospectif. Afin de minimiser le biais de non-réponse, les participants dont on savait qu'ils étaient décédés ou qui n'ont pas répondu à l'invitation ont été inclus par dérogation de la CNIL pour le recueil rétrospectif des données.

3.3.2. Recueil des données de tolérance

On définit ici comme événement indésirable (EI)

- tout événement clinique pouvant évoquer une **atteinte neurologique** (à l'exception des céphalées), **ophtalmologique**, ou une **pathologie auto-immune** au sens large et quel qu'en soit le degré (EI d'intérêt)
- tout autre événement clinique de degré 3 (sévère) ou 4 (menace vitale) selon l'échelle de gravité des EI de l'ANRS [81]
- tout événement répondant à la définition des Evénements Indésirables Graves (EIGs) : décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation, potentiellement grave,

invalidité ou incapacité, anomalie congénitale, autre événement clinique considéré comme grave.

Les événements cliniques ont été codés au moyen du dictionnaire international MedDRA version 19.0 (Mars 2016) et leur gravité évaluée à l'aide de l'échelle ANRS [81]. Aucune évaluation de l'imputabilité aux candidats vaccins n'était requise, sauf pour les EIGs.

Le recueil a été **rétrospectif** pour l'historique des événements indésirables depuis la première administration vaccinale jusqu'à l'inclusion dans la cohorte prospective ou à défaut jusqu'au dernier suivi rétrospectif. Les données ont été extraites des bases de données des essais, les réactions locales aux injections quel que soit leur degré de sévérité et les réactions générales de degré 1 ou 2 n'étant pas prises en compte. Pour la période entre la fin de l'essai et le début du suivi prospectif, le recueil a été effectué à partir du dossier source si le volontaire a participé au suivi post-essai et dans tous les cas, de l'interrogatoire du volontaire (anamnèse).

Le recueil **prospectif** de l'apparition des événements indésirables a eu lieu à chaque visite annuelle. Les EIGs n'ont été déclarés que pendant le suivi prospectif. En dehors de l'examen clinique, il n'était pas prévu de bilan biologique systématique dans le suivi des volontaires devant la difficulté de définir des marqueurs biologiques pertinents.

Les données recueillies dans les phases rétrospectives et prospectives étant de même nature et de même structure, cela a permis de placer le point origine de l'observation de chaque sujet à la date de la première administration de candidat vaccin dans l'essai vaccinal préventif VIH.

3.3.3. Aspects statistiques et analyses de données

3.3.3.1. Puissance statistique

Comme il a été rappelé dans le chapitre 1 (voir 2.4.1), avec un effectif d'environ 500 volontaires, les événements d'incidence supérieure ou égale à 3 pour mille (pour la période considérée) avaient une probabilité d'au moins 78% d'être observés au moins une fois (calculs selon la loi de Poisson ou la loi binomiale). Cette puissance chute à 39% si l'incidence attendue est de 1 pour mille.

3.3.3.2. Objectif principal de tolérance

Les événements recueillis au cours de l'étude ont été décrits en terme de nature, fréquence et degré de gravité. Les événements ont été codés et rattachés à un terme préférentiel (*Preferred term*) et une classe d'organes (SOC, *System Organ Class*) du dictionnaire MedDRA. L'incidence des pathologies chez les volontaires ayant reçu un candidat vaccin a été estimée en rapportant le nombre de nouveaux cas depuis la première injection vaccinale au

nombre de personnes.années à risque et avec un intervalle de confiance exact sous une distribution de Poisson [83] (**Annexe D**).

Le temps d'origine était la date de la première injection vaccinale, qui correspondait au début de l'exposition à un risque potentiellement induit par la vaccination. Cependant pour tenir compte de l'hétérogénéité de la cohorte, nous avons distingué les volontaires dont les données étaient recueillies uniquement rétrospectivement et les volontaires dont les données étaient aussi recueillies au cours du suivi prospectif de la cohorte. Pour cette population des volontaires inclus dans la cohorte prospective, les données de tolérance et la durée du suivi ont été individualisées: de la première injection à l'inclusion dans la cohorte prospective (partie rétrospective) et à partir de l'inclusion dans la cohorte prospective.

Les incidences ont été également estimées séparément selon les groupes de candidats vaccins (voir 2.3.1) qui distinguent les protéines recombinantes, les vecteurs *canarypox* VIH, les lipopeptides VIH et la combinaison DNA/NYVAC.

3.3.3.3. Comparaison des taux d'incidence observés dans la cohorte aux taux d'incidence attendus dans une population comparable

La comparaison des taux d'incidence observés dans la cohorte à ceux observés dans une population française de référence a été étudiée en utilisant la méthode de standardisation indirecte par estimation de Ratio standardisé d'incidence ou *Standardized Incidence Ratio (SIR)* et Ratio standardisé de mortalité ou *Standardized Mortality Ratio (SMR)* ajusté sur l'âge et le sexe [84]. La méthodologie et les formules sont rappelées en **Annexe E**.

En raison de la rareté des événements et de la taille réduite de la population de la cohorte, les événements étudiés ont été les décès et des pathologies pour lesquelles des taux d'incidence de référence étaient accessibles, dont la définition est suffisamment précise et qui représentent au moins 5 cas. Les données de référence utilisées ont été les taux de mortalité de l'INSEE par sexe et groupe d'âges entre 1992 et 2015 [85], les données du réseau FRANCIM pour le cancer du sein [86] et les données du réseau Sentinelles pour le zona [87].

FRANCIM est le réseau français des registres des cancers. Il coordonne les travaux issus des données des registres locaux, rassemble leurs données dans une base commune et réalise des estimations d'incidence des cancers au niveau national. La base commune est gérée par le service de Biostatistique des Hospices Civils de Lyon. Les données de référence pour notre étude sont les taux estimés de cancer du sein pour 100.000 P.A par tranches d'âge de 5 ans et couvrent les années 1980 à 2012 (**Annexe E**).

Le réseau Sentinelles de l'Inserm est une plateforme de surveillance épidémiologique et de recherche en médecine générale, animée par l'Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (UMR S 1136, INSERM/UPMC). Il surveille une dizaine de maladies principalement infectieuses et produit des estimations de l'incidence des cas diagnostiqués en médecine générale à partir des données transmises par les médecins généralistes participant au réseau. Les estimations sont réalisées par année et par classe d'âge par zones géographiques puis globalement. Les données de référence pour le zona sont les taux d'incidence en France métropolitaine par année, sexe et tranches d'âge de 5 ans de 2005 à 2015 (**Annexe E**).

3.4. Résultats

3.4.1. Données démographiques et d'exposition

L'ensemble des volontaires de la cohorte COHVAC a été inclus dans cette étude. Les données démographiques indiquent une répartition hommes/femmes à 55% d'hommes, âgés au début de l'exposition de 43.1 ans en médiane pour les hommes (23.3 à 55.8 ans) et 46.6 ans pour les femmes (22.8 à 56.4 ans). Les participants qui ont accepté le suivi prospectif étaient environ 2 ans plus âgés que les autres (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Caractéristiques de la population

	N vol	Median	Min	Q1	Q3	Max	P Wilcoxon
Sexe masculin, n/N (%)							
Suivi prospectif et rétrospectif	193/355 (54%)						
Recueil rétrospectif seulement	75/133 (56%)						
Age au début des injections							
Hommes	268	43.1	23.3	36.5	49.1	55.8	<.0001
Femmes	220	46.6	22.8	41.8	50.7	56.4	
Age au début des injections							
Suivi prospectif et rétrospectif	355	45.8	22.8	39.2	50.4	56.4	
Recueil rétrospectif seulement	133	43.4	22.8	36.5	49.1	55.2	0.009
Total COHVAC	488	44.7	22.8	38.8	49.9	56.4	
Age au dernier suivi							
Suivi prospectif et rétrospectif	355	58.0	29.5	51.0	63.2	76.8	
Recueil rétrospectif seulement	133	47.1	23.8	39.2	52.6	66.6	<.0001
Total COHVAC	488	54.5	23.8	47.4	61.5	76.8	

Les 488 participants ont été exposés aux candidats vaccins préventifs VIH et les vaccins expérimentaux ont été administrés sur une période comprise entre le 3 Juin 1992 et le 13 Novembre 2008. Le nombre d'injections est égal à 4 en médiane et il ne diffère pas entre les participants du suivi prospectif et les autres, ainsi que le délai entre la première et la dernière injection égal à 0.5 années en médiane, pouvant aller jusqu'à 4.5 ans (**Tableau 6**). La durée de suivi entre la première injection et la fin du suivi (ou la date de décès) est naturellement différente entre les participants du suivi prospectif et les autres.

En ce qui concerne les différents groupes définis par les candidats vaccins, les durées de suivi total varient de 8 ans à 22 ans en médiane pour les groupes extrêmes DNA/NYVAC et rgp160 (**Tableau 7**). Le groupe qui a le plus de poids est le groupe LIPO et il représente 2177 P.A pour 258 volontaires, puis le groupe vCP totalise 1182 P.A pour 77 volontaires, le groupe rgp160 représente 792 P.A pour 45 volontaires, le groupe DNA/NYVAC et le groupe

rgp160muc cumulent 450 P.A. pour 74 volontaires et 332 P.A. pour 34 volontaires respectivement.

Tableau 6 : Durée de suivi total et exposition aux candidats vaccins

	N	Median	Min	Q1	Q3	Max	Sum	P Wilcoxon
Durée de suivi total (années)								
Suivi prospectif et rétrospectif	355	11.4	2.2	8.3	16.4	24.3	4466	
Recueil rétrospectif seulement	133	2.1	0.1	1.0	5.2	19.1	468	<.0001
COHVAC	488	9.6	0.1	5.4	14.2	24.3	4934	
Nombre d'injections								
Suivi prospectif et rétrospectif	355	4	1	3	5	8	1415	
Recueil rétrospectif seulement	133	4	1	3	5	8	521	0.84
COHVAC	488	4	1	3	5	8	1936	
Délai entre la 1ère et la dernière injection (années)								
Suivi prospectif et rétrospectif	355	0.46	0	0.2	0.9	4.5	317	
Recueil rétrospectif seulement	133	0.46	0	0.2	1.7	3.6	129	0.37
COHVAC	488	0.46	0	0.2	0.9	4.5	446	

Tableau 7 : Durée de suivi total par groupe de candidats vaccins

	Durée de suivi total (années)						Personnes. Années
	N	Median	Min	Q1	Q3	Max	
Tout COHVAC	488	9.6	0.1	5.4	14.2	24.3	4934
rgp160	45	22.6	0.9	9.6	23.7	24.3	792
rgp160muc	34	12.3	0.9	7.6	12.4	12.8	332
vCP	77	16.7	1.3	11.8	21.7	22.4	1182
LIPO	258	9.6	0.1	3.5	11.5	19.9	2177
DNA/NYVAC	74	7.8	1.0	4.4	8.1	8.4	450

Durée de suivi depuis la première injection jusqu'au dernier suivi ou au décès

3.4.2. Taux d'incidence bruts

Pour 488 volontaires exposés, 756 événements indésirables (EI) ont été rapportés depuis la première administration vaccinale soit un taux d'incidence global de 15.3 pour 100 personnes.années (P.A.) (IC 95% : 14.2-16.5) (**Tableau 8**).

Les taux d'incidence des EI sont similaires dans la population avec un suivi prospectif et rétrospectif (15.0 pour 100 P.A.) et dans la population avec un suivi rétrospectif uniquement (18.2 pour 100 P.A.). De même, aucune différence n'est constatée pour les EI de degrés 3-4, 6.4 contre 7.5 pour 100 P.A., lors du suivi rétrospectif.

Le taux d'incidence des EI de tous degrés pendant le suivi rétrospectif est inférieur pour les sujets inclus dans la cohorte prospective par rapport à ceux qui n'y étaient pas inclus (12.5 contre 18.2 pour 100 P.A.). En effet, pour les participants qui n'ont eu qu'un suivi rétrospectif, le suivi a été surtout limité à l'essai vaccinal pendant lequel la surveillance des événements cliniques était très intense.

Le taux d'incidence des EIG pendant le suivi prospectif est de 8.1 (IC 95% : 6.9-9.6) pour 100 P.A.

Lorsque les groupes de vaccins sont pris en compte, les taux d'incidence des EI sont similaires au cours du suivi total et les intervalles de confiance des taux d'incidence des EIGs au cours du suivi prospectif se chevauchent (**Tableau 9**).

Tableau 8 : Taux d'incidence bruts

	Tous les volontaires (N=488; 4934 P.A.)		Volontaires ayant un suivi prospectif et rétrospectif (N=355 ; 4466 P.A.)		Volontaires ayant un suivi rétrospectif seulement (N=133; 468 P.A.)	
	n	Incidence/100 P.A. (IC 95%)	n	Incidence /100 P.A. (IC 95%)	n	Incidence /100 P.A. (IC 95%)
Tous EI	756	15.3 (14.2-16.5)	671	15.0 (13.9-16.2)	85	18.2 (14.5-22.5)
EI de degré ≥3	397	8.0 (7.3-8.9)	362	8.1 (7.3-9.0)	35	7.5 (5.2-10.4)
			Suivi prospectif (N=355; 1802 P.A.)		Suivi rétrospectif (N=355; 2664 P.A.)	
			n	Incidence/100 PA	n	Incidence/100 PA
Tous EI			337	18.7 (16.8-20.8)	334	12.5 (11.2-14.0)
EI de degré ≥ 3			192	10.7 (9.2-12.3)	170	6.4 (5.5-7.4)
EIG			148	8.1 (6.9-9.6)		

EIG : événements indésirables graves ; n : nombre d'EI. ; P.A. : personnes.années. Les taux d'incidence bruts sont assortis de leurs intervalles de confiance à 95% .

Tableau 9 : Taux d'incidence bruts par groupe de candidats vaccins

Groupe		Tous les volontaires (N=488; 4934 P.A.)		Volontaires ayant un suivi prospectif seulement (N=355; 1802 P.A.)	
		n	Incidence/100 P.A. (IC 95%)	n	Incidence /100 P.A. (IC 95%)
Tous EI	rgp160	119	14.9 (12.4-17.9)		
	rgp160muc	57	17.2 (13.0-22.2)		
	vCP	162	13.7 (11.7-16.0)		
	LIPO	351	16.1 (14.5-17.9)		
	DNA/NYVAC	67	14.9 (11.5-18.9)		
EI de degré \geq 3	rgp160	79	9.9 (7.9-12.4)		
	rgp160muc	33	9.9 (6.8-14.0)		
	vCP	91	7.7 (6.2-9.5)		
	LIPO	163	7.5 (6.4-8.7)		
	DNA/NYVAC	31	6.9 (4.7-9.8)		
EIG	rgp160			22	12.4 (7.8-18.8)
	rgp160muc			18	11.2 (6.6-17.7)
	vCP			24	8.2 (5.3-12.2)
	LIPO			71	7.2 (5.6-9.1)
	DNA/NYVAC			13	6.8 (3.6-11.7)

3.4.3. Classement des événements et EIG

L'ensemble des événements par classe d'organes (System Organ Classes (SOC) du système de classification MedDRA est présenté en **Annexe F**. Pour l'ensemble des événements indésirables recueillis, la **Figure 6** indique le nombre d'EI en fonction du degré de gravité et par classe d'organes (System Organ Class (SOC) du système de classification MedDRA) en distinguant les 3 SOC d'intérêt (Affections du système nerveux, oculaires et du système immunitaire). Les autres SOC impliqués le plus fréquemment sont les suivants: affections musculo-squelettiques, infections, tumeurs, affections gastro-intestinales, troubles généraux et représentent les deux tiers des événements enregistrés.

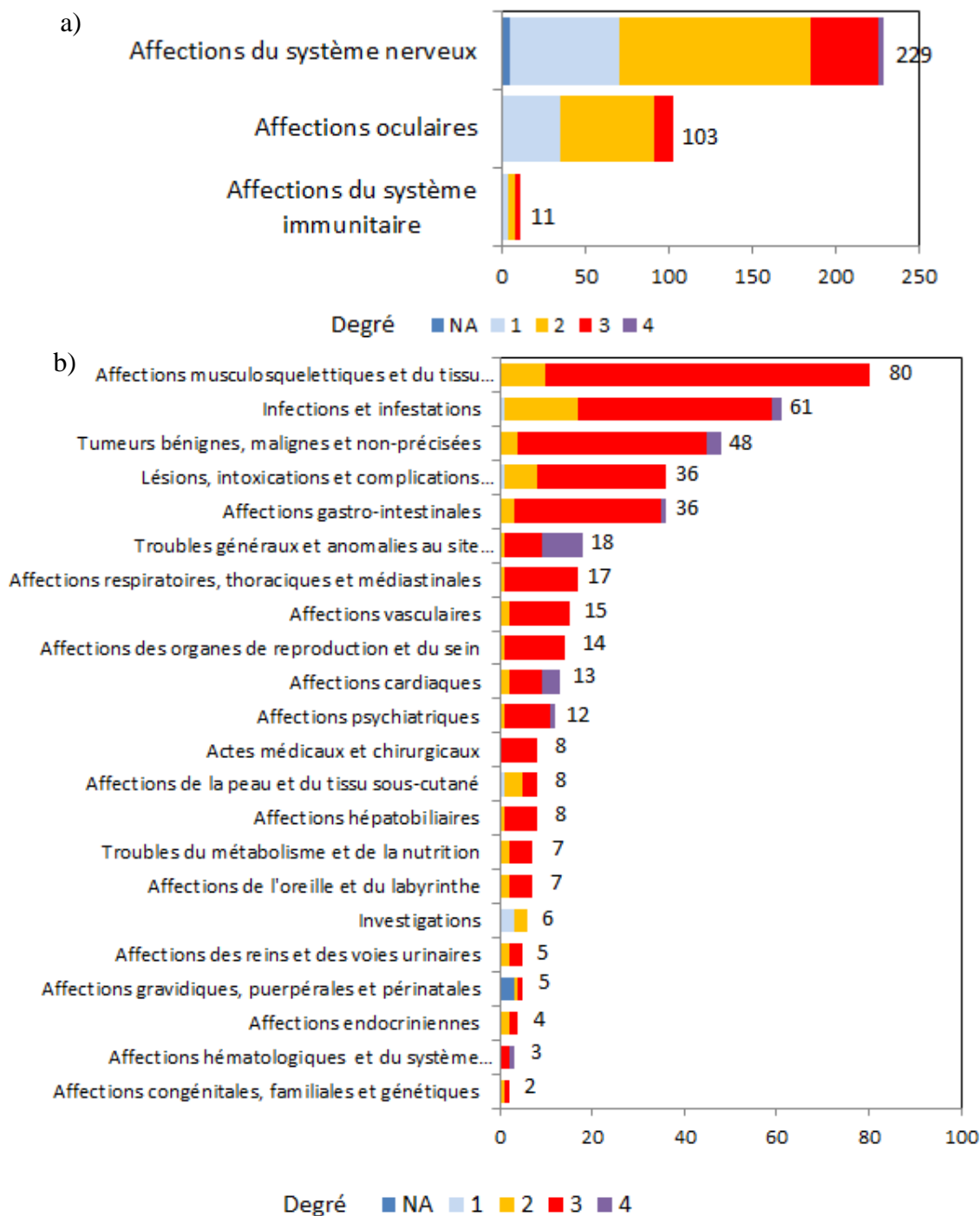
Seulement déclarés pendant le suivi prospectif, aucun des événements indésirables graves (EIG) n'a été considéré comme pouvant être lié aux candidats vaccins contre le VIH par l'investigateur ou le promoteur. La

Figure 7 représente le nombre d'EIG selon le groupe d'essai vaccinal et le SOC. Les 20 EIG survenus dans les SOC d'intérêt (Affections oculaires et du système nerveux) sont : décollement de la rétine (n=3), maladie de Parkinson (n=2), crise convulsive tonico-clonique, syndrome queue de cheval, paralysie faciale, troubles mnésiques, ictus amnésique avec céphalées, sciatique, canal carpien droit et gauche, hémorragie méningée d'origine veineuse, accident vasculaire ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, accident vasculaire

cérébral hémorragique, accident vasculaire cérébral ischémique (n=2) et sont répartis dans les différents groupes de candidats vaccins.

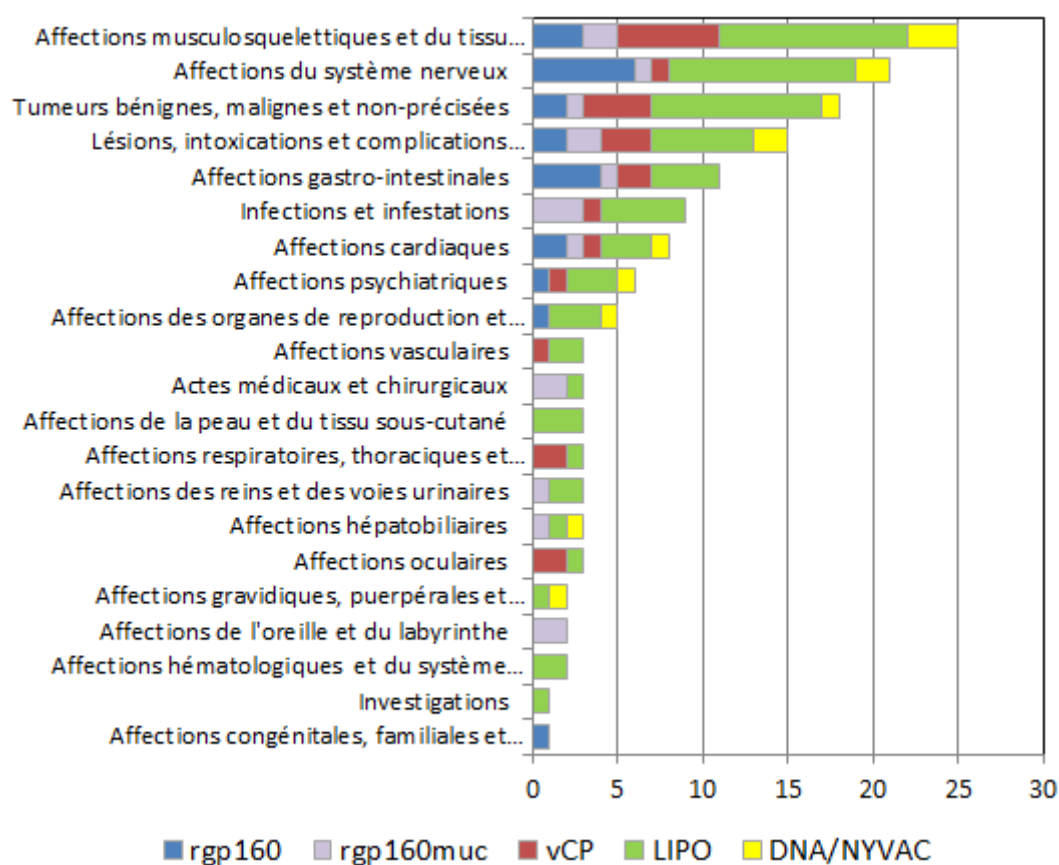
Parmi ces EIG, une seule primo-infection VIH est survenue après la visite A2 d'un participant de l'essai VAC18 (7 ans après 2 doses de LIPO5).

Figure 6 : Nombre d'EI a) dans les SOC d'intérêt b) dans les autres SOC



Les EI non gradés (NA) sont des grossesses et d'anciens EI. Après monitoring, les EI de degré 1 ou 2 dans les autres SOC peuvent être associés à un des 3 SOC d'intérêt, des hospitalisations et/ou EIG.

Figure 7 : Nombre d'EIG selon le SOC et le groupe



3.4.4. Evénements d'intérêt

Huit sujets sont décédés, dont 5 au cours du suivi rétrospectif après les essais (cancer du sein, carcinome ovarien, sclérose latérale amyotrophique, noyade et suicide) et 3 au cours du suivi prospectif (cancer de la vessie, cancer du poumon, leucémie).

En ce qui concerne les EI présentant un intérêt particulier, le taux d'incidence des problèmes neurologiques, notamment la sciatique et la migraine, est de 4.6 pour 100 P.A. (nombre d'EI = 229) ; 41 sont de degré 3 et 3 de degré 4 (crise tonico-clonique généralisée, sclérose latérale amyotrophique, hémorragie méningée veineuse). Le taux d'incidence des EI oculaires est de 2.1 pour 100 P.A. (N = 103) et des maladies du système immunitaire est de 0.2 pour 100 P.A. (N = 11 ; 4 thyroïdites auto-immunes, 2 polyarthrites rhumatoïdes, 1 toux allergique, 1 allergie à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, 1 maladie de Basedow, 1 purpura thrombocytopénique immunitaire, 1 urticaire).

Parmi les 3 cas d'uvéïte de degré 2, un cas est une uvéïte antérieure survenant 1 an après la dernière injection de lipopeptides et vCP (essai VAC03/09) et un autre cas est survenu 3 ans après les injections de vCP et rgp160 (essai VAC01). Le troisième cas est survenu 4 mois après la dernière administration de lipopeptides et vCP (essais VAC03/09bis) comme décrit dans la méta-analyse des essais lipopeptides [1]. Parmi les troubles du système nerveux, un cas de narcolepsie (chez un homme de 53 ans ayant des antécédents familiaux de narcolepsie) s'est produit 4 ans après les administrations d'ADN et de NYVAC dans l'essai VAC20.

3.4.5. Taux d'incidence standardisés

3.4.5.1. Taux de mortalité standardisé

Comme indiqué précédemment, huit décès ont été reportés parmi les 488 participants de la cohorte et les décès sont survenus entre 1995 et 2015. Le statut vital des volontaires « perdus de vue » a été validé en fin d'étude auprès des mairies de naissance et aucun sujet n'était décédé. Les données de référence sont les taux de mortalité par sexe et âge en France de 1995 à 2015 (INSEE) [88].

En ce qui concerne les femmes, 4 décès ont été observés, la mortalité des femmes n'était pas différente de celle de la population française (4 observés, 2 047 P.A., 6.11 attendus, SMR=0.65 ; IC 95%, 0.18-1.67 ; p=0.28) alors qu'avec 4 décès reportés, celle des hommes était significativement plus faible (4 observés, 2 757 PA, 15.48 attendus, SMR=0.26 ; IC 95%, 0.07-0.66 ; p=0.0003). Les SMR sont reportés sur la **Figure 8**.

3.4.5.2. Taux d'incidence standardisés

Les événements indésirables les plus fréquents - au moins 5 cas - sont décrits dans le **Tableau 10**.

Parmi les cancers recueillis dans le cadre de la cohorte (c'est-à-dire depuis la première administration vaccinale), le cancer du sein est le plus fréquent. Nous avons donc évalué son taux d'incidence standardisé en prenant comme référence les données disponibles dans l'« Estimation de l'incidence des cancers et mortalités en France de 1980 à 2012 » (FRANCIM) [86]. Dans ce document il est précisé que : « Dans un souci d'homogénéité, seuls les cancers du sein infiltrants sont recensés dans ce document. Les cancers du sein in situ sont donc exclus des analyses bien qu'ils représentent un nombre non négligeable de cas (de 5 à 15 % de l'ensemble des cancers du sein) et qu'ils nécessitent parfois une prise en charge lourde. ». Six cas de cancer du sein invasif sont rapportés dans COHVAC sur la base des *Preferred terms* de MedDRA de *Breast cancer* (N=4), *Breast cancer metastatic* (N=1), *Invasive ductal breast carcinoma* (N=1). Un cas de cancer du sein in situ n'a pas été pris en compte pour la comparaison avec la population générale (N=1). Les cas sont survenus entre

2000 et 2012. Le nombre de cas attendus est de 4.07 et le SIR standardisé sur l'âge est de 1.47 (IC 95 %, 0.54-3.20 ; p=0.45), ce qui n'indique pas de différence avec la population générale des femmes françaises.

Pour les cas de zona (*herpes zoster*), les données d'incidence du réseau Sentinelles estimées sur la France entière à partir des données des médecins généralistes, étaient disponibles de 2005 à 2015 avec comme définition une première consultation pendant la phase aiguë (excluant la douleur post-herpétique et la visite suivante pour le même épisode) [89]. Sur cette période et avec cette définition, 13 cas sont notifiés dans COHVAC avec les *Preferred terms* suivants : *Herpes zoster* (N=6), *Herpes zoster infection neurological* (N=5), *Herpes zoster cutaneous disseminated* (N=1), *Ophthalmic herpes zoster* (N=1).

Chez les femmes, 7 cas sont observés, 8.32 cas sont attendus et le SIR ajusté sur l'âge est de 0.84 (IC 95%, 0.34, 1.73 ; p=0.55). Chez les hommes, 6 cas sont observés, 7.48 cas sont attendus et le SIR ajusté en fonction de l'âge est de 0.80 (IC 95%, 0.29, 1.75 ; p=0.49). Aucune augmentation des taux d'incidence n'est observée par rapport à la population française (**Figure 8**).

Figure 8 : Ratios standardisés de mortalité (SMR) et Ratios standardisés d'incidence (SIR)

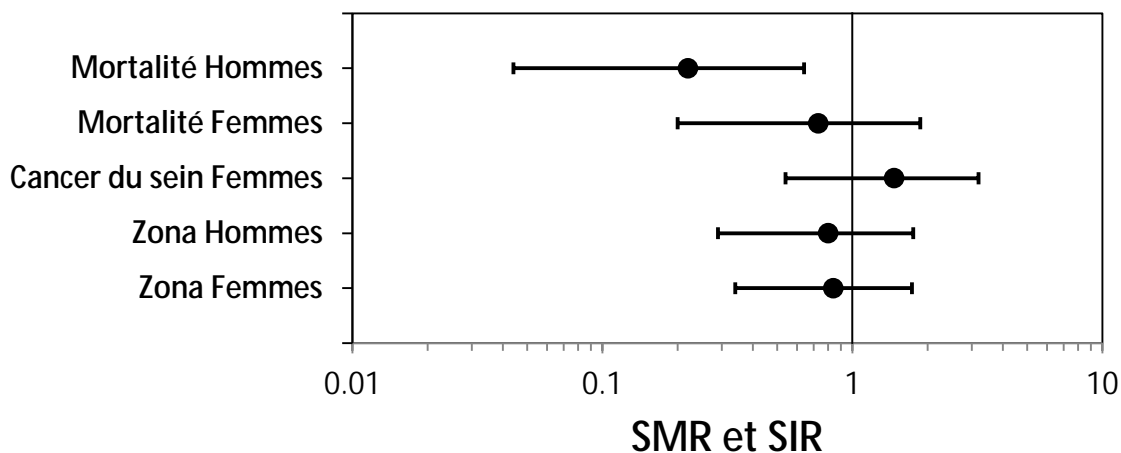


Tableau 10 : Evénements les plus fréquents

Termes préférentiels avec au moins 5 cas

Classe d'organes	Terme préférentiel	No. EIs	Volontaires avec ≥ 1 EI (%)	No. EIs par degré				
				ND	1	2	3 4	
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde	6	6 (1.2)				2 4	
Affections oculaires	Cataracte	19	14 (2.9)	3	11	5		
	Glaucome	11	11 (2.3)	2	9			
	Hypertension oculaire	8	7 (1.4)	1	7			
	Chalazion	5	5 (1.0)	3	2			
	Décollement de la rétine	5	4 (0.8)		3	2		
Affections gastro-intestinales	Hernie inguinale	10	9 (1.8)		2	8		
	Polype colon	7	7 (1.4)			7		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Décès	8	8 (1.6)				8	
Infections et infestations	Zona	7	7 (1.4)		6	1		
	Complication neurologique du zona	5	5 (1.0)		4	1		
	Grippe	5	5 (1.0)			5		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Hernie discale	17	15 (3.1)			17		
	Arthrose	16	14 (2.9)		2	14		
	Dorsalgie	11	11 (2.3)			11		
	Syndrome de la coiffe des rotateurs	7	6 (1.2)		3	4		
Tumeurs bénignes, maligne et non précisées (incl kystes et polypes)	Carcinome basocellulaire	9	5 (1.0)		1	8		
	Fibrome utérin	5	5 (1.0)			4	1	
Affections du système nerveux	Migraine	50	30 (6.1)	4	13	26	7	
	Sciatique	43	38 (7.8)	1	6	30	6	
	Syndrome du canal carpien	17	16 (3.3)		5	6	6	
	Radiculopathie cervicale	12	11 (2.3)		1	11		
	Vertige	10	9 (1.8)		8	2		
	Hypoesthésie	8	7 (1.4)		7	1		
	Paresthésie	8	8 (1.6)		7	1		
	Myoclonie	7	4 (0.8)		5	1	1	
	Accident vasculaire ischémique	5	3 (0.6)			3	2	
	Migraine ophtalmique	5	5 (1.0)		1	4		
	Malaise vagal	5	4 (0.8)		2	2	1	
	Affections vasculaires	Hypertension artérielle	6	6 (1.2)			1	5

SOC par ordre alphabétique (des termes anglais) ; No.EIs : Nombre d'événements indésirables ;,ND : degré non disponible (EI trop anciens)

3.5. Discussion

Nous avons rappelé précédemment que la surveillance de la tolérance de nouveaux vaccins repose sur un suivi au-delà des essais vaccinaux à cause de leur durée limitée et des nombres de participants inclus, forcément limités, qui ne permettent de détecter que des événements indésirables relativement fréquents. La cohorte COHVAC de volontaires des essais vaccinaux de l'ANRS a été mise en place dans cet objectif de surveillance à long terme.

La cohorte COHVAC comprend 488 volontaires des essais vaccinaux de l'ANRS et est quasi exhaustive. Avec un suivi médian de 9.6 ans (IQR : 5.4-14.2 ans) pour 4934 personnes.années, elle a permis de prolonger le suivi sur une période de temps suffisamment longue pour envisager la détection d'un éventuel signal de sécurité à long terme. Malgré sa taille limitée pour étudier la tolérance et permettant de signaler seulement des événements fréquents, cette cohorte est la deuxième plus grande étude, après celle de 3189 volontaires aux États-Unis suivis 7 ans pour un total de 12340 personnes.années [68, 70]. L'étude américaine ne fait état d'aucun problème de sécurité à long terme, dans lequel certains vaccins similaires à ceux administrés à la cohorte française ont été testés. De même, dans une étude concernant 287 participants en Afrique pour un suivi médian de 5.2 ans et un total de 1463 personnes.années, aucun signal de sécurité n'a été identifié [69].

Dans la cohorte COHVAC, aucun décès, aucun cas d'EIG ou d'événement suggérant une maladie ophtalmologique, neurologique ou du système immunitaire n'a été classé comme étant probablement ou définitivement lié aux vaccins. Le cancer du sein étant le cancer le plus fréquent chez les femmes en France, son incidence a pu être évaluée dans la cohorte puisque le recueil des cas était complet et la population-source était exhaustive et n'a pas montré d'excès de cas par rapport au registre français. De même on n'a pas noté d'excès dans l'incidence du zona par rapport aux sujets consultant en médecine générale.

Les événements neurologiques et ophtalmologiques reportés par plus de 2% des participants de COHVAC sont ceux couramment signalés dans la population générale, notamment la migraine, la sciatique, le syndrome du canal carpien, la radiculopathie cervicale, la cataracte et le glaucome. Aucune complication auto-immune n'a été identifiée. On ne peut exclure un lien avec les immunisations répétées pour les cas d'uvéite rapportés mais l'uvéite antérieure peut être associée à des maladies inflammatoires résultant d'une infection telle que l'herpès ou de maladies auto-immunes [90, 91]. La narcolepsie, qui a un mécanisme auto-immun potentiel [92], a été décrite lors de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique de 2009 chez les jeunes [93]. Dans la cohorte COHVAC, un participant de 53 ans a reçu un diagnostic de narcolepsie plusieurs années après la fin de l'essai VAC20 et

le diagnostic a été établi dans un contexte d'antécédents familiaux, ce qui valide l'absence de lien avec le vaccin anti-VIH reçu.

Les événements indésirables potentiels associés aux vaccins sont rares et il est nécessaire d'estimer leur taux d'incidence dans une population de référence, en se basant sur la même définition. En raison de l'absence de témoins non exposés aux candidats vaccins dans la cohorte, les données de la population générale (mortalité et certaines morbidités) en tenant compte du sexe et de l'âge, sont utilisées comme référence. Cela a limité les comparaisons que nous avons pu effectuer à celles pour lesquelles on disposait de données en population générale à savoir le cancer du sein et le zona, en plus de la mortalité. Un biais de sélection concernant ces comparaisons peut provenir d'un « effet volontaire sain » qui peut être suspecté sur la base de la comparaison du taux de mortalité avec celui de la population générale ce que nous avons observé et est décrit dans la littérature [94].

A cause des modalités de recueil des données de tolérance, nous avons considéré deux catégories de participants: ceux qui ont accepté un suivi prospectif et ceux qui n'ont qu'un suivi rétrospectif. Comme le taux d'incidence des événements indésirables ne diffère pas entre ces deux groupes, l'approche combinant les deux types de participants est appropriée. La différence des taux d'incidence pour les événements du suivi rétrospectif entre les populations prospective et rétrospective peut s'expliquer par le fait que, pour la plupart des participants qui n'ont eu qu'un suivi rétrospectif, le suivi a été limité à la période de l'essai vaccinal lui-même, période pendant laquelle la surveillance des événements cliniques était très intense. Il est à noter que l'incidence des événements indésirables de degré 3-4 dans le suivi rétrospectif est similaire chez ceux qui ont accepté le suivi prospectif ou non.

La principale force de cette cohorte est qu'elle a pu inclure presque tous les participants aux essais de vaccins préventifs contre le VIH en France, même pour les essais menés dans les années 90. En effet, le choix initial fait en 2007 était d'inclure prospectivement tous les volontaires à la fin de leur participation aux essais mais aussi tous les volontaires ayant participé aux essais vaccinaux antérieurs, terminés, de l'ANRS. Pour ces volontaires, les plus nombreux, un recueil rétrospectif des données entre la fin de l'essai et l'entrée dans la cohorte a été nécessaire. Le choix a été fait d'inclure également cette dernière population, en dépit du risque de biais de mémoire potentiel dans l'estimation des incidences des événements indésirables pour :

- surveiller des pathologies survenant tardivement par rapport à l'exposition aux candidats vaccins,
- étudier l'ensemble des candidats vaccins qui ont été impliqués dans des essais y compris ceux utilisés au cours des premiers essais

- et pour respecter un « contrat moral » qui consiste à continuer de proposer à tous les volontaires la possibilité d'un suivi long terme.

Enfin, la rétention excellente (76% des participants ayant achevé leur suivi dans la cohorte comme prévu) est à souligner malgré l'absence d'indemnisation et grâce à l'engagement important des volontaires de l'ANRS, sur lequel nous reviendrons plus loin.

Le chapitre suivant considère **l'évolution de la réponse immunitaire humorale ou séropositivité induite chez les volontaires de COHVAC.**

4. Impact de la participation aux essais préventifs du VIH sur la réponse immunitaire humorale

Une partie de ce chapitre a été publiée dans « Long term persistence of vaccine-induced HIV seropositivity in healthy volunteers » (Durier, Desaint et al, J AIDS Clin Res 2014) [2] et dans « Long term safety and vaccine-induced seropositivity in healthy volunteers from HIV vaccine trials » (Durier et al, AIDS, 2019) [5] joints en annexe A.

4.1. Contexte international

Poursuivant l'objectif d'induire une immunité spécifique protectrice contre l'infection par le VIH, les vaccins expérimentaux sont conçus pour provoquer des réponses immunitaires contre le VIH. Certains candidats vaccins, depuis les premières glycoprotéines VIH des années 1990 [71, 72] génèrent des anticorps anti-VIH qui peuvent être détectés par les tests de diagnostic couramment utilisés pour le dépistage de l'infection [73, 95-97] et cela jusqu'aux candidats vaccins les plus récents [15, 98]. La séropositivité induite par la vaccination (SPIV), *vaccine-induced seropositivity/seroreactivity (VISR/VISP)* dans la littérature anglophone, est définie comme une réaction positive aux tests de dépistage alors que le volontaire n'est pas infecté par le VIH mais a participé à un essai vaccinal préventif du VIH [74, 99, 100].

Selon les séquences associées au VIH utilisées dans le candidat vaccin, non seulement le test sérologique par Elisa peut être réactif, mais le test par Western-blot peut également être difficile à interpréter. Cette séropositivité induite peut compliquer les diagnostics lors de tests de dépistage de routine [101]. Elle peut avoir des conséquences néfastes pour les volontaires au cours de certaines activités sociales [69, 102] et faire partie des raisons de refus de participation aux essais vaccinaux préventifs du VIH [77, 103]. Néanmoins, la séropositivité induite dépend des candidats vaccins reçus [73, 74, 104, 105]. Ces travaux ont conclu à la nécessité de bien informer les volontaires sur la séropositivité induite potentielle et ses conséquences éventuelles [76, 106-108]. Les retentissements rapportés dans la littérature concernant la SPIV ont généralement été recherchés juste après ou à court terme après la fin des essais sauf pour le protocole HVTN 910 qui comprend des volontaires suivis depuis les années 1990 [97, 109].

4.2. Situation en France

A partir de 1992, 17 essais préventifs de phase I ou II ont été conduits sous l'égide de l'ANRS pour environ 500 volontaires du réseau des volontaires de l'ANRS. Les volontaires en bonne santé, âgés de 21 à 55 ans au début des essais, à faible de risque de contamination par le VIH, ont été sélectionnés selon un protocole mis en place en 1992 comprenant notamment un entretien psychologique (voir le Chapitre 5.).

Les volontaires ont reçu:

- des protéines d'enveloppe du VIH recombinantes (rgp160) de 1992 à 1993,
- des vecteurs *canarypox* (vCP) exprimant les gènes du VIH: Env, Gag, Pol et des domaines CTL Pro de 1994 à 2001,
- des lipopeptides VIH-1 représentant des épitopes CTL de Gag, Pol et Nef de 1997 à 2007
- des combinaisons « prime-boost » de vaccin à ADN (DNA-C) exprimant la protéine d'enveloppe gp120 et une poly-protéine Gag-Pol-Nef suivi de NYVAC-C, virus recombinant exprimant les gènes Env, Gag, Pol, Nef d'un virus VIH-1 de clade C en 2008-2009.

La cohorte ANRS COV1-COHVAC était la cohorte prospective multicentrique se proposant d'inclure tous les volontaires ayant reçu au moins un candidat vaccin dans les essais de l'ANRS. L'objectif principal était d'en étudier la tolérance clinique à long terme et l'un des objectifs secondaires était d'étudier la persistance de la séropositivité induite par la vaccination. Les visites étaient annuelles, pour une durée initiale de 7 ans, et permettaient de recueillir les événements cliniques et des prélèvements sanguins pour suivre les sérologies VIH par les tests de dépistage Elisa usuels.

Avant le début de la cohorte COHVAC, une première étude a été réalisé sur 72 volontaires du réseau ANRS ayant participé à 6 essais après un délai de 8 ans en utilisant plusieurs types de tests Elisa [105]. Dans le suivi de la cohorte prospective COHVAC, les tests Elisa utilisés différaient selon les centres participants et ont évolué depuis le début des suivis (à la fin de 2008) suite aux modifications des recommandations de la Haute Autorité de Santé en 2009 [110].

En 2011, afin de s'affranchir des différences entre les techniques, nous avons réalisé une évaluation transversale au moment de l'inclusion dans la cohorte prospective, à partir des prélèvements conservés dans la biobanque de l'ANRS, en utilisant un seul test VIH combiné (anticorps anti-VIH et antigène p24) de 4^{ème} génération, standard pour le dépistage dans la population générale. Cette évaluation s'est poursuivie tout au long de la cohorte prospective, mais au moyen des tests locaux utilisés dans les centres.

4.3. Objectifs

Afin d'analyser l'impact de la participation à un essai vaccinal sur la persistance de la réponse immunitaire humorale chez les volontaires ayant reçu un candidat vaccin VIH en France, ce chapitre a pour objectifs :

- d'évaluer la fréquence de la séropositivité VIH induite à long terme mesurée par le test sérologique « Architect Ag/Ac combo VIH Abbott » à l'inclusion dans la cohorte prospective (A0) en fonction des candidats vaccins reçus
- d'étudier les facteurs associés à la séropositivité induite à l'inclusion dans la cohorte tels que l'âge, le sexe du participant et le temps écoulé depuis les injections vaccinales
- d'estimer la distribution du ratio du test Architect chez des volontaires sains ayant reçu des candidats vaccins anti-VIH.

Les trois objectifs ont été traités dans la publication « Long term persistence of vaccine-induced HIV seropositivity in healthy volunteers » (Durier, Desaint et al, J AIDS Clin Res 2014). [2]

Ce chapitre a également pour objectif

- de décrire l'évolution de la séropositivité induite la vaccination (SPIV) à long terme au-delà de l'inclusion au cours du suivi prospectif.

Le dernier objectif a été traité dans la publication « Long term safety and vaccine-induced seropositivity in healthy volunteers from HIV vaccine trials » (Durier et al, AIDS, 2019). [5]

4.4. Méthodes

4.4.1. Généralités

La population d'étude pour l'analyse de la séropositivité induite était celle des volontaires participants à la cohorte prospective COHVAC.

La période d'étude a débuté à l'inclusion (A0) et s'est étendue jusqu'au dernier suivi dans la cohorte prospective. Les tests de dépistage ont été réalisés lors de chacune des visites annuelles.

Les combinaisons administrées étant diverses, les volontaires ont été répartis en 5 groupes selon les candidats vaccins reçus :

1. **rgp160** : volontaires ayant reçu des glycoprotéines d'enveloppe recombinante (rgp160) associées à des adjuvants ou à d'autres candidats vaccins, à savoir des vecteurs canarypox ALVAC-HIV (essais VAC01/VAC05, VAC02/06)
2. **rgp160muc** : volontaires ayant reçu des protéines d'enveloppe recombinante (rgp160) par voie muqueuse (essai VAC14)

3. **vCP** : volontaires ayant reçu des vecteurs *canarypox* ALVAC-HIV sans protéine d'enveloppe rgp160, seuls ou avec des lipopeptides VIH (essais VAC03 VAC07 LIP03 VAC10)

4. **LIPO** : volontaires ayant reçu des lipopeptides VIH-1 seuls (essais VAC04 VAC10 VAC17 VAC12 VAC16 VAC18)

5. **DNA/NYVAC** : volontaires ayant reçu un vaccin à ADN (DNA-C) suivi de NYVAC-C, vaccin recombinant VIH-1 de clade C.

L'étude s'est appuyée sur deux modes de réalisation des tests sérologiques :

- Les tests centralisés en un seul laboratoire réalisés sur le prélèvement de la visite A0 dans la cohorte à l'exception des volontaires de l'essai VAC20 dont les inclusions dans la cohorte ont débuté plus tardivement.
- Les tests réalisés dans les centres ANRS participants à la cohorte (tests locaux) d'une part à l'inclusion pour les volontaires n'ayant pas participé à l'étude centralisée et annuellement pour tous les participants suivis de la cohorte.

4.4.2. Méthodes de laboratoire

4.4.2.1. Test centralisé ARCHITECT® HIV ag/Ac Combo ABBOTT

Pour l'étude centralisée, réalisée en 2012, le choix du test, en regard des candidats vaccins, a été effectué en collaboration avec les virologues (A. Krivine, C. Rouzioux, F. Simon). Le test retenu a été le test ARCHITECT® HIV Ag/Ac Combo (ABBOTT Laboratories) car il avait une sensibilité élevée y compris pour les infections récentes [111] et il faisait partie des méthodes de diagnostic les plus utilisées en France et dans les pays du Nord.

Les tests sérologiques centralisés ont ainsi été réalisés avec le test Architect, test combiné de 4^{ème} génération de dosage de l'antigène p24 et des anticorps anti-VIH1/2 par chimiluminescence. La réponse donnée est qualitative : positive si le ratio (signal to cut-off, S/CO) est supérieur ou égal à 1, négative si le ratio est inférieur à 1. Cependant le ratio permet une approche semi-quantitative, avec un ratio supérieur à 50 en faveur d'une infection établie et entre 1 et 50 en faveur d'une primo-infection VIH ou d'une réactivité non spécifique [112, 113]. Les sérologies ont été centralisées au laboratoire de Virologie de l'Hôpital Cochin (Dr A. Krivine) sur des sérums conservés à -80°C dans la biobanque de l'ANRS.

4.4.2.2. Tests utilisés dans les centres ANRS

Les tests sérologiques locaux ont été réalisés dans les centres ANRS participants lors des visites de suivi de la cohorte prospective de 2008 à 2016. Selon les centres et les recommandations de la HAS, à un temps donné, certains volontaires étaient sujets à un ou

deux tests de fabricants différents. Le test local était considéré comme positif si au moins un test sérologique local était positif.

Au début du suivi prospectif, certains centres utilisaient encore des tests Elisa de 3^{ème} génération qui dépistent les anticorps anti-VIH. Puis les centres ont tous utilisé des tests combinés de 4^{ème} génération qui détectent les anticorps anti-VIH et l'antigène p24 de façon simultanée.

4.4.2.1. Diagnostic de la séropositivité induite

Pour l'étude centralisée à l'inclusion et pour le suivi dans la cohorte, le test de confirmation de la présence d'anticorps anti-VIH après un test sérologique positif était le Western blot VIH-1 NEW LAV BLOT 1 (Bio-Rad Laboratories). Les bandes marquées indiquent les protéines contre lesquelles le sérum du patient contient des anticorps. Le résultat du Western blot a été interprété en fonction du candidat vaccin reçu.

Le volontaire est considéré comme ayant une séropositivité induite si un test de dépistage sérologique du VIH est positif, quel que soit le résultat du test de confirmation par Western blot.

4.4.3. Méthodes statistiques

Pour chaque variable pour lesquelles un seuil de positivité est défini, le nombre et le pourcentage de volontaires positifs ont été présentés globalement et par groupe. Les pourcentages ont été assortis de leurs intervalles de confiance à 95% selon la distribution binomiale exacte et comparés en utilisant le test de Chi² ou de Fisher. Les ratios du test Architect ont été résumés par leurs médianes, quartiles et valeurs extrêmes. Ils ont été comparés en utilisant un test non paramétrique de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis.

4.5. Résultats

4.5.1. Population de l'étude centralisée

L'étude réalisée en 2012 concerne les participants de tous les essais sauf le dernier essai, VAC20 dont toutes les inclusions dans la cohorte prospective n'étaient pas encore effectuées. Sur 422 volontaires des essais VAC01 à VAC18, 296 (70%) sont alors inclus dans la cohorte prospective et 293 (69%) sont inclus dans l'étude centralisée (**Figure 9**). Une petite majorité des participants (54%) sont des hommes sauf dans le groupe « rgp160muc » qui ne concerne que des femmes (administration par voie muqueuse). L'âge médian au début des essais est de 45 ans (IQR : 39-50) et l'âge médian à l'inclusion dans la cohorte COHVAC est de 52 ans (IQR : 46-58). Le délai écoulé entre la première injection vaccinale et la visite d'inclusion est de 5.5 ans avec des extrêmes de 2.2 - 18.4 ans (**Tableau 11**).

Figure 9 : Population de l'étude centralisée de la séropositivité induite

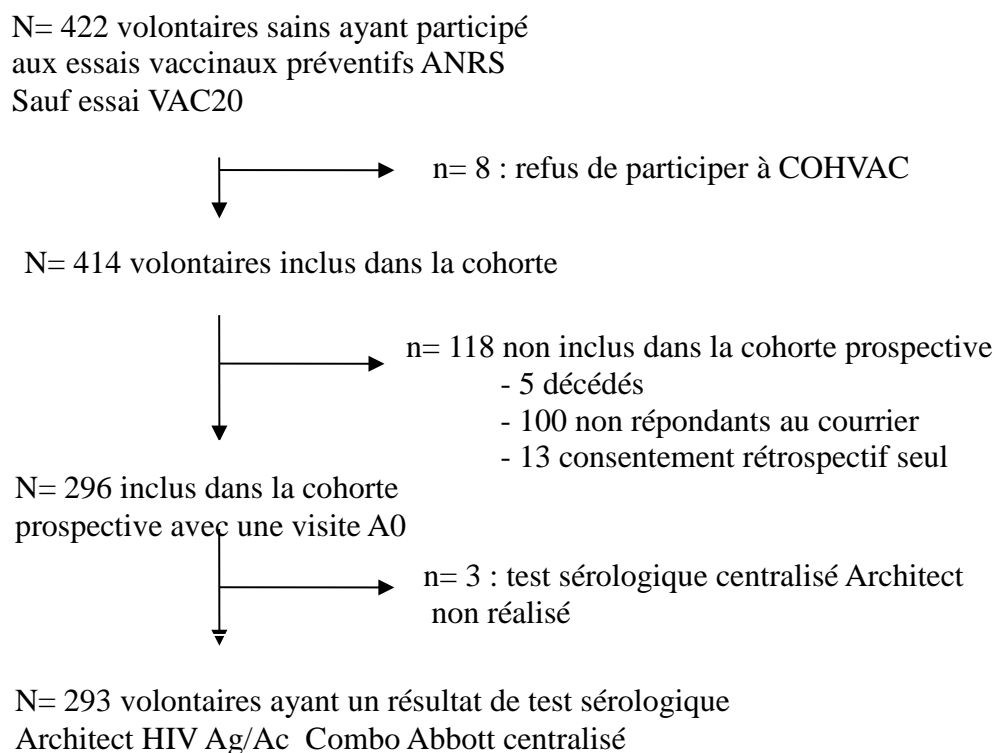


Tableau 11 : Caractéristiques de la population de l'étude centralisée

Groupe	rgp160	rgp160muc	vCP	LIPO	Total
Participants aux essais,n	45	34	80	263	422
Inclus dans la cohorte prospective,n	29	29	56	182	296
Testés à l'inclusion dans COHVAC, n (%)	29	29	55	180	293
Sexe Masculin, n (%)	18 (62)	0	36 (65)	104 (58)	158 (54)
Age à l'inclusion dans COHVAC (années)	56.8 [52.7-64.9]	51.3 [46.6-56.4]	57.5 [50.6-61.9]	51.2 [44.9-56.6]	52.6 [46.8-58.1]
Age au début des essais (années)	40.2 [35.0-48.1]	46.1 [41.2-49.9]	44.3 [36.4-48.2]	45.5 [40.1-50.5]	45.1 [39.2-50.2]
Délai depuis la 1 ^{ère} vaccination (années)	16.6 [16.6-16.7] (16.3-18.4)	5.4 [5.2-5.5] (5.2-7.9)	15.0 [9.8-15.4] (8.1-16.8)	4.4 [3.1-7.3] (2.2-15.0)	5.5 [4.2-13.1] (2.2-18.4)

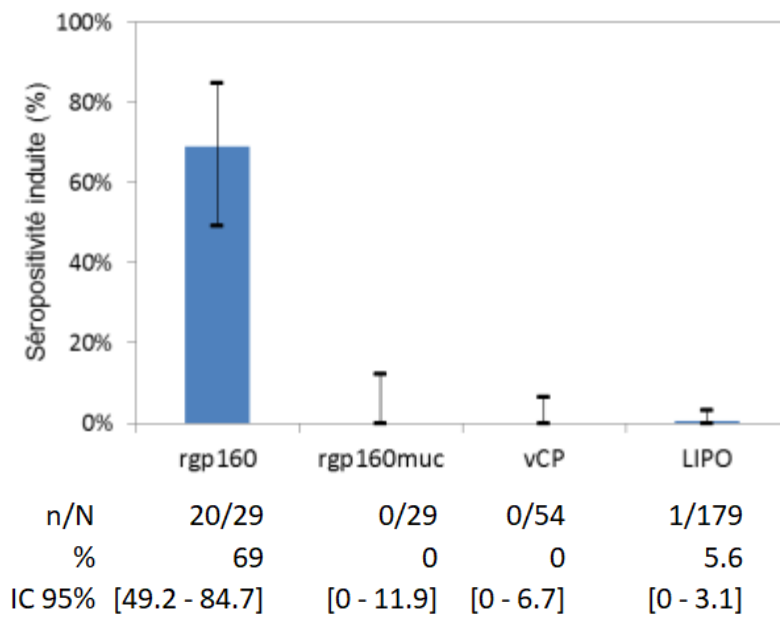
Médiane [IQR] (étendue), % : pourcentage par rapport au nombre de testés à l'inclusion

4.5.2. Fréquence de la séroposivité induite à l'inclusion

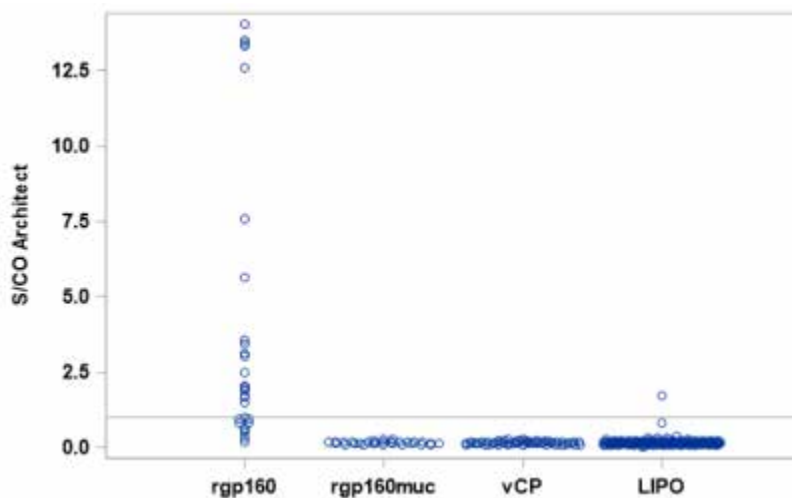
Sur 293 participants testés, 21 présentent une SPIV avec le test centralisé Architect (7.2% ; IC 0.95% : 4.2-10.7%). Pour les groupes vCP et rgp160muc, aucun volontaire ne présente une séroposivité au test Architect après, respectivement des délais médians de 15 ans (étendue : 8-17) et de 6 ans (étendue : 5-8) depuis la première injection vaccinale. Dans le groupe LIPO, un volontaire (1/179, 0.6%) présente une séroposivité au test Architect, 5 ans après les injections (**Figure 10**).

Figure 10 : Test Architect centralisé

a) Pourcentage de tests Architect positifs à l'inclusion selon le groupe de vaccin



b) S/CO Ratio du test Architect centralisé à l'inclusion selon le groupe



4.5.3. Facteurs associés à la séropositivité induite

Dans le groupe rgp160, parmi les volontaires de VAC01 (vCP suivi de rgp160), 8 volontaires sur 9 (89%, IC 95%=[52-100]) sont positifs alors que parmi les volontaires de VAC02 (rgp160 suivi de vCP), 12 volontaires sur 20 (60%, IC 95%=[36-81]) sont positifs au test Architect (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Sérologies VIH et Western blots centralisés dans le groupe rgp160

En lignes : volontaires de VAC01 et VAC02 suivis dans la cohorte et un volontaire de VAC16 positif à l'inclusion

Essai 1	Essai 2	Sexe	Age Essai	Délai Architect	Ratio	Vaccins (adjuvant)			Western blot				
VAC01	VAC05	M	39	16.6	+	13.33	vCP125	rgp160(ACF)	vCP65	gp160	traces,	p55 faible,	p24 faible
VAC01	VAC05	F	52	16.7	+	12.58	vCP125	rgp160(ACF)	vCP205	gp160	faible,	p55 faible,	p18 traces
VAC01	VAC05	F	54	16.6	+	7.6	vCP125	rgp160(ACF)	vCP65	p68,		p55,	p18 traces
VAC01	VAC05	F	47	16.5	+	5.63	vCP125	rgp160(ACF)	vCP65			p55	
VAC01	VAC05	M	30	16.6	+	3.59	vCP125	rgp160(ACF)	vCP65	Non fait			
VAC01		M	35	17.7	+	3.02	vCP125	rgp160(alum)				p55 traces,	p18 traces
VAC01	VAC05	M	53	16.6	+	2.06	vCP125	rgp160(alum)	vCP205			p55 traces,	p18 traces
VAC01	VAC05	F	40	16.6	+	1.02	vCP125	rgp160(ACF)	vCP205	Non fait			
VAC01	VAC05	M	38	16.6	-	0.84	vCP125	rgp160(alum)	vCP205	Non fait			
VAC02		M	34	18.3	+	14.04	rgp160 (IFA)	peptV3		gp160	faible,	p55 traces,	p18 traces
VAC02	VAC06	M	27	16.5	+	13.51	rgp160 (IFA)	peptV3	vCP125	gp160	traces,	p55 traces	
VAC02	VAC06	M	41	16.4	+	13.39	rgp160 (alum)		vCP65	gp160	traces,	p55 traces	
VAC02		F	54	16.8	+	3.44	rgp160 (alum)					p55 faible,	p18 traces
VAC02	VAC06	M	33	16.5	+	3.14	rgp160 (alum)	peptV3	vCP65			p55 faible,	p18 traces
VAC02		M	51	16.7	+	2.5	rgp160 (alum)	peptV3		0			
VAC02		F	39	16.5	+	2.03	rgp160 (IFA)	peptV3				p55 traces,	p18 traces
VAC02	VAC06	M	32	16.7	+	1.96	rgp160 (alum)	peptV3	vCP65	0			
VAC02	VAC06	F	41	16.6	+	1.88	rgp160 (IFA)	peptV3	vCP65			p55 traces,	p18 traces
VAC02	VAC06	M	34	17	+	1.72	rgp160 (IFA)	peptV3	vCP125				p18 traces
VAC02	VAC06	M	51	16.5	+	1.68	rgp160 (alum)	peptV3	vCP125	0			
VAC02		F	29	16.7	+	1.48	rgp160 (alum)	peptV3		0			
VAC02		F	48	16.7	-	0.97	rgp160 (IFA)	peptV3		Non fait			
VAC02	VAC06	M	39	16.7	-	0.94	rgp160 (alum)		vCP65	0			
VAC02	VAC06	M	53	16.6	-	0.84	rgp160 (alum)	peptV3	vCP125	Non fait			
VAC02	VAC06	M	36	17.4	-	0.66	rgp160 (IFA)	peptV3	vCP65	Non fait			
VAC02	VAC06	M	47	16.3	-	0.61	rgp160 (alum)		vCP65	Non fait			
VAC02	VAC06	F	46	16.6	-	0.5	rgp160 (IFA)	peptV3	vCP65	Non fait			
VAC02		M	37	16.8	-	0.32	rgp160 (alum)			Non fait			
VAC02		F	46	18.4	-	0.19	rgp160 (alum)	peptV3		Non fait			
VAC16		F	55	5	+	1.72	LIPO-4						p18 traces

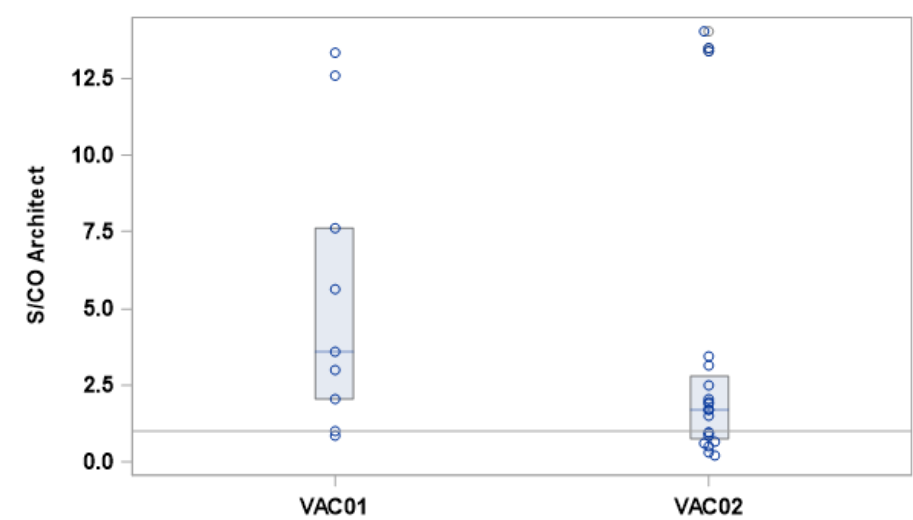
Age et délai depuis 1^{ère} injection en années, Architect + : positif - : négatif ; Ratio: S/CO Ratio du test Architect; Western blot: bandes marquées – Candidats vaccins : rgp160 : protéine recombinante gp160 ; vCP125 : ALVAC-HIV codant pour gp160 ; vCP65 : ALVAC-RG codant pour la gp de la rage ; vCP205 : ALVAC-HIV codant pour gp120 ; peptV3 : peptide V3 gp160 ; ACF : adjuvant complet de Freund ; IFA : adjuvant incomplet de Freund ; alum : hydroxyde d'aluminium ; LIPO-4 : lipopeptide VIH-1 Gag, Nef, Pol

Devant l'absence de tests positifs chez les volontaires des autres groupes (sauf un volontaire LIPO de l'essai VAC16), l'étude de l'association statistique avec l'âge, le sexe, le délai depuis les injections vaccinales est limitée au groupe rgp160 (n=29). Les délais variant peu (16.3 à 18.4 ans), l'étude de l'effet du délai n'est pas pertinente. En analyse univariée, la SPIV à l'inclusion n'est pas liée au sexe (8/11 femmes vs 12/18 hommes ; p=1), ni à l'âge au début des essais (9/14 ≤40 ans vs 11/15 >40 ans ; p=0.7). La comparaison entre les 2 essais VAC01 et VAC02 n'est pas significative (8/9 vs 12/20, p=0.2).

4.5.4. Ratios du test Architect centralisé

Le résultat du test Architect s'exprime quantitativement par un ratio « signal to cut-off (S/CO) ». Pour les 21 volontaires ayant un test positif (ratio ≥ 1), le ratio médian est de 3.02 (interquartile : 1.88-7.60, étendue : 1.02-14.04). Pour les volontaires ayant un test négatif, le ratio médian est de 0.15 (étendue : 0.01-0.97). Parmi les négatifs, ce ratio semble plus élevé ($p < .0001$) chez les participants du groupe rgp160 avec une médiane de 0.66 (interquartile : 0.50-0.84, étendue : 0.19-0.97) que dans les autres groupes (médiane 0.15, interquartile : 0.12-0.19, étendue : 0.01-0.83). La comparaison entre les deux essais du groupe rgp160 (**Figure 11**) n'est pas significative ($p=0.08$) avec une médiane de 3.59 (étendue : 0.84-13.33) pour VAC01 et une médiane de 1.70 (étendue : 0.19-14.04) pour VAC02.

Figure 11 : S/CO Ratio du test Architect centralisé à l'inclusion dans le groupe rgp160



4.5.5. Résultats des tests de confirmation par Western blot

Parmi les 21 volontaires séropositifs au test Architect, 19 ont été testés en Western blot (**Tableau 12**) aucun résultat n'est strictement positif. Néanmoins des bandes faiblement réactives sont détectées, principalement contre le gène VIH Gag pour la bande p55 (n=13, 68%) et p18 (n=11, 58%). La bande de la gp160 est réactive chez les 5 volontaires ayant des ratios supérieurs à 10 mais ne l'est pas chez les volontaires dont les ratios sont inférieurs à 10.

4.5.6. Concordance entre le test Architect et les tests Elisa locaux

Pendant la période d'inclusion dans la cohorte prospective (2008-2012), deux tests Elisa VIH ont été généralement utilisés localement dans les centres participants selon les recommandations de la HAS [110] : sur 291 participants de l'étude centralisée, 235 (81%) ont

eu deux tests à l'inclusion (A0). Le résultat « local » est positif si au moins un test local est positif.

Considérant le test Architect centralisé et le test local, 17 participants sont positifs aux deux tests, 260 sont négatifs aux deux tests. Quatorze ont des résultats discordants (10 sont positifs au test local et négatifs au test Architect et quatre sont positifs au test Architect et négatifs au test local). La concordance étant bonne (Kappa=0.68, IC 95%=[0.53,0.84]), les données Architect centralisées à l'inclusion (A0) sont seules prises en compte pour la suite de ces analyses.

4.5.7. Persistance de la séropositivité pendant le suivi de la cohorte

Le suivi initial de la cohorte était prévu pour une durée de 7 ans (de A0 à A7) jusqu'en 2019. En 2016, en raison de l'absence de signal négatif concernant la sécurité des participants, un amendement a mis fin à la cohorte. Le dernier suivi a eu lieu en médiane 5.8 ans après A0 (IQR : 3.9-7, étendue : 0-7.6 ans).

Au cours du suivi dans la cohorte, les tests sérologiques VIH ont été effectués grâce aux tests Elisa locaux : trois centres utilisant le test Architect de A0 à A7, un centre utilisant le test combiné Architect à partir de A2, un centre utilisant le test combiné Cobas à partir de A3 et un centre utilisant le test combiné Liaison XL Murex à partir de A3.

Sauf aux 2 premiers suivis (A0, A1) où certains participants du groupe vCP et un participant du groupe LIPO ont des résultats positifs, seuls les volontaires du groupe rgp160 ont une SPIV qui persiste dans la cohorte (**Tableau 13**) : ce sont tous les participants de l'essai VAC01 et 15 volontaires (75%) de VAC02. Les autres volontaires présentant un test positif à A0 ou A1 sont 9 volontaires de l'essai VAC10 et un volontaire de l'essai VAC03 (groupe vCP).

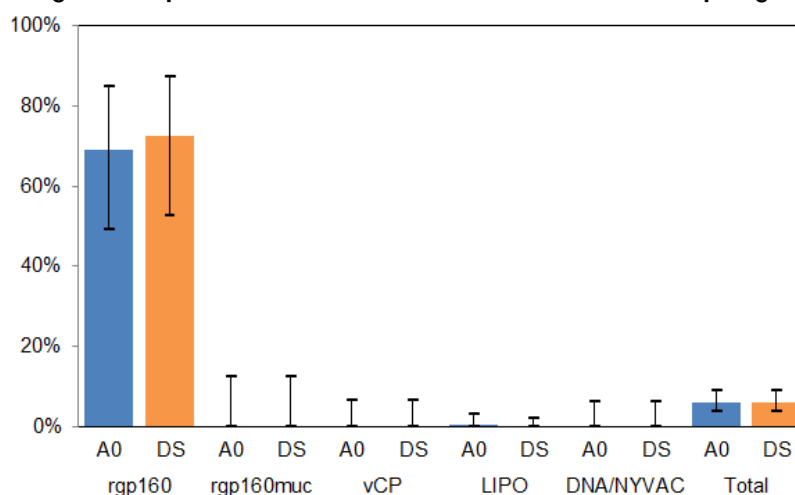
Tableau 13 : Sérologies VIH locales

Nombre de volontaires avec Elisa positif (n) / nombre de participants testés (N) par groupe

n/N	rgp160 N=29	VAC01 N=29	VAC02 N=20	rgp160muc N=29	vCP N=56	LIPO N=182	DNA/NYVAC N=59	Total N=355	Non fait
A0	20 / 29	9 / 9	11 / 20	0 / 28	7 / 56	1 / 181	0 / 59	28 / 353	2
A1	20 / 29	9 / 9	11 / 20	0 / 26	2 / 51	0 / 161	0 / 47	22 / 314	2
A2	15 / 28	8 / 8	7 / 20	0 / 25	0 / 48	0 / 158	0 / 48	15 / 307	1
A3	13 / 24	6 / 6	7 / 18	0 / 20	0 / 42	0 / 154	0 / 43	13 / 283	1
A4	15 / 26	8 / 8	7 / 18	0 / 23	0 / 37	0 / 135	0 / 39	15 / 260	1
A5	11 / 22	6 / 6	5 / 16	0 / 22	0 / 39	0 / 128	0 / 2	11 / 213	0
A6	13 / 21	5 / 5	8 / 16	0 / 20	0 / 33	0 / 108	0 / 2	13 / 184	3
A7	13 / 17	3 / 3	10 / 14	0 / 17	0 / 27	0 / 95	0 / 0	13 / 156	3
Au moins 1 fois	24 / 29	9 / 9	15 / 20	0 / 28	9 / 56	1 / 182	0 / 59	34 / 354	1

Nous avons retenu le **dernier suivi dans la cohorte** pour chaque participant, celui pour lequel le délai depuis les injections vaccinales est le plus long. Seuls les participants ayant reçu la protéine recombinante gp160 conservent une séropositivité induite par la vaccination à leur dernier suivi (**Figure 12**): 21/29 volontaires de l'essai VAC01/VAC05 ou VAC02/VAC06 après un délai médian de 23.6 ans (de 17.6 à 24.3 ans) après la première injection (**Tableau 14**).

Figure 12 : Sérologies VIH positives à l'inclusion et au dernier suivi par groupe



	rgp160		rgp160 muc		vCP		LIPO		DNA/NYVAC		Total	
	A0	DS	A0	DS	A0	DS	A0	DS	A0	DS	A0	DS
n/N	20/29	21/29	0/29	0/28	0/55	0/56	1/180	0/182	0/59	0/59	21/352	21/354
% SPIV	69.0	72.4	0	0	0	0	0.6	0	0	0	6.0	5.9
IC 95%	49.2	52.8	0	0	0	0	0.01	0	0	0	3.7	3.7
	84.7	87.3	11.9	12.3	6.6	6.4	3.1	2.0	6.1	6.1	9.0	8.9

A0 : test Elisa centralisé sauf DNA/NYVAC (essai VAC20) et 3 participants non testés; DS (dernier suivi) : test Elisa local (1 non testé : testé à A0 puis retrait de consentement)

Tableau 14 : Délai entre le dernier suivi et la 1^{ère} vaccination par groupe (années)

Délai	rgp160	VAC01	VAC02	rgp160 muc	vCP	LIPO	DNA/ NYVAC	Total
N	29	9	20	29	56	182	59	355
Médiane	23.6	22.7	23.6	12.3	17.9	10.3	8	11.4
Q1-Q3	22.7-23.7	21.6-23.7	23.4-23.7	12.1-12.4	16.4-22	9.3-11.9	6.7-8.1	8.3-16.4
Min,max	17.6,24.3	17.6,24.3	19.9,24	5.2,12.8	11.9,22.4	2.2,19.9	4.2,8.4	2.2,24.3

La réactivité des tests Elisa peut varier pour un participant au cours de son suivi et une SPIV peut être détectée lors d'une visite de suivi alors qu'elle était absente à la visite précédente (**Figure 13**). Cependant, parmi les 29 volontaires ayant reçu la rgp160, le statut sérologique l'inclusion (A0) et lors de la dernière visite de suivi n'a pas changé de manière significative (Mc Nemar $p= 0.65$).

Dans l'essai VAC02/06, les ratios Architect sont en médiane de 1.70 (étendue : 0.19-14.04) et 1.33 (étendue : 2.13-15.24) à A0 et à la dernière visite de suivi, respectivement. Dans l'essai VAC01/05, les ratios médians sont de 3.59 (étendue : 0.84-13.33) avec l'essai Architect à A0 et de 14.05 (étendue: 1.5-31.8) avec le test Liaison XL Murex à la dernière visite de suivi. Lors de la dernière visite de suivi, 4 volontaires de l'essai VAC01 et 4 volontaires de l'essai VAC02 ont une ou deux bandes positives en Western blot parmi les protéines p55, p18, p24 (3 protéines VIH Gag), p68 (VIH Pol) et gp160 (VIH Env).

Figure 13 : Sérologies VIH individuelles : 9 volontaires de VAC01 et 20 volontaires de VAC02

Essai 1	Essai 2	Candidats vaccins	Architect S/CO A0	Test Elisa locaux							Dernier suivi		
				A0	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	Délai 1ère inj* (ans)	Bandes WB au dernier suivi
VAC01	VAC05	vCP, rgp160, vCP	13.33				.		18	.	.	21.6	P24, P55
VAC01	VAC05	vCP, rgp160, vCP	12.58								31.8	23.7	-
VAC01	VAC05	vCP, rgp160, vCP	7.6						16.5	.	.	21.6	P68
VAC01	VAC05	vCP, rgp160, vCP	5.63							9.2	.	22.7	P55
VAC01	VAC05	vCP, rgp160, vCP	3.59								11.6	23.7	-
VAC01	-	vCP, rgp160	3.02						.	25.6	.	24.3	-
VAC01	VAC05	vCP, rgp160, vCP	2.06				.	4.4	.	.	.	20.5	P24, P55
VAC01	VAC05	vCP, rgp160, vCP	1.02		9.5*	17.6	-
VAC01	VAC05	vCP, rgp160, vCP	0.84								1.5	23.6	-
VAC02	-	rgp160, peptV3	14.04							15.2	.	23.8	GP160
VAC02	VAC06	rgp160, peptV3, vCP	13.51				.				9.16	24	-
VAC02	VAC06	rgp160, peptV3, vCP	13.39								8.41	23.3	-
VAC02	-	rgp160	3.44				1.4	19.9	P18, P55
VAC02	VAC06	rgp160, peptV3, vCP	3.14								2.53	23.6	-
VAC02	-	rgp160, peptV3	2.5								2.13	23.7	-
VAC02	-	rgp160, peptV3	2.03				.		.		1.33	23.8	P18, P55
VAC02	VAC06	rgp160, peptV3, vCP	1.96								1.92	23.6	-
VAC02	VAC06	rgp160, peptV3, vCP	1.88				0.9		
VAC02	VAC06	rgp160, peptV3, vCP	1.72						0.9	.	.		
VAC02	VAC06	rgp160, peptV3, vCP	1.68								1.3	23.5	P18
VAC02	-	rgp160, peptV3	1.48								1.05	23.7	-
VAC02	-	rgp160, peptV3	0.97								0.82		
VAC02	VAC06	rgp160, vCP	0.94								na		
VAC02	VAC06	rgp160, peptV3, vCP	0.84								1	23.6	-
VAC02	VAC06	rgp160, peptV3, vCP	0.66							0.33	.		
VAC02	VAC06	rgp160, vCP	0.61								0.54		
VAC02	VAC06	rgp160, peptV3, vCP	0.5								3.25*	23.7	-
VAC02	-	rgp160, peptV3	0.32								0.24		
VAC02	-	rgp160, peptV3	0.19						0.27	.	.		

Sérologie négative positive

Architect S/CO : ratio du test centralisé A0; Test locaux : ratio S/CO au dernier suivi;

WB : Western blot VAC01: Test ELISA au dernier suivi (A4 à A7) : LIAISON XL Murex HIV Ab
sauf *Vidas HIV

VAC02: Test ELISA au dernier suivi : Architect sauf *Cobas

4.6. Discussion

Dans les essais de vaccin préventif contre le VIH, les études de la séropositivité induite par la vaccination (SPIV) ont initialement été menées immédiatement après la fin des essais [73, 74, 100, 104]. Dans l'étude américaine des essais de phase I et de phase IIa [74], la séropositivité induite a varié selon les différentes préparations vaccinales: 100% (70/70) des volontaires ayant reçu la protéine rgp140 seule et environ 50% des volontaires ayant reçu comme candidats vaccins des vecteurs *canarypox* VIH seuls ou boostés avec des protéines ou des peptides ont développé une séropositivité induite à la fin des essais. Plus récemment, la cohorte de suivi des volontaires des essais vaccinaux américains (HVTN 910) a démontré que l'évaluation à long terme de la SPIV était réalisable avec une durée de suivi de 35 mois en moyenne et 22 ans au maximum [97] et que les réponses en anticorps IgG sériques induites par les candidats vaccins persistaient chez certains sujets pendant plus de 10 ans après la vaccination [109].

Dans une étude française [105], précédant la mise en place de la cohorte COHVAC et qui incluait des participants aux essais de l'ANRS (VAC01 à VAC07), la SPIV était présente chez 100% des 43 volontaires à la fin de leur participation aux essais VAC01 et VAC02 et a persisté chez 34/36 (94 %) et 29/35 (83 %) d'entre eux, respectivement 5 et 8 ans après la vaccination. Une des limites était que les tests utilisés pour la sérologie étaient différents (8 tests utilisés) et le suivi était limité à 8 ans. Parmi ces 43 volontaires, 29 ont été inclus dans la cohorte dont 20 étaient positifs et 9 étaient négatifs au test Architect en médiane 16 ans après la vaccination.

Les données de COHVAC ont permis de suivre leur SPIV jusqu'à 23 ans après les injections vaccinales. De plus, elles confirment l'absence de SPIV à long terme (médiane de temps écoulé à l'inclusion de 18 ans) chez les volontaires qui ont reçu des candidats vaccins contenant du vecteur *canarypox* (groupe vCP) avec ou sans lipopeptides et sans rgp160. Aucune SPIV n'a été détectée chez les volontaires de l'essai VAC14, testant la gp160 recombinante par voie muqueuse, à l'image de l'absence d'anticorps IgA, IgG et IgM anti-gp160 montrée en fin d'essai [27]. Un volontaire du groupe des lipopeptides (LIPO) a été détecté positif au test Architect, sans être infecté par le VIH, alors que les essais vaccinaux évaluant les lipopeptides avaient pour objectif d'induire des réponses cellulaires et non humorales et l'ont d'ailleurs montré [40-45].

À l'exception de la protéine d'enveloppe recombinante rgp160, avec ou sans vecteur *canarypox* codant pour la protéine d'enveloppe (vCP125), aucun autre facteur lié à la séropositivité induite n'a été identifié. Ces résultats correspondent aux données publiées, qui

n'ont trouvé aucune relation avec l'âge et le sexe [74, 105]. Bien qu'elle ne soit pas significative, une tendance a été observée en faveur de l'association ALVAC-HIV vCP125 utilisée comme « prime » et rgp160 comme « boost » dans l'essai VAC01, correspondant à la combinaison ALVAC-HIV vCP1521 et deux injections de rappel de gp120 (AIDSVAX B/E) de l'essai de phase III Thaïlandais RV144 [34] par rapport à la rgp160 suivie de vCP dans l'essai VAC02.

L'analyse par Western blot permet d'analyser plus finement la séropositivité induite et d'exclure une immunité post-infection par le VIH. Parmi les 19 participants positifs à l'inclusion et testés en Western blot (**Tableau 12**), l'un d'eux a présenté un Western blot probablement positif (gp160, faible bande p24), quatre ont eu un résultat indéterminé (gp160), et 13 ont eu un résultat négatif, comme déterminé conformément aux recommandations de la HAS [110]. Pour les résultats probablement positif ou indéterminés, l'absence de facteur de risque de contamination par le VIH et la perte des bandes dans les tests Western blot, plus tard et au dernier suivi ainsi que la constance dans les résultats des tests effectués depuis le début de l'essai vaccinal, soutiennent l'absence d'infection par le VIH. Au dernier suivi (23 ans après le début des essais), les Western blots présentaient une ou deux bandes positives parmi les protéines VIH p55, p18, p24, p68, gp160 chez 4 participants de VAC01 et 4 participants de VAC02, ces protéines p55, p18, p24 (Gag), p68 (Pol), gp160 (Env) faisant partie des composants des candidats vaccins.

Chez les participants ayant un test Architect positif, le ratio médian était de 3.02 et au maximum de 14.04. Dans une étude évaluant les performances du test Architect sur 10 995 échantillons testés, le ratio médian pour les patients chroniquement infectés par le VIH (n=3824) était de 411.9 (IQR : 307.8-493.6), pour les sujets faux positifs (n=92) était de 2.9 (IQR : 1.6-8.5), et la médiane et l'interquartile des ratios de patients infectés par le VIH en primo-infection étaient respectivement de 24.8 et 10.5-57.2 [112]. Les ratios observés chez les participants de COHVAC présentant une SPIV à long terme sont clairement faibles, comparés aux ratios des patients infectés par le VIH de façon chronique mais sont comparables aux faux positifs [111, 113]. Certains de ces ratios sont au niveau de ceux correspondant à des infections récentes par le VIH.

Dans COHVAC, la réactivité des tests Elisa pouvait varier pour un participant au cours de son suivi, en effet une SPIV pouvait être détectée lors d'une visite de suivi alors qu'elle était absente à la visite précédente. En raison de plus de la variation des tests utilisés dans le temps, nous avons réalisé une analyse transversale à l'inclusion d'abord et au dernier suivi plutôt qu'une analyse de la durée de la séropositivité. Lors de l'analyse des données, les différentes doses et adjuvants des candidats vaccins, le nombre de doses et les calendriers vaccinaux n'ont pas été pris en compte, en raison des relations complexes entre ces variables.

La taille de l'échantillon est un facteur limitant dans cette étude, notamment celle du groupe rgp160 car il s'agissait d'essais de phase I avec peu de sujets inclus (rgp160, n=45). Cependant la population de l'étude est assez représentative des participants aux essais vaccinaux concernés (69% des volontaires de l'ANRS globalement) et également du groupe rgp160 (64% des volontaires des essais). Un potentiel biais de sélection des volontaires de COHVAC pouvait provenir de ce que les volontaires séropositifs dans le suivi post-essai aient accepté de participer à la cohorte prospective tandis que les sujets séronégatifs n'aient pas trouvé le besoin d'être suivis. Or dans le groupe rgp160, pour 7 volontaires du suivi post-essai non inclus dans la cohorte prospective, 5 étaient séropositifs, quant aux 27 du suivi post-essai inclus dans la cohorte, 14 étaient alors séropositifs, ce qui ne va pas dans le sens d'un tel biais de sélection (**Annexe G**).

Au-delà du suivi de COHVAC, pour les volontaires de l'ANRS mais aussi dans le cas des essais vaccinaux menés internationalement, des méthodes alternatives plus spécifiques et éventuellement plus simples sont à envisager [75, 114]. Des tests rapides sont désormais disponibles et font partie de la stratégie de dépistage actuelle du VIH [115]. Malgré leur sensibilité pouvant être moindre (en cas primo-infection) que les tests Elisa, donc avec des risques de faux-négatifs, leur utilisation pourrait être envisagée dans le cas du suivi des participants aux essais vaccinaux préventifs. Il serait utile d'avoir, à terme, des tests de dépistage qui fassent la différence entre la participation à un essai vaccinal préventif et une infection par le VIH voire à plus long terme, entre une vaccination préventive anti-VIH et une infection par le VIH [75, 114, 116, 117].

Dans la cohorte COHVAC, la séropositivité a persisté jusqu'à 23 ans après la vaccination chez les participants qui ont reçu la protéine recombinante d'enveloppe du VIH (rgp160) précédée de vecteur *canarypox* VIH (vCP) avec des taux d'anticorps similaires à ceux de faux positifs, voire d'infection VIH récentes. Pour d'autres vaccins basés sur des protéines recombinantes, la persistance des anticorps du vaccin contre l'hépatite B atteint 30 ans [118-120] et les anticorps anti-papillomavirus humains restent stables plus de 10 ans après une vaccination [121, 122]. Ainsi, la production d'anticorps anti-VIH persistants est possible.

La séropositivité pouvant persister pendant plusieurs dizaines d'années, il est important d'informer les volontaires des conséquences potentielles liées à la participation à un essai vaccinal préventif du VIH [75]. La séropositivité induite par la vaccination ne confère aucune protection contre le VIH, mais des conséquences sociales possibles concernent notamment les tests de dépistage du VIH, les prêts bancaires et les dons de sang.

Le dernier chapitre de ce travail est consacré aux **conséquences psycho-sociales et comportementales de la participation à un essai vaccinal préventif VIH**, notamment celles liées à la séropositivité induite.

5. Conséquences psycho-sociales et comportementales de la participation à un essai vaccinal préventif du VIH

Une partie de ce chapitre a été publiée dans « Conséquences socio-comportementales de la participation à un essai vaccinal préventif contre le VIH dans la cohorte ANRS COHVAC » (Durier et al, In: Ollivier-Yaniv C, Couderc M, eds. *Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention. Contextes, logiques sociales et médiations*, 2018) et sa traduction « Social and Behavioral Consequences of Participation in HIV Preventive Vaccine Trials in the ANRS COHVAC Cohort » (Durier et al, *Jaids*. 2018) jointe en annexe A .

5.1.Introduction

Nous avons décrit dans les chapitres précédents comment, dans la cohorte ANRS/VRI COHVAC des volontaires des essais vaccinaux en France, une surveillance de la tolérance clinique et une évaluation de la séropositivité induite à long terme par les candidats vaccins préventifs du VIH ont été réalisées. Au moment de la mise en place de la cohorte, il était aussi apparu important d'avoir une approche « sciences sociales » dans la mesure où l'impact psycho-social et comportemental de la participation à un essai vaccinal préventif du VIH n'avait jamais été étudié en France.

Les impacts sociaux pour les participants aux essais vaccinaux préventifs du VIH ailleurs dans le monde, notamment en Afrique, sont divers et concernent les relations avec l'entourage, une certaine stigmatisation ou discrimination et les conséquences liées à la séropositivité induite par les candidats vaccins [75, 102, 106, 123]. Le chapitre de Mathilde Couderc dans l'ouvrage ANRS consacré au recrutement des volontaires [77, 78] souligne que l'interrogation des volontaires à l'égard de cette « fausse positivité au VIH » fait l'objet de préoccupations et représente le motif principal de refus de participation. Néanmoins, une étude récente qui a mis en commun les données de près de 50 essais réalisés dans le monde entier, a montré que les avantages, dont la fierté de contribuer à la connaissance scientifique, l'amélioration de l'accès aux soins de santé ou la compensation financière, l'emportent sur la stigmatisation sociale liée à la participation à un essai de vaccin contre le VIH [76].

L'analyse de l'impact sur le comportement sexuel des participants est également un enjeu important étant donné que la sélection de l'ANRS excluait les personnes à haut risque de

contamination qui pourraient participer à un essai vaccinal en espérant être protégées d'une éventuelle contamination. La question se pose de savoir si les critères de sélection concernant le risque de contamination par le VIH continuent de s'appliquer aux volontaires sur le long terme.

5.2.Sélection des volontaires de l'ANRS

Avant les essais vaccinaux, la sélection des volontaires du réseau ANRS a fait l'objet d'un protocole mis en place en 1992 avec l'accord du Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) de Paris–Cochin selon 3 étapes :

- Après un appel à candidatures à travers des médias ciblés et grand public, le service des sciences sociales de l'ANRS opère une première sélection à partir de la lettre de motivation.
- Les candidats sont convoqués dans un centre d'essais vaccinaux pour des examens biologiques dont un dépistage du VIH, un examen clinique et un entretien avec un psychologue ou psychiatre :
 - l'examen clinique a pour objectif d'évaluer l'absence de contre-indications médicales (maladies allergiques sévères ou auto-immunes par exemple) et les prises de risque vis-à-vis de l'infection par le VIH,
 - l'entretien psychologique est destiné à dépister les candidats qui pourraient espérer être protégés d'une contamination ou trop instables pour participer à un essai.
- Les candidatures sont ensuite discutées par le comité de sélection (médecins cliniciens et psychiatres) qui valide ou non leur entrée dans le réseau.

Contrairement aux recherches biomédicales chez les volontaires sains en France et aux essais vaccinaux préventifs du VIH aux USA ou dans d'autres pays, les volontaires ANRS ne sont pas indemnisés en dehors de leurs frais de déplacement.

La construction du dispositif de sélection a été bien décrite dans l'ouvrage de l'ANRS « Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention » par des acteurs du processus [124, 125].

5.3.Objectifs et indicateurs

Un des objectifs de COHVAC était d'évaluer la survenue d'événements indésirables socio-comportementaux à long terme pour les participants aux essais vaccinaux. Il s'agissait

- de mesurer si les sujets, qui avaient initialement été sélectionnés avec un profil de risque très bas d'infection à VIH, avaient ou non gardé ce profil
- de recueillir et mesurer les expériences négatives ou positives, liées à l'essai, du participant lui-même ou vis-à-vis de son entourage familial, professionnel et social.

Ces aspects ont été explorés d'une part à l'aide de questions posées au cours de l'entretien avec le médecin et d'autre part à l'aide d'un auto-questionnaire. Les indicateurs évalués étaient les fréquences de sujets :

- ayant eu des relations multiples au cours des 12 derniers mois
- ayant eu des relations non protégées au cours des 12 derniers mois en dehors de leur partenaire stable
- ayant rencontré des problèmes liés à leur engagement dans l'essai
- regrettant leur engagement dans l'essai
- ayant trouvé l'essai contraignant
- ayant expérimenté des réactions d'inquiétude de leur entourage.

Les sujets ont été également analysés en fonction :

- de caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, éducation, emploi, logement, situation familiale, enfants, vie sociale, dons de sang et autres, religion)
- de leur capacité d'adaptation au stress grâce au questionnaire *WCC (Ways of Coping Checklist)* adapté et validé en français [126].

5.4. Méthodes

5.4.1. Populations concernées

- Ø Les volontaires devenaient membres du « **Réseau des volontaires de l'ANRS** » s'ils étaient âgés de 21 à 54 ans et avaient passé un certain nombre d'exams médicaux et psychologiques qui permettaient d'établir que la personne était séronégative pour le VIH, bénéficiait d'un bon état de santé, était motivée pour participer à un essai qui nécessite souvent un an de suivi et était à faible risque de contamination par le VIH.
- Ø Après leur intégration au réseau, l'ANRS a proposé aux volontaires de participer à un **essai vaccinal préventif**, sans indemnisation financière hormis leurs frais de déplacement. Les critères d'inclusion reprenaient les critères de la sélection, notamment la séronégativité et la faible exposition au VIH, et étaient à nouveau validés dans chaque centre investigateur.
- Ø Pour évaluer les conséquences à long terme de la participation à un essai vaccinal, tous les volontaires ayant reçu au moins une dose d'un candidat-vaccin (placebo exclus) ont été sollicités pour entrer dans la **cohorte COHVAC** pour un suivi prospectif annuel d'une durée de 7 ans et pour un recueil rétrospectif de leurs données depuis leur entrée dans les essais vaccinaux.
- Ø Pour la prise en compte des volontaires décédés, perdus de vue, ou non répondants aux courriers les sollicitant, on se réfère au paragraphe 2.3.4.

5.4.2. Questionnaires socio-comportementaux

5.4.2.1. Sélection dans le réseau des volontaires

A partir des dossiers source des volontaires, les caractéristiques suivantes ont été recueillies : la principale motivation pour participer à un essai, un descriptif de la sexualité du volontaire à l'époque de la sélection dans le réseau et l'appréciation du comité de sélection avant l'entrée dans le réseau.

L'appréciation a été effectuée dans 3 catégories : accord « sans réserve », accord « avec réserve » et rejet de la candidature. L'accord « avec réserve » pouvait concerner le comportement exposant à une infection sexuellement transmissible (réserve épidémiologique), la psychologie ou les bilans biologiques du volontaire. L'accord « avec réserve » n'était pas rédhibitoire mais voulait attirer l'attention sur certains points à revoir au moment de la pré-inclusion dans l'essai.

5.4.2.2. Inclusion dans la cohorte

Questionnaire en face-à-face

Rempli par le médecin investigateur, il renseignait sur les facteurs de risque vis-à-vis d'une exposition au VIH, l'impact psycho-social et les problèmes liés au don de sang ou de moelle osseuse. Il s'intéressait à la période entre la dernière visite effectuée et la visite d'inclusion dans la cohorte prospective.

Auto-questionnaire

Afin de minimiser le biais de désirabilité, un auto-questionnaire a été complété avant la consultation d'inclusion, il restait totalement confidentiel vis-à-vis de l'investigateur et transmis pour la saisie au centre de gestion de la cohorte. Ce questionnaire comportait des items concernant la situation affective, sociale, les comportements sexuels. Il comprenait d'autre part des questions visant à mesurer d'éventuelles expériences négatives liées à l'essai du participant lui-même ou vis-à-vis de l'entourage familial, professionnel et social mais aussi l'admiration ou le soutien de l'entourage. Une partie de l'auto-questionnaire était fondée sur une méthodologie utilisée dans l'enquête ANRS-VESPA [80] et mesurait les comportements sexuels à risque vis-à-vis d'une infection sexuellement transmissible. Une pratique sexuelle à risque était définie comme des relations - avec pénétration - non protégées au cours des 12 derniers mois en dehors de leur partenaire stable.

Questionnaire de capacité d'adaptation au stress à l'inclusion

Egalement auto-administré, il s'agit du questionnaire *Ways of Coping Checklist (WCC)* adapté et validé en français [126]. Ce questionnaire d'auto-évaluation permet de voir dans quelle mesure les répondants utilisent trois types de stratégies d'ajustement (*coping*) « lorsque vous devez faire face à des problèmes ». Il comprend 27 items dont 10 se rapportent aux

stratégies de *coping* axées sur le problème, 9 évoquent celles centrées sur l'émotion et 8 la recherche de soutien social. A chaque item, le participant répond sur une échelle de Likert à 4 degrés. Le score total est calculé pour chacune des 3 sous-échelle de *coping*.

5.4.2.3. Suivi dans la cohorte

Au cours du suivi prospectif, le questionnaire en face-à-face et l'auto-questionnaire ont été administrés annuellement.

Un **auto-questionnaire « refus »** comportant seulement les items de situation sociale, familiale et les conséquences de la participation aux essais a été transmis aux volontaires « non répondants » au courrier de sollicitation ou « refusants » du suivi prospectif.

5.4.3. Principes d'analyse et de présentation des résultats

Le recueil historique concernant la sélection s'adressait à tous les volontaires ayant participé aux essais vaccinaux (placebo exclus) qu'ils aient été inclus prospectivement ou non et pour lesquels les dossiers de sélection étaient disponibles dans le centre investigateur.

L'analyse des questionnaires a été réalisée de l'inclusion à la fin du suivi dans la cohorte. Les données de comportement sexuel ont été présentées en stratifiant selon le sexe. Autant que possible, les caractéristiques ont été comparées à des données de référence en population générale ou des résultats d'enquêtes sur la sexualité (test binomial exact de comparaison à une proportion théorique).

Les données portant sur les auto-questionnaires « refus », incluant le motif de non-participation à la cohorte prospective et transmis secondairement aux volontaires « non répondants » ou n'ayant consenti qu'au recueil rétrospectif, ont été analysées séparément des volontaires inclus prospectivement pour éventuellement mettre en évidence des différences.

Les effectifs des différentes réponses aux items ont été divisés par les effectifs totaux de données non manquantes pour obtenir un pourcentage par réponse. Pour certains items, la somme des pourcentages est supérieure à 100 car des réponses multiples sont possibles.

Dans le cas des résultats de l'appréciation « avec réserve » du comité de sélection et pour l'étude du ressenti des contraintes à l'inclusion, des régressions logistiques univariées et multivariées ont été utilisées pour rechercher des facteurs explicatifs.

Les deux publications jointes [3, 4] présentent tous les résultats sous forme de tables et les pourcentages observés dans COHVAC ont été traduits sous forme de figures.

5.5. Résultats

5.5.1. Sélection dans le « réseau des volontaires »

De 1992 à 2007, plusieurs milliers de candidats ont participé au processus avec un taux de sélection de 10 à 15%, selon le service des sciences sociales de l'ANRS. Hormis 38 volontaires ayant reçu un placebo dans l'essai VAC18, les 496 volontaires d'un (au moins) des 17 essais vaccinaux pouvaient être inclus dans la cohorte ANRS/VRI COHVAC.

5.5.1.1. Profil des volontaires et leurs motivations

Pour les 488 volontaires inclus dans COHVAC, 462 fiches « sélection » ont été renseignées (94.7%). Les volontaires étaient à 54% des hommes et 46% des femmes, âgés en médiane de 41 ans pour les hommes et de 45.5 ans pour les femmes. Le délai médian avant la participation à l'essai vaccinal était de 1 an mais peut s'étendre jusqu'à 7 ans (VAC10) et pour 25% des volontaires dépasse 2 ans (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Dates et délais lors la sélection

	Total réponses			
	100*(N/462)	N	Médiane	(Min, max) IQR
Date de sélection (41 manquantes)	95.5%	441	06/02/2002	(26/03/1992-25/09/2007)
Age à la sélection (ans)			43.8	(22.5, 55.0) 36.8-46.8
	Hommes	236	41.0	(22.7, 54.4)
	Femmes	205	45.5	(22.5-55.0)
Délai avant le 1 ^{er} essai			1.1	(0.02, 7.2) 0.6-2.0
Délai avant inclusion COHVAC		328	7.1	(2.8, 18.9) 5.2-10.9

Dossiers perdus dans un centre pour 23 participants de VAC04, 2 de VAC01, 1 de VAC18

Comme indiqué **Tableau 16**, les volontaires étaient alors donneurs de sang à 54% (versus 4% dans la population générale) et inscrits sur les fichiers de donneur de moelle à 17% (versus moins de 1% de la population générale en 2005, données de référence en **Annexe H**), leurs motivations sont l'altruisme pour 85% d'entre eux, la proximité actuelle avec une personne vivant avec le VIH pour 47% et un engagement « pour la génération future » pour 48%. Ces raisons ne diffèrent pas entre les hommes et les femmes. Les autres motivations reportées concernent l'intérêt pour la recherche ou la médecine (n=8), l'aide à l'Afrique (n=6), le lien avec la communauté VIH/SIDA (n=4) et le souhait de se rendre utile (n=5).

Tableau 16 : Motivations des volontaires

	Total			Hommes			Femmes		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Total	462			462	251	54.3	462	211	45.7
DONNEUR DE SANG									
Oui	457	248	54.3	248	136	54.8	209	112	53.6
Non		158	34.6		84	33.9		74	35.4
NR		51	11.2		28	11.3		23	11.0
INSCRIT(E) AU FICHER DE DONNEUR DE MOELLE OSSEUSE									
Oui	457	77	16.9	248	35	14.1	209	42	20.1
Non		298	65.2		167	67.3		131	62.7
NR		51	11.2		46	18.6		36	17.2
MOTIVATION PRINCIPALE DE PARTICIPATION A L'ESSAI									
Altruisme	450	379	85.0	241	200	83.0	205	179	87.3
Proximité au moment de la sélection avec une personne infectée par le VIH		211	46.9	245	120	49.0	205	91	44.4
Si oui, quelle proximité									
- Amis, Famille	231	160	69.2	128	88	68.8	103	72	69.9
- Vie pro		71	30.7		40	31.3		31	30.1
Pour la génération future		213	47.9	240	103	42.9	205	110	53.7
Autre		23	5.0		14			9	
Motivation non renseignée		7	1.7		3			4	

5.5.1.2. Comportement sexuel

Les volontaires sélectionnés sont en couple dans des proportions d'environ 80%, les personnes qui déclarent au moins un partenaire du même sexe (homo/bi) représentent 16% des hommes et 10% des femmes et les volontaires multipartenaires (au moins 2 partenaires) au cours de l'année précédente sont, chez les hétérosexuels, 4% des hommes et 1.6% des femmes. Pour les hommes homosexuels, 11% déclarent au moins 2 partenaires dans l'année précédente et pour les hommes bisexuels, 50% déclarent au moins 2 partenaires sans distinction de sexe (**Tableau 17**).

Tableau 17 : Comportement sexuel recueilli lors de la sélection

	Hommes			Femmes		
	N	n	%	N	n	%
EN COUPLE AU MOMENT DE LA SELECTION						
Oui	241	196	81.3	207	158	76.3
Non		45	18.7		49	23.7
RELATIONS SEXUELLES						
Hétérosexuelles	240	202	84.2	207	186	90.0
Homosexuelles		28	11.7		13	6.3
Bisexuelles		10	4.2		8	3.9
NOMBRE DE PARTENAIRES DANS LA VIE						
	199	Médian	7	178		5
		IQR	3			2
			-15			-10
NOMBRE DE PARTENAIRES DANS LES 12 DERNIERS MOIS						
Population totale						
0	239	21	8.8	207	44	21.3
1		188	78.7		145	70.1
2		10	4.2		5	2.4
>2		6	2.5		1	0.5
NR		14	5.9		12	5.8
NOMBRE DE PARTENAIRES DANS LES 12 DERNIERS MOIS						
Relations sexuelles						
Hétérosexuelles						
0	200	16	8.0	186	38	20.4
1		165	82.5		134	72.0
2		6	3.0		2	1.1
>2		2	1.0		1	0.5
NR		11	5.5		11	5.1
Homosexuelles						
0	28	0	0.0	13	4	30.8
1		21	75.0		6	46.2
2		0	0.0		2	15.4
>2		3	10.7		0	0.0
NR		3	10.7		1	7.7
Bisexuelles						
0	10	3	30.0	8	2	25.0
1		2	20.0		5	62.5
2		4	40.0		1	12.5
>2		1	10.0		0	0.0
NR		0	0.0		0	0.0

5.5.1.3. Appréciation par le comité de sélection

Globalement 78% (357/457) des volontaires ont été sélectionnés « sans réserve ». Pour les 69 volontaires sélectionnés « avec réserves », celles-ci concernent surtout des anomalies dans le bilan biologique des volontaires (39%) et sont d'ordre « épidémiologique » (27%) ; 43/248 (17%) hommes et 26/209 (12%) femmes ont été sélectionnés « avec réserve ». L'accord avec réserve épidémiologique concernait un comportement exposant à une infection sexuellement transmissible (voir 5.4.2.1).

L'étude des facteurs prédictifs de l'accord « avec réserve » (**Annexe I**) montre que pour les volontaires masculins, un certain nombre de facteurs tendent à y être associés dans les analyses univariées: âge plus jeune, nombre de partenaires dans la vie, nombre de partenaires dans les 12 mois, ne vivant pas en couple, relations homo-bisexuelles vs hétérosexuelles. Seul le multi-partenariat dans les 12 mois s'approche du seuil de significativité de 5% en analyse multivariée. Pour les volontaires femmes, aucun des facteurs comportementaux n'est associé à l'accord « avec réserve ».

5.5.2. Caractéristiques à l'inclusion dans la cohorte COHVAC

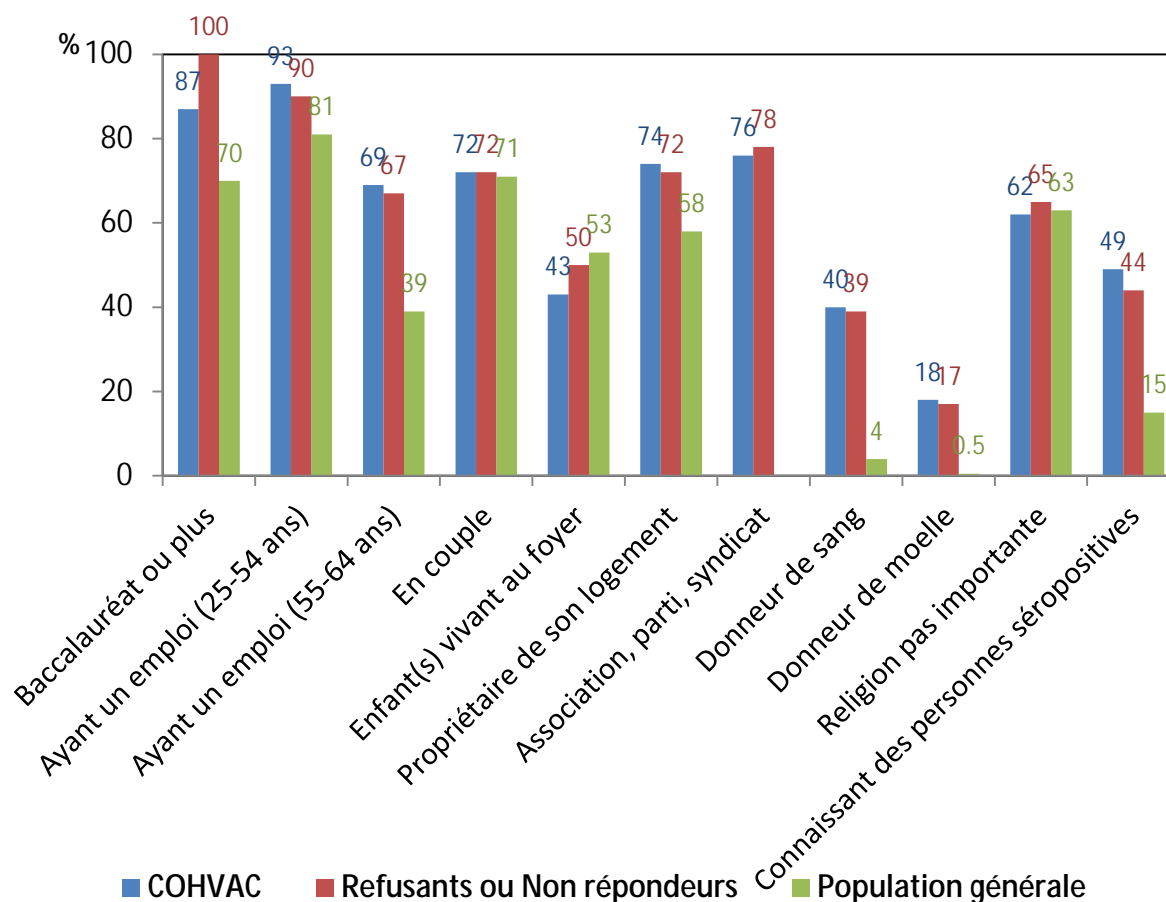
Entre décembre 2008 et juillet 2012, 355/488 volontaires ont été inclus dans la cohorte prospective. L'auto-questionnaire a été enregistré pour 353/355 des volontaires. L'inclusion a eu lieu 5.1 ans en médiane (de 2.2 à 18.4 ans) après le début de leur premier essai vaccinal.

Agés de 52.2 ans en médiane (IQR :46.6-57.7, de 25 à 71 ans), les volontaires sont 54% d'hommes et 46% de femmes, 87% ont un niveau d'études supérieur ou égal au baccalauréat, 80% ont un emploi (93% de 24-54 ans, 69% des 55-64 ans), 72% vivent en couple, 43% ont des enfants vivant au foyer, 74% sont propriétaires de leur logement, 76% participent aux activités d'une association, un parti politique ou un syndicat, 40% sont inscrits comme donneurs de sang et 18% comme donneurs de moelle osseuse et 62% déclarent que la religion n'est pas importante du tout dans leur vie. Environ la moitié des volontaires connaissent une ou plusieurs personnes vivant avec le VIH. Ces caractéristiques sont décrites face à celles de la population générale française pour des données référencées sur la même période (2007-2012) (**Figure 14**).

Parmi les 14 volontaires ayant refusé le suivi prospectif et les 119 participants aux essais vaccinaux « non répondant » au courrier de sollicitation pour participer à la cohorte, 8 et 10 ont respectivement retourné l'auto-questionnaire « refus ». Pour cet échantillon très limité, les caractéristiques considérées sont similaires, sauf un délai depuis l'essai plus élevé de 12 ans en médiane (4.3 à 22.7 ans).

Figure 14 : Caractéristiques socio-démographiques à l'inclusion dans COHVAC

En % de Oui



Pour le questionnaire de capacité d'adaptation au stress (*WCC- Ways of Coping Checklist*), 339/355 (95%) volontaires prennent part à l'analyse permettant de comparer les réponses aux normes françaises (**Tableau 18**). Les moyennes des scores de l'échelle 'Gestion du problème' sont nettement supérieures aux moyennes de référence françaises [126]. Les moyennes des scores 'Recherche de soutien social' sont inférieures chez les hommes et supérieures chez les femmes aux moyennes de référence. Les moyennes des scores de l'échelle des stratégies centrées sur l'émotion ne sont pas différentes des moyennes de référence.

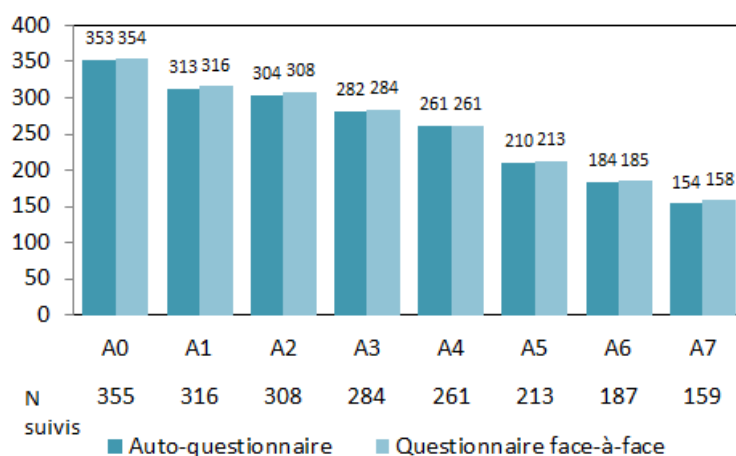
Tableau 18 : Moyennes des scores d'adaptation au stress

Sexe	N obs		COHVAC				Normes françaises Cousson (1996)			P Student	
			n	Moyenne	Ecart-type	min	max	n	Moyenne		Ecart-type
Féminin	154	Problème	154	31.59	3.65	21	40	247	27.79	6.78	<.0001
		Emotion	152	21.09	4.41	11	32		21.70	5.6	0.23
		Soutien social	154	22.59	3.97	9	32		20.20	4.76	<.0001
Masculin	185	Problème	183	31.29	3.20	20	40	221	28.04	5.71	<.0001
		Emotion	183	20.68	3.98	12	33		20.22	5.49	0.32
		Soutien social	184	22.11	3.61	9	32		25.50	5.04	<.0001

5.5.3. Impact psycho-social lié à la participation à un essai

En 2016, en l'absence de signal d'alerte sur la sécurité depuis le début des inclusions en 2008, le suivi dans COHVAC a été arrêté prématurément et la dernière visite de suivi a eu lieu fin septembre 2016. Les visites de suivi A1, A2, A3, A4 n'ont pas été impactées par cet arrêt; les suivis à A5, A6 et A7 ans n'ont pas été effectués pour cette raison par respectivement 13%, 21% et 26% des volontaires. Pour les 2083 visites réalisées (**Figure 15**), les questionnaires ont été transmis ou complétés à 96% à 100%.

Figure 15 : Nombre d'auto-questionnaires et nombre de visites réalisés



5.5.3.1. Evaluation par auto-questionnaire

Les participants ont parlé de leur participation à leur entourage proche à plus de 90% et un peu moins fréquemment à leur entourage professionnel (**Figure 16a**).

Un quart des participants reportent avoir rencontré au moins un type de problème (**Figure 16b**). Quinze volontaires (4%) rapportent des problèmes liés aux banques ou assurances, et neuf d'entre eux sont des participants des premiers essais qui induisaient une séropositivité VIH.

Environ 18% ont trouvé au moins une fois la participation « contraignante » ou « très contraignante » (**Figure 16c**). Les réponses libres explicitant ces contraintes concernent les déplacements pour se rendre aux visites de suivi (distance et fréquence pendant l'essai) et la disponibilité nécessaire, plus rarement les examens douloureux. Les facteurs associés au ressenti des contraintes recueilli à l'inclusion (A0) ont été étudiés en regroupant les trois niveaux de contrainte (peu à très) par rapport à l'absence de contraintes.

Avec l'ensemble des données disponibles pour la question sur les contraintes (n=346), dans l'analyse de la relation entre la réponse et les facteurs enquêtés (**Annexe K**), on ne met pas en évidence de lien significatif avec la voie d'administration (voie muqueuse ou non) même si le report de contraintes est plus fréquent avec la voie muqueuse. Plus de contraintes sont reportées pour des volontaires ayant un niveau d'études supérieur au baccalauréat, en emploi, en couple, avec 3 enfants ou plus, un logement peu ou assez confortable, ainsi qu'un délai plus long depuis l'essai. Le fait d'être donneur de sang (ou autre type de don) n'est pas associé en analyse multivariée mais la tendance est à ne pas rapporter l'essai comme une contrainte. Le genre du volontaire et aucune des dimensions du questionnaire de *coping* (WCC) ne sont associés au ressenti des contraintes.

Seuls 21 volontaires (6%) regrettent au moins une fois d'avoir participé à l'essai vaccinal (**Figure 16d**). Quand la raison est explicitée, il s'agit de la séropositivité induite et des conséquences sur le don de sang (n=5), de problèmes de santé (n=4), et individuellement, du manque d'information après l'essai, de l'interruption d'un des essais, de l'inquiétude de l'entourage, par crainte de soucis lors d'un emprunt, en raison d'un état dépressif passé ou à cause de difficultés avec l'hôpital. Globalement, l'inquiétude de l'entourage est rapportée au moins une fois par 77% des volontaires (**Figure 16e**).

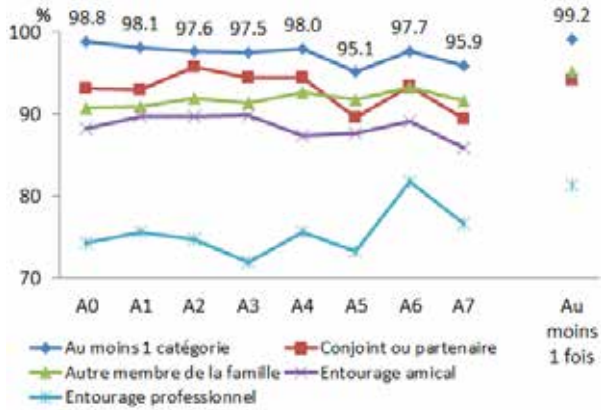
Du côté des bénéfiques, le soutien ou l'admiration de l'entourage concerne 86% des volontaires, de la part des amis (77%), de la famille (72%), du conjoint (70%) et au travail (53%) (**Figure 16f**).

Pour les 18 volontaires ayant répondu à l'auto-questionnaire « refus », l'impact psychosocial est comparable à celui des volontaires suivis, hormis les hauts niveaux de contraintes (très contraignant ou contraignant), exprimées par 5/17 volontaires (29%) à comparer à 9% des volontaires ayant répondu au début de leur suivi dans la cohorte prospective.

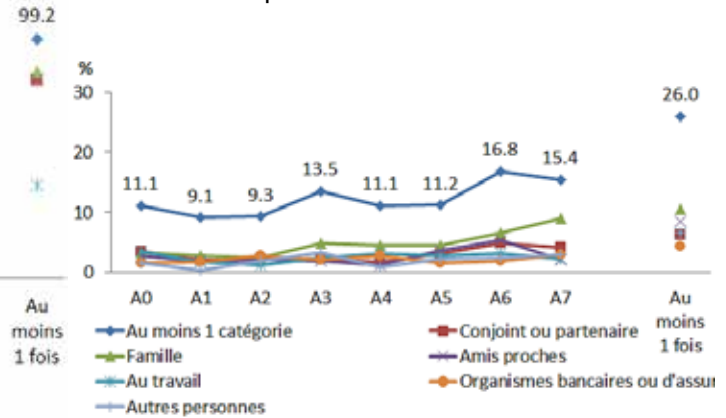
Concernant leurs motifs de non-participation à la cohorte prospective, la disponibilité demandée (n=6), un déménagement (n=3) ou la non-réception du courrier de sollicitation (n=3) sont les plus cités. Deux indiquent des problèmes de santé dont un lymphome de Hodgkin. Les autres motifs sont : « je n'aime pas aller seule le soir en train », « plus envie de subir examens et prises de sang », « désintérêt passager et deuil », « problème pour faire l'avance du billet de train ». Cependant, certains volontaires qui n'ont pas participé au suivi de la cohorte expriment le souhait de pouvoir néanmoins être testés pour la séropositivité induite.

Figure 16 : Auto-questionnaire sur l'impact psycho-social

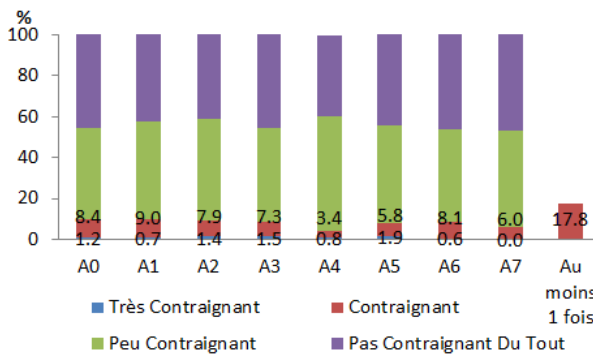
a) Depuis que vous avez participé au protocole vaccinal en avez vous parlé à



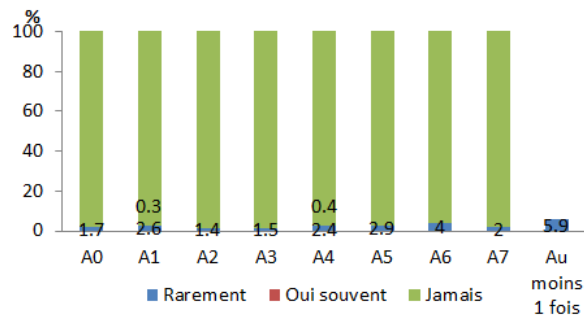
b) Avez-vous rencontré des problèmes du fait de votre engagement dans ce protocole vaccinal de la part de



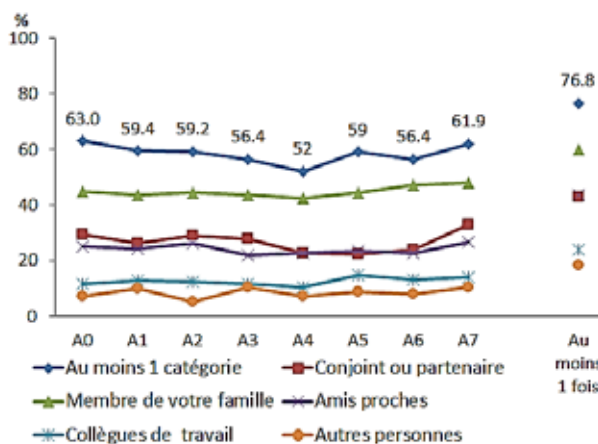
c) Avez-vous trouvé cet essai contraignant



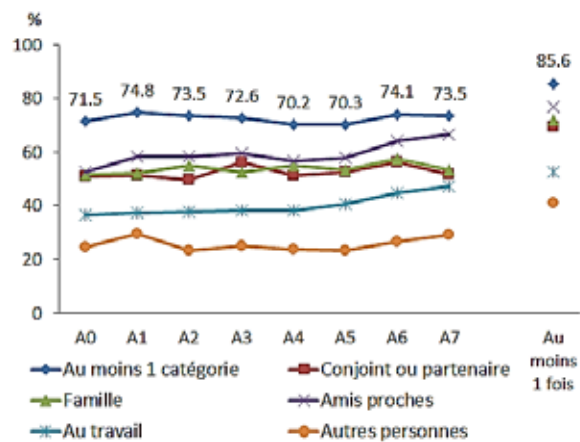
d) Avez-vous regretté d'avoir participé à cet essai vaccinal



e) Est-il arrivé que votre entourage s'inquiète pour vous du fait de votre engagement dans ce protocole vaccinal



f) Avez-vous été l'objet de soutien ou d'admiration liées à votre engagement dans ce protocole vaccinal

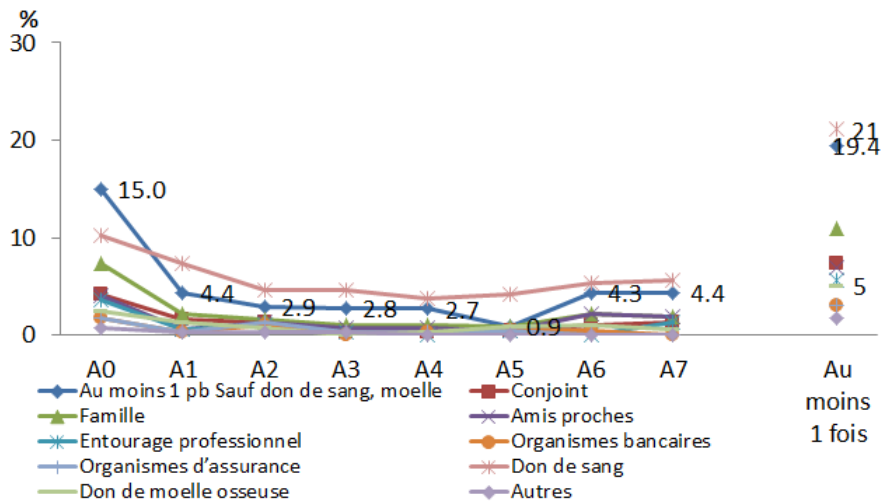


5.5.3.2. Evaluation par un questionnaire en face-à-face

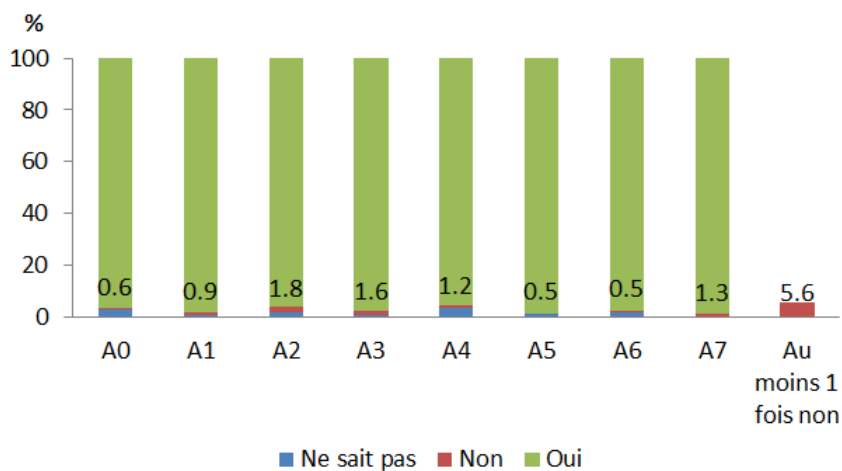
Deux questions sur l'impact psycho-social sont posées dans l'entretien en face-à-face annuel, une sur les problèmes et une autre sur l'évaluation positive de la participation. Tout d'abord, concernant les problèmes liés à la participation, 75 volontaires (21%) reportent un problème lié au don de sang et 18 (5%) un problème lié au don de moelle osseuse (**Figure 17a**). En excluant ces problèmes liés aux dons, un pourcentage de 19.4% de volontaires rapporte au moins un problème, ce qui est proche du pourcentage de 26% recueilli avec l'auto-questionnaire où ce type de problèmes n'est pas listé. Quatre volontaires reportent un problème en relation avec le milieu médical (en cas de grossesse, chirurgie, avec le médecin traitant ou du travail). Puis, seulement vingt volontaires (5.6%) considèrent au moins une fois que l'expérience n'est pas positive (**Figure 17b**).

Figure 17 : Questionnaire en face-à-face sur l'impact psycho-social

a) Problèmes liés à la participation à un essai vaccinal (% de Oui)



b) Le volontaire considère-t'il cette expérience comme positive



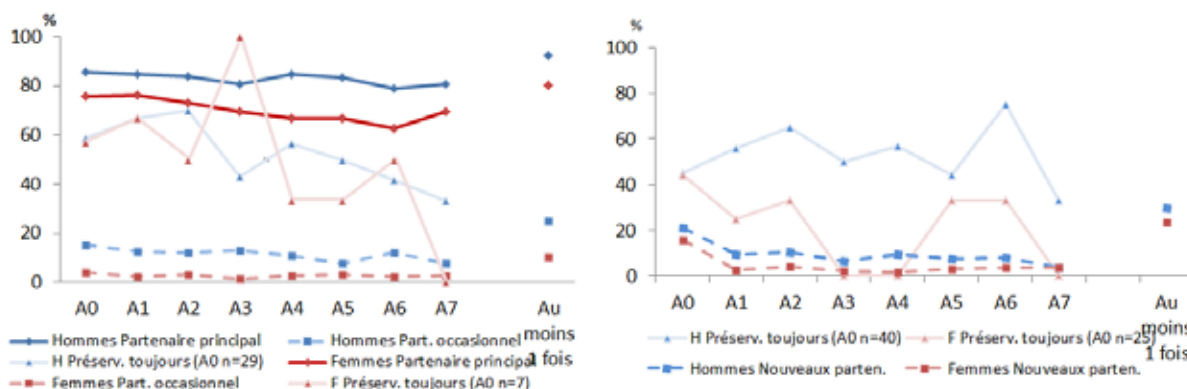
5.5.4. Comportement sexuel et prise de risque vis-à-vis d'infections sexuellement transmissibles

Tout au long du suivi dans la cohorte prospective, 80% des hommes environ et 70% des femmes déclarent un partenaire principal pendant l'année écoulée par auto-questionnaire. Le pourcentage de volontaires rapportant un (ou des) partenaires occasionnels pendant l'année varie de 15 à 8% chez les hommes et de 4.3% à 1.6% chez les femmes. Parmi eux, ils sont 33 à 70% des hommes et 33% à 100% des femmes à toujours utiliser un préservatif avec leurs partenaires occasionnels (**Figure 18a**). Dans le questionnaire en face-à-face, les pourcentages de volontaires déclarant de nouveaux partenaires depuis la visite précédente sont stables aux alentours de 10% des hommes et 2-4% des femmes, avec une utilisation systématique de préservatifs pour la moitié environ des volontaires concernés (**Figure 18b**).

Figure 18 : Evolution du comportement sexuel

a) Auto-questionnaire (% de Oui)

b) Questionnaire face-à-face (% de Oui)



a) Partenaire principal, partenaire(s) occasionnel(s) et usage du préservatif avec partenaire(s) occasionnel(s) (pénétration)

b) Nouveaux partenaires (depuis l'essai vaccinal (A0) ou depuis la dernière visite) et Si oui, utilisation de préservatifs

En ce qui concerne d'éventuelles prises de risque (**Tableau 19**), 36 hommes et 11 femmes reportent avoir eu des rapports non protégés au moins une fois au cours du suivi : pour 20 hommes (10.4%) et 2 femmes (1.2%) avec des partenaires occasionnels de statut sérologique inconnu et pour 2 de ces hommes avec des partenaires séropositifs pour le VIH.

Tableau 19 : Prise de risque vis-à-vis d'une infection sexuellement transmissible

HOMMES	A0	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A0-A7*
N auto-questionnaires	190	164	166	152	149	119	100	77	192
Les personnes avec qui vous avez eu une pénétration non protégée étaient									
n	13	6	9	14	11	4	9	5	36
séropositives, n	2	0	0	0	0	0	0	0	
statut sérologique inconnu, n	5	3	4	4	4	2	6	2	
séronégatives, n	11	3	5	10	8	2	5	4	
séropositives ou de statut inconnu, n									20
%	5	3	4	4	4	2	6	2	10.4%
FEMMES	A0	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A0-A7*
N auto-questionnaires	162	143	133	124	109	87	83	76	162
Les personnes avec qui vous avez eu une pénétration non protégée étaient									
n	4	2	2	0	1	2	1	2	11
séropositives, n	0	0	0	0	0	0	0	0	
statut sérologique inconnu, n	1	1	0	0	0	0	0	0	
séronégatives, n	3	1	2	0	1	2	1	2	
séropositives ou de statut inconnu, n	1	1	0	0	0	0	0	0	2
%									1.2%

* Au moins 1 fois de A0 à A7

Un participant a été infecté par le VIH par transmission homosexuelle après sa troisième visite de suivi dans la cohorte. Lors de la sélection, il avait été classé « avec réserve épidémiologique » et a reporté lors du suivi dans la cohorte des relations protégées avec des partenaires occasionnels.

Au final, un pourcentage faible et stable de volontaires a noté des pratiques sexuelles à risque plusieurs années après leur sélection avec une faible exposition au VIH.

5.6. Discussion

5.6.1. Aspects méthodologiques

La cohorte COHVAC avait parmi ses objectifs d'évaluer la tolérance « comportementale » à long terme des volontaires initialement inclus dans les essais vaccinaux préventifs du VIH. A cette fin, nous avons utilisé une méthodologie d'enquête quantitative fondée sur des auto-questionnaires et des questionnaires en face à face.

L'usage des auto-questionnaires, notamment pour des questions relatives au comportement sexuel, garantit la confidentialité et réduit le biais de désirabilité sociale face à des questions intrusives. Cet auto-questionnaire, proposé par Dr Bruno Spire (Inserm, Marseille) est standardisé et inspiré de la méthodologie d'enquête utilisée dans l'étude ANRS-VESPA [80]. De même, l'évaluation de la gestion du stress a été effectuée au moyen d'une échelle psychométrique validée [126], ce qui nécessaire pour valoriser une telle étude.

Un questionnaire a été administré en face à face pour que les effets indésirables liés à la participation (vis à vis d'une banque, du travail, de la prise de risque...) soient recueillis par l'investigateur et que ce dernier soit informé en temps réel d'éventuels problèmes du volontaire. Certains points de ce questionnaire sont par ailleurs repris dans l'auto-questionnaire et permettent de comparer la fiabilité des données recueillies à l'interrogatoire en particulier sur certains items concernant des sujets plus intimes tels que le regard des autres ou les comportements sexuels et les prises de risque éventuels.

Une étude qualitative, fondée sur des entretiens individuels et permettant d'obtenir des informations complémentaires plus en profondeur en dehors du cadrage d'un questionnaire, avait été envisagée mais n'a pas pu avoir lieu faute d'enquêteur-chercheur disponible.

L'étude est de type prospectif et permet a priori d'étudier cette problématique sur un suivi de 7 ans. Les participants qui ont accepté le suivi prospectif représentent plus de 70% de la population des essais vaccinaux, ce qui limite partiellement la généralisation à l'ensemble des participants. Cependant, cette question a été adressée en cours d'étude à travers la proposition d'un auto-questionnaire « refus » aux volontaires. L'attrition en cours de suivi et la fin anticipée du suivi a divisé par deux environ l'effectif avec 7 ans de suivi par rapport aux participants inclus. L'attrition peut ici avoir deux origines : soit le volontaire « décroche » au cours du suivi, soit le volontaire a été concerné par la fin anticipée du suivi en 2016. Si ceux-ci présentent des caractéristiques différentes des participants qui restent suivis, la représentativité sera graduellement réduite. En se référant à la **Figure 4** et sauf pour 3 essais vaccinaux, la fraction des volontaires ayant terminé le suivi comme prévu au protocole (hors arrêt prématuré de l'étude) est d'environ 60% et similaire pour les différents essais. Les résultats n'ont pas tenu compte des biais éventuels induits par les données manquantes, si l'attrition ne se produit pas aléatoirement. Une modalité de réponse définie par « au moins une fois de A0 à A7 » nous a permis de résumer les réponses aux questionnaires quel que soit le nombre de visites de suivis auxquels le volontaire a participé.

5.6.2. Résultats

Les volontaires étaient d'abord recrutés pour intégrer le «Réseau des volontaires de l'ANRS» en amont du démarrage d'un essai et le processus a sélectionné des volontaires dont l'âge au début de l'essai était relativement élevé (45 ans en médiane, 50% des volontaires ayant entre 39 et 50 ans) plus élevé que celui des volontaires recrutés dans d'autres pays [68-70].

La période de sélection s'est étendue sur une quinzaine d'années entre 1992 et 2007 et nous comparons avec les résultats de deux enquêtes en population générale : l'enquête ANRS-KABP (*knowledge, attitude, beliefs and practice*) face au virus du SIDA réalisée de 1992 à 2004 [127] et l'enquête CSF (Contexte de la Sexualité en France) [128] en 2006. Les volontaires sélectionnés étaient en couple dans des proportions similaires, les pourcentages de personnes qui déclaraient au moins un partenaire du même sexe étaient 16% des hommes et 10% des femmes, supérieurs aux données d'enquête (4% des hommes et 2% des femmes en 1992 et 4% des hommes ou des femmes en 2006 [128], les pourcentages de volontaires hétérosexuels multipartenaires au cours de l'année précédente (7% des hommes et 3% des femmes) étaient inférieurs aux résultats des enquêtes où ces proportions variaient de 21.9% à 14.0% chez les hommes et de 9.2% à 8.5% chez les femmes de 1992 à 2004. En ce qui concerne les hommes homosexuels, lors de la sélection, 11% d'entre eux avaient déclaré plus d'un partenaire dans les douze derniers mois, nettement inférieur aux données d'enquête de 63% en 2006, ces cinq comparaisons aux données d'enquête étant toutes statistiquement significatives. Le processus de l'ANRS a ainsi sélectionné des volontaires majoritairement en couple, plus souvent homosexuels mais affichant un nombre de partenaires sexuels moins élevé et donc probablement moins à risque que les personnes enquêtées pendant des périodes similaires.

Par ailleurs, les motivations des volontaires recueillies au moment de la sélection étaient principalement altruistes, tournées vers les générations futures, ou une proximité avec des personnes vivant avec le VIH ce qui recoupe les résultats d'une revue systématique des motivations de participation aux essais vaccinaux VIH à l'international [129]. La protection vis-à-vis du VIH, mentionnée y compris dans des essais de phase I-II, n'était pas une motivation acceptable à l'entrée dans ce réseau. Les motivations financières sont évidemment absentes de notre étude. Dans le contexte du réseau des volontaires de l'ANRS, deux études des motivations par des chercheurs en sciences sociales, Alain Giami et Françoise Linard d'une part [124, 125] et Olivier Fillieule d'autre part [130, 131] confirment l'altruisme, une certaine proximité avec le VIH, mais aussi un rapport de déférence par rapport à la science et un désir de partenariat.

Les caractéristiques socio-démographiques des volontaires à l'inclusion dans la cohorte (niveau d'étude, statut dans l'emploi, propriété du logement, implication dans des associations, don de sang ou de moelle) indiquent que le statut social et l'engagement dans la société sont plus hauts que dans la population française (références des données en population générale en Annexe J).

Nous avons montré que, pour la très grande majorité des volontaires, leur participation est vécue comme une expérience positive et que les conséquences négatives vis-à-vis de

l'entourage sont rapportées par une minorité des participants (6%) au même niveau que chez les volontaires d'un des premiers essais d'efficacité aux Etats-Unis [132], des essais de phase I-II en Afrique [69] ou en Thaïlande [133]. Dans la publication récente poolant 50 essais [76], les impacts sociaux négatifs sont reportés chez 8% des 6572 volontaires, principalement de Suisse ou des USA. Même si elles sont minoritaires, les conséquences négatives ont amené des promoteurs d'essais vaccinaux à définir leur prise en compte dans un modèle de prévention, d'évaluation et d'intervention [106, 134]. Les problèmes avec les organismes bancaires ou d'assurance, en lien avec la séropositivité induite, ont été rapportés par 4% des volontaires de la cohorte. Les regrets sont très peu fréquents et sont reliés principalement à des problèmes de santé, à la séropositivité induite ou à l'impossibilité de donner son sang pendant l'essai, qui est le premier problème cité dans le questionnaire en face à face, ce qui est en accord avec le profil altruiste qui se dégage des volontaires du réseau.

A propos de leur ressenti, les participants les moins disponibles, pour cause d'emploi, de vie en couple, et ayant participé plus récemment ont logiquement exprimé plus de contraintes liées à leur participation. Certains volontaires qui ne participent pas au suivi à long terme dans la cohorte ont reporté ces mêmes contraintes dans l'auto-questionnaire « refus ». Il faut souligner que, du fait des campagnes de recrutement nationales, les participants proviennent de toute la France et ont été amenés à parcourir des distances importantes avec des temps de parcours de plusieurs heures pour participer aux essais puis à la cohorte.

Concernant le comportement sexuel et les prises de risque vis-à-vis du VIH, les données de la sélection et de l'auto-questionnaire dans la cohorte ne sont pas comparables directement en raison de la différence des questionnaires. Néanmoins, le pourcentage des hommes ayant déclaré avoir au moins 2 partenaires dans les 12 mois précédant la sélection est de 7% et celui des hommes ayant rapporté dans l'auto-questionnaire des partenaires occasionnels dans les 12 derniers mois est de 15% à l'inclusion dans la cohorte. Cette différence peut provenir du mode de recueil des données, l'auto-questionnaire minimisant le biais de désirabilité d'autant plus que le volontaire a déjà participé à l'essai vaccinal. Néanmoins, même ayant doublé, ce comportement n'est associé à un risque accentué de contamination par le VIH que si les relations ne sont pas protégées. Seulement 2 volontaires ont rapporté des pratiques à risque avec des partenaires séropositifs pour le VIH à l'inclusion dans la cohorte. Le pourcentage de volontaires ayant rapporté des partenaires de statut sérologique inconnu est de 10% des hommes et 1% des femmes, plusieurs années après leur participation à l'essai.

Seule une étude de 1997 rapporte une accentuation des comportements à risque [79], les études ultérieures ayant généralement montré une absence d'augmentation de ces comportements pour des participants aux essais vaccinaux au Canada [135], en Afrique du Sud [136] et en Tanzanie [137]. Dans une étude qualitative récente en Tanzanie, la

participation aux essais de phase I/II de vaccins contre le VIH a pu influencer positivement mais aussi négativement le comportement sexuel des volontaires incitant à développer l'information des communautés concernées [138].

Le suivi à long terme des participants aux essais vaccinaux préventifs VIH de l'ANRS montre que la tolérance « comportementale » a été bonne et que l'information concernant les objectifs, les risques et les contraintes est bien passée. Les progrès obtenus ici dans la connaissance des volontaires et des impacts psycho-sociaux de leur participation peuvent contribuer à améliorer le processus de recrutement et la participation aux essais nécessaires au développement d'un vaccin préventif contre le VIH.

6. Conclusion

6.1.Synthèse

6.1.1. Les principaux apports de la cohorte COHVAC

Pour l'ANRS et faisant suite à une alerte dans un essai vaccinal, une méta-analyse de la tolérance clinique des volontaires ayant reçu un type de candidat vaccin contre le VIH, les lipopeptides, a été réalisée en 2005. Les données de cette méta-analyse sur données individuelles ont couvert 8 essais préventifs pour 200 volontaires sains et un suivi total de 260 personnes.années, limité à la durée des essais [1]. Cette analyse et la revue des données précliniques disponibles sur les lipopeptides VIH ont conduit l'AFSSAPS à autoriser la reprise des injections en France. Dans une revue systématique des méta-analyses publiées sur la sécurité des vaccins parue en 2020 et parmi 61 études concernant tous types de vaccins, il s'agit de l'unique étude concernant le vaccin VIH prise en compte [82].

Afin de disposer d'information sur la tolérance à plus long terme des candidats vaccins, lipopeptides ou autres, administrés aux volontaires du réseau vaccinal, l'ANRS a mis en place une cohorte observationnelle permettant de surveiller l'apparition d'effets indésirables à long terme pour tous les volontaires de ses essais vaccinaux avec un volet rétrospectif et un volet prospectif. S'agissant d'une recherche observationnelle portant sur des candidats vaccins sans AMM bien que non administrés dans l'étude, la cohorte ANRS/VRI COHVAC a été cependant considérée comme un essai interventionnel et elle a été l'objet d'un suivi de pharmacovigilance précis comprenant une déclaration large des EIG et un monitoring intensif des données. De plus, les données d'exposition aux candidats vaccins ont été récupérées dans les bases de données des essais, apportant des informations déjà validées.

Une telle approche a permis de prendre pour temps d'origine pour les analyses d'incidence la date de la première injection vaccinale, qui correspond au début de l'exposition à un risque potentiellement induit par la vaccination. Les données sur l'état de santé des volontaires ont été recueillies de façon semblable pour tous les volontaires grâce l'homogénéité du codage des événements avec le thésaurus international MedDRA. L'étude a été quasi exhaustive car seulement huit volontaires (pour 496 au total) ont explicitement refusé de participer et que leurs données soient enregistrées. Cependant, le taux de non-réponse à la sollicitation pour participer est plus important et a un caractère limitant sur lequel nous reviendrons plus loin.

De 2008 à 2016, des données de tolérance ont été colligées pour 488 participants ayant reçu un candidat vaccin préventif VIH (en médiane de 9.6 ans et jusqu'à 24 ans) pour 4934 personnes.années au total. L'évaluation de la tolérance à long terme ne montre pas de signal d'alerte en terme de sécurité pour les participants [5].

Au-delà de la tolérance clinique et des éventuels effets secondaires à long terme, la cohorte COHVAC apporte des données originales sur le maintien de la positivité pour les anticorps anti-VIH ou séropositivité induite par les candidats vaccins. La question de la durée de la séropositivité induite est encore sans réponse définitive, seules COHVAC et l'étude HVTN 910 [97, 109] rassemblent des données sur la durée de persistance des anticorps. Après un suivi post-vaccinal de plus de 20 ans, 21 participants présentent encore une séropositivité induite par les vaccins, tous ayant reçu en injections de la rgp160 (protéine d'enveloppe du VIH recombinante) associée ou non au vecteur recombinant vCP, soit 72% du groupe ayant reçu de la rgp160 [2, 5]. Ce résultat conforte la nécessité d'informer les futurs participants d'essais vaccinaux et de pouvoir effectuer des tests sérologiques de dépistage du VIH aussi longtemps que nécessaire.

Un autre défi était de savoir en quoi la séropositivité induite a un impact sur les participants des essais vaccinaux contre le VIH. Pour en savoir plus sur les impacts de la séropositivité induite et plus généralement de la participation à un essai vaccinal préventif du VIH en France, un important volet « sciences sociales » a été construit à partir d'outils standardisés quantitatifs. La participation à un essai vaccinal est vécue comme une expérience positive par la plupart des volontaires et n'engendre pas de problèmes majeurs vis-à-vis de leur entourage. Toutefois, les problèmes et les contraintes liés à la participation décrits par les volontaires, bien que modérés, doivent être pris en compte. Dans la cohorte, la participation aux essais vaccinaux préventifs n'est pas accompagnée d'une augmentation de prises de risque vis-à-vis de l'infection par le VIH [3, 4].

Le réseau des volontaires de l'ANRS a fait preuve d'une remarquable longévité et l'absence d'accident majeur tout au long des 25 ans d'essais vaccinaux souligne l'efficacité du dispositif de sélection [124, 125] mais aussi de la conduite des essais en France et de l'engagement remarquable des volontaires.

6.1.2. Les limites de l'étude

La population des volontaires des essais vaccinaux de l'ANRS comporte en elle-même des limites connues. Tout d'abord la taille de cette population est réduite, puisqu'elle était au maximum de 496 volontaires exposés aux candidats vaccins depuis les premiers essais. Concernant l'objectif de tolérance, cette taille ne permet de détecter que des événements relativement fréquents c'est-à-dire dont la fréquence serait d'au moins 3 pour mille sur la durée de l'observation, qui est en médiane de 10 ans.

Les limites dues à des phénomènes de sélection dans cette étude sont :

- Une sélection liée au volontariat qui peut se traduire aussi comme un « effet volontaire sain » à l'image du « *healthy worker effect* », biais décrit surtout lorsque les participants à une étude sont des travailleurs, a priori en meilleure santé que la population générale. Un tel biais peut être largement suspecté au vu du taux de mortalité dans COHVAC, inférieur à la population générale, significativement pour les hommes.
- Un biais de « non-réponse » à l'entrée dans l'étude car si seulement 8 (2%) volontaires ont refusé de participer, 133 (27%) volontaires n'ont contribué qu'au volet rétrospectif de l'étude.
- Un biais d'attrition au cours du suivi prospectif, en dehors de l'arrêt prématuré de l'étude, qui concerne 85 soit 24% des 355 participants. Au final, 270 volontaires ont terminé leur suivi prospectif comme prévu soit 54% des volontaires des essais initiaux.
- En ce qui concerne la séropositivité induite, un biais de sélection lié au statut de séropositivité précédant l'inclusion dans la cohorte a été évoqué mais ne semble pas être présent.

D'autres biais, dits de mesure, peuvent être considérés :

- Un biais de mémorisation dû au fait que pour certains participants, le recueil des données de tolérance entre la fin de l'essai et le début du suivi prospectif repose sur leur mémoire. Les taux d'incidence plus faibles dans la période rétrospective que dans la période prospective pour les 355 participants du suivi prospectif vont dans le sens d'un tel biais.
- Concernant le volet « sciences sociales », le biais de désirabilité a pu être minimisé en ayant recours à des auto-questionnaires.

Le manque important dans cette étude est celui de témoins non-exposés pour des essais qui ne comportaient pas de volontaires non-vaccinés sauf l'essai ANRS VAC18. Le groupe « placebo » de VAC18, de 38 volontaires seulement, n'a pas été inclus dans la cohorte car il

était envisagé de proposer à ces volontaires de participer à un futur essai. En l'absence de tels témoins ad hoc, les taux d'incidence (mortalité et morbidités) observés dans la cohorte ne peuvent être comparés que si l'on peut disposer de l'estimation des taux attendus dans la population française, avec la même définition, sur la même période. C'est pourquoi, ces comparaisons n'ont été effectuées que pour quelques types d'événements pour lesquels ces données étaient disponibles et survenus dans un minimum de cas et en étant conscients des effets de sélection discutés plus haut. En particulier, on ne disposait pas de données d'incidence pour les migraines ou les sciatiques pourtant fréquentes dans la cohorte et dans la population générale.

6.2.Perspectives

6.2.1. Evolution du recrutement des volontaires des essais vaccinaux préventifs du VIH

Dans le réseau des volontaires des essais vaccinaux VIH de l'ANRS, certains critères de non-inclusion étaient initialement très stricts afin de ne pas recruter de volontaires qui penseraient être protégés d'une infection et parce qu'on manquait dans les années 1990 de traitement efficace contre le VIH. Afin de minimiser le risque de contamination par le VIH, ces critères impliquaient une absence de partenaire à haut risque (consommation de drogues injectables, partenaire séropositif) par le passé, pas plus d'un partenaire au cours des deux dernières années, pas d'antécédents de rapports sexuels non protégés. A partir de l'essai le plus récent de notre étude (VAC20), les critères ont officiellement évolué vers des critères plus proches de ceux utilisés dans les autres pays : une absence de partenaire à haut risque et une absence de rapports non protégés (en dehors d'un partenaire régulier séronégatif) dans les 6 derniers mois et non par le passé. Cette stratégie vise à rajeunir la population des volontaires, même si dans l'essai VAC20, l'âge des volontaires est encore similaire à ceux des essais précédents. Au-delà de l'âge, l'évolution des caractéristiques sociologiques et des motivations des volontaires des essais vaccinaux VIH au fil du temps a pu être remarquée par les cliniciens et notée par Jean-Daniel Lelièvre [139, 140] mais il s'agit d'une problématique qui n'a pas été abordée dans notre étude.

Le recrutement des volontaires des essais vaccinaux a évolué en 2014, au moment de relancer une campagne pour recruter les volontaires de l'essai ANRS VRI01, campagne qui a été analysée par Mathilde Couderc [77, 78]. En capitalisant sur l'expérience des premiers essais et des résultats déjà obtenus dans COHVAC, le recrutement pour cet essai de phase I/II s'est adressé toujours à des individus à faible risque de contamination, sensibilisés et très motivés. La campagne de communication a été ciblée vers les facultés de médecine et les

universités, avec site internet, page Facebook, compte Twitter et les candidatures sont passées par une plateforme d'appel spécialisée de Sida Info Service. Elle a permis d'atteindre l'objectif de rajeunir les volontaires par rapport aux volontaires du réseau de l'ANRS puisqu'au final, les 92 volontaires de l'essai VRI01 ont un âge moyen de 30 ans [141].

Dans l'essai VRI01, une séropositivité induite par la vaccination pouvait résulter d'une des combinaisons vaccinales testées comprenant un candidat ADN codant en particulier pour la protéine gp160 (GTU-MultiHIV B). Elle a été présentée dans la campagne de recrutement à la fois comme une source de contraintes matérielles (liées en particulier au don de sang) et comme un « désagrément ». L'enquête réalisée auprès de volontaires inclus ou non dans l'essai a montré que la séropositivité induite ou « fausse séropositivité » était l'objet de préoccupations et de doutes même chez ceux ayant une activité dans la santé ou la lutte contre le VIH/sida [77, 78]. La persistance des interrogations concernant la séropositivité induite confirme bien la nécessité de donner aux participants aux essais une information claire, malgré les questions qui existent encore sur sa survenue et sa durabilité, et d'apporter des améliorations pour sa prise en charge dans la recherche vaccinale contre le VIH. En raison de son impact psycho-social mais aussi des difficultés associées au dépistage d'une infection par le VIH en sa présence, les enjeux liés à la séropositivité induite deviennent de plus en plus significatifs à mesure que la recherche d'un vaccin efficace contre le VIH se poursuit et seront majeurs dès lors qu'un vaccin sera disponible [15, 75].

6.2.2. Utilisation des données et de la biobanque comme population de référence

La constitution de la cohorte COHVAC de volontaires, comprenant une biobanque annuelle, apporte des données et des prélèvements biologiques (sérum, plasma, sang total) utilisables dans des projets de recherche pouvant impliquer un échantillon de population générale sélectionné comme étant à faible risque d'infection par le VIH. A ce titre, l'étude des marqueurs de l'inflammation après l'initiation des antirétroviraux chez des patients suivis depuis la primo-infection par le VIH a eu recours aux données et à la collection biologique de COHVAC [142]. Cent cinquante patients de la cohorte ANRS PRIMO [143] ont été appariés pour le sexe et l'âge d'une part à des participants de l'essai ANRS IPERGAY, essai de prophylaxie pré-exposition du VIH à la demande chez des hommes non infectés par le VIH ayant des comportements à haut risque d'infection [144] et, d'autre part, à des volontaires de la cohorte COHVAC ayant des comportements à faible risque d'infection. Cette étude a montré que certains paramètres d'activation du système immunitaire et de la muqueuse intestinale restaient à des niveaux plus élevés chez les patients infectés par le VIH que dans les deux groupes témoins dont COHVAC [142], après en médiane 6 ans de traitement antirétroviral.

6.2.3. Pharmacovigilance et impact de nouveaux vaccins contre le COVID-19

La pandémie de COVID-19 a touché l'Europe en février 2020 et les mesures de lutte mises en place par les pays européens, dont les mesures de confinement, ont permis de contrôler temporairement cette circulation active. Au niveau mondial, la pandémie s'est diffusée de façon très large aux Etats-Unis, en Amérique Centrale, du Sud, en Afrique du Sud et en Inde. La circulation du virus SARS-CoV-2 a repris pendant l'été 2020 sur l'ensemble du territoire français, notamment chez les jeunes adultes. Puis une accélération importante du nombre de nouveaux cas journaliers a été observée sur l'ensemble du territoire et pas uniquement chez les jeunes. La hausse du nombre de cas a été observée dans la très grande majorité des pays européens à partir de septembre 2020.

Le conseil scientifique COVID-19 a résumé la situation en intitulant son avis du 26 octobre 2020 : « Une deuxième vague entraînant une situation sanitaire critique » [145]. A l'issue de cette deuxième vague, ayant également conduit à des mesures de reconfinement en Europe, nul ne sait à combien sera l'immunité collective et une possibilité est que le virus s'installe de façon plus chronique dans le moyen terme. A ce jour, aucun traitement antiviral direct efficace n'a été identifié même si la recherche thérapeutique se poursuit. La recherche vaccinale a été particulièrement rapide, et des essais de phase IV de différents vaccins ont débuté ou débiteront en 2021 en France. Au cours des essais, la pharmacovigilance est classique et de la responsabilité du promoteur ; les autorités européennes et françaises vont imposer ou réaliser des études de suivi des risques et des bénéfices des nouveaux vaccins après leur AMM. En effet, les effets indésirables potentiels des vaccins peuvent se manifester bien après la période initiale des essais et les développements ont connu une accélération des étapes par rapport au développement normal d'un vaccin.

Le réseau COVIREIVAC, coordonné par l'Inserm et proposant une infrastructure pour conduire les essais vaccinaux COVID-19 en France, avait d'abord souhaité mettre en place une cohorte prospective de suivi à moyen terme de tous les volontaires inclus dans les essais quels que soient les vaccins (ou placebo) initialement reçus. Afin de disposer de sujets non-exposés aux vaccins, les non-exposés pourraient être identifiés à partir de la population générale, au moyen de la base de données nationale du Système National des Données de Santé (SNDS), ou, encore mieux des volontaires qui se sont inscrits sur la plateforme du COVIREIVAC au-delà des possibilités d'inclusion dans les essais cliniques et des possibilités de vaccination. Ce projet était prévu pour tirer parti de l'expérience acquise avec la cohorte ANRS/VRI COHVAC des volontaires des essais vaccinaux préventifs du VIH.

A l'annonce de campagnes de vaccination ayant débuté fin 2020, ce projet a évolué vers l'évaluation de l'impact clinique et immunologique, en vie réelle, de la vaccination contre le SARS-CoV-2, complémentaire des études de pharmacovigilance et de surveillance prévues par les autorités sanitaires françaises et devant être mises en place par les agences sanitaires concernées.

Bibliographie

1. Durier C, Launay O, Meiffredy V, Saïdi Y, Salmon D, Lévy Y, Guillet J-G, Pialoux G, Aboulker J-P: **Clinical safety of HIV lipopeptides used as vaccines in healthy volunteers and HIV-infected adults.** *Aids* 2006, **20**:1039-1049.
2. Desaint C, Durier C, Poda A, Krivine A, Simon F, Bodilis H, Pialoux G, Cuzin L, Poizot-Martin I, Morineau P: **Long-term persistence of vaccine-induced HIV seropositivity in healthy volunteers.** *J AIDS Clin Res* 2014, **5**:2.
3. Durier C, Desaint C, Launay O: **Conséquences socio-comportementales de la participation à un essai vaccinal préventif contre le VIH dans la cohorte ANRS COHVAC.** In *Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention Contextes, logiques sociales et médiations*. Edited by Ollivier-Yaniv C, Couderc M. Paris: ANRS; 2018: 71-91
4. Durier C, Desaint C, Launay O: **Social and Behavioral Consequences of Participation in HIV Preventive Vaccine Trials in the ANRS COHVAC Cohort.** *J aids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2018, **79**:S37-S50.
5. Durier C, Desaint C, Lelièvre J-D, Silbermann B, Pialoux G, Cuzin L, Bonnet B, Poizot-Martin I, Bouakane A, Paul C: **Long-term safety and vaccine-induced seropositivity in healthy volunteers from HIV vaccine trials: a French cohort study.** *AIDS (London, England)* 2019.
6. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS: **THE IMMUNOPATHOGENESIS OF HUMAN-IMMUNODEFICIENCY-VIRUS INFECTION.** *New England Journal of Medicine* 1993, **328**:327-335.
7. Sabin CA, Lundgren JD: **The natural history of HIV infection.** *Current opinion in HIV and AIDS* 2013, **8**:311-317.
8. **Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d’experts**
[<https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>]
9. **Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d’experts: Prévention et dépistage** [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih_prevention-depistage.pdf]
10. Fauci AS: **An HIV Vaccine Is Essential for Ending the HIV/AIDS Pandemic.** *Jama-Journal of the American Medical Association* 2017, **318**:1535-1536.
11. **Fiche d'information 2020 — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida**
[<https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>]
12. **Global AIDS Update 2020: Seizing the moment**
[https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_global-aids-report_en.pdf]
13. **Découvertes de séropositivité VIH et diagnostics de Sida France, 2018**
[<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vih-sida.-octobre-2019>]
14. Fischer E, Rieux W, Guillet JG, Kazatchkine M: **The human immunodeficiency virus preventive vaccine research at the French National Agency for acquired immunodeficiency syndrome research.** *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz* 2005, **100**:79-84.

15. Pitisuttithum P, Marovich MA: **Prophylactic HIV vaccine: vaccine regimens in clinical trials and potential challenges.** *Expert review of vaccines* 2020, **19**:133-142.
16. McElrath MJ, Haynes BF: **Induction of Immunity to Human Immunodeficiency Virus Type-1 by Vaccination.** *Immunity* 2010, **33**:542-554.
17. Lelievre JD, Levy Y: **HIV-1 prophylactic vaccines: state of the art.** *Journal of Virus Eradication* 2016, **2**:5-11.
18. Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, Stieh DJ, Alter G, Robb ML, Michae NL, Peter L, Nkolola JP, Borducchi EN, et al: **Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19).** *Lancet* 2018, **392**:232-243.
19. Barouch DH: **Challenges in the development of an HIV-1 vaccine.** *Nature* 2008, **455**:613-619.
20. Chomont N, Sáez-Ciri3n A: **R3servoirs et r3mission du VIH.** In *VIH, H3patites virales, Sant3 sexuelle.* Edited by Katlama C, Ghosn J, Wandeler G. Les Ulis: EDP Sciences; 2020: pp 116-128
21. Tomaras GD, Plotkin SA: **Complex immune correlates of protection in HIV-1 vaccine efficacy trials.** *Immunological Reviews* 2017, **275**:245-261.
22. Whitney JB, Ruprecht RM: **Live attenuated HIV vaccines: pitfalls and prospects.** *Current Opinion in Infectious Diseases* 2004, **17**:17-26.
23. Esparza J: **A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine.** *Vaccine* 2013, **31**:3502-3518.
24. Pialoux G, Excler JL, Riviere Y, Gonzalezcanali G, Feuillie V, Coulaud P, Gluckman JC, Matthews TJ, Meignier B, Kieny MP, et al: **A PRIME-BOOST APPROACH TO HIV PREVENTIVE VACCINE USING A RECOMBINANT CANARYPOX VIRUS EXPRESSING GLYCOPROTEIN-160 (MN) FOLLOWED BY A RECOMBINANT GLYCOPROTEIN-160 (MN/LAI).** *Aids Research and Human Retroviruses* 1995, **11**:373-381.
25. Salmon D, Excler JL, Plotkin S, Pialoux G, Riviere Y, Autran B, Gluckman JC, Matthews T: **A PRIME-BOOST APPROACH TO HIV PREVENTIVE VACCINES USING A MN-GP160 RECOMBINANT CANARYPOX VIRUS AND ENVELOPE SUBUNITS (RGP160, V3 PEPTIDE).** *Aids Research and Human Retroviruses* 1994, **10**:S156-S156.
26. Fleury B, Janvier G, Pialoux G, Buseyne F, Robertson MN, Tartaglia J, Paoletti E, Kieny MP, Excler JL, Riviere Y: **Memory cytotoxic T lymphocyte responses in human immunodeficiency virus type I (HIV-1)-negative volunteers immunized with a recombinant canarypox expressing gp160 of HIV-1 and boosted with a recombinant gp160.** *Journal of Infectious Diseases* 1996, **174**:734-738.
27. Pialoux G, Hocini H, Perusat S, Silberman B, Salmon-Ceron D, Slama L, Journot V, Mathieu E, Gaillard C, Petitprez K, et al: **Phase I study of a candidate vaccine based on recombinant HIV-1 gp160 (MN/LAI) administered by the mucosal route to HIV-seronegative volunteers: The ANRS VAC14 study.** *Vaccine* 2008, **26**:2657-2666.
28. Fries LF, Tartaglia J, Taylor J, Kauffman EK, Meignier B, Paoletti E, Plotkin S: **Human safety and immunogenicity of a canarypox-rabies glycoprotein recombinant vaccine: An alternative poxvirus vector system.** *Vaccine* 1996, **14**:428-434.
29. SALMON-CERON D, PIALOUX G, EXCLER J, FINKIELSZTEJN L, AUTRAN B, GLUCKMAN J, MOOG C, BLONDEAU C, SICARD D: **Immunogenicity of**

- booster infections of recombinant canary pox vectors or peptide in volunteers pre-immunized in HIV-1 phase I trials.** In *NCVDG Meeting*. Bethesda, USA; 1997.
30. FINKIELSZTEJN L, SALMON-CERON D, EXCLER J, ZAK-DIT-ZBAR O, RAUX M, GOMARD E, GLUCKMAN J, BLONDEAU C, SICARD D, AGIS Group, and ANRS: **Safety and immunogenicity of a live, recombinant canarypox virus expressing gp120TM-MN/gag/protease-LAI and CTL domains of nef and pol-LAI (ALVAC-HIV vCp300) in HIV-negative volunteers.** In *NCVDG Meeting*. Bethesda, USA; 1997.
 31. Salmon-Ceron D, Excler JL, Finkielsztein L, Autran B, Gluckman JC, Sicard D, Matthews TJ, Meignier B, Valentin C, El Habib R, et al: **Safety and immunogenicity of a live recombinant canarypox virus expressing HIV type 1 gp120 MN tm/gag/protease LAI (ALVAC-HIV, vCP205) followed by a p24E-V3 MN synthetic peptide (CLTB-36) administered in healthy volunteers at low risk for HIV infection.** *Aids Research and Human Retroviruses* 1999, **15**:633-645.
 32. PONCELET H, SILBERMANN B, FIEVET-GROYNE F, JOURDIER T, BARBIER V, CHARNAY C, SERAILLE C, CAUDRELIER P, SALMON-CERON D: **Absence of detection of canarypox virus in human blood and secretions after administration of ALVAC-HIV (vCP1452) recombinant canarypox vaccine to healthy HIV-negative volunteers.** In *Workshop on HIV/AIDS Vaccine Development*. pp. p91; 2000:p91.
 33. SALMON D, GAHERY H, SILBERMANN B, JACKSON A, MAZARIN, SOUAG N, IGÉA C, OURTH L, GUILLET J: **Safety and immunogenicity of HIV lipopeptides associated or not to a live HIV recombinant canarypox (ALVAC-HIV, vCP1452) in non-HIV-infected volunteers (ANRS-VAC10).** In *AIDS vaccine 04, Lausanne; August 30th-September 1st, 2004; Lausanne, Switzerland*. 2004
 34. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, Premisri N, Namwat C, de Souza M, Adams E, et al: **Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand.** *New England Journal of Medicine* 2009, **361**:2209-2220.
 35. Slomski A: **Leading HIV Vaccine Trial Stopped for Ineffectiveness.** *Jama-Journal of the American Medical Association* 2020, **323**:1124-1124.
 36. Lacabaratz C, Wiedemann A, Boucherie C, Richert L, Babiker A, Harari A, Bart P, Weber J, McCormack S, Wolf H, et al: **A Phase I/II Trial of Preventive HIV Vaccination with DNA and Poxviral-Vector in Healthy Subjects EV03/ANRS VAC20: Cytokine Production by T Cells.** *Aids Research and Human Retroviruses* 2013, **29**:A174-A175.
 37. Levy Y, Lacabaratz C, Ellefsen-Lavoie K, Stohr W, Lelievre JD, Bart PA, Launay O, Weber J, Salzberger B, Wiedemann A, et al: **Optimal priming of poxvirus vector (NYVAC)-based HIV vaccine regimens for T cell responses requires three DNA injections. Results of the randomized multicentre EV03/ANRS VAC20 Phase I/II Trial.** *Plos Pathogens* 2020, **16**.
 38. Pialoux G, Gahery-Segard H, Sermet S, Poncelet H, Fournier S, Gerard L, Tartar A, Gras-Masse H, Levy JP, Guillet JG, Team AVS: **Lipopeptides induce cell-mediated anti-HIV immune responses in seronegative volunteers.** *Aids* 2001, **15**:1239-1249.
 39. SALMON-CERON D, PIALOUX G, GAHERY H, GUILLET J, PONCELET H, GRAS-MASSE H, TARTAR, FINKIELSZTEJN L, CAUDRELIER P, ELHABIB R, LEVY J: **Lipopeptides trials in non-HIV infected volunteers.** In *12th Cent Gardes meeting; Marnes-la-Coquette, France*. 1999: pp126-127.
 40. Gahery-Segard H, Pialoux G, Charmeteau B, Sermet S, Poncelet H, Raux M, Tartar A, Levy JP, Gras-Masse H, Guillet JG: **Multi-epitopic B- and T-cell responses induced**

- in humans by a human immunodeficiency virus type 1 lipopeptide vaccine.** *Journal of Virology* 2000, **74**:1694-1703.
41. Gahery-Segard H, Pialoux G, Figueiredo S, Igea C, Surenaud M, Gaston J, Gras-Masse H, Levy JP, Guillet JG: **Long-term specific immune responses induced in humans by a human immunodeficiency virus type 1 lipopeptide-vaccine: Characterization of CD8(+)-T-cell epitopes recognized.** *Journal of Virology* 2003, **77**:11220-11231.
 42. GAHERY H, SILBERMANN B, FIGUEIEDO S, SURENAUD M, BOUILLETTE M, SALMON D, GUILLET J: **Specific immune responses included in humans by a new formulation of HIV lipopeptide vaccine that combined HIV-1 CD8+ T-cell epitopes with a tetanus toxoid CD4+ T-cell epitope (ANRS-VAC12).** In *AIDS vaccine 04*. pp. p 31. Lausanne, Switzerland; 2004:p 31.
 43. Launay O, Durier C, Desaint C, Silbermann B, Jackson A, Pialoux G, Bonnet B, Poizot-Martin I, Gonzalez-Canali G, Cuzin L, et al: **Cellular Immune Responses Induced with Dose-Sparing Intradermal Administration of HIV Vaccine to HIV-Uninfected Volunteers in the ANRS VAC16 Trial.** *Plos One* 2007, **2**.
 44. Launay O, Surenaud M, Desaint C, Hamouda NB, Pialoux G, Bonnet B, Poizot-Martin I, Gonzales G, Cuzin L, Bourgault-Villada I: **Long-term CD4+ and CD8+ T-cell responses induced in HIV-uninfected volunteers following intradermal or intramuscular administration of an HIV-lipopeptide vaccine (ANRS VAC16).** *Vaccine* 2013, **31**:4406-4415.
 45. Salmon-Ceron D, Durier C, Desaint C, Cuzin L, Surenaud M, Ben Hamouda N, Lelievre JD, Bonnet B, Pialoux G, Poizot-Martin I, et al: **Immunogenicity and safety of an HIV-1 lipopeptide vaccine in healthy adults: a phase 2 placebo-controlled ANRS trial.** *Aids* 2010, **24**:2211-2223.
 46. Richert L, Hue S, Hocini H, Raimbault M, Lacabaratz C, Surenaud M, Wiedemann A, Tisserand P, Durier C, Salmon D: **Cytokine and gene transcription profiles of immune responses elicited by HIV lipopeptide vaccine in HIV-negative volunteers.** *Aids* 2013, **27**:1421-1431.
 47. Salmon-Céron D, Durier C, Desaint C, Surenaud M, Hénin Y, Lelièvre J, Bonnet B, Pialoux G, Poizot-Martin I, Hamouda NB: **OA04-01. Safety and immunogenicity of LIPO-5, a HIV-1 lipopeptide vaccine: results of ANRS VAC18, a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Retrovirology* 2009, **6**:O25.
 48. Frey SE, Peiperl L, McElrath MJ, Kalams S, Goepfert PA, Keefer MC, Baden LR, Lally MA, Mayer K, Blattner WA, et al: **Phase I/II Randomized Trial of Safety and Immunogenicity of LIPO-5 Alone, ALVAC-HIV (vCP1452) Alone, and ALVAC-HIV (vCP1452) Prime/LIPO-5 Boost in Healthy, HIV-1-Uninfected Adult Participants.** *Clinical and Vaccine Immunology* 2014, **21**:1589-1599.
 49. Lelièvre J-D: **Vaccin préventif.** In *VIH, Hépatites virales, Santé sexuelle*. Edited by Katlama C, Ghosn J, Wandeler G. Les Ulis: EDP Sciences; 2020: pp 750-758
 50. Safrit JT, Fast PE, Gieber L, Kuipers H, Dean HJ, Koff WC: **Status of vaccine research and development of vaccines for HIV-1.** *Vaccine* 2016, **34**:2921-2925.
 51. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, Heyward W, Martin M, van Griensven F, Hu D, Tappero JW, Choopanya K, Bangkok Vaccine E: **Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand.** *Journal of Infectious Diseases* 2006, **194**:1661-1671.
 52. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, Gilbert PB, Lama JR, Marmor M, del Rio C, et al: **Efficacy assessment of a cell-mediated**

- immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial.** *Lancet* 2008, **372**:1881-1893.
53. Gray GE, Allen M, Moodie Z, Churchyard G, Bekker LG, Nchabeleng M, Mlisana K, Metch B, de Bruyn G, Latka MH, et al: **Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili Study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2h study.** *Lancet Infectious Diseases* 2011, **11**:507-515.
 54. Gray GE, Moodie Z, Metch B, Gilbert PB, Bekker LG, Churchyard G, Nchabeleng M, Mlisana K, Laher F, Roux S, et al: **Recombinant adenovirus type 5 HIV gag/pol/nef vaccine in South Africa: unblinded, long-term follow-up of the phase 2h HVTN 503/Phambili study.** *Lancet Infectious Diseases* 2014, **14**:388-396.
 55. **The search for an HIV prevention vaccine** [<https://www.aidsmap.com/about-hiv/search-hiv-prevention-vaccine>]
 56. Postigo R, Brosch S, Slattery J, van Haren A, Dogne J-M, Kurz X, Candore G, Domergue F, Arlett P: **EudraVigilance Medicines Safety Database: Publicly Accessible Data for Research and Public Health Protection.** *Drug Safety* 2018, **41**:665-675.
 57. **Portail de signalement des événements sanitaires indésirables** [https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil]
 58. Kohl KS, Bonhoeffer J, Braun MM, Chen RT, Duclos P, Heijbel H, Heininger U, Loupi E, Marcy SM, The Brighton C: **Advances in Patient Safety. The Brighton Collaboration: Creating a Global Standard for Case Definitions (and Guidelines) for Adverse Events Following Immunization.** In *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology)*. Edited by Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005
 59. **The Brighton Collaboration a programme of the Task Force for Global Health** [<https://brightoncollaboration.us/>]
 60. Launay O, Floret D: **Vaccination contre l'hépatite B.** *médecine / sciences* 2015, **31**:551-558.
 61. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Kone-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, Brassat D, Papeix C, Nicolino M, Benhamou PY, et al: **Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance.** *Journal of Autoimmunity* 2017, **79**:84-90.
 62. **Vaccination contre les infections à HPV et risque de maladies auto-immunes : une étude Cnamts/ANSM rassurante - Point d'information** [<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-a-HPV-et-risque-de-maladies-auto-immunes-une-etude-Cnamts-ANSM-rassurante-Point-d-information>]
 63. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, Clark S, Haber P, Stolley PD, Schonberger LB, Chen RT: **The Guillain-Barre syndrome and the 1993 and 1993-1994 influenza vaccines.** *New England Journal of Medicine* 1998, **339**:1797-1802.
 64. Miller E, Waight P, Farrington P, Andrews N, Stowe J, Taylor B: **Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine.** *Archives of Disease in Childhood* 2001, **84**:227-229.
 65. Schattner A: **Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines.** *Vaccine* 2005, **23**:3876-3886.

66. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, Mullooly JP, Thompson RS, Vaccine Safety Datalink T: **Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents.** *Pediatrics* 2003, **112**:815-820.
67. Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A: **Vaccination-associated anaphylaxis in adults: Diagnostic testing ruling out IgE-mediated vaccine allergy.** *Vaccine* 2009, **27**:3885-3889.
68. Gilbert PB, Chiu YL, Allen M, Lawrence DN, Chapdu C, Israel H, Holman D, Keefer MC, Wolff M, Frey SE, Network NHVT: **Long-term safety analysis of preventive HIV-1 vaccines evaluated in AIDS vaccine evaluation group NIAID-sponsored Phase I and II clinical trials.** *Vaccine* 2003, **21**:2933-2947.
69. Schmidt C, Jaoko W, Omosa-Manyonyi G, Kaleebu P, Mpendo J, Nanvubya A, Karita E, Bayingana R, Bekker LG, Chomba E, et al: **Long-term follow-up of study participants from prophylactic HIV vaccine clinical trials in Africa.** *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014, **10**:714-723.
70. Schmidt C, Smith C, Barin B, Bakhtyari A, Bart PA, Bekker LG, Chomba E, Clumeck N, Ho D, Hoosen A, et al: **Background morbidity in HIV vaccine trial participants from various geographic regions as assessed by unsolicited adverse events.** *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012, **8**:630-638.
71. Gorse GJ, Frey SE, Patel G, Newman FK, Belshe RB, Schwartz D, Clements ML, Keefer M, Roberts N, Dolin R, et al: **VACCINE-INDUCED ANTIBODIES TO NATIVE AND RECOMBINANT HUMAN-IMMUNODEFICIENCY-VIRUS TYPE-1 ENVELOPE GLYCOPROTEINS.** *Vaccine* 1994, **12**:912-918.
72. Graham BS, Gorse GJ, Schwartz DH, Keefer MC, McElrath MJ, Matthews TJ, Wright PF, Belshe RB, Clements ML, Dolin R, et al: **DETERMINANTS OF ANTIBODY-RESPONSE AFTER RECOMBINANT GP160 BOOSTING IN VACCINIA-NAIVE VOLUNTEERS PRIMED WITH GP160-RECOMBINANT VACCINIA VIRUS.** *Journal of Infectious Diseases* 1994, **170**:782-786.
73. Ackers ML, Parekh B, Evans TG, Berman P, Phillips S, Allen M, McDougal JS: **Human immunodeficiency virus (HIV) seropositivity among uninfected HIV vaccine recipients.** *Journal of Infectious Diseases* 2003, **187**:879-886.
74. Cooper CJ, Metch B, Dragavon J, Coombs RW, Baden LR, Force NHVT: **Vaccine-Induced HIV Seropositivity/Reactivity in Noninfected HIV Vaccine Recipients.** *Jama-Journal of the American Medical Association* 2010, **304**:275-283.
75. Voronin Y, Zinzner H, Karg C, Brooks K, Coombs R, Hural J, Holt R, Fast P, Allen M, Busch M, et al: **HIV vaccine-induced sero-reactivity: A challenge for trial participants, researchers, and physicians.** *Vaccine* 2015, **33**:1243-1249.
76. Andrasik MP, Sesay FA, Isaacs A, Oseso L, Allen M: **Social Impacts Among Participants in HIV Vaccine Trial Network (HVTN) Preventive HIV Vaccine Trials.** In *J Acquir Immune Defic Syndr. Volume 84*. United States; 2020: 488-496
77. Couderc M: **Being "False Positive": An "Inconvenience"? Debates and Questions Regarding the Notion of Vaccine-Induced Seropositivity (VISP) in the Recruitment of Healthy Volunteers for a Preventive Anti-HIV Vaccine Trial.** *Jacids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2018, **79**:S20-S29.
78. Couderc M: **Être « faux positif » : un « désagrément » ? Discours et enjeux autour de la notion de « fausse-séropositivité » dans le recrutement de volontaires sains pour un essai vaccinal préventif anti-VIH.** In *Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention*. Edited by Ollivier-Yaniv C. Paris: ANRS; 2018: 37-54: *Collection Sciences sociales et sida*].

79. Chesney MA, Chambers DB, Kahn JO: **Risk behavior for HIV infection in participants in preventive HIV vaccine trials: A cautionary note.** *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1997, **16**:266-271.
80. Bouhnik A-D, Preau M, Lert F, Peretti-Watel P, Schiltz M-A, Obadia Y, Spire B, Grp VS: **Unsafe sex in regular partnerships among heterosexual persons living with HIV: evidence from a large representative sample of individuals attending outpatients services in France (ANRS-EN12-VESPA Study).** *Aids* 2007, **21**:S57-S62.
81. **Echelle ANRS de Cotation de la Gravité des Evénements Indésirables chez l'adulte** [https://www.anrs.fr/sites/default/files/2017-07/fr_anrs_grade_ei_v6_2003.pdf]
82. Dimova RB, Egelebo CC, Izurieta HS: **Systematic Review of Published Meta-Analyses of Vaccine Safety.** *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2020, **12**:293-302.
83. Ulm K: **A SIMPLE METHOD TO CALCULATE THE CONFIDENCE-INTERVAL OF A STANDARDIZED MORTALITY RATIO (SMR).** *American Journal of Epidemiology* 1990, **131**:373-375.
84. Breslow NE, Day NE: **Statistical methods in cancer research. IARC Workshop 25-27 May 1983.** *IARC scientific publications* 1987:1-406.
85. Insee: **T67 – Taux de mortalité par sexe et groupe d'âges - Séries depuis 1962** [https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/2851503/irsocsd2015_t67_fm.xls], accessed Apr 26 2018.
86. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L, French Network Canc Registries F: **Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: Solid tumors.** *Revue D Epidemiologie Et De Sante Publique* 2014, **62**:95-108.
87. Flahault A, Blanchon T, Dorleans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ: **Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France.** *Statistical Methods in Medical Research* 2006, **15**:413-421.
88. **T67 – Taux de mortalité par sexe et groupe d'âges - Séries depuis 1962** [https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/3552372/fm_t67.xls]
89. Chiappe SG, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat C, Bonmarin I, Chosidow O, Blanchon T, Hanslik T: **Herpes zoster: Burden of disease in France.** *Vaccine* 2010, **28**:7933-7938.
90. Islam SMM, El-Sheikh HF, Tabbara KF: **Anterior uveitis following combined vaccination for measles, mumps and rubella (MMR): A report of two cases.** *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2000, **78**:590-592.
91. Benage M, Fraunfelder RW: **Vaccine Associated Uveitis.** *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2015, **56**.
92. Bernard-Valnet R, Yshii L, Queriaux C, Nguyen X-H, Arthaud S, Rodrigues M, Canivet A, Morel A-L, Matthys A, Bauer J, et al: **CD8 T cell-mediated killing of orexinergic neurons induces a narcolepsy-like phenotype in mice.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016, **113**:10956-10961.
93. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Charley CM, Franco P, Drouot X, d'Ortho MP, Launois S, Lignot S, Bourgin P, et al: **Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France.** *Brain* 2013, **136**:2486-2496.

94. Baillargeon J, Wilkinson G, Rudkin L, Baillargeon G, Ray L: **Characteristics of the healthy worker effect: A comparison of male and female occupational cohorts.** *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1998, **40**:368-373.
95. Evans TG, Frey S, Israel H, Chiu J, El-Habib R, Gilbert P, Gaitan A, Montefiori DC, Network HIVVT: **Long-term memory B-cell responses in recipients of candidate human immunodeficiency virus type 1 vaccines.** *Vaccine* 2004, **22**:2626-2630.
96. Gilbert PB, Peterson ML, Follmann D, Hudgens MG, Francis DP, Gurwith M, Heyward WL, Jobes DV, Popovic V, Self SG, et al: **Correlation between immunologic responses to a recombinant glycoprotein 120 vaccine and incidence of HIV-1 infection in a phase 3 HIV-1 preventive vaccine trial.** *Journal of Infectious Diseases* 2005, **191**:666-677.
97. Hural J, Metch B, Grunenber N, Allen M, Coombs R, Dragavon J, Puren A, Singh B, Maenza J: **HIV Vaccine Trials Network (HVTN) 910: Long-term Follow-up of HIV Vaccine-induced Seropositivity (VISP) among HIV Vaccinees.** *Aids Research and Human Retroviruses* 2016, **32**:101-101.
98. Lavreys L, Callewaert K, Vingerhoets J, Colfer A, Pau M, Tomaka F: **Vaccine-induced Seropositivity in Participants of the APPROACH Study (HIV-V-A004).** In *HIV Research for Prevention 2018*. pp. P05-13LB. Madrid, Spain; 2018:P05-13LB.
99. Belshe RB, Graham BS, Keefer MC, Gorse GJ, Wright P, Dolin R, Matthews T, Weinhold K, Bolognesi DP, Sposto R, et al: **NEUTRALIZING ANTIBODIES TO HIV-1 IN SERONEGATIVE VOLUNTEERS IMMUNIZED WITH RECOMBINANT GP120 FROM THE MN STRAIN OF HIV-1.** *Jama-Journal of the American Medical Association* 1994, **272**:475-480.
100. Van Braeckel E, Koutsoukos M, Bourguignon P, Clement F, McNally L, Leroux-Roels G: **Vaccine-induced HIV seropositivity: A problem on the rise.** *Journal of Clinical Virology* 2011, **50**:334-337.
101. Schwartz DH, Laeyendecker OB, ArangoJaramillo S, Castillo RC, Reynolds MJ: **Extensive evaluation of a seronegative participant in an HIV-1 vaccine trial as a result of false-positive PCR.** *Lancet* 1997, **350**:256-259.
102. Belshe RB, Clements ML, Keefer MC, Graham BS, Corey L, Sposto R, Wescott S, Lawrence D, Gorse GJ, Kennedy D, et al: **INTERPRETING HIV SERODIAGNOSTIC TEST-RESULTS IN THE 1990S - SOCIAL RISKS OF HIV VACCINE STUDIES IN UNINFECTED VOLUNTEERS.** *Annals of Internal Medicine* 1994, **121**:584-+.
103. Richardson S, Seekaew P, Koblin B, Vazquez T, Nandi V, Tieu HV: **Barriers and facilitators of HIV vaccine and prevention study participation among Young Black MSM and transwomen in New York City.** *Plos One* 2017, **12**.
104. Quirk EK, Mogg R, Brown DD, Lally MA, Mehrotra DV, DiNubile MJ, Robertson MN: **HIV Seroconversion without Infection after Receipt of Adenovirus-Vectored HIV Type 1 Vaccine.** *Clinical Infectious Diseases* 2008, **47**:1593-1599.
105. Silbermann B, Tod M, Desaint C, Pialoux G, Petitprez K, Slama L, Poncelet H, Moreau C, Mazarin V, Heshmati F, et al: **Short Communication Long-Term Persistence of Vaccine-Induced HIV Seropositivity among Healthy Volunteers.** *Aids Research and Human Retroviruses* 2008, **24**:1445-1448.
106. Allen M, Lau CY: **Social impact of preventive HIV vaccine clinical trial participation: A model of prevention, assessment and intervention.** *Social Science & Medicine* 2008, **66**:945-951.
107. Dhalla S, Poole G: **Barriers of enrolment in HIV vaccine trials: A review of HIV vaccine preparedness studies.** *Vaccine* 2011, **29**:5850-5859.

108. Newman PA, Daley A, Halpenny R, Loutfy M: **Community heroes or "high-risk" pariahs? Reasons for declining to enroll in an HIV vaccine trial.** *Vaccine* 2008, **26**:1091-1097.
109. Seaton K, Palli R, Key M, Heptinstall J, Brackett C, Fuchs J, Buchbinder S, Goepfert P, Robinson H, Graham B, et al: **Impact of Vaccine Regimen on Vaccine-induced Antibody Durability.** *Aids Research and Human Retroviruses* 2018, **34**:88-88.
110. **Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Synthèse et recommandations** [Available online from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_866949/en/hiv-infection-screening-in-france-screening-strategies]]
111. Pandori MW, Hackett J, Jr., Louie B, Vallari A, Dowling T, Liska S, Klausner JD: **Assessment of the Ability of a Fourth-Generation Immunoassay for Human Immunodeficiency Virus (HIV) Antibody and p24 Antigen To Detect both Acute and Recent HIV Infections in a High-Risk Setting.** *Journal of Clinical Microbiology* 2009, **47**:2639-2642.
112. Chavez P, Wesolowski L, Patel P, Delaney K, Owen SM: **Evaluation of the performance of the Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Assay.** *Journal of Clinical Virology* 2011, **52**:S51-S55.
113. Kim S, Lee J-H, Choi JY, Kim JM, Kim H-S: **False-Positive Rate of a "Fourth-Generation" HIV Antigen/Antibody Combination Assay in an Area of Low HIV Prevalence.** *Clinical and Vaccine Immunology* 2010, **17**:1642-1644.
114. Penezina O, Krueger NX, Rodriguez-Chavez IR, Busch MP, Hural J, Kim JH, O'Connell RJ, Hunter E, Aboud S, Higgins K, et al: **Performance of a Redesigned HIV Selectest Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Optimized To Minimize Vaccine-Induced Seropositivity in HIV Vaccine Trial Participants.** *Clinical and Vaccine Immunology* 2014, **21**:391-398.
115. **Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France** [https://www.has-sante.fr/jcms/c_2024411/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-de-l-infection-a-vih-en-france]]
116. Penezina O, Clapham D, Collins J, Kovalenko V, Krueger N, Rodriguez-Chavez IR, Busch MP, Levin AE: **New HIV peptide-based immunoassay resolves vaccine-induced seropositivity in HIV vaccine (Phase III) trial participants.** *Retrovirology* 2012, **9**.
117. Khurana S, Needham J, Mathieson B, Rodriguez-Chavez IR, Catanzaro AT, Bailer RT, Kim J, Polonis V, Cooper DA, Guerin J, et al: **Human immunodeficiency virus (HIV) vaccine trials: a novel assay for differential diagnosis of HIV infections in the face of vaccine-generated antibodies.** *Journal of Virology* 2006, **80**:2092-2099.
118. Gara N, Abdalla A, Rivera E, Zhao X, Werner JM, Liang TJ, Hoofnagle JH, Rehmann B, Ghany MG: **Durability of Antibody Response Against Hepatitis B Virus in Healthcare Workers Vaccinated as Adults.** *Clinical Infectious Diseases* 2015, **60**:505-513.
119. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, Toomey M, Townshend-Bulson L, Rudolph K, Bulkow L, et al: **Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose.** *Journal of Infectious Diseases* 2016, **214**:16-22.
120. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Leroux-Roels G, Crasta PD, Hardt K: **Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 y after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers.** *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012, **8**:896-904.

121. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R, Wagner S, Boland J, Schussler J, Lowy DR, et al: **Evaluation of durability of a single-dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT Trial.** *Journal of the National Cancer Institute* 2020.
122. Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M, Wysocki J, Kaufmann AM, Poncelet S, Suryakiran PV, Folschweiller N, Thomas F, Lin L, Struyf F: **Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15-55years of age.** *Cancer Medicine* 2017, **6**:2723-2731.
123. Allen M, Israel H, Rybczyk K, Pugliese MA, Loughran K, Wagner L, Erb S: **Trial-related discrimination in HIV vaccine clinical trials.** *Aids Research and Human Retroviruses* 2001, **17**:667-674.
124. Giami A, Linard F: **Essais vaccinaux contre le VIH. Aspects éthiques, psychologiques et psycho-sociaux (1991-1996).** In *Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention.* Edited by Ollivier-Yanic C. Paris: ANRS; 2018: 93-108: *Collections Sciences sociales et sida*].
125. Giami A, Linard F: **HIV Vaccine Trials: Ethical, Psychological, and Psychological-Social Aspects (1991-1996).** *Jaids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2018, **79**:S51-S58.
126. Cousson FB-S, M. Quintard, B. Nuissier, J. Rasclé, N.: **Analyse multidimensionnelle d'une échelle de coping : Validation française de la WCC (Ways of Coping Checklist).** *Psychologie française* 1996, **41**:155-164.
127. **Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en Ile-de-France en 2010** [<https://www.ors-idf.org/nos-travaux/publications/les-connaissances-attitudes-croyances-et-comportements-des-franciliens-face-au.html>]
128. Bajos N, Bozon M: *Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé.* Paris: La Découverte; 2008.
129. Dhalla S, Poole G: **Motivators to Participation in Actual HIV Vaccine Trials.** *Aids and Behavior* 2014, **18**:263-277.
130. Fillieule O: **Logics of Commitment in Vaccine Trials of the ANRS Cohorts 1992-2001.** *Jaids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2018, **79**:S59-S68.
131. Fillieule O: **"Volontaires pour un vaccin". Les logiques de l'engagement dans les essais vaccinaux ANRS. Cohortes 1992-2001.** In *Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention Contextes, logiques sociales et médiations.* Edited by Ollivier-Yanic C. Paris: ANRS; 2018: 109-125: *Collections Sciences sociales et sida*].
132. Fuchs J, Durham M, McLellan-Lemal E, Vittinghoff E, Colfax G, Gurwith M, Buchbinder S: **Negative social impacts among volunteers in an HIV vaccine efficacy trial.** *Jaids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2007, **46**:362-368.
133. Jenkins RA, Thapinta D, Morgan PA, Wongkamhaeng S, Sornsathapornkul P, Bussaratid V, Sontirat A, Pitisuttithum P, Thongchareoen P, Khamboonruang C, et al: **Behavioral and social issues among volunteers in a preventive HIV vaccine trial in Thailand.** *Jaids-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2005, **40**:592-599.
134. Milford C, Barsdorf N, Kafaar Z: **What should South African HIV vaccine trials do about social harms?** *Aids Care-Psychological and Socio-Medical Aspects of Aids/Hiv* 2007, **19**:1110-1117.
135. Lampinen TM, Chan K, Remis RS, Merid MF, Rusch M, Vincelette J, Logue K, Popovic V, Alary M, Schechter MT, Hogg RS: **Sexual risk behaviour of Canadian participants in the first efficacy trial of a preventive HIV-1 vaccine.** *Canadian Medical Association Journal* 2005, **172**:479-483.

136. Gray GE, Metch B, Churchyard G, Mlisana K, Nchabeleng M, Allen M, Moodie Z, Kublin J, Bekker LG, Team H: **Does participation in an HIV vaccine efficacy trial affect risk behaviour in South Africa?** *Vaccine* 2013, **31**:2089-2096.
137. Tarimo EAM, Munseri P, Aboud S, Bakari M, Mhalu F, Sandstrom E: **Experiences of Social Harm and Changes in Sexual Practices among Volunteers Who Had Completed a Phase I/II HIV Vaccine Trial Employing HIV-1 DNA Priming and HIV-1 MVA Boosting in Dar es Salaam, Tanzania.** *Plos One* 2014, **9**.
138. Iseselo MK, Tarimo EAM, Sandstrom E, Kulane A: **Sexual Behaviours and Practices before and after Phase I/II HIV Vaccine Trial: A Qualitative Study among Volunteers in Dar es Salaam Tanzania.** *International journal of environmental research and public health* 2020, **17**.
139. Lelievre J-D, Ollivier-Yaniv C: **Interview With Jean-Daniel Lelievre, PU-PH, Head of the Research Clinic of the VRI (Vaccine Research Institute).** *Jaidis- Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2018, **79**:S8-S12.
140. Lelievre J-D, Ollivier-Yaniv C, Allier Y: **Entretien avec Jean-Daniel Lelievre, PU-PH, responsable de la recherche clinique du VRI (Vaccine Research Institute).** In *Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention Contextes, logiques sociales et médiations*. Edited by ANRS. Paris; 2018: 11-19
141. Lelièvre J-D, Lacabaratz C, Wiedemann A, Bauduin C, Hardel L, Rieux1 V, Launay O, Lucht F, Poizot-Martin I, Surenaud M, et al: **Immunogenicity and safety of 4 prime-boost combinations of HIV vaccine candidates (MVA HIV-B; LIPO-5; GTU-MultiHIV B) in healthy volunteers - ANRS/INSERM VRI01 phase I/II randomized trial.** In *IAS 2017 Conference*. Paris, France; 2017.
142. Novelli S, Lécuroux C, Goujard C, Reynes J, Villemant A, Blum L, Essat A, Avettand-Fenoël V, Launay O, Molina J-M, et al: **Persistence of monocyte activation under treatment in people followed since acute HIV-1 infection relative to subjects at high or low risk of HIV infection.** *EBioMedicine* 2020, **62**.
143. Novelli S, Lecuroux C, Avettand-Fenoel V, Seng R, Essat A, Morlat P, Viard J-P, Rouzioux C, Meyer L, Goujard C: **Long-term Therapeutic Impact of the Timing of Antiretroviral Therapy in Patients Diagnosed With Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection.** *Clinical Infectious Diseases* 2018, **66**:1519-1527.
144. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A, et al: **On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection.** *New England Journal of Medicine* 2015, **373**:2237-2246.
145. **Note du Conseil scientifique COVID - 19** [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/note_conseil_scientifique_26_octobre_2020.pdf]
146. Fay MP, Feuer EJ: **Confidence intervals for directly standardized rates: A method based on the gamma distribution.** *Statistics in Medicine* 1997, **16**:791-801.
147. Marchand JL: **Décompte des personnes-années avec SAS et calculs de SMR : présentation d'un programme simple pour faire des calculs de façon exacte.** *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2010, **58**:370-374.
148. Samuels SJ, Beaumont JJ, Breslow NE: **POWER AND DETECTABLE RISK OF 7 TESTS FOR STANDARDIZED MORTALITY RATIOS.** *American Journal of Epidemiology* 1991, **133**:1191-1197.

ANNEXES

A. Articles publiés

C. Desaint, C. Durier, A. Poda, A. Krivine, F. Simon, H. Bodilis, G. Pialoux, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, P. Morineau, J-D. Lelièvre, B. Silbermann, J-P. Aboulker, O. Launay:

Long-Term Persistence of Vaccine-Induced HIV Seropositivity in Healthy Volunteers. J AIDS Clin Res 01/2014; 05(02). DOI:10.4172/2155-6113.1000275. *The first two authors contributed equally to the study.*

C. Durier, C. Desaint, O. Launay:

Social and Behavioral Consequences of Participation in HIV Preventive Vaccine Trials in the ANRS COHVAC Cohort. JAIDS 10/2018; 79 Suppl 1:S37-S50., DOI:10.1097/QAI.0000000000001807

C. Durier, C. Desaint, J-D. Lelièvre, B. Silbermann, G. Pialoux, L. Cuzin, B. Bonnet, I. Poizot-Martin, A. Bouakane, C. Paul, S. Grabar, B. Spire, L. Meyer, O. Launay:

Long-term safety and vaccine-induced seropositivity in healthy volunteers from HIV vaccine trials: a French cohort study. AIDS 07/2019, DOI:10.1097/QAD.0000000000002310



Long-Term Persistence of Vaccine-Induced HIV Seropositivity in Healthy Volunteers

Corinne Desaint^{1,11#}, Christine Durier^{2,11,#}, Armel Poda¹, Anne Krivine³, François Simon⁴, Hélène Bodilis^{1,11}, Gilles Pialoux⁵, Lise Cuzin⁶, Isabelle Poizot-Martin^{7,11}, Pascale Morineau⁸, Jean-Daniel Lelièvre^{9,11}, Benjamin Silbermann¹⁰, Jean-Pierre Aboulker² and Odile Launay^{1,11}

¹Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, INSERM CIC 1417, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Cochin, CIC de Vaccinologie Cochin-Pasteur, Paris, France

²INSERM SC10-US019, Villejuif, France

³Service de virologie, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France

⁴Service de virologie, AP-HP, CHU Saint Louis, Faculté de Médecine Paris-Diderot, INSERM U941, Paris, France

⁵Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, AP-HP, Hôpital Tenon, Paris, France

⁶Service des Maladies Infectieuses, CHU Toulouse, Toulouse, France

⁷Aix-Marseille University, APHM Hôpital Sainte-Marguerite, Service d'Immuno-hématologie clinique, Inserm U912 (SESSTIM), Marseille, France

⁸Service des Maladies Infectieuses, CHU Nantes, Nantes, France

⁹INSERM U955, Université Paris-Est Créteil Val de Marne (UPEC), AP-HP, Hôpital Henri-Mondor, Service d'Immunologie Clinique, Créteil, France

¹⁰Service de Médecine Interne, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France

¹¹Vaccine Research Institute (VRI), Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

#The first two authors contributed equally to the study

Abstract

Objectives: To assess the long-term serological impact of HIV preventive vaccine trial participation, vaccine-induced HIV seropositivity (VISP) was evaluated and related factors were investigated. The anti-HIV antibody reactivity ratio distribution was estimated.

Methods: ANRS COHVAC is an open national prospective multicentre cohort study including healthy volunteers who received at least one dose of vaccine candidate of ANRS HIV preventive vaccine trials since 1992. VISP was studied in a cross-sectional study at the time of the cohort's initial visit, starting in 2008. Anti-HIV antibody detection was performed using the ABBOTT ARCHITECT® HIV Ag/Ac Combo Enzyme Immunoassay (EIA) in a centralized laboratory. A ratio greater than or equal to 1 was considered to define HIV seropositivity.

Results: 293 participants were evaluated for a median period of 6 years (range: 2-18 years) after their inclusion in vaccine preventive trials. The frequency of VISP was estimated at 7.2% (21 out of 293) for all volunteers, and 69.0% (20 out of 29) for volunteers who received recombinant HIV-1 envelope protein, after a median period of 16.6 years after immunization (range: 16.3-18.4). The ARCHITECT test ratio among positive volunteers was low, with a median of 3.02 (range: 1.02 -14.04).

Conclusion: Healthy volunteers should be informed of possible VISP persistence for nearly 17 years, following HIV envelope vaccination inducing antibody responses. A single, routine serology test is unable to differentiate between VISP and a recent HIV infection. The combination of different technologies, applicable to resource-limited settings, is needed to distinguish vaccine-induced seropositivity from an HIV infection.

Keywords: HIV vaccine; Vaccine-induced seropositivity; Immunoassay

Introduction

In the framework of HIV vaccine research programs, phase 2b or 3 preventive trials have already included several thousand healthy volunteers [1-5]. Some of these have developed antibodies to HIV antigens, leading to seropositivity in HIV tests, also defined as vaccine-induced seropositivity (VISP) [6-8]. Addressing VISP is important, as it complicates the detection of "true" HIV infection and may have social implications for volunteers. These consequences may also influence the volunteers' decision to participate in such trials.

Since 1992, approximately 500 healthy French volunteers participated in phase 1 or 2 HIV preventive vaccine trials, under the guidance of the French National Agency for AIDS Research and viral hepatitis (ANRS) [9,10]. The frequency of VISP was previously reported among volunteers of the ANRS network [11], showing that a majority of rgp160 vaccine candidate recipients remained seropositive after 8 years of follow-up. The aim of the present study was to describe, at a given time point, the long-term persistence of VISP, using a centralized serological HIV test, which is performed routinely worldwide for the

detection of HIV infection, in order to study factors associated with VISP, and to estimate test ratio distributions in the cohort of HIV preventive vaccine trial participants in the ANRS network.

Methods

Study design

The COHVAC cohort is the French ANRS prospective multicentre cohort, and includes healthy volunteers having received at least

***Corresponding author:** Christine Durier, INSERM SC10-US019, Villejuif, France, Tel: 33(0)1-4559 -5156; Fax: 33(0)1-4559-5180; E-mail: christine.durier@inserm.fr

Received December 12, 2013; **Accepted** January 17, 2014; **Published** January 21, 2014

Citation: Desaint C, Durier C, Poda A, Krivine A, Simon F, et al. (2014) Long-Term Persistence of Vaccine-Induced HIV Seropositivity in Healthy Volunteers. J AIDS Clin Res 5: 275. doi:10.4172/2155-6113.1000275

Copyright: © 2014 Desaint C, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

one vaccine candidate injection in phase 1 or 2 ANRS trials. As the main purpose of this cohort is to study the long-term safety of HIV preventive vaccine candidates, clinical data (adverse events, medications, vital signs), HIV serology and blood samples are collected every year, over a period of 7 years. Written informed consent was obtained from each participant before enrolment. The protocol was applied in accordance with the Declaration of Helsinki and French law for biomedical research, and was approved by the "Ile-de-France III" Ethics Committee (Paris, France).

HIV vaccine candidates

Between 1992 and 2007, 16 trials were conducted, including 422 volunteers who received: recombinant envelope glycoproteins (rgp160), from 1992 to 1993, ALVAC-HIV canarypox vectors (vCP) expressing Env, Gag, Pro, and CTL domains of Pol, from 1994 to 2001, and/or HIV-1 lipopeptides representing CTL epitopes of Gag, Pol and Nef proteins, from 1997 to 2007 [9,12-17]. The vaccines were injected intramuscularly, except in one mucosal gp160 trial and one intradermal lipopeptide trial.

To analyze the COHVAC serological data, four groups of volunteers were defined

rgp160 group: volunteers who received recombinant glycoproteins

(rgp 160) associated with adjuvants and other vaccine candidates, namely ALVAC-HIV canarypox (vCP) vectors (ANRS VAC01/VAC05 and ANRS VAC02/VAC06 trials). The vaccine schedules for these trials are provided in Table 1.

vCP group: volunteers who received vCP alone or associated with other products, with the exception of recombinant glycoproteins (ANRS VAC03 VAC07 LIP03 VAC10 trials).

LIPO group: volunteers who received HIV-1 lipopeptides (LIPO) alone (ANRS VAC04 VAC17 VAC12 VAC16 VAC18 trials).

gp160muc group: volunteers who received recombinant glycoproteins (rgp160) by the mucosal route (ANRS VAC14).

Laboratory testing

For serum collected at the first visit of the COHVAC study, serological tests were performed using the ABBOTT ARCHITECT® HIV Ag/Ac Combo EIA test (Abbott Laboratories, Chicago, IL) on an i2000 ARCHITECT® platform, in a central laboratory at Cochin Hospital (Paris, France). This 4th generation EIA test, which can simultaneously detect the p24 antigen and anti-HIV-1/2 antibodies, is used worldwide for HIV infection screening. According to the manufacturer's recommendations, samples are considered positive if the chemiluminescence or signal-to-cut-off ratio (S/CO) is ≥ 1 ,

Trial 1	Trial 2	Yr	Vaccines	ARCHITECT		Western Blot							
				Ratio	Western Blot	p55	p24	p18	traces				
VAC01	VAC05	16.6	vCP125	rgp160(CFA)	vCP65	+	13.33	gp160	traces	p55	weak	p24	weak
VAC01	VAC05	16.7	vCP125	rgp160(CFA)	vCP205	+	12.58	gp160	weak	p55	weak	p18	traces
VAC01	VAC05	16.6	vCP125	rgp160(CFA)	vCP65	+	7.60	p68		p55		p18	traces
VAC01	VAC05	16.5	vCP125	rgp160(CFA)	vCP65	+	5.63			p55			
VAC01	VAC05	16.6	vCP125	rgp160(CFA)	vCP65	+	3.59	ND					
VAC01		17.7	vCP125	rgp160(alum)		+	3.02			p55	traces	p18	traces
VAC01	VAC05	16.6	vCP125	rgp160(alum)	vCP205	+	2.06			p55	traces	p18	traces
VAC01	VAC05	16.6	vCP125	rgp160(CFA)	vCP205	+	1.02	ND					
VAC01	VAC05	16.6	vCP125	rgp160(alum)	vCP205	-	0.84	ND					
VAC02		18.3	rgp160 (IFA)	peptV3		+	14.04	gp160	weak	p55	traces	p18	traces
VAC02	VAC06	16.5	rgp160 (IFA)	peptV3	vCP125	+	13.51	gp160	traces	p55	traces		
VAC02	VAC06	16.4	rgp160 (alum)		vCP65	+	13.39	gp160	traces	p55	traces		
VAC02		16.8	rgp160 (alum)			+	3.44			p55	weak	p18	traces
VAC02	VAC06	16.5	rgp160 (alum)	peptV3	vCP65	+	3.14			p55	weak	p18	traces
VAC02		16.7	rgp160 (alum)	peptV3		+	2.50	Negative					
VAC02		16.5	rgp160 (IFA)	peptV3		+	2.03			p55	traces	p18	traces
VAC02	VAC06	16.7	rgp160 (alum)	peptV3	vCP65	+	1.96	Negative					
VAC02	VAC06	16.6	rgp160 (IFA)	peptV3	vCP65	+	1.88			p55	traces	p18	traces
VAC02	VAC06	17.0	rgp160 (IFA)	peptV3	vCP125	+	1.72					p18	traces
VAC02	VAC06	16.5	rgp160 (alum)	peptV3	vCP125	+	1.68	Negative					
VAC02		16.7	rgp160 (alum)	peptV3		+	1.48	Negative					
VAC02		16.7	rgp160 (IFA)	peptV3		-	0.97	ND					
VAC02	VAC06	16.7	rgp160 (alum)		vCP65	-	0.94	ND					
VAC02	VAC06	16.6	rgp160 (alum)	peptV3	vCP125	-	0.84	ND					
VAC02	VAC06	17.4	rgp160 (IFA)	peptV3	vCP65	-	0.66	ND					
VAC02	VAC06	16.3	rgp160 (alum)		vCP65	-	0.61	ND					
VAC02	VAC06	16.6	rgp160 (IFA)	peptV3	vCP65	-	0.50	ND					
VAC02		16.8	rgp160 (alum)			-	0.32	ND					
VAC02		18.4	rgp160 (alum)	peptV3		-	0.19	ND					

Yr: time in years since 1st injection; rgp160: recombinant gp160 ; CFA: complete Freund adjuvant; alum: aluminium hydroxide; IFA: incomplete Freund adjuvant; vCP125: ALVAC-HIV canarypox vector coding for gp160; vCP65: ALVAC canarypox vector coding for rabies G protein; vCP205: ALVAC-HIV canarypox vector coding for gp120; peptV3: gp120 V3 peptide loop; ND: not done

Table 1: Serological results obtained with the ARCHITECT and Western blot assays in the rgp160 group (rgp160 alone or combined with vCP recipients).

and negative if this ratio is < 1 . No grey zone was considered. HIV-1 Western blots (New LAV Blot-1; Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) were performed in positive EIA samples. The Western blot interpretation was made according to the French National Authority for Health (HAS) recommendations [18].

Definition of VISP

VISP was defined in terms of ARCHITECT test positivity, regardless of Western blot results.

Statistical analysis

VISP results were analyzed according to the frequency in the different groups with their exact 95% confidence interval, and compared using the Chi-squared or Fisher tests. The ARCHITECT ratios were summarized by their median, inter-quartile range (IQR) and extreme values, and compared with nonparametric Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests. All statistical analyses were carried out using STATA 11.0 software.

Results

Of the 422 vaccine recipients, 296 (70%) were included in the COHVAC study (Figure 1). Among these, 293 had their serum sample tested with the ARCHITECT HIV Ag/Ac Combo. Most volunteers were male (54%). The median age at inclusion in trials was 46 years (IQR: 39-50, range: 23-55 years). The median age at inclusion in the COHVAC cohort was 53 years (IQR: 47-58, range: 26-71 years). The median duration, between injection of the first vaccine and cohort inclusion, was 6 years (IQR: 4-13, range: 2-18 years).

VISP was evidenced in 21 (7.2%) of the 293 included participants (Confidence interval (CI) 95%: 4.2%-10.7%). In the rgp160 group (n=29), after a median period of 16.6 years (range: 16.3-18.4) following

initial injection, 20 volunteers had VISP (69%; CI 95%: 51% - 86.9%). In the vCP (n=56) and gp160muc (n=29) groups, no volunteer had VISP, after a median period of 15 (range: 8-17) and 6 (range: 5-8) years, respectively. In the LIPO group (n=179), only one volunteer (0.6%) had VISP 5 years after vaccination.

The median S/CO ratio for participants with a positive ARCHITECT test (ratio ≥ 1) was 3.02 (IQR: 1.88-7.60, range: 1.02-14.04). The median S/CO ratio for participants with a negative ARCHITECT test (< 1) was 0.15, and was higher ($p < 0.00001$) in the rgp160 group (median: 0.66, IQR: 0.50-0.84, range: 0.19-0.97) than in the other groups (median ratio: 0.15; IQR: 0.12-0.19; range: 0.01-0.83). In the case of the VAC01 and VAC02 trials, the median S/CO ratios were 3.59 (range: 0.84-13.33) and 1.70 (range: 0.19-14.04), respectively, revealing an observable trend ($p = 0.08$).

Among the 21 volunteers with a positive EIA, 19 were tested using Western blot (Table 1) and faintly reactive bands were detected, mainly against Gag proteins with traces of p55 (n=13, 68.4%), and p18 (n=11, 57.9%). In the 5 volunteers with S/CO ratios above 10, p24 and p68 were reactive in 1 volunteer each, and gp160 in all 5 volunteers, as compared to 0 volunteer with S/CO ratio between 1 and 10.

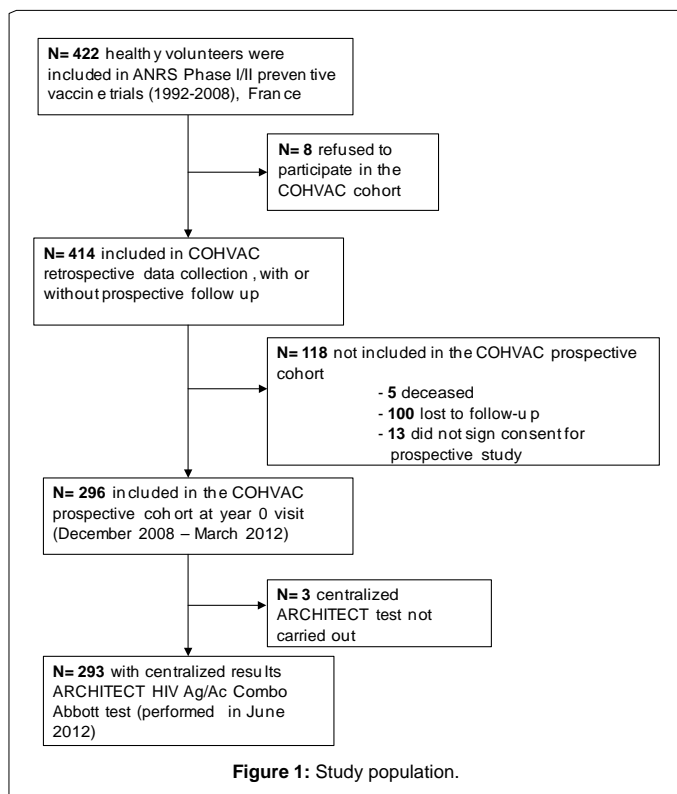
Due to the absence of VISP in the gp160muc and vCP groups, and to a single case of VISP in the LIPO group, the study of predictive factors for VISP was restricted to the rgp160 group. There was no statistical relationship between VISP at inclusion in the COHVAC and gender (73% female, 67% male, $p = 1.0$), age (64% for age below 40 years; 73% for age over 40 years, $p = 0.7$) or time since injection (50%, 74% and 50% for 16, 17 and 18 years respectively, $p = 0.5$). The VISP frequencies in VAC01 and VAC02 participants included in COHVAC were 8/9 (89%) and 12/20 (60%), respectively ($p = 0.20$).

Discussion

In this cross-sectional study, it is found that nearly 17 years after receiving recombinant envelope glycoproteins (rgp160), 69% of healthy recipients had persistent VISP, detected by a centralized, routine serological testing.

This appears to be the first study evaluating long-term VISP persistence. VISP studies have in general been carried out immediately after the end of vaccine trials [5,7,8,19]. In the key study of phase 1 and phase 2a trials of the HIV Vaccine Trials Network (HVTN) [8], VISP varied across different vaccine products: 100% of gp140 protein recipients and 49% of vCP recipients developed VISP. In a previous published study including participants of ANRS vaccine trials and using local HIV testing, VISP was present in 100% of 43 volunteers at the end of their participation in VAC01 and VAC02 (rgp160 ± vCP recipients) and persisted in 34/36 (94%) and 29/35 (83%) of them, 5 and 8 years after vaccination, respectively [11]. Among those 43 volunteers, 14 volunteers were not included in our cohort, 20 volunteers were positive and 9 were negative with ARCHITECT test after a median period of 16 years after immunization. Because of dropouts and varying EIA tests over time, a cross-sectional analysis aimed at characterizing VISP with a centralized EIA test was performed here, rather than a longitudinal analysis of these data.

With the exception of the type of vaccine candidate, namely rgp160, with or without canarypox vector coding for the envelope protein (vCP125), no other factors related to VISP were found. These results reinforce previously published data, which did not reveal any relationship between VISP, age and gender [8,11]. Although it is not



significant, a trend was observed in favor of the combination of ALVAC-HIV vCP used as prime and rgp160 as boost vaccine, corresponding to the Thai RV144 regimen [4], rather than a combination of rgp160, followed by a gp120 peptide and occasionally vCP.

Among the 19 participants with VISP, tested with the Western blot assay, one had a probably positive result (gp160, p24 weak bands; first row of Table 1), four had an indeterminate result (gp160), and 13 had a negative result, as determined in accordance with the HAS recommendations [18]. In the case of probably positive or indeterminate result, the absence of a HIV risk factor and constancy or loss of bands in the Western blot assays, one year later as well as in the test results since the beginning of the vaccine trial, support the absence of any HIV infection. Only volunteers with highest ARCHITECT ratios were reactive to the gp160 band. The gp160 band in the New Lav blot 1 represents a multimer of the gp41 transmembrane, an antigen used in the ARCHITECT HIV-1 test to detect the anti gp41 antibodies [20]. This explains the association observed between the high ARCHITECT reactivity and positive gp160. Observed Western blot Gag reactivities must be considered as false positivity and unrelated to the EIA reactivity, as documented in previous studies [21,22]. This outcome explains the discrepancy between the antigens used in the vaccination, leading to anti-gp160 synthesis only, and the erratic anti-Gag reactivity.

In the participants producing a positive ARCHITECT test, the median ratio was 3.02 (IQR: 1.88-7.60 and extreme values: 1.02 and 14.04). In a study evaluating the performance of the ARCHITECT test in 10995 tested samples, the median ratio for chronically HIV-infected patients (n=3824) was 411.9 (IQR: 307.8-493.6), for false positive subjects (n=92) was 2.9 (IQR: 1.6-8.5), and the IQR interval for acute HIV-infection patient ratios was: 10.5-57.2 [23]. The ratios observed in subjects with long-term VISP are clearly low, when compared to the ratios of chronically HIV-infected patients [23-25], but are comparable with the false-positive samples. Some of these ratios overlap those corresponding to recent acute HIV infections (Table 1). As the ARCHITECT test cannot distinguish between VISP and acute HIV infections, an algorithm using more specific methods (EIA, Western blot, nucleic acid amplification testing) is thus necessary to distinguish VISP from an acute HIV infection status.

The sample size used in this study clearly restricts the conclusions that can be drawn. When analyzing the data, the various vaccine candidate doses and adjuvants, the number of doses and vaccine schedules were not taken into account, because of complex relationships between these variables. However, its findings provide valuable information, since very little long-term data has been published concerning the consequences of participation in HIV preventive vaccine trials. Moreover, long term persistence of humoral response observed in this study may lead to further characterize antibodies subclasses, neutralization properties, and specificity to explore possible cross reactivity as already described [26], which might also explain the persistence of the response for such a long period.

In conclusion, this is the first study to report on the use of ARCHITECT test ratios and the persistence of vaccine-induced seropositivity, more than 15 years following HIV envelope vaccine trials. Participants in HIV preventive vaccine trials inducing humoral immunity should be informed of the possibility of very long-term seropositivity persistence. Other technologies relevant to resource-limited settings should be evaluated, to differentiate between vaccine-induced seropositivity and a recent HIV infection. The development of new HIV vaccine candidates stimulating both cellular and humoral

immunity reinforces the need for specific diagnostic tests, in particular for participants exposed to a high risk of HIV infection.

Acknowledgments

Participating Clinical Departments: AP-HP Hôpital Cochin, CIC Vaccinologie Cochin-Pasteur, Paris (O. Launay, P. Duchet Niedziolka, L. Belarbi, B. Phung, H. Bodilis, P. Loulergue, W. Nouioua), AP-HP Hôpital Tenon, Paris (G. Pialoux, L. Slama, C. Fontaine, T. L'Yavanc, J. Chas, S. Le Nagat), AP-HP Hôpital Henri Mondor, Créteil (J-D Lelièvre, G. Melica), CHU Hôtel-Dieu, Nantes (B. Bonnet, P. Morineau Le Houssine, N. Feuillebois), Hôpital Sainte-Marguerite CISH, Marseille (I. Poizot-Martin, M-P. Drogoul-Vey, A. Menard, E. Peyrousse, N. Cloarec, O. Faucher), Hôpital Purpan, Toulouse (L. Cuzin, M. Chauveau)

Virology Laboratory: Hôpital Cochin, Paris (A. Krivine)

Coordinating investigator: Odile Launay, Hôpital Cochin, Paris

Co-coordinating investigators: Benjamin Silbermann, Hôpital Cochin, Paris and Jean-Daniel Lelièvre, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Scientific Committee: O. Launay, B. Silbermann, J-D Lelièvre, J-P Aboulker, C. Durier, C. Desaint, V. Meiffredy, S. Grabar, L. Slama, B. Bonnet, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, Lidove, J-P Viard, F. Linard, H. Bertone, V. Doré, B. Spire, A. Bouakane, A-L. Ross, A. Krivine, H. Fleury, E. Ziegler, H. Pollard

COHVAC VISP group: C. Desaint, C. Durier, A. Krivine, O. Launay, C. Moog, F. Simon, C. Rouzioux

Vaccine Research Institute (VRI): Y. Lévy, J-D. Lelièvre, A. Bouakane, V. Rieux

ANRS Social Sciences: V. Doré, A. Collin

Coordinating Trial Center: INSERM, SC10-US019, Villejuif (J-P. Aboulker, C. Desaint, C. Durier, Z. Sumer, C. Lascoux, B. Abdelkader)

Healthy volunteers for the generous gift of their time.

References

1. Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, Judson FN, Mayer KH, et al. (2005) Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis* 191: 654-665.
2. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, et al. (2008) Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet* 372: 1881-1893.
3. Gray GE, Allen M, Moodie Z, Churchyard G, Bekker LG, et al. (2011) Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. *Lancet Infect Dis* 11: 507-515.
4. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, et al. (2009) Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 361: 2209-2220.
5. Van Braeckel E, Koutsoukos M, Bourguignon P, Clement F, McNally L, et al. (2011) Vaccine-induced HIV seropositivity: a problem on the rise. *J Clin Virol* 50: 334-337.
6. Belshe RB, Clements ML, Keefer MC, Graham BS, Corey L, et al. (1994) Interpreting HIV serodiagnostic test results in the 1990s: social risks of HIV vaccine studies in uninfected volunteers. *NIAID AIDS Vaccine Clinical Trials Group. Ann Intern Med* 121: 584-589.
7. Ackers ML, Parekh B, Evans TG, Berman P, Phillips S, et al. (2003) Human immunodeficiency virus (HIV) seropositivity among uninfected HIV vaccine recipients. *J Infect Dis* 187: 879-886.
8. Cooper CJ, Metch B, Dragavon J, Coombs RW, Baden LR; NIAID HIV Vaccine Trials Network (HVTN) Vaccine-Induced Seropositivity (VISP) Task Force (2010) Vaccine-induced HIV seropositivity/reactivity in noninfected HIV vaccine recipients. *JAMA* 304: 275-283.
9. Fischer E, Rieux V, Guillet JG, Kazatchkine M (2005) The human immunodeficiency virus preventive vaccine research at the French National Agency for acquired immunodeficiency syndrome research. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 79-84.
10. Durier C, Launay O, Meiffredy V, Saïdi Y, Salmon D, et al. (2006) Clinical safety of HIV lipopeptides used as vaccines in healthy volunteers and HIV-infected adults. *AIDS* 20: 1039-1049.

11. Silbermann B, Tod M, Desaint C, Pialoux G, Petitprez K, et al. (2008) Short communication: Long-term persistence of vaccine-induced HIV seropositivity among healthy volunteers. *AIDS Res Hum Retroviruses* 24: 1445-1448.
12. Launay O, Durier C, Desaint C, Silbermann B, Lelièvre JD, et al. (2007) A prospective study for evaluating long-term safety of preventive HIV-1 vaccine candidates: The ANRS COHVAC Cohort. *AIDS Vaccine*, Seattle, WA.
13. Salmon D, Gahery H, Silbermann B, Jackson A, Mazarin V, et al. (2004) Safety and immunogenicity of HIV Lipopeptides associated or not to a live HIV recombinant canarypox (ALVAC-HIV, vCP1452) in non-HIV infected volunteers (ANRS-VAC 10). *AIDS Vaccine*, Lausanne, Switzerland.
14. Gahery H, Silbermann B, Figueiredo S, Surenaud M, Bouillette M, et al. (2004) Specific Immune Responses Induced in Humans by a new formulation of HIV Lipopeptide Vaccine that combined HIV-1 CD8+ T-cell epitopes with a tetanus toxoid CD4+ T-cell epitope (ANRS VAC-12). *AIDS Vaccine*, Lausanne, Switzerland.
15. Pialoux G, Hocini H, Pérusat S, Silberman B, Salmon-Ceron D, et al. (2008) Phase I study of a candidate vaccine based on recombinant HIV-1 gp160 (MN/LAI) administered by the mucosal route to HIV-seronegative volunteers: the ANRS VAC14 study. *Vaccine* 26: 2657-2666.
16. Launay O, Durier C, Desaint C, Silbermann B, Jackson A, et al. (2007) Cellular immune responses induced with dose-sparing intradermal administration of HIV vaccine to HIV-uninfected volunteers in the ANRS VAC16 trial. *PLoS One* 2: e725.
17. Salmon-Céron D, Durier C, Desaint C, Cuzin L, Surenaud M, et al. (2010) Immunogenicity and safety of an HIV-1 lipopeptide vaccine in healthy adults: a phase 2 placebo-controlled ANRS trial. *AIDS* 24: 2211-2223.
18. HAS (2008) Recommandations en santé publique, dépistage de l'infection par le VIH en France, modalités de réalisation des tests de dépistage. Saint-Denis la plaine: HAS service évaluation économique et santé publique.
19. Quirk EK, Mogg R, Brown DD, Lally MA, Mehrotra DV, et al. (2008) HIV seroconversion without infection after receipt of adenovirus-vectored HIV type 1 vaccine. *Clin Infect Dis* 47: 1593-1599.
20. Pinter A, Honnen WJ, Tilley SA, Bona C, Zaghouani H, et al. (1989) Oligomeric structure of gp41, the transmembrane protein of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 63: 2674-2679.
21. Sayre KR, Dodd RY, Tegtmeier G, Layug L, Alexander SS, et al. (1996) False-positive human immunodeficiency virus type 1 western blot tests in noninfected blood donors. *Transfusion* 36: 45-52.
22. Wesolowski LG, Delaney KP, Lampe MA, Nesheim SR (2011) False-positive human immunodeficiency virus enzyme immunoassay results in pregnant women. *PLoS One* 6: e16538.
23. Chavez P, Wesolowski L, Patel P, Delaney K, Owen SM (2011) Evaluation of the performance of the Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Assay. *J Clin Virol* 52 Suppl 1: S51-55.
24. Kim S, Lee JH, Choi JY, Kim JM, Kim HS (2010) False-positive rate of a "fourth-generation" HIV antigen/antibody combination assay in an area of low HIV prevalence. *Clin Vaccine Immunol* 17: 1642-1644.
25. Pandori MW, Hackett J Jr, Louie B, Vallari A, Dowling T, et al. (2009) Assessment of the ability of a fourth-generation immunoassay for human immunodeficiency virus (HIV) antibody and p24 antigen to detect both acute and recent HIV infections in a high-risk setting. *J Clin Microbiol* 47: 2639-2642.
26. Mascola JR, Haynes BF (2013) HIV-1 neutralizing antibodies: understanding nature's pathways. *Immunol Rev* 254: 225-244.

Citation: Desaint C, Durier C, Poda A, Krivine A, Simon F, et al. (2014) Long-Term Persistence of Vaccine-Induced HIV Seropositivity in Healthy Volunteers. *J AIDS Clin Res* 5: 275. doi:[10.4172/2155-6113.1000275](https://doi.org/10.4172/2155-6113.1000275)

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

- 300 Open Access Journals
- 25,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://www.omicsonline.org/submission>



Social and Behavioral Consequences of Participation in HIV Preventive Vaccine Trials in the ANRS COHVAC Cohort

Christine Durier, MSc,* Corinne Desaint, PhD,†‡ and Odile Launay, MD, PhD†‡§||

Abstract: From 1992 to 2007, the ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites) set up a network of healthy volunteers at low risk of HIV infection and participating in preventive HIV vaccine phase I and II trials. The objectives of the ANRS COHVAC volunteer cohort include the social consequences of trial participation and their sexual behavior over time. For 488 volunteers who received a vaccine candidate, 462 selection files were collected, and from 2008 to 2016, 355 volunteers participated in the prospective cohort, including self-administered and face-to-face questionnaires administered annually. The volunteer population is relatively old, with social characteristics and engagement in society rather high. Most volunteers and people around them well accepted the trials, and participation in vaccine trials was not followed by increased risk-taking regarding HIV infection years later.

Key Words: vaccine trial, social impact, HIV preventive vaccine, cohort

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;79:S37–S50)

CONTEXT

Since 1987, research on preventive HIV vaccines has evaluated a large number of vaccine candidates administered to many thousands of volunteers throughout the world in phase-I, phase-II, and phase-III clinical trials. However, the trials are of limited duration and are unable to evaluate the long-term safety of the vaccine candidates and the impact of participation in these trials. Only 2 studies in the United States in the 2000s,¹ and more recently in Africa,² looked at long-term tolerance to the vaccine candidates in the participants.

Given its experience since the 1990s, the research conducted by the ANRS in France may contribute to enriching the knowledge in this domain. Furthermore, the ANRS has developed a vaccine research strategy based on a specific network of volunteers, which is intended to develop HIV vaccines that are able to induce a cellular immune response. However, some vaccine candidates administered to volunteers

from the network of the ANRS were able to induce a sustained humoral immune response, detected by standard screening tests, called “vaccine-induced HIV seropositivity.”³ This seropositivity linked to the production of HIV antibodies may involve certain problems regarding the volunteer’s friends and family and his or her social life.⁴ Long-term tolerance to the vaccines, the effects of induced seropositivity and the psychological, social, and behavioral consequences of participation in these trials merit the study for the ANRS volunteers who received vaccine candidates from the early 1990s to the late 2000s.

The Creation of the COHVAC Postvaccine Trial Cohort

After a meta-analysis of the clinical tolerance of a class of vaccine candidates, HIV lipopeptides, which brought together the data from 10 trials conducted in France since 1996,⁵ the ANRS COHVAC cohort was created in 2008 (the study of a cohort of volunteers who participated in HIV preventive vaccine trials) with the main purpose of evaluating long-term tolerance. It provides access to the most exhaustive collection possible of adverse events that occurred in the long term among the volunteers who participated in vaccine trials of the ANRS. However, the objective is primarily descriptive because of the difficulty of relating adverse events to a vaccine candidate at a distance and conducting incidence comparisons with the general population.

One of the objectives of COHVAC is to evaluate the occurrence of long-term adverse social and behavioral events for the participants in the vaccine trials. This involves measuring whether or not the subjects, who were initially selected with a very low-risk profile for HIV infection, retained this profile, as well as collecting and measuring any negative experiences related with the trial which the participant had himself or in relation to his family members, colleagues, and friends.

Monitoring of the COHVAC cohort is annual and has a duration of 7 years. It also includes the collection of retrospective data from the inclusion of the volunteer in the vaccine trial and during the postvaccine trial period before monitoring in the cohort.

METHODOLOGY

Populations

Volunteer Network of the ANRS

To conduct the first vaccine trials, the ANRS set up a network of volunteers across all of France in 1992. The

From the *INSERM SC10-US19, Villejuif, France; †INSERM CIC 1417, Paris, France; ‡Assistance Publique Hopitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Cochin, CIC Cochin Pasteur, Paris, France; §F-CRIN, I-REIVAC, Paris, France; and ||Université Paris Descartes; Sorbonne Paris-Cité, Paris, France.

Presented in part at the 9th IAS Conference on HIV Science; July 23–26, 2017; Paris, France.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose. Correspondence to: Christine Durier, MSc, INSERM SC10-US19, 16 Avenue Paul-Vaillant Couturier, 94807 Villejuif, France (e-mail: christine.durier@inserm.fr).

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

J Acquir Immune Defic Syndr • Volume 79, Supplement 1, October 1, 2018

www.jaids.com | S37

volunteers became members of the “ANRS Volunteer Network” if they were between the ages of 21 and 54 years and had undergone a certain number of medical and psychological “selection” examinations that established whether the person was seronegative for HIV, was in good health, was motivated to participate in a trial that often requires 1 year of monitoring, and was at low risk of contamination by HIV. The selection was appreciated by a multidisciplinary committee (clinical practitioners and psychologists)⁶ (see also Linard and Giami in this Journal issue).

Vaccine Trials

After being included in the network, the ANRS asked the volunteers to take part in a preventive vaccine trial for no financial compensation apart from their travel expenses. The inclusion criteria were the same as the selection criteria, particularly seronegativity and low exposure to HIV, and were validated for a second time at each investigation center. From 1992 to 2009, 17 trials were conducted with different types of vaccine candidates [recombinant HIV envelope proteins (rgp160) from 1992 to 1993, ALVAC-HIV canarypox vectors (vCP) expressing HIV-1 Env, Gag, Pro, and Pol genes from 1994 to 2001, associated or not with HIV-1 lipopeptides representing CTL epitopes of Gag, Pol, and Nef from 1997 to 2007 and finally, DNA vaccine carrying the genes of an HIV-1 clade C virus expressing the gp120 envelope protein and a Gag-Pol-Nef polyprotein combined with NYVAC-C, recombinant virus expressing Env, Gag, Pol, and Nef genes of an HIV-1 clade C virus in 2008 and 2009] and various routes of administration at 2 investigation centers of the ANRS (Hôpital Cochin and Hôpital Tenon in Paris), as well as at 4 additional centers as of 2004, in the Paris region (Hôpital Henri Mondor in Créteil) and outside the Paris region (Hôtel Dieu in Nantes, Hôpital Purpan in Toulouse, and Hôpital Sainte-Marguerite in Marseilles). Once the trials were completed, the ANRS organized a posttrial follow-up for the primary purpose of monitoring the humoral vaccine response and for the secondary purpose of recording serious adverse events, but without a sufficiently precise framework for the data to be analyzed. In addition, in 2007, this follow-up did not concern all the trials, and especially not the most recent ones, because of the planned creation of the cohort.

Cohort of Volunteers Who Participated in HIV Preventive Vaccine Trials

Particularly, because of the absence of any record of data from the postvaccine trial follow-up of the ANRS, and to homogenize the evaluation of the long-term consequences of participation in vaccine trials, all the volunteers who received at least one dose of a vaccine candidate (excluding placebo) were asked to join the COHVAC cohort for a prospective annual follow-up over a period of 7 years and to collect their retrospective data since they began to take part in the vaccine trials. For volunteers who were deceased, could not be located, or who did not respond to invitation letters, data were collected without their consent from the files available at the investigation centers or databases of the trials by derogation of the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Volunteers were also given the option

to consent solely to the retrospective collection of their data without inclusion in the prospective follow-up to make the participation in the cohort as exhaustive as possible.

Social and Behavioral Questionnaires

The social and behavioral data of the participants in HIV preventive vaccine trials were analyzed using several questionnaires. Based on the file of each volunteer, a history of the selection data included a description of the sexuality of the volunteer, his motivation, and the selection committee's assessment before entry into the network. The volunteers were divided into 3 categories of approval: “without reservations,” “with reservations,” and excluded. Approval “with reservations” did not result in exclusion but was intended to draw attention to certain points for revision at the time of preinclusion in the trial. In particular, this reservation could concern the volunteer's behavior involving exposure to a sexually transmittable infection (epidemiological reservation), psychology, or biological tests.

On inclusion in the cohort, a face-to-face questionnaire was conducted to identify the risk factors for exposure to HIV as well as the psychological and social impact and the problems connected with donating blood and bone marrow. These data were collected beginning from the last visit made or until the date of the last contact for volunteers who were deceased, could not be reached, and did not respond or who agreed to the retrospective data collection only. A self-administered questionnaire was also offered to all the volunteers present in the inclusion in the prospective cohort regarding their emotional and social situation, their sexual behaviors, and the consequences of participating in a preventive HIV vaccine trial. By means of closed-ended questions, the participants were asked to specify the problems they had encountered without putting these into a hierarchical order or describing the particular details. A part of the self-administered questionnaire is based on a methodology used in the ANRS-VESPA investigation and measures risky sexual behavior regarding HIV exposure.⁷ The indicators evaluated are the frequencies of the subjects who had occasional partners or unprotected sex in the past 12 months outside of their stable partnership. This defines a risk of exposure to HIV through sexual practices, a definition that was chosen during the design of COHVAC. During the prospective follow-up, the face-to-face questionnaires and the self-administered questionnaires were conducted annually.

During the monitoring of the cohort, a self-administered “refusal” questionnaire concerning just the respondent's social and emotional situation and the consequences of previous participation was sent to the volunteers who had not responded or had refused to take part prospectively in the cohort.

Principles of Analysis

The analysis of the questionnaires was performed from inclusion to the end of monitoring in the cohort. The collection of historical data regarding selection involved all the volunteers who had participated in vaccine trials

(excluding placebo), whether or not they had been included prospectively, and whose selection files were available at the investigation center. The data concerning the self-administered “refusal” questionnaires, including the reason for nonparticipation in the prospective cohort, which was subsequently sent to volunteers could not be reached, did not respond who or who had consented to a retrospective collection of data only, were analyzed separately from the volunteers who had been included prospectively to highlight any differences. Data regarding sexual behavior were presented according to sex. The characteristics were compared as much as possible with reference data of the general population or the results of studies on sexuality.

In the tables presented here, the total numbers (N) for each item vary because of missing responses. The numbers of respondents (n) for the various responses to the items are presented as total numbers (N) to obtain a percentage per response. For certain items, the sum of the percentages is higher than 100 because multiple responses are possible. For the results of the assessment with reservations of the selection committee and for the study of the experience of problems connected with inclusion, univariate and multivariate logistic regressions were used to search for explanatory factors.

RESULTS

Inclusions in the Cohort

From 1992 to 2007, several thousand volunteers participated in the selection process in the “ANRS Volunteer Network” with a selection rate of 10%–15%. A total of 534 volunteers were then included in 1 of the 17 vaccine trials conducted under the aegis of the ANRS from 1992 to 2009, of whom 38 received a placebo in the ANRS VAC18 trial (Fig. 1). From December 2008 to January 2013, 488 (98%) of the 496 volunteers who received a vaccine candidate were included in the COHVAC cohort. One hundred thirty-three (27%) volunteers contributed to the retrospective follow-up only, of whom 5 died before the creation of the cohort (3 from cancer, 1 from amyotrophic lateral sclerosis, and 1 by drowning) and 355 volunteers (73%) also participated in the prospective follow-up beginning in year 0 (Y0). In 2016, in the absence of any safety signal since the start of inclusions in 2008, the monitoring in COHVAC was stopped prematurely and the last follow-up visit took place at the end of September 2016. The follow-up visits at 1, 2, 3, and 4 years were not affected by this termination; the follow-ups at 5, 6, and 7 years were not performed for this reason by 13%, 21%, and 26% of the volunteers, respectively.

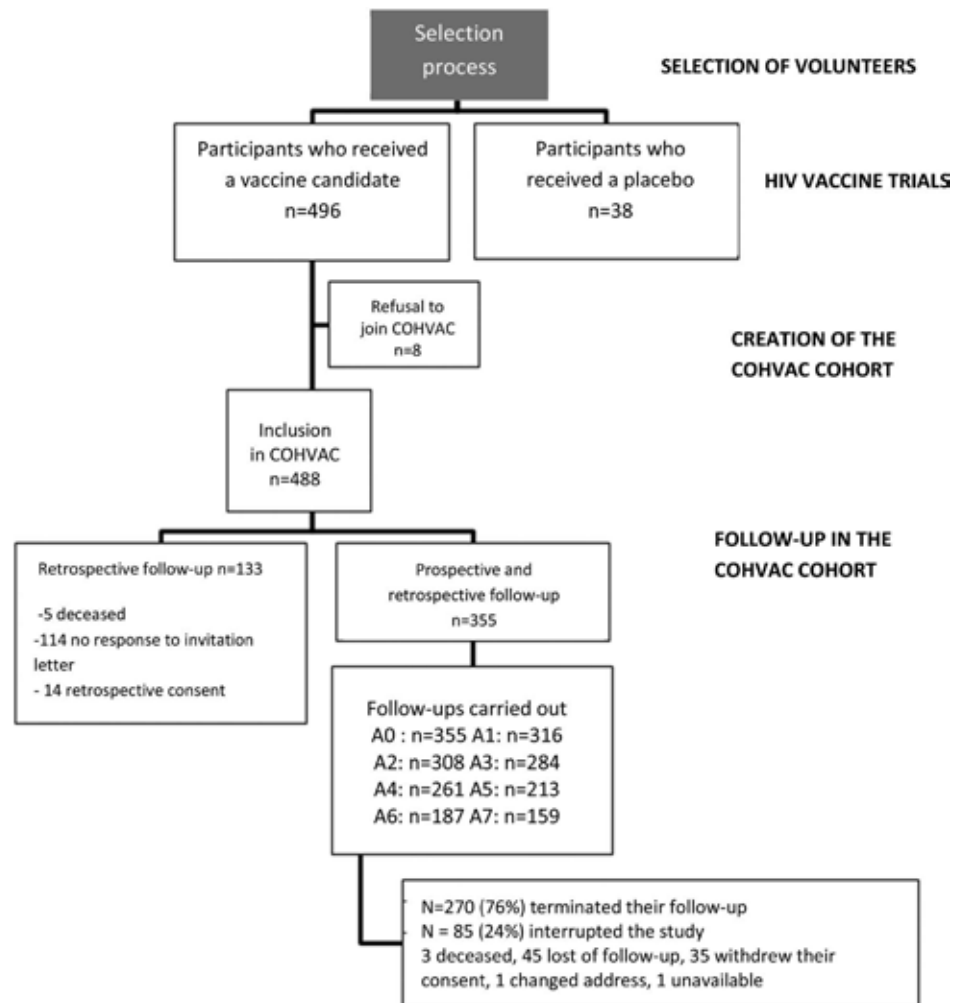


FIGURE 1. Flow diagram of the ANRS-COHVAC cohort. Eligible participants in COHVAC are volunteers who received at least one dose of a candidate vaccine, except for placebo (VAC18 trial). Y0–Y7, Years 0–7.

Data on Selection in the Network

Of the 488 inclusions in COHVAC, 462 questionnaires (95%) were completed (Table 1). Fifty-four percent of the selected volunteers are men and 46% are women. Their median age is 44 years (22–54 years old). The median period between selection and participation in the vaccine trial is 1 year but can be as much as 7 years, and for 25% of volunteers, this period was more than 2 years. At the time of their inclusion in the vaccine trial, the volunteers had a median age of 45 years, and 50% of them were between 39 and 50 years old.

About 80% of the selected volunteers were part of a couple. Those who said that they had at least one partner of the same sex (homo/bi) made up 15.8% of the men and 10.1% of the women selected, and the volunteers with multiple partners (at least 2 partners) in the past year made up 4% of the male and 1.6% of the female heterosexuals. Of homosexual men, 11% said that they had had at least 2 partners in the past year, whereas 50% of bisexual men said that they had had at least 2 partners (no distinction of sex). Fifty-four percent of the selected volunteers are blood donors; 17% are registered in bone marrow registries. The motivations are altruism in 85% of cases, a current proximity with a person living with HIV in 47% of cases, and “for the next generation” in 48% of cases. These reasons do not differ between men and women. The other motivations reported concern and interest in research or medicine ($n = 8$), aid to Africa ($n = 6$), a connection with the HIV/AIDS community ($n = 4$), and a desire to be of service ($n = 5$).

Overall, the agreement of the committee was obtained “without reservations” for 78% of the volunteers, “with reservations” for 15%, and was not obtained for 7% of the volunteers; 17% of the men and 12% of the women were selected “with reservations” (not significant). The reasons given for the 69 volunteers selected “with reservations” are mainly biological (39%) and epidemiological (27%) in nature.

In the group of men, a study of the predictive factors of agreement “with reservations” vs “without reservations” highlighted a certain number of factors that tend to be associated (younger age, number of partners in life, partners in the past 12 months, not living as a couple, and homo/bisexual vs heterosexual sex) in the univariate analyses. The sole fact of having at least 2 partners in the past 12 months is close to the significant threshold of 5% in the multivariate analysis (data not presented). Because of missing data, this analysis is based on 193 volunteers out of 251 (77%) completed questionnaires. In the group of women, none of the behavioral factors are associated with agreement “with reservations.”

Characteristics of the Participants Included in COHVAC

The inclusions of 355 volunteers in the prospective cohort occurred between December 2008 and July 2012. The median period between the start of the trial and inclusion in the cohort is 5.1 years (2.2–18.4 years). A self-administered questionnaire for inclusion in the prospective follow-up was

collected for 353 subjects, that is, 72% of the 488 volunteers who received a vaccine candidate during the trials (Table 2). These respondents are 52 years old on average (25–71 years old), 55% are men, 87% have a level of education higher than or equal to the Baccalaureate, 80% are in employment (of whom 93% are 24–54 years old and 69% are 55–64 years old), 72% live with a partner, 43% have children living in the household, 74% own their home, 76% are involved in an association, political party, or labor organization, 40% are registered blood donors and 18% as bone marrow donors, and 62% say that religion is not important at all in their lives. About half of the subjects say that they know personally one or more people living with HIV. This person is most frequently a friend. Of the 14 volunteers who refused to take part in the prospective follow-up and the 119 participants who gave no response regarding inclusion in the cohort, 8 and 10, respectively, refused to do the self-administered questionnaire. Of this limited sample, the characteristics of the volunteers who took part in the trials but not in the follow-up of the cohort are similar, except for a longer period since participation in the trial (Table 2).

Psychological and Social Impact Connected With Participation in a Trial

The experience of the participants and the social consequences are collected by means of a self-administered questionnaire, and a face-to-face questionnaire conducted at the time of inclusion in the cohort and annually for a period of up to 24 years after the start of the trial (Table 3).

Although they were encouraged to do so once they were selected, 99% of the respondents to the self-administered questionnaire talked about their participation in the trial at the time of inclusion to at least one person, their spouse (94%), their family (95%), friends (94%), and colleagues (81%), with no change in these percentages over the course of the years. Twenty-six percent of the participants encountered problems from their spouse (6%), at work (7%), or from family members (11%) at least once during the follow-up. Fifteen volunteers (4%) reported problems from banks or insurance companies, of whom 9 are participants in the first trials inducing HIV seropositivity. In the face-to-face questionnaire, 75 volunteers (21%) reported a problem connected with the donation of blood and 18 volunteers (5%) reported a problem connected with the donation of bone marrow. When these 2 problems are excluded, the same small percentage of volunteers (19%–26%) who express at least one problem with people in their lives or society was recorded in the self-administered questionnaire and the face-to-face questionnaire. Four volunteers reported other problems related to medical practitioners (with the treating or occupational health doctor in cases of pregnancy or surgery).

Approximately 82% of the volunteers believed that the trial was a “little constraining” or “not constraining at all” at every visit in the self-administered questionnaire. However, 18% believed that participation was “very constraining” or “constraining” at least once. The free responses explaining these problems were about the travel required to attend the follow-up visits (distance and frequency during the trial) and

TABLE 1. Data on the Selection of Volunteers Who Participated in a Vaccine Trial

		Men			Women		
		N	n	% Median (min–max)	N	n	% Median (min–max)
Total		462	251	54.3	462	211	45.7
Age at time of selection, years			236	41.0 (22.7–54.4)		205	45.5 (22.5–55.0)
Sexually active	Yes	246	238	96.8	209	207	99.0
	Never		6	2.4		1	0.5
	NR		2	0.8		1	0.5
Sexually active and	Heterosexual	240	202	84.2	207	186	90.0
	Homosexual		28	11.7		13	6.3
	Bisexual		10	4.2		8	3.9
No. of partners in whole life		199		7 (1–100)	178		5 (0–100)
	NR		39	16.4		29	14.0
No. of partners in past 12 months							
Total population	0	239	21	8.8	207	44	21.3
	1		188	78.7		145	70.1
	2		10	4.2		5	2.4
	≥2		6	2.5		1	0.5
	NR		14	5.9		12	5.8
Sexually active and heterosexual	0	200	16	8.0	186	38	20.4
	1		165	82.5		134	72.0
	2		6	3.0		2	1.1
	≥2		2	1.0		1	0.5
	NR		11	5.5		11	5.1
Sexually active and homosexual	0	28	0	0.0	13	4	30.8
	1		21	75.0		6	46.2
	2		0	0.0		2	15.4
	≥2		3	10.7		0	0.0
	NR		3	10.7		1	7.7
Sexually active and bisexual	0	10	3	30.0	8	2	25.0
	1		2	20.0		5	62.5
	2		4	40.0		1	12.5
	≥2		1	10.0		0	0.0
	NR		0	0.0		0	0.0
In a relationship at time of selection	Yes	241	196	81.3	207	158	76.3
	No		45	18.7		49	23.7
If yes, duration of relationship	Years	195	179	14 (0.25–37)	157	139	18 (0.2–36)
	NR		11	5.6		5	3.2
Previous use of condoms	Yes	239	166	69.5	207	122	58.9
	No		41	17.2		40	19.3
	NR		32	13.4		45	21.7
If yes, currently used	Yes	170	34	20.0	127	17	13.4
	No		116	68.2		103	81.1
	NR		20	11.8		7	5.5
Blood donor	Yes	248	136	54.8	209	112	53.6
	No		84	33.9		74	35.4
	NR		28	11.3		23	11.0
Registered in the bone marrow donor registry	Yes	248	35	14.1	209	42	20.10
	No		167	67.3		131	62.68
	NR		46	18.6		36	17.22
Main reason for participating in the trial							
Relationship at the time of selection with a person infected with HIV		245	120	49.0	205	91	44.4
If yes, what kind of relationship	Friend and family member	128	88	68.8	103	72	69.9
	Professional life		40	31.3		31	30.1

(continued on next page)

TABLE 2. Sociodemographic Characteristics of Volunteers at Inclusion in the Cohort

	Prospective Follow-up in COHVAC*			No Response or Refusal of Prospective Follow-up†			General Population‡
	N	n	%	N	n	%	%
Sex	355			18			
Female		162	46		7	39	
Male		193	54		11	61	
Age at time of inclusion (years), median (min–max)	355	52	25–71	18	54	30–75	
Period since the start of vaccine trial, median (min–max)	355	5.1	2.2–18.4	18	12.1	4.3–22.7	
Level of education higher or equal to Baccalaureate	353	307	87	18	18	100	70
Employed	352	283	80	18	14	78	
25–54 years	211	197	93	10	9	90	81
55–64 years	125	86	69	6	4	67	39
65+ years	16	0	0	2	1	50	
In a couple	353	253	72	18	13	72	71
Child/children living in household	353	152	43	18	9	50	53
Owner of own home	353	260	74	18	13	72	58
Activities in an association, party, and labor organization	353	270	76	18	14	78	
Cultural association		122	35		4	22	8
Humanitarian or social association		121	34		4	22	8
Political or labor movement		65	18		4	22	1 (political); and 7 (labor)
Anti-HIV association		37	10		0	0	
Other		76	22		5	28	
Blood donor (registered in file)	353	140	40	18	7	39	4 donors/year, 52 said that they had previously donated
Bone marrow donor (registered in file)	353	63	18	18	3	17	0.5
Religion not important at all	343	214	62	17	11	65	63
Knows one or more people who is seropositive or has AIDS (yes or may be)	345	168	49	18	8	44	
A parent		29	8		0	0	
A friend		95	28		3	17	
A work colleague		20	6		1	6	
A sexual partner or former partner		4	1		0	0	
Someone you have heard of but do not know personally		16	5		1	6	
Other		28	8		3	17	

Two volunteers (male) included without questionnaire Y0.

*Participants who responded to self-administered questionnaire Y0.

†Participants who responded to self-administered “refusal” questionnaire.

‡General population.

Higher education: population between ages of 25 and 64 years who say that they have a high school diploma.

Employment: employment rate by age in 2009 (Insee, Tableaux de l’Economie Française—Edition 2011 <http://www.insee.fr/fr/ffc/tef/tef2011/T11F046/T11F046.pdf>).

In a couple: proportion of people in a couple between ages of 25 and 64 years in 2006 (Insee, recensements de la population de 2006 http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1281#sommaire).

Children: families by number of children in 2007 (Insee, recensements de la population 2007 exploitations complémentaires <http://www.insee.fr/fr/ffc/tef/tef2011/T11F033/T11F033.pdf>).

Housing: households owning their home in 2007 (Insee, Tableaux de l’Economie Française—Edition 2010 <http://www.insee.fr/fr/ffc/tef/tef2010/T10F072/T10F072.pdf>).

Associations: membership of an association requiring minimum age of 18 years (Enquête sur la vie associative en France en 2010, ministère chargés des affaires sociales et de la santé, DREES, BVA http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/ES459B.pdf).

Blood donors: blood donors by year and people who said that they had donated blood at some point in their lives (Enquete CREDOC “Conditions de vie et aspiration des Français” 2007 <http://www.credoc.fr/pdf/Rapp/R247.pdf>).

Bone marrow donors: calculated percent based on the number of donors registered in 2010, 187,519,000 (Agence de la Biomédecine, Synthèse de l’activité du registre France Greffe de moelle en 2012 http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/synthese_rfgm_2012.pdf) and of the French population between the ages of 20 and 59 years, 34,063,900 (Insee Bilan démographique 2010 <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1332/ip1332.pdf>).

Religion: because statistics on religious affiliation are highly regulated in France, the reference data come from a survey conducted by WIN/Gallup International in 2012 <http://www.wingia.com/web/files/news/14/file/14.pdf> (in France, out of approximately 1000 people: religious person 37%, not a religious person 34%, a convinced atheist 29%, and do not know/no response 1%) cited in Le Monde in 2015 (http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2015/05/07/une-grande-majorite-de-francais-ne-se-reclament-d-aucune-religion_4629612_4355770.html).

N, total number; n, number of responses; %, 100 · (n/N).

TABLE 1. (Continued) Data on the Selection of Volunteers Who Participated in a Vaccine Trial

	Men			Women			
	N	n	% (min-max)	N	n	% (min-max)	
Altruism	241	200	83.0	205	179	87.3	
For the next generation	240	103	42.9	205	110	53.7	
Other		14			9		
Motivation not specified		NR			3		
Approval of the selection committee	Without reservation	248	188	75.8	209	169	80.9
			43	17.3		26	12.4
			17	6.9		14	6.7
If reservation, specify	Epidemiological	43	12	27.9	26	6	23.1
	Psychological		3	7.0		1	3.8
	Biological		15	34.9		11	42.3
	Other		10	23.3		5	19.2
	Epidemiological and biological		1	2.3			
	Psychological and biological					1	3.8
	Epidemiological and other		1	2.3		1	3.8
		NR			1	3.8	

*"With reservation": to attract attention, to be revised at time of preinclusion in the trial.
NR, nonresponse; 26 files not available; %, 100 • (n/N).

the required availability, but rarely did they mention painful examinations. In the study of the factors associated with an experience of constraints at inclusion, and by grouping the volunteers according to 3 levels of constraints (a little constraining to very constraining), this is significantly related to recent participation in trials, a high level of education, living as a couple, and having a job (data not presented).

Only 21 volunteers (6%) regretted participating in a trial because of their induced seropositivity and blood donation concerns (n = 5) or subjectively associated health problems (n = 4), lack of information after the trial (n = 1), an interruption in one of the trials (n = 1) or concerns about the people in their lives (n = 1), a fear of difficulty obtaining a loan (n = 1), "I would not do it again" (n = 1), a previous episode of depression (n = 1), and problems with the hospital (n = 1). Overall, concerns of people in their lives were reported at least once by 77% of the participants from family (60%), spouse (43%), friends (44%), and work colleagues (24%). On a positive note, support or admiration from people in their lives was experienced by 86% of the volunteers from friends (77%), spouse (70%), family (72%), and at work (53%). Finally, 20 volunteers (6%) only believed at least once that the experience was not positive. For volunteers who refused the prospective follow-up and those who did not respond regarding inclusion but responded to the self-administered "refusal" questionnaire, the psychological and social impact is comparable with that of the volunteers in follow-up, apart from constraints (very constraining or constraining) expressed by 5/17 volunteers (29%) compared with 9% of volunteers who responded at the start of their follow-up in the prospective cohort. The most frequently mentioned reasons for nonparticipation in the prospective cohort were the required availability, travel, and nonreceipt of the invitation letter. However, some volunteers expressed a desire to be tested nevertheless for seropositivity.

Sexual Behavior and Risk-Taking Regarding HIV

During the different follow-ups (Table 4), the percentage of respondents who reported one (or more) occasional partner(s) during the past 12 months changed from 15% to 8% among men and from 4.3% to 1.6% among women. Of these, 33%–70% of men and 33%–100% of women always used a condom with their occasional partners. Of the 192 male and 162 female respondents, the cumulative number of volunteers who had had at least one occasional partner was 48 men (25%) and 17 women (11%). As such, the same volunteers were not concerned every year. In addition, 36 men (19%) and 11 women (7%) reported unprotected sex. For 20 men (10%) and 2 women (1%), this was with occasional partners of unknown serological status, and for 2 of these men, with partners seropositive for HIV at the time of inclusion in the cohort. In the face-to-face questionnaire, the percentages of volunteers who said that they had new partners (since the last visit) were stable at around 10% of men and 2%–4% of women, with systematic use of a condom by about half of the volunteers concerned. It should be noted that one participant was infected with HIV by homosexual transmission after his third follow-up visit in the cohort. At the time of his selection, he had been classified as "with epidemiological reservation" and during the follow-up in the cohort, he reported protected relations with occasional partners. Finally, a small and stable percentage of volunteers indicated risky sexual practices several years after their selection with a low exposure to HIV.

DISCUSSION AND CONCLUSION

The French cohort of ANRS volunteers provides original data regarding the characteristics of the volunteers

TABLE 3. Psychological and Social Impact of Trial Participation

	Y0			Y1			Y2			Y3			Y4		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Self-administered questionnaire															
N total	355	353	99.4	316	313	99.1	308	304	98.7	284	282	99.3	261	261	100
Median trial period (min–max)	5.1 (2.2–18.4)			6.2 (3.3–19.3)			6.9 (4.4–20.4)			7.9 (5.3–21.3)			9.1 (6.4–22.3)		
Women		162	45.9		143	45.7		137	45.1		129	45.7		112	42.9
Men		191	54.1		170	54.3		167	54.9		153	54.3		149	57.1
Since participating in the vaccine protocol, have you talked about it to															
Spouse or partner	318	296	93.1	283	263	92.9	259	248	95.8	249	235	94.4	219	207	94.5
Other relative	324	294	90.7	286	260	90.9	271	249	91.9	256	234	91.4	234	217	92.7
Colleagues	292	217	74.3	262	198	75.6	241	180	74.7	217	156	71.9	205	155	75.6
Friends	323	285	88.2	291	261	89.7	273	245	89.7	258	232	89.9	239	209	87.4
At least one category	346	342	98.8	310	304	98.1	291	284	97.6	275	268	97.5	253	248	98.0
Have you encountered problems because of your engagement in this vaccine protocol from a															
Spouse or partner	322	11	3.4	288	6	2.1	271	6	2.2	260	6	2.3	240	4	1.7
Family	330	11	3.3	297	8	2.7	278	7	2.5	267	13	4.9	247	11	4.5
Close friends	335	9	2.7	298	5	1.7	280	6	2.1	266	5	1.9	247	3	1.2
Colleagues	317	11	3.5	279	5	1.8	257	3	1.2	244	6	2.5	226	7	3.1
Bank or insurance company	318	5	1.6	279	5	1.8	256	7	2.7	249	5	2	225	6	2.7
Other people	321	5	1.6	270	1	0.4	258	5	1.9	246	8	3.3	222	2	0.9
At least one category	343	38	11.1	308	28	9.1	289	27	9.3	274	37	13.5	253	28	11.1
Did you find this trial															
Very constraining	346	4	1.2	310	2	0.7	292	4	1.4	275	4	1.5	253	2	0.8
Constraining		29	8.4		28	9.0		23	7.9		20	7.3		9	3.4
A little constraining		155	44.8		149	48.1		145	49.7		125	45.4		142	56.1
Not constraining at all		158	45.7		131	42.3		120	41.1		126	45.8		100	39.5
Have you ever regretted taking part in this vaccine trial?															
Yes, often				310	1	0.3							255	1	0.4
Rarely	346	6	1.7	310	8	2.6	291	4	1.4	275	4	1.5	255	6	2.4
Never	346	340	98.3	310	301	97.1	291	287	98.6	275	271	98.5	255	248	97.3
Have you ever experienced support or admiration connected with your engagement in this vaccine protocol?															
Spouse or partner	307	156	50.8	281	144	51.2	256	127	49.6	252	142	56.3	226	116	51.3
Family	318	165	51.9	284	148	52.1	266	146	54.9	255	134	52.5	236	130	55.1
Close friends	317	166	52.4	286	167	58.4	262	153	58.4	254	151	59.4	233	132	56.7
Colleagues	290	106	36.6	250	93	37.2	236	89	37.7	218	83	38.1	201	77	38.3
Other people	262	64	24.4	226	67	29.6	209	49	23.4	199	50	25.1	185	44	23.8
At least one category	344	246	71.5	306	229	74.8	287	211	73.5	274	199	72.6	248	174	70.2

TABLE 3. (Continued) Psychological and Social Impact of Trial Participation

	Y0			Y1			Y2			Y3			Y4		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Has anyone you know been worried about you because of your engagement in this vaccine protocol?															
Spouse or partner	310	91	29.4	272	71	26.1	267	77	28.8	248	69	27.8	222	50	22.5
Member of your family	325	146	44.9	286	125	43.7	277	123	44.4	261	114	43.7	241	102	42.3
Close friends	314	79	25.2	281	68	24.2	261	69	26.4	252	55	21.8	229	52	22.7
Work colleagues	284	33	11.6	258	33	12.8	234	29	12.4	228	26	11.4	203	21	10.3
Other people	268	19	7.1	234	23	9.8	213	11	5.2	221	23	10.4	197	14	7.1
At least one category	343	216	63.0	308	183	59.4	292	173	59.2	273	154	56.4	252	131	52.0
Face-to-face questionnaire															
Problems connected with participating in a vaccine trial*															
Spouse	354	15	4.2	316	5	1.6	307	4	1.3	284	1	0.4	261	1	0.4
Family		26	7.3		7	2.2		5	1.6		3	1.1		3	1.1
Close friends		14	4.0		2	0.6		4	1.3		2	0.7		2	0.8
Colleagues		13	3.7		2	0.6		3	1.0		1	0.4		.	.
Banks		6	1.7		1	0.3		3	1.0		0	0		1	0.4
Insurance companies		6	1.7		1	0.3		4	1.3		1	0.4		1	0.4
Blood donation		36	10.2		23	7.3		14	4.6		13	4.6		10	3.8
Bone marrow donation		9	2.5		4	1.3		2	0.7		0	0		1	0.4
Other		3	0.8		1	0.3		1	0.3		1	0.4		0	0
At least one type of problem		81	22.9		35	11.1		21	6.8		20	7.0		17	6.5
Except blood/bone marrow donation		53	15.0		14	4.4		9	2.9		8	2.8		7	2.7
Did the volunteer find that participating in the trial was constraining?															
Yes	354	52	14.7												
No		302	85.3												
Does the volunteer think that it was a positive experience?															
Yes	354	343	96.9	316	311	98.4	305	298	97.7	281	271	96.4	260	249	95.8
No		2	0.6		3	0.9		5	1.6		5	1.8		3	1.2
Do not know		9	2.5		2	0.6		2	0.7		5	1.8		8	3.1
Self-administered questionnaire															
N total	213	210	98.6	187	184	98.4	159	154	96.7				355	355	100
Median trial period (min-max)		10.5 (7.3-23.3)				11.4 (8.3-24.3)				12.3 (9.3-24.0)					

TABLE 3. (Continued) Psychological and Social Impact of Trial Participation

	Y5			Y6			Y7			At Least Once From Y0 to Y7			
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Women		90	42.9		83	45.1		77	50.0		162	45.6	
Men		120	57.1		101	54.9		77	50.0		193	54.4	
Since participating in the vaccine protocol, have you talked about it to													
Spouse or partner	192	172	89.6	152	142	93.4	132	118	89.4	342	322	94.1	
Other relative	195	179	91.8	162	151	93.2	144	132	91.7	351	334	95.2	
Colleagues	164	120	73.2	143	117	81.8	128	98	76.6	344	280	81.4	
Friends	193	169	87.6	165	147	89.1	142	122	85.9	352	332	94.3	
At least one category	205	195	95.1	172	168	97.7	147	141	95.9	354	351	99.2	
Have you encountered problems because of your engagement in this vaccine protocol from a													
Spouse or partner	195	6	3.1	164	8	4.9	143	6	4.2	350	22	6.3	
Family	199	9	4.5	167	11	6.6	145	13	9	352	37	10.5	
Close friends	195	7	3.6	171	9	5.3	142	3	2.1	352	30	8.5	
Colleagues	182	5	2.7	163	5	3.1	133	3	2.3	348	23	6.6	
Bank or insurance company	183	3	1.6	158	3	1.9	137	4	2.9	351	15	4.3	
Other people	180	4	2.2	157	4	2.5	135	4	3	350	23	6.6	
At least one category	205	23	11.2	173	29	16.8	149	23	15.4	354	92	26.0	
Did you find this trial													
Very constraining	206	4	1.9	174	1	0.6	149	0	0	At least once very problematic or problematic	354	63	17.8
Constraining		12	5.8		14	8.1		9	6.0	Always a little problematic or not problematic at all	354	291	82.2
A little constraining		99	48.1		78	44.8		70	47.0				
Not constraining at all		91	44.2		81	46.7		70	47.0				
Have you ever regretted taking part in this vaccine trial?													
Yes, often										Often or rarely			
Rarely	206	6	2.9	175	7	4.0	149	3	2.0	354	21	5.9	
Never	206	200	97.1	175	168	96.0	149	146	98.0				
Have you ever experienced support or admiration connected with your engagement in this vaccine protocol?													
Spouse or partner	191	100	52.4	155	87	56.1	135	70	51.9	345	240	69.6	
Family	187	100	53.5	160	92	57.5	139	74	53.2	351	252	71.8	
Close friends	185	107	57.8	162	104	64.2	135	90	66.7	351	270	76.9	
Colleagues	165	67	40.6	146	65	44.5	123	58	47.2	342	180	52.6	
Other people	146	34	23.3	129	34	26.4	106	31	29.2	338	139	41.1	
At least one category	202	142	70.3	170	126	74.1	147	108	73.5	354	303	85.6	

TABLE 3. (Continued) Psychological and Social Impact of Trial Participation

	Y5			Y6			Y7			At Least Once From Y0 to Y7			
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	
Has anyone you know been worried about you because of your engagement in this vaccine protocol?													
Spouse or partner	188	42	22.3	151	36	23.8	136	45	33.1	345	148	42.9	
Member of your family	191	85	44.5	163	77	47.2	139	67	48.2	351	211	60.1	
Close friends	183	43	23.5	162	37	22.8	132	35	26.5	349	152	43.6	
Work colleagues	162	24	14.8	146	19	13	122	17	13.9	342	82	24.0	
Other people	157	14	8.9	137	11	8	118	12	10.2	340	62	18.2	
At least one category	205	121	59.0	172	97	56.4	147	91	61.9	354	272	76.8	
Face-to-face questionnaire													
Problems connected with participating in a vaccine trial*													
Spouse	212	1	0.5	185	2	1.1	158	2	1.3	355	26	7.3	
Family		2	0.9		4	2.2		3	1.9		39	11.0	
Close friends		1	0.5		4	2.2		3	1.9		25	7.0	
Colleagues		1	0.5		0	0		2	1.3		20	5.6	
Banks		1	0.5		1	0.5		0	0		11	3.1	
Insurance companies		1	0.5		0	0		0	0		11	3.1	
Blood donation		9	4.2		10	5.4		9	5.7		75	21.1	
Bone marrow donation		2	0.9		2	1.1		1	0.6		18	5.1	
Other		0	0		0	0		0	0		6	1.7	
At least one type of problem		9	4.3		17	9.2		16	10.1		125	35.2	
Except blood/bone marrow donation		2	0.9		8	4.3		7	4.4		69	19.4	
Did the volunteer find that participating in the trial was constraining?													
Yes													
No													
Does the volunteer think that it was a positive experience?													
Yes	211	208	98.6	185	181	97.8	158	156	98.7				
No		1	0.5		1	0.5		2	1.3	No	355	20	5.6
Do not know		2	0.9		3	1.6		0	0				

*Since his or her participation in a vaccine trial (Y0) or since last visit. N, total number; n, number of responses (yes); %, 100 · (n/N).

and the social and behavioral consequences of their participation in preventive HIV vaccine trials. The data collection began before entry into the trial and ended several years or even 2 decades afterward for a population of close to 3/4 of the trial participants.

Volunteers were first recruited for inclusion in the “Volunteer network of the ANRS” before the start of a trial, and the process selected volunteers whose age at the start of the trial was relatively advanced (median age of 45 years, with 50% of volunteers between the ages of 39 and 50 years),

TABLE 4. Sexual Behavior and Risk-Taking Regarding HIV

	Men								At Least Once Between Y0 and Y7	Women								At Least Once Between Y0 and Y7
	Y0	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7		Y0	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	
Self-administered questionnaire																		
Do you have a partner whom you consider your main partner?																		
N	190	164	166	152	149	119	100	77	192	162	143	133	124	109	87	83	76	162
Yes, n	163	139	139	123	126	99	79	62	177	123	109	97	86	73	58	52	53	130
Yes, %	85.8	84.8	83.7	80.9	84.6	83.2	79.0	80.5	92.2	75.9	76.2	72.9	69.4	67.0	66.7	62.7	69.7	80.2
No, n	24	24	27	29	21	18	20	15	39	33	34	37	35	28	31	23		
NR, n	3	1	0	0	2	2	1	0	0	1	2	1	1	1	0	0		
Have you have had one or more occasional partners in the past 12 months?																		
Yes, n	29	21	20	20	16	9	12	6	48	7	3	4	2	3	3	2	2	17
Yes, %	15.3	12.8	12.0	13.2	10.7	7.6	12.0	7.8	25.0	4.3	2.1	3.0	1.6	2.8	3.4	2.4	2.6	10.5
No, n	157	131	136	124	126	99	77	63	151	125	122	113	100	75	76	69		
NR, n	4	12	10	8	7	11	11	8	4	15	7	9	6	9	5	5		
In the past 12 months with your occasional partners, did you use a condom (penetration)?																		
N	29	21	20	21	16	10	12	6		7	3	4	2	3	3	2	2	
Always, n	17	14	14	9	9	5	5	2		4	2	2	2	1	1	1	.	
Always, %	58.6	66.7	70.0	42.9	56.3	50.0	41.7	33.3		57.1	66.7	50.0	100	33.3	33.3	50.0	.	
Almost always, n	1	2	—	—	1	3	2	1		—	—	1	—	—	—	—	—	
Sometimes, n	2	—	2	3	—	1	—	—		2	—	—	—	—	1	—	—	
Almost never, n	3	—	—	—	1	—	2	—		—	—	—	—	—	—	—	—	
Never, n	1	2	3	7	4	1	3	3		1	1	1	—	1	—	1	1	
Penetration not practiced, n	3	2	1	1	1	—	—	—		—	—	—	—	1	—	—	—	
NR, n	2	1	—	1	—	—	—	—		—	—	—	—	—	1	—	1	
The people with whom you had unprotected penetration were																		
n	13	6	9	14	11	4	9	5	36	4	2	2	0	1	2	1	2	11
Seropositive, n	2	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	
Of unknown status, n	5	3	4	4	4	2	6	2		1	1	0	0	0	0	0	0	
Seronegative, n	11	3	5	10	8	2	5	4		3	1	2	0	1	2	1	2	
Seropositive or unknown status, n	5	3	4	4	4	2	6	2	20	1	1	0	0	0	0	0	0	2
Face-to-face questionnaire																		
Did the volunteer have new partners*																		
N	191	171	167	153	148	122	101	80	193	161	145	140	130	112	90	84	78	161
Yes, n	40	16	17	10	14	9	8	3	57	25	4	6	3	2	3	3	3	38
Yes, %	20.9	9.3	10.2	6.5	9.5	7.4	7.9	3.8	29.5	15.5	2.5	4.3	2.3	1.8	3.3	3.6	3.8	23.6
No, n	146	154	148	142	131	112	93	75	131	141	134	127	110	85	81	75		
NR, n	5	1	2	1	3	1	0	2	5	0	0	0	0	0	2	0	0	

TABLE 4. (Continued) Sexual Behavior and Risk-Taking Regarding HIV

	Men								At Least Once Between Y0 and Y7	Women								At Least Once Between Y0 and Y7
	Y0	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7		Y0	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	
If yes, did the volunteer use condoms																		
Always, n	18	9	11	5	8	4	6	1		11	1	2	0	0	1	1	0	
Always, %	45	56	65	50	57	44	75	33		44	25	33	0	0	33	33	0	
Sometimes, n	10	3	1	2	2	4	0	2		7	1	3	1	0	1	0	0	
Never, n	7	3	4	2	3	1	2	0		6	2	0	2	1	1	1	3	
NR, n	5	1	1	1	1	0	0	0		1	0	1	0	0	0	1	0	
Other risks taken regarding HIV exposure																		
Yes, n	4	1	0	3	4	1	2	1	12	2	2	4	0	0	0	2	0	10

*Since his or her participation in a vaccine trial (Y0) or since last visit. NR, nonresponse.

more advanced than that of volunteers recruited in other countries.^{1,2,8} The selection period lasted for about 15 years between 1992 and 2007, and we compare the data with the results of 2 studies performed among the general population: the ANRS-KABP study (knowledge, attitude, beliefs, and practice) on the AIDS virus, which was conducted from 1992 to 2004,⁹ and the CSF study (Context of Sexuality in France)¹⁰ in 2006. Similar percentages of the volunteers selected were in a couple.⁸ The percentages of people who reported at least one partner of the same sex were 16% of men and 10% of women, that is, higher than the survey figures (4% of men and 2% of women in 1992 and 4% of men or women in 2006¹⁰). The percentages of heterosexual volunteers with multiple partners in the previous year (7% of men and 3% of women) were lower in the survey results, where these percentages varied between 21.9% and 14.0% in men and between 9.2% and 8.5% in women from 1992 to 2004.⁸ Regarding homosexual men, during selection, 11% said that they had had more than one partner in the past 12 months, which is significantly lower than the figure of 63% from the study in 2006¹⁰ (these comparisons are all statistically significant). The process of the ANRS thus selected volunteers who were mostly in a couple, with a higher proportion of homosexuals than in the people surveyed during similar periods, but the latter reported a lower number of sexual partners and so are probably less exposed to the risk of infection by HIV. In addition, the motivations of the volunteers recorded at the time of selection were mainly altruistic, with a concern for future generations or a relationship with people living with HIV, which is supported by the results of a systematic review of volunteers' motivations to take part in vaccine trials.¹¹ Protection from HIV, which was mentioned *inter alia* in the early-phase trials,¹¹ was not an acceptable motivation at the time of entry into this network. Financial motivations are obviously absent from our study.

The sociodemographic characteristics of the volunteers at the time of inclusion in the cohort (level of education,

employment status, home ownership, involvement in associations, and blood or bone marrow donation) indicate that social status and engagement in society are higher than in the French population (reference data in general population can be found in the legend of Table 2).

After describing the behaviors and motivations of volunteers at the time of selection and their sociodemographic characteristics several years after the trials, we then showed that for the large majority of the volunteers this participation was seen as a positive experience and negative consequences were reported by a minority of participants at the same level as among the volunteers of one of the first efficacy trials in the United States¹² and phase I–II trials in Africa² and Thailand.¹³ Even if only experienced by a minority, negative consequences have prompted sponsors of vaccine trials to define a prevention, evaluation, and intervention model to take these into account.^{14,15} Problems with banks or insurance companies due to vaccine-induced seropositivity were reported by 4% of the volunteers in the cohort. Regrets are very rarely mentioned and are mainly connected with health problems, induced seropositivity or the impossibility of donating blood during the trial, which is the first problem mentioned in the face-to-face questionnaire. This is consistent with the predominantly altruistic profile observed in the network's volunteers. In terms of their personal experience, the participants who were the least available because of their work or partner and who had taken part more recently logically expressed more problems related to their participation. Some volunteers who did not take part in long-term follow-up in the cohort reported the same problems in the self-administered "refusal" questionnaire. It should be noted that because the recruitment campaigns were national, the participants come from all over France and spent hours traveling long distances to take part in the trials and the cohort.

Regarding sexual behavior and risk-taking in relation to HIV, the data from the selection process and the self-

administered questionnaire in the cohort were not directly comparable because of the differences between the questionnaires. Nevertheless, the percentage of men who reported having at least 2 partners in the 12 months before selection is 7%, and the percentage of men who reported occasional partners in the past 12 months in the self-administered questionnaire is 15% at the time of inclusion in the cohort. This difference may be due to the way in which the data were collected given that the self-administered questionnaire minimizes the desirability bias, especially because the volunteers had already participated in the vaccine trial. Nevertheless, even when doubled, this behavior is not associated with a high risk of contamination by HIV unless the sex was unprotected. As such, the percentage of volunteers who reported risky practices with partners of unknown serological status or who were seropositive for HIV is low (10% of men and 1% of women) even several years after their participation in the trial. However, more recent data show that the risk of HIV transmission from seropositive partners with an undetectable viral load is negligible.^{16,17} In the data in the literature, only one study from 1997 reports an increase in risky behavior.¹⁸ All the later studies show no increase in this behavior among participants in vaccine trials in Canada,¹⁹ South Africa,²⁰ and Tanzania.²¹

The long-term follow-up of participants in preventive HIV vaccine trials of the ANRS shows that most of the participants and the people in their lives readily accepted the trials, and that they understood the information regarding the objectives, risks, and problems. In addition, participation in vaccine trials did not lead to an increase in exposure to HIV infection. Through taking part in the Volunteer Network of the ANRS, they voluntarily demonstrated a remarkable engagement and altruism in their partnership with vaccine research.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all the volunteers and the clinical centers: AP-HP Hôpital Cochin, CIC Cochin-Pasteur, Paris (O.L., P. Duchet Niedziolka, L. Belarbi, B. Phung, P. Loulergue, and H. Bodilis), AP-HP Hôpital Tenon, Paris (G. Pialoux, L. Slama, J. Chas, and S. Le Nagat), AP-HP Hôpital Henri Mondor, Créteil (J-D Lelièvre and S. Dominguez), CHU Hôtel-Dieu, Nantes (B. Bonnet, P. Morineau Le Houssine, and N. Feuillebois), Hôpital Sainte-Marguerite CISH, Marseilles (I. Poizot-Martin, O. Zaegel, and N. Cloarec), and Hôpital Purpan, Toulouse (L. Cuzin and M. Chauveau). Coordinating Investigator: O.L., Hôpital Cochin, Paris. Coordinating Coinvestigators: Benjamin Silbermann, Hôpital Cochin, Paris, and Jean-Daniel Lelièvre, Hôpital Henri Mondor, Créteil. Scientific Committee: O.L., B. Silbermann, J-D Lelièvre, J-P. Aboulker, L. Meyer, C. Durier, C. Desaint, V. Meiffredy, S. Grabar, C. Lewden, L. Slama, B. Bonnet, L. Cuzin, I. Poizot-Martin, A. Brézin, A. Moulignier, O. Lidove, J-P Viard, F. Linard, H. Bertone, V. Doré, B. Spire, A. Krivine, H. Fleury, E. Ziegler, L. Clot, M. Molina, H. Pollard, and A. Bouakane. ANRS: A. Bouakane, V. Doré, and A. Collin. Methodology and Management Unit: INSERM, SC10-US19, Villejuif (J-P. Aboulker, L. Meyer, C.

Desaint, C. Durier, Z. Sumer-Yalcin, C. Lascoux, Y. Saïdi, B. Abdelkader, and E. Moreau).

REFERENCES

- [1] Gilbert PB, Chiu YL, Allen M, et al. Long-term safety analysis of preventive HIV-1 vaccines evaluated in AIDS vaccine evaluation group NIAID-sponsored phase I and II clinical trials. *Vaccine*. 2003;21:2933–2947.
- [2] Schmidt C, Jaoko W, Omosa-Manyoni G, et al. Long-term follow-up of study participants from prophylactic HIV vaccine clinical trials in Africa. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:714–723.
- [3] Silbermann B, Tod M, Desaint C, et al. Long-term persistence of vaccine-induced HIV seropositivity among healthy volunteers. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1445–1448.
- [4] Voronin Y, Zinsner H, Karg C, et al. HIV vaccine-induced seroreactivity: a challenge for trial participants, researchers, and physicians. *Vaccine*. 2015;33:1243–1249.
- [5] Durier C, Launay O, Meiffredy V, et al. Clinical safety of HIV lipopeptides used as vaccines in healthy volunteers and HIV-infected adults. *AIDS*. 2006;20:1039–1049.
- [6] Giami A, Lavigne VAX, g. Motivations et représentations chez les volontaires engagés dans des essais vaccinaux contre le VIH (phase 1). *Psychol Française*. 1996;41:173–188.
- [7] Bounhik AD, Préau M, Lert F, et al. Unsafe sex in regular partnerships among heterosexual persons living with HIV: evidence from a large representative sample of individuals attending outpatient services in France (ANRS-EN12-VESPA Study). *AIDS*. 2007;21(suppl 1):S57–S62.
- [8] Schmidt C, Smith C, Barin B, et al. Background morbidity in HIV vaccine trial participants from various geographic regions as assessed by unsolicited adverse events. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:630–638.
- [9] Beltzer N, Lagarde M, Wu-Zhou X, et al. Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France. *Evolution 1992–1994–1998–2001–2004*. Paris, France: Observatoire Régional de Santé d'Île de France; 2005.
- [10] Bajos N, Bozon M. (dir.), *Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé*. Paris, France: La Découverte; 2008.
- [11] Dhalla S, Poole G. Motivators to participation in actual HIV vaccine trials. *AIDS Behav*. 2014;18:263–277.
- [12] Fuchs J, Durham M, McLellan-Lemal E, et al. Negative social impacts among volunteers in an HIV vaccine efficacy trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:362–368.
- [13] Jenkins RA, Thapinta D, Morgan PA, et al. Behavioral and social issues among volunteers in a preventive HIV vaccine trial in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:592–599.
- [14] Allen M, Lau CY. Social impact of preventive HIV vaccine clinical trial participation: a model of prevention, assessment and intervention. *Soc Sci Med*. 2008;66:945–951.
- [15] Milford C, Barsdorf N, Kafaar Z. What should South African HIV vaccine trials do about social harms? *AIDS Care*. 2007;19:1110–1117.
- [16] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493–505.
- [17] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA*. 2016;316:171–181.
- [18] Chesney MA, Chambers DB, Kahn JO. Risk behavior for HIV infection in participants in preventive HIV vaccine trials: a cautionary note. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;16:266–271.
- [19] Lampinen TM, Chan K, Remis RS, et al. Sexual risk behaviour of Canadian participants in the first efficacy trial of a preventive HIV-1 vaccine. *CMAJ*. 2005;172:479–483.
- [20] Gray G, Metch B, Churchyard G, et al. Does participation in an HIV vaccine efficacy trial affect risk behaviour in South Africa? *Vaccine*. 2013;31:2089–2096.
- [21] Tarimo EAM, Munseri P, Aboud S, et al. Experiences of social harm and changes in sexual practices among volunteers who had completed a phase I/II HIV vaccine trial employing HIV-1 DNA priming and HIV-1 MVA boosting in dar es salaam, Tanzania. *PLoS One*. 2014;9:e90938.

Long-term safety and vaccine-induced seropositivity in healthy volunteers from HIV vaccine trials

Christine Durier^a, Corinne Desaint^{a,b,c,d}, Jean-Daniel Lelièvre^{e,f,g}, Benjamin Silbermann^h, Gilles Pialouxⁱ, Lise Cuzin^j, Bénédicte Bonnet^k, Isabelle Poizot-Martin^l, Amel Bouakane^m, Christelle Paulⁿ, Sophie Grabar^{b,o,p}, Bruno Spire^{q,r}, Laurence Meyer^{a,s,t}, Odile Launay^{b,c,d}, ANRS/VRI COHVAC Study Group*

Background: The ANRS COV1-COHVAC cohort was a long-term safety cohort of healthy volunteers who received preventive HIV-vaccine candidates in 17 phase I/II clinical trials.

Methods: Data collected from the first vaccine candidate administration and annually after inclusion in the cohort included grade 3/4 adverse events and all grade adverse events suggestive of neurological, ophthalmological and immune disorders, self-administered questionnaires on behaviors and HIV ELISA results. Age-and-sex-standardized mortality ratios (SMRs) were calculated with respect to the French population. The cohort was early terminated in 2016 due to the absence of safety signal.

Results: Of 496 volunteers, 488 were included: 355 in the 7-year prospective follow-up and 133 in the retrospective data collection only. The total follow-up after the first vaccination was 4934 person-years (median: 10 years) and 270 (76%) volunteers completed their follow-up. No relevant adverse event possibly related to the vaccine was reported. Breast cancer incidence and woman mortality did not differ from those of the French general population (standardized incidence ratio = 1.47, $P = 0.45$ and SMR = 0.65, $P = 0.28$, respectively) while man mortality was significantly lower (SMR = 0.26, $P = 0.0003$). At the last visit, 21/29 (72%) volunteers who received the recombinant HIV gp160 protein still showed vaccine-induced seropositivity after a median follow-up of 23 years. Only a few volunteers reported risky sexual practices (men: 20/192, women: 2/162).

Conclusion: Volunteers showed a sustained high commitment. No long-term safety alert was identified during the postvaccine follow-up. Participating in vaccine trials did not increase risky behaviors for HIV infection. Vaccine-induced seropositivity may persist for more than 23 years after receiving rgp160.

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

AIDS 2019, **33**:2061–2071

Keywords: long-term follow-up, preventive HIV vaccine trials, risk of HIV exposure, safety, vaccine-induced seropositivity

^aINSERM SC10-US019, Villejuif, ^bUniversité Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, ^cINSERM, CIC 1417, F-CRIN, I-REIVAC, Paris, ^dCIC Cochin Pasteur, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, ^eVaccine Research Institute, INSERM, U955, Créteil, ^fUniversité Paris-Est Créteil Val de Marne (UPEC), Créteil, ^gAP-HP, CHU Henri Mondor, Service d'Immunologie Clinique et Maladies Infectieuses, Créteil, ^hService de Médecine Interne, Hôpital Cochin, AP-HP, ⁱService des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris, ^jService des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Toulouse, Toulouse, ^kService des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Nantes, Nantes, ^lAix Marseille Univ, APHM, INSERM, IRD, SESSTIM, Hôpital Sainte Marguerite, Service d'Immuno-Hématologie Clinique, Marseille, ^mService de Recherche Vaccinale, ANRS, ⁿService de Pharmacovigilance, ANRS, ^oSorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP UMRS 1136), ^pAP-HP, Hôpital Cochin, Unité de Biostatistique et Epidémiologie, Paris, ^qUniversité Aix-Marseille, ^rINSERM/IRD, UMR 912, Marseille, ^sUniversité Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, and ^tAP-HP Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Correspondence to Christine Durier, INSERM SC10-US019, Villejuif, France.

E-mail: christine.durier@inserm.fr

* A list of other author contributors is in the Acknowledgements section.

Received: 14 January 2019; revised: 31 May 2019; accepted: 6 June 2019.

DOI:10.1097/QAD.0000000000002310

ISSN 0269-9370 Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

2061

Introduction

Research on preventive HIV vaccines has assessed multiple vaccine candidates administered to several thousand healthy volunteers worldwide, mainly as part of phase I/II trials evaluating their safety and immunogenicity. A study conducted in 3189 volunteers in 51 vaccine centers in the United States has focused on their long-term safety and collected all clinical adverse events that occurred during a 7-year follow-up [1,2]. No serious adverse events (SAEs) related to the various vaccine preparations used were observed. Similarly, for vaccine trials completed between 2001 and 2007 in Africa, no safety signal after a median time of 5.2 years in 287 volunteers was identified [3]. However, these results cannot be extrapolated to studies assessing other vaccine candidates and other cohorts of volunteers.

Over the 1992–2009 period, 17 phase I/II clinical trials assessing the safety of several HIV-1 vaccine candidates and their ability to induce immune responses have been conducted by the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS) in about 500 healthy volunteers [4,5]. The short-term safety has been studied throughout the trials [6]. One case of uveitis potentially related to a vaccine combination has been reported and one volunteer has experienced neurological symptoms 6 weeks after immunization in the VAC19/HVTN042 trial conducted by the National Institute of Health using the same vaccine candidates [7]. In this context, it seems important to investigate the occurrence of ophthalmological and neurological adverse events to identify any possible link with vaccination. Regarding vaccines in general, the occurrence of autoimmune complications remains controversial [8].

Thus, we implemented a systematic prospective follow-up of all healthy volunteers who participated in preventive phase I/II HIV vaccine trials in France to assess the long-term clinical safety of the vaccine combinations used by the ANRS. The persistence of HIV vaccine-induced antibodies and the psychosocial consequences were also addressed. Our data could help to improve knowledge about the safety of HIV vaccines and the experience of volunteers in preventive clinical trials [9–11].

Methods

Setting

Between 1992 and 2007, several thousand persons participated in the selection process of the ANRS Volunteer Network with a screening rate of 10–15%. Inclusion criteria were: 21–54 years old, seronegative and

at anticipated low risk of HIV infection (Supplementary table, <http://links.lww.com/QAD/B504>), and not experiencing any serious health problems. The selection was performed by a multidisciplinary committee [12]. There was no financial compensation for participating in the trial apart from their travel expenses.

HIV vaccine candidates included recombinant envelope protein (rgp160), canarypox vectors (vCPs) expressing Env, Gag, Pro, the CTL domain of Pol, lipopeptides including CTL epitopes of Gag, Pol and Nef and DNA prime/poxvirus NYVAC boost combination, both expressing a common HIV-1 clade C immunogen of Env and Gag–Pol–Nef [4,5]. All vaccine candidates adjuvanted or not were injected intramuscularly or intradermally, except in one mucosal rgp160 trial, between 1992 and 2008.

Created in 2007, the ANRS COV1-COHVAC cohort was a prospective, multicenter cohort of participants included in phase I/II preventive HIV-vaccine trials. All volunteers ($n = 496$) who received at least one dose of a vaccine candidate were invited to participate in the cohort by mail. They signed an informed consent form only for the retrospective collection of data or for a retrospective and prospective follow-up. To minimize the nonresponse bias, participants known to be deceased or who did not respond to the invitation were included by derogation of the French Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) for the retrospective collection of data. The vital status of participants lost to follow-up was updated at the end of the prospective study.

All-grade adverse events of interest (suggestive of neurological, ophthalmological or autoimmune disease) and other grade 3 or 4 adverse events, occurring from the first injection of a candidate vaccine, were recorded. Clinical adverse events were coded using the MedDRA and their severity was graded using the ANRS scale [13]. No clinical confirmation of a causal relationship between adverse events and HIV vaccine candidates was needed, except for SAEs. Data were retrospectively extracted from the trial databases. For the period between the end of the trial and the inclusion in the COHVAC cohort, data were based on participant memory and, in some cases, on a medical monitoring. The prospective collection (up to 7 years) was based on yearly clinical examination and interview, and a self-administered diary was used by participants.

During the prospective follow-up, the presence of vaccine-induced anti-HIV antibodies was locally verified each year using HIV enzyme immunoassay (EIA) tests [14] and positive results were confirmed by western blot. Participants had to complete each year a self-administered questionnaire on sexual behaviors, based on a methodology used in the ANRS-VESPA survey [15].

The ‘CPP Ile-de-France III’ (French Ethics Committee, Paris, France) approved the conduct of this study. The study was registered on ClinicalTrials.gov under NCT00789789.

Statistical analysis

Summary statistics are presented as percentages, medians, interquartile ranges (IQRs) and incidence rates. Ninety-five percentage confidence intervals (95% CI) for incidence rates of adverse events were calculated using exact Poisson limits [16].

The follow-up duration was calculated from the date of the first vaccination to the date of the last known follow-up visit or the date of diagnosis of the adverse event of interest or death, whichever came first. For volunteers included in the prospective cohort, the contribution was also calculated separately: from the first vaccine injection to the inclusion in the prospective cohort and from the inclusion in the prospective cohort. Age-and-sex-adjusted standardized mortality ratio (SMR) and standardized incidence ratio (SIR) [17] were used to compare mortality rates and incidence rates of the cohort with the French population mortality rates over the 1992–2015 period [18], the French register for breast

cancer [19] and Sentinelles data for herpes zoster, separately for men and women [17,20].

The frequency of vaccine-induced seropositivity was determined with 95% binomial exact CIs. Seropositivity [21] was defined as at least one reactive HIV EIA regardless of western blot results.

The studied behavioral indicator was having sexual relationships without using condoms in the past 12 months with casual partners with unknown HIV status. Detailed results for all psychobehavioral aspects have been previously reported [9,10].

Results

Population

From December 2008 to January 2013, 488 out of 496 eligible participants (98%) were included in the cohort, and eight participants refused to participate (Table 1). Among included participants, 55% were men. The median age (IQR) at the time of inclusion in the first vaccine trial was 44.7 years (39–50) and the median age

Table 1. ANRS HIV preventive vaccine trials and inclusions in COHVAC cohort.

Group	Trial 1	Trial 2	Vaccine intervention Trial 1	Vaccine intervention Trial 2	Year of start	Trial N	Cohort refusal, N (%)	Prospective cohort, N (%)	Retrospective cohort only ^a , N (%)
rgp160	VAC01	–	vCP125+ rgp160	–	1992	5		1 (20)	4 (80)
	VAC01	VAC05		vCP125 or vCP65 or vCP205	1995	15		8 (53)	7 (47)
rgp160 muc	VAC02	–	rgp160+ peptide V3	–	1992	9		8 (89)	1 (11)
	VAC02	VAC06		vCP65 or vCP125	1995	16		12 (75)	4 (25)
vCP	VAC14	–	rgp160muc ± DC-Chol	–	2003	34		29 (85)	5 (15)
	VAC03	–	vCP205+ CLTB-36-alum	–	1994	9		6 (67)	3 (33)
	VAC03	VAC08		vcP205+ CLTB-36-alum or CLTB-36-QS21 or CLTB-36-alum	1995	13		12 (92)	1 (8)
vCP or LIPO	VAC03	VAC09		LIPO-6 ± QS-21	1997	8		8 (100)	
	LIP03	–	vCP1452	–	1999	3		1 (33)	2 (66)
	VAC07	–	vCP300	–	1995	5		1 (20)	4 (80)
	VAC07	VAC09		LIPO-6 ± QS-21	1997	15		11 (73)	4 (27)
LIPO	VAC10	–	vCP1452 or LIPO-5 or LIPO-6T	–	1999	34		22 (65)	12 (35)
	VAC10	VAC17		LIPO-6T	2002	21		12 (57)	9 (43)
DNA/NYVAC	VAC04	–	LIPO-6 ± QS-21	–	1996	28		13 (46)	15 (54)
	VAC12	–	LIPO-4	–	2001	15		11 (73)	4 (27)
	VAC16	–	LIPO-4	–	2004	68	2 (3)	45 (66)	21 (32)
	VAC17	–	LIPO-6T	–	2002	10		6 (60)	4 (40)
	VAC18	–	LIPO-5	–	2004	114	6 (6)	90 (79)	18 (17)
	VAC20	–	DNA/NYVAC	–	2007	74		59 (80)	15 (20)
	Total					496	8 (2)	355 (72)	133 (27)

Number (n) and percentage of participants. rgp160 group: candidate recombinant envelope glycoproteins (rgp160) alone or with canarypox (vCP) vectors; rgp160muc group: mucosal recombinant glycoproteins (rgp160); vCP group: canarypox vectors (vCP) alone or in combination with other products than recombinant glycoproteins; LIPO group: lipopeptides (LIPO) alone; DNA/Nyvac group: DNA prime/poxvirus NYVAC boost. Trial 2: – for none. rgp160: recombinant HIV-1 envelope protein (rgp160); peptide V3: synthetic HIV-1 peptide (V3 loop); vCP125, vCP205, vCP65, vCP300, vCP1452: canarypox ALVAC vectors expressing Env, Gag, Pro and CTL domains of Pol and Nef; CLTB-36: synthetic peptide comprising a T-helper epitope (p24) and a B-cell epitope (V3); LIPO-6, LIPO-4, LIPO-6T, LIPO-5: HIV-1 lipopeptides whose sequences represent CTL-epitopes of HIV-1 Gag, Pol and Nef proteins; DNA/NYVAC: DNA prime/poxvirus NYVAC boost both expressing a common HIV-1 clade C immunogen consisting of Env and Gag-Pol-Nef polypeptide; alum, QS-21, DC-Chol: adjuvants.

^aNo response to the invitation to participate (N = 114) or deceased before inclusions in the prospective cohort (N = 5).

(IQR) at the time of the last follow-up visit in the cohort was 58.0 years (51–63). Participants received a median of four injections [IQR = (3–5)]. The consent for the prospective follow-up of 355 (72.7%) participants was obtained, varying from 20 to 89% depending on trial and 133 (27.3%) volunteers only consented to the retrospective collection of data (Fig. 1).

Behavioral characteristics at the time of vaccine trial screening

Of the 488 participants included in the cohort, the median age at the time of vaccine trial start was 41.0 years for men and 45.5 years for women. About 80% of selected volunteers lived as a couple. The nature of sexual relations was, for men and women, respectively, heterosexual

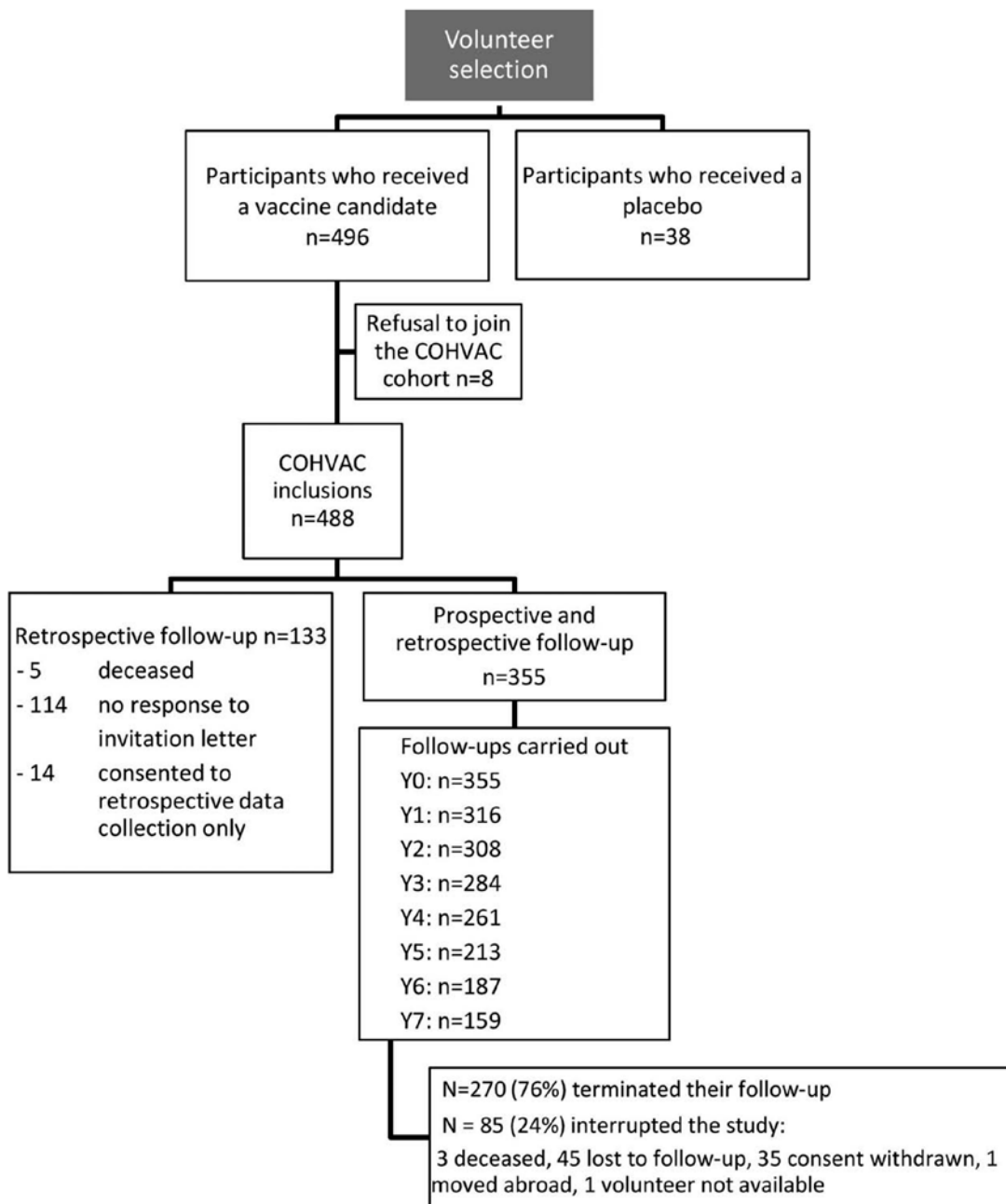


Fig. 1. Study flowchart showing the selection, inclusion and follow-up steps of volunteers participating in the COHVAC cohort. Eligible participants were healthy volunteers who received at least one dose of a HIV vaccine candidate except a placebo. Y0–Y7, years 0–7.

(84%; 90%), homosexual (12%; 6%) or bisexual (4%; 4%). Multipartnership (at least two partners) in the previous year was reported by 11% of homosexual men, 4% of heterosexual men and 2% of heterosexual women. The main motivations for participating in these trials were altruism in 85% of cases, being close to a person living with HIV in 47% of cases, and 'for the next generation' in 48% of cases. The other motivations were an interest in research or medicine ($n=8$), to help Africa ($n=6$), a connection with the HIV/AIDS community ($n=4$) and a desire to be helpful ($n=5$).

Sociodemographics at the time of inclusion in the cohort

At the time of inclusion in the prospective follow-up, 87% of volunteers had a level of education higher than or equal to the baccalaureate, 80% were employed, 72% lived with a partner, 43% had children living in the household, 74% owned their home, 76% were involved in an association, political party or labor union, 40% were registered as blood donors and 18% as bone marrow donors, and 62% reported not being interested in religion. About half of the volunteers reported knowing personally at least one person living with HIV.

Postvaccination follow-up

For the 488 volunteers, the median follow-up duration (IQR) from the first vaccine candidate administration was 9.6 years (5.4–14.2) and the maximum was 24.3 years.

This total follow-up period was 4934 person-years. The prospective follow-up was initially scheduled for 7 years (eight annual consultations). In 2016, due to the absence of safety signal, an amendment was made to terminate the study earlier. Regardless of this amendment, 85/355 (24%) volunteers did not complete the follow-up: three died after their inclusion, 45 were lost to follow-up, 35 withdrawn their consent, one was unavailable and one moved abroad (Fig. 1).

Safety

The overall incidence rates (95% CI) of all-grade and grades 3–4 adverse events were 15.3 per 100 person-years and 8.0 per 100 person-years, respectively (Table 2). These incidence rates were similar in the population with prospective and retrospective follow-up and in the population with retrospective follow-up only. No difference was found for grades 3–4 adverse events (6.4 vs. 7.5 per 100 person-years) during the retrospective follow-up. The incidence rate of all-grade adverse events during the retrospective follow-up was lower for volunteers included in the prospective cohort compared with those who were not included (12.5 vs. 18.2 per 100 person-years). The incidence rate (95% CI) of SAEs during the prospective follow-up was 8.1 (6.9–9.6) per 100 person-years. None of the 148 SAEs was considered as possibly related to preventive HIV vaccine candidates by the investigator or the sponsor. Among them, one primary HIV infection occurred 7 years after inclusion in

Table 2. Adverse events incidence rates for the entire COHVAC cohort and by vaccine trial group for all adverse events, grade at least 3 events in total follow-up and serious adverse events in prospective follow-up.

		All volunteers, N=488; 4934 PY		Volunteers with prospective and retrospective FU, N=355; 4466 PY		Volunteers with retrospective FU only, N=133; 468 PY	
		No. AEs	IR per 100 PY (95% CI)	No. AEs	IR per 100 PY (95% CI)	No. AEs	IR per 100 PY (95% CI)
All AEs		756	15.3 (14.2–16.5)	671	15.0 (13.9–16.2)	85	18.2 (14.5–22.5)
Grade ≥3 AEs		397	8.0 (7.3–8.9)	362	8.1 (7.3–9.0)	35	7.5 (5.2–10.4)
				Prospective FU, N=355; 1802 PY	Retrospective FU, N=355; 2664 PY		
All AEs				337	18.7 (16.8–20.8)	334	12.5 (11.2–14.0)
Grade ≥3 AEs				192	10.7 (9.2–12.3)	170	6.4 (5.5–7.4)
SAEs				148	8.1 (6.9–9.6)		
All AEs		Vaccine Trial Group					
		rgp160	119	14.9 (12.4–17.9)			
		rgp160muc	57	17.2 (13.0–22.2)			
		vCP	162	13.7 (11.7–16.0)			
		LIPO	351	16.1 (14.5–17.9)			
		DNA/NYVAC	67	14.9 (11.5–18.9)			
Grade ≥3 AEs		rgp160	79	9.9 (7.9–12.4)			
		rgp160muc	33	9.9 (6.8–14.0)			
		vCP	91	7.7 (6.2–9.5)			
		LIPO	163	7.5 (6.4–8.7)			
		DNA/NYVAC	31	6.9 (4.7–9.8)			
SAEs		rgp160		22	12.4 (7.8–18.8)		
		rgp160muc		18	11.2 (6.6–17.7)		
		vCP		24	8.2 (5.3–12.2)		
		LIPO		71	7.2 (5.6–9.1)		
		DNA/NYVAC		13	6.8 (3.6–11.7)		

95% CI, 95% confidence interval; AE, adverse event; FU, follow-up; IR, incidence rate (events/100 PY); PY, person-years; SAE, serious adverse events; Vaccine trial groups (Table 1): rgp160 (N=46, 796 PY); rgp160muc (N=34, 332 PY); vCP (N=77, 1182 PY); LIPO (N=257, 2174 PY); DNA/NYVAC (N=74, 450 PY); in prospective FU: rgp160 (N=29, 177 PY); rgp160muc (N=29, 161 PY); vCP (N=56, 292 PY); LIPO (N=182, 982 PY); DNA/NYVAC (N=59, 190 PY).

a HIV lipopeptide trial. When the vaccine trial groups defined in Table 1 were considered, the incidence rates of all-grade adverse events were similar during the total follow-up and those of SAEs were similar during the prospective follow-up.

Eight volunteers died, including five during the retrospective follow-up (breast cancer, ovarian carcinoma, amyotrophic lateral sclerosis, drowning and suicide) and three during the prospective follow-up (bladder cancer, lung cancer, refractory anemia with excess blasts).

Regarding adverse events of special interest, the incidence rate of neurological problems, including sciatica and migraine, was 4.6 per 100 person-years (number of adverse events = 229); 41 were of grade 3 and three of grade 4 (generalized tonic-clonic seizure, amyotrophic lateral sclerosis, venous meningeal hemorrhage). The incidence rate of ophthalmological adverse events was 2.1 per 100 person-years ($N = 103$), and the incidence rate of cataract, glaucoma and autoimmune diseases was 0.2 per 100 person-years ($N = 11$; four autoimmune thyroiditis, two rheumatoid arthritis, one allergic cough, one allergy to an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, one

Basedow's disease, one immune thrombocytopenic purpura, one urticaria).

Among the three cases of grade 2 uveitis, one case was anterior uveitis occurring 1 year after the last injection of vCP and HIV lipopeptides (VAC03/09 trials) and another case occurred 3 years after vCP and rgp160 injections (VAC01 trial). The third case occurred 4 months after the last administration of vCP and HIV lipopeptides (VAC03/09bis trials) and as previously described [6]. Among nervous system disorders, a case of narcolepsy (in a 58-year old man with a family history of narcolepsy) occurred 4 years after DNA and NYVAC administrations in the VAC20 trial.

The mortality of women did not differ from that of the French population [18] (four observed, 2047 person-years, 6.11 expected, $SMR = 0.65$; 95% CI, 0.18–1.67; $P = 0.28$) while that of men was significantly lower (four observed, 2757 person-years, 15.48 expected, $SMR = 0.26$; 95% CI, 0.07–0.66; $P = 0.0003$).

The most common adverse events (with at least five occurrences) are described in Table 3. Among them, six cases of invasive breast cancer were included based on the

Table 3. Most frequent adverse events.

System organ class	Preferred term	No. AEs	Volunteers with ≥ 1 AE (%)	NA	No. AEs by grade				
					1	2	3	4	
Cardiac disorders	Myocardial infarction	6	6 (1.2)				2	4	
Eye disorders	Cataract	19	14 (2.9)		3	11	5		
	Glaucoma	11	11 (2.3)		2	9			
	Ocular hypertension	8	7 (1.4)		1	7			
	Chalazion	5	5 (1.0)		3	2			
	Retinal detachment	5	4 (0.8)			3	2		
Gastrointestinal disorders	Inguinal hernia	10	9 (1.8)			2	8		
	Large intestine polyp	7	7 (1.4)				7		
General disorders and administration site conditions	Death	8	8 (1.6)					8	
Infections and infestations	Herpes zoster	7	7 (1.4)			6	1		
	Herpes zoster infection neurological	5	5 (1.0)			4	1		
	Influenza	5	5 (1.0)					5	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Intervertebral disc protrusion	17	15 (3.1)					17	
	Osteoarthritis	16	14 (2.9)			2	14		
	Back pain	11	11 (2.3)					11	
	Rotator cuff syndrome	7	6 (1.2)			3	4		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Basal cell carcinoma	9	5 (1.0)			1	8		
	Uterine leiomyoma	5	5 (1.0)					4	
Nervous system disorders	Migraine	50	30 (6.1)	4	13	26	7	1	
	Sciatica	43	38 (7.8)	1	6	30	6		
	Carpal tunnel syndrome	17	16 (3.3)		5	6	6		
	Cervical radiculopathy	12	11 (2.3)		1	11			
	Dizziness	10	9 (1.8)		8	2			
	Hypoaesthesia	8	7 (1.4)		7	1			
	Paraesthesia	8	8 (1.6)		7	1			
	Muscle contractions involuntary	7	4 (0.8)		5	1	1		
	Ischaemic stroke	5	3 (0.6)			3	2		
	Migraine with aura	5	5 (1.0)		1	4			
	Presyncope	5	4 (0.8)		2	2	1		
	Vascular disorders	Hypertension	6	6 (1.2)			1	5	

Preferred terms with at least five occurrences by system organ class in alphabetical order. AE, adverse event; NA, grade not available.

MedDRA preferred terms of breast cancer ($N=4$), breast cancer metastatic ($N=1$), invasive ductal breast carcinoma ($N=1$). The expected number of cases was 4.07 and the corresponding age-adjusted SIR was 1.47 (95% CI, 0.54–3.20; $P=0.45$) which did not differ from that of the French women general population. In-situ breast cancer was not considered for comparison with the general population ($N=1$) due to a lack of homogeneity with the French register [19]. For herpes zoster, reference data were available from 2005 to 2015 for the first consultation during the acute phase, except for post-herpetic pain and the subsequent visit for the same episode [20]. Over this period and with this definition, 13 cases were observed [herpes zoster ($N=6$), herpes zoster infection neurological ($N=5$), herpes zoster cutaneous disseminated ($N=1$), ophthalmic herpes zoster ($N=1$)]. In women, seven cases were observed, 8.32 cases were expected and the corresponding age-adjusted SIR was 0.84 (95% CI, 0.34, 1.73; $P=0.55$). In men, six cases were observed, 7.48 cases were expected and the corresponding age-adjusted SIR was 0.80 (95% CI, 0.29, 1.75; $P=0.49$). No increased incidence rates were observed compared with the French population.

No evidence of long-term vaccine-related adverse events was observed following subject participation in a HIV preventive vaccine trial.

Vaccine-induced antibodies at the end of the follow-up

At the time of the inclusion in the prospective cohort (Y0), the centralized ARCHITECT assay was used to retest all volunteers (except those who received DNA/NYVAC vaccines) [22]. Over the 2008–2012 period, two routine test kits were used for each subject following the recommendations of the French authorities. As many vaccine combinations were used (13 in 355 participants) and a good agreement was found with the centralized ARCHITECT results ($\kappa=0.683$, 95% CI: 0.527–0.838), we only considered the results obtained with the centralized ARCHITECT test.

At the last follow-up visit, in line with the results found at Y0 using the centralized ARCHITECT assay [22], only participants who received rgp160 had a positive HIV serology: 21/29 volunteers in the VAC01/05 and VAC02/06 trials (72.4%, 95% CI: 52.8, 87.3%) after a median time (range) of 23.6 years (17.6–24.3) following vaccination (Fig. 2a).

Among the 29 volunteers who received rgp160, the serological status at Y0 and at the last follow-up visit did not change significantly as shown in Fig. 2b (Mc Nemar P value = 0.65). In the VAC02/06 trials, the median signal-to-cutoff (S/CO) ratios using the Architect EIA were 1.70 (range: 0.19–14.04) and 1.33 (range: 2.13–15.24) at Y0 and at the last follow-up visit, respectively. In the VAC01/05 trials, the median S/CO ratios were 3.59

(range: 0.84–13.33) using the Architect EIA and 14.05 (range: 1.5–31.8) using the LIAISON XL MUREX assay at Y0 and at the last follow-up visit, respectively.

At the last follow-up visit, four volunteers of the VAC01/05 trials and four volunteers of the VAC02/06 trials had one or two positive bands among the p55, p18, p24, p68 and gp160 proteins. These bands, p55, p18, p24 (three from HIV Gag protein), p68 (HIV Pol), gp160 (HIV Env) corresponded to components of the vaccine candidates received by these participants.

Behavior following participation in preventive HIV vaccine trials

Overall, 25% of men and 11% of women reported having had at least one casual partner in the past 12 months and 10% of men and 1% of women had condomless sexual intercourse with partners of unknown HIV status. One participant was infected with HIV by homosexual transmission after his third yearly follow-up visit. Thus, a small and stable percentage of volunteers indicated risky sexual practices several years after their screening based on a low risk of exposure to HIV.

Discussion

In the French ANRS COV1-COHOVAC cohort, volunteers showed a sustained high commitment to research (73% consented to the prospective follow-up) and a high retention rate (76% completed their follow-up). The follow-up was carried out for 4934 person-years (median: 9.6 years, up to 24 years) in 488 volunteers who participated in 17 trials assessing HIV envelope protein, vCPs, lipopeptides and other vaccines (Table 1). This is the second largest study apart from the report of 3189 volunteers during 12 340 person-years in the United States [1]. No long-term safety concerns were identified in the US report in which similar vaccines than those administered to the French cohort were tested.

Our analysis did not identify any safety signals. No death, SAE or adverse event suggesting an ophthalmological, neurological or autoimmune disease was classified as probably or definitely related to the vaccines. As breast cancer is the most common cancer in women in France, its incidence could be assessed in the COHOVAC cohort since the collection of cases was complete and the source population was exhaustive. No excess in the number of cases was observed as compared with the French register. Similar findings were found for the incidence of herpes zoster infection. Neurological and ophthalmological adverse events reported by more than 2% of our participants are commonly reported in the general population, including migraine, sciatica, carpal tunnel syndrome, cervical radiculopathy, cataract and glaucoma. No autoimmune complications were identified. Anterior

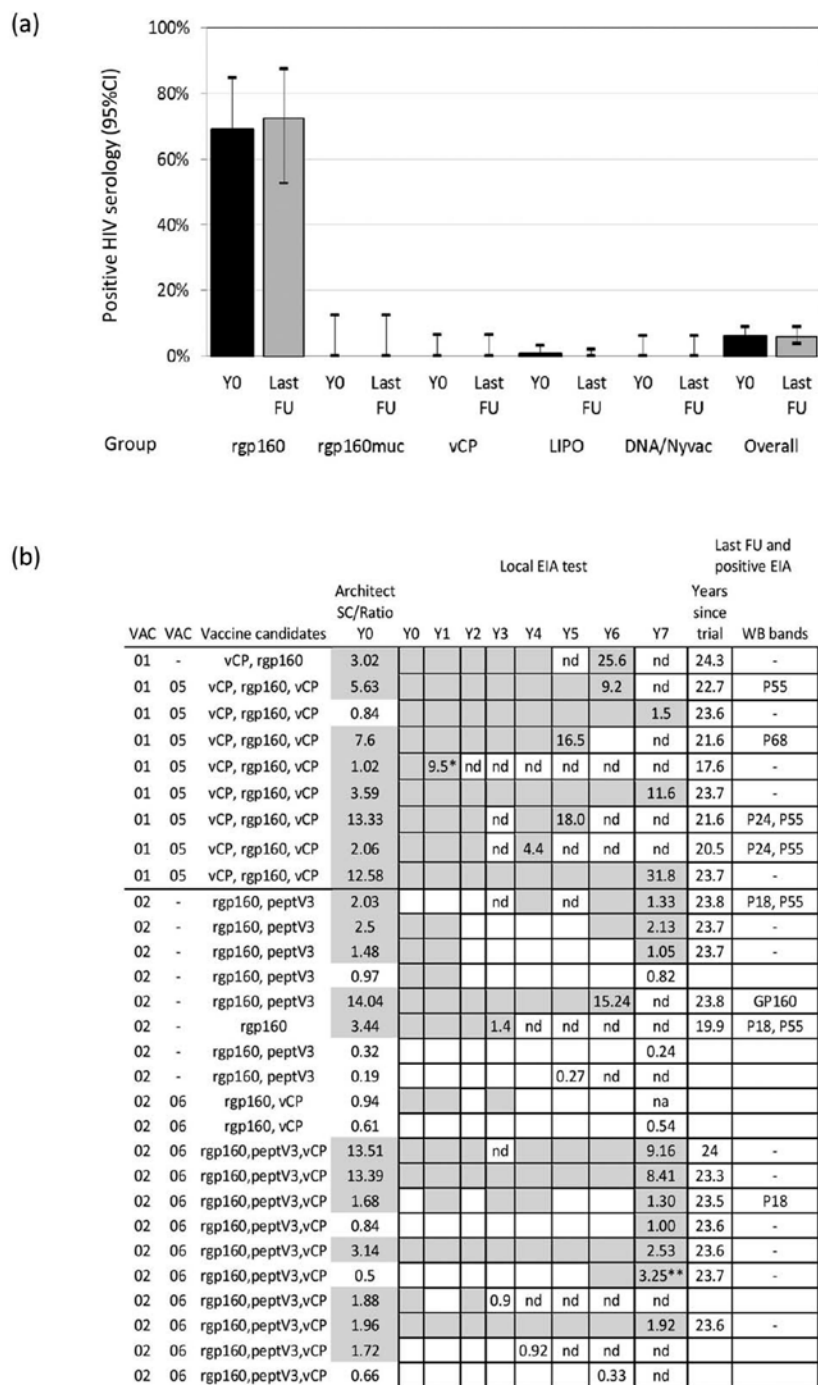


Fig. 2. (a) Positive HIV serology in the COHVAC cohort at the start of the follow-up (Y0) and at the last follow-up visit according to the group (Table 1). (b) Individual HIV serology (nine volunteers from the VAC01 trial, 20 volunteers from the VAC02 trial) during the follow-up of the cohort according to the time (years) from the beginning of the vaccine trial and Western blot bands at the last follow-up visit when the HIV ELISA was positive. Tests used at the last follow-up visit were LIAISON XL MUREX HIV Ab/Ag HT except *VIDAS HIV DUO Ultra for the VAC01 trial and ARCHITECT HIV Ag/Ab combo except **cobas HIV combi PT assay for the VAC02 trial. Y0–Y7 values are signal-to-cutoff ratios. Gray, at least one positive enzyme immunoassay (EIA) test; white, 0 positive EIA test; nd, visit not performed.

uveitis may be associated with inflammatory diseases that may result from an infection such as herpes virus infection or from autoimmune diseases [23,24]. Narcolepsy, which has a potential autoimmune mechanism [25], has been described during the 2009 pandemic flu vaccination campaign in young people [26]. In our cohort, one 50-year-old participant was diagnosed with narcolepsy several years after completion of the VAC20 trial and the diagnosis was made in a context of family history, supporting an absence of relationship with the HIV vaccine received.

Regarding the sustained presence of vaccine-induced antibodies, a recent study conducted in participants included in HVTN studies and in the HVTN 910 (VISP) cohort has shown that vaccine-induced serum IgG responses persisted in some volunteers for more than 10 years after vaccination [27]. In a long-term extension study of participants who received mosaic-based, prime-boost vaccine regimens for HIV-1, the seropositivity persisted up to week 120 postvaccination [28]. In the COHVAC cohort, the seropositivity persisted for up to 23 years after vaccination in participants who received rgp160 with or without recombinant vCP, whereas the antibody levels were similar to those of false positives [29]. This was especially observed when vCP125 and then recombinant gp160 were administered (in the VAC01 trial), as previously shown with the combination used in the RV144 trial, that is a recombinant vCP vaccine [ALVAC-HIV (vCP1521)] and two booster injections of a recombinant gp120 subunit vaccine (AIDSVAX B/E) [30]. As with other vaccines (hepatitis B vaccine [31], human papillomavirus vaccine [32]), recombinant proteins may induce the production of persistent antibodies. Postvaccination seropositivity does not confer any HIV protection and this was explained to the participants, but social impacts in regards to HIV testing for bank loans and blood donation are possible.

Volunteers of this French cohort had a high social level and a strong involvement in social life and they could be not representative of other cohorts of volunteers who received financial compensation [33]. Their participation in vaccine trials did not increase their exposure to HIV infection and only one case of HIV infection occurred during the follow-up. Only one study has reported an increase in risky sexual behaviors [34], unlike several other studies conducted in different countries [35–37]. Regarding sexual behaviors, the questionnaires used in the cohort were different from those used at the time of the selection. It was not deemed possible to directly compare these two periods. However, the overall results did not indicate any significant change in behaviors compared with the prevaccination period.

The current study has some limitations. Due to the absence of control participants, whenever possible data from the general population (mortality and some specific

morbidities) were used as a reference group, standardized for age. Potential vaccine-associated adverse events are rare and the estimation of their expected incidence rates in the reference French population is needed, based on the same definition. This limited the comparisons we could perform for breast cancer and herpes zoster, apart from mortality. A potential 'healthy volunteer effect' can be suspected based on the comparison of the mortality rate with that of the general population [38]. Regarding vaccine-induced seropositivity, some participants were alternately negative and positive over time due to changes in commercial tests and low levels of antibodies. The functionality and specificity of vaccine-induced antibodies could not be characterized due to their low levels.

The main strength of this study was that it could include almost all the participants in preventive HIV vaccine trials in France, even for trials conducted in the 1990s. As the incidence of adverse events did not differ between participants who had a prospective follow-up and those who only had a retrospective follow-up, the approach combining both types of participants was validated. The difference in incidence rates of all adverse events during the retrospective follow-up between the prospective and retrospective populations can be explained by that, for most participants who only had a retrospective follow-up, the follow-up was restricted to the trial period during which the monitoring and frequency of adverse event collection were very close. Of note, the incidence of grades 3–4 adverse events was similar. Retention was particularly remarkable despite the absence of financial compensation due to a high commitment of the volunteers.

The ANRS COV1-COHVAC cohort provided unique data on the long-term follow-up of volunteers who received preventive HIV vaccines. Data on safety showed that HIV vaccine candidates tested in France were well tolerated. The sustainability of vaccine-induced seropositivity with a possible impact on HIV testing results should be taken into account when informing future participants.

Acknowledgements

ANRS/VRI COV1-COHVAC Study Group author contributors: Members of the Scientific Committee: O.L. (Chair), Jean-Pierre Aboulker, Hélène Bertone, B.B., A.B., Antoine Brézin, Lionel Clot, L.C., C.De., Alpha Diallo, Véronique Doré, C.D., Hervé Fleury, S.G., Anne Krivine, J.-D.L., Charlotte Lewden, Olivier Lidove, Françoise Linard, Vincent Meiffredy, L.M., Antoine Moulignier, Marie-Joséphe Pastor-Jean, G.P., I.P.-M., Hélène Pollard, Véronique Rieux, Anna-Laura Ross, Anne de Saunière, B.S., B.Sp., Jean-Paul Viard.

We are thankful to the volunteers for their participation and their faithful commitment. We acknowledge the

pioneers of the early trials, the members of the Selection Committee [12] and all individuals involved in the ANRS Volunteer Network.

We are grateful to the Participating Clinical Departments: AP-HP Hôpital Cochin, CIC Cochin-Pasteur, Paris (O.L., L. Belarbi, H. Bodilis, I. Fries, P. Duchet Niedziolka, P. Loulergue, B. Phung, H. Poncelet, F. Delisle, B.S.); AP-HP Hôpital Tenon, Paris (G.P., L. Slama, J. Chas, S. Le Nagat); AP-HP Hôpital Henri Mondor, Créteil (J.-D.L., S. Dominguez, J. Lopez Zaragoza); CHU Hôtel-Dieu, Nantes (B.B., P. Morineau Le Houssine, N. Feuillebois); Hôpital Sainte-Marguerite, Service d'ImmunoHématologie Clinique/C.I.S.I.H., Marseille (I.P.-M., O. Zaegel-Faucher, N. Cloarec, P. Geneau De Lamarlière, H. Laroche, A. Ivanova, Y. Brouiri); Hôpital Purpan, Toulouse (L.C., M. Chauveau, N. Biesunski, C. Fourcade). Virology Laboratory: Hôpital Cochin, Paris (AK). ANRS Vaccine Research: A.B., V. Rieux. ANRS Social Sciences: V. Doré, A. Collin, Y. Allier. ANRS Pharmacovigilance: A. Diallo, C.P. Coordinating Trial Center: INSERM, SC10-US019, Villejuif (L.M., C.De., C.D., Z. Sumer-Yalcine, C. Lascoux, Y. Saïdi, B. Abdelkader).

Data have been partially presented in the 'HIV Research for Prevention 2018' meeting and published as an abstract in: *HIV Research for Prevention 2018*. Madrid; 2018. pp. 180. Durier C, Desaint C, Lelievre J-D, Silbermann B, Pialoux G, Cuzin L, et al. Final report of ANRS COV1-COHVAC cohort of healthy volunteers from preventive HIV-1 vaccine trials.

Author contributions: C.D., C.De., J.-D.L., B.S., G.P., L.C., B.B., I.P.-M., A.B., S.G., B.Sp., L.M. and O.L. contributed to the design of the study. C.De., J.-D.L., B.S., G.P., L.C., B.B., I.P.-M., A.B., C.P. and O.L. contributed to data collection. C.D., C.De., J.-D.L., C.P., B.Sp., L.M. and O.L. contributed to data analysis and interpretation of results. C.D., C.De., J.-D.L., L.M. and O.L. contributed to article preparation. All authors reviewed and approved the final draft of the article.

The cohort was sponsored by Inserm-ANRS and funded by ANRS and VRI (Investissements d'Avenir program managed by the ANR under reference ANR-10-LABX-77).

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Gilbert PB, Chiu YL, Allen M, Lawrence DN, Chapdu C, Israel H, et al. Long-term safety analysis of preventive HIV-1 vaccines evaluated in AIDS vaccine evaluation group NIAID-sponsored phase I and II clinical trials. *Vaccine* 2003; **21**:2933-2947.
- Schmidt C, Smith C, Barin B, Bakhtyari A, Bart PA, Bekker LG, et al. Background morbidity in HIV vaccine trial participants from various geographic regions as assessed by unsolicited adverse events. *Hum Vaccin Immunother* 2012; **8**:630-638.
- Schmidt C, Jaoko W, Omosa-Manyonyi G, Kaleebu P, Mpendo J, Nanvubya A, et al. Long-term follow-up of study participants from prophylactic HIV vaccine clinical trials in Africa. *Hum Vaccin Immunother* 2014; **10**:714-723.
- Fischer E, Rieux W, Guillet JG, Kazatchkine M. The human immunodeficiency virus preventive vaccine research at the French National Agency for acquired immunodeficiency syndrome research. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; **100**:79-84.
- Surenaud M, Lacabaratz C, Zurawski G, Levy Y, Lelievre JD. Development of an epitope-based HIV-1 vaccine strategy from HIV-1 lipopeptide to dendritic-based vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2017; **16**:955-972.
- Durier C, Launay O, Meiffredy V, Saïdi Y, Salmon D, Levy Y, et al. Clinical safety of HIV lipopeptides used as vaccines in healthy volunteers and HIV-infected adults. *AIDS* 2006; **20**:1039-1049.
- Frey SE, Peiperl L, McElrath MJ, Kalams S, Goepfert PA, Keefer MC, et al. Phase I/II randomized trial of safety and immunogenicity of LIPO-5 alone, ALVAC-HIV (vCP1452) alone, and ALVAC-HIV (vCP1452) prime/LIPO-5 boost in healthy, HIV-1-uninfected adult participants. *Clin Vaccine Immunol* 2014; **21**:1589-1599.
- Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005; **23**:3876-3886.
- Durier C, Desaint C, Launay O. Social and behavioral consequences of participation in HIV preventive vaccine trials in the ANRS COHVAC cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **79**:S37-S50.
- Durier C, Desaint C, Launay O. Conséquences socio-comportementales de la participation à un essai vaccinal préventif contre le VIH dans la cohorte ANRS COHVAC. In: Ollivier-Yaniv C, Couderc M, editors. *Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention Contextes, logiques sociales et médiations* Paris: ANRS; 2018. pp. 71-91.
- Vale CL, Cragg WJ, Cromarty B, Hanley B, South A, Stephens R, et al. When participants get involved: reconsidering patient and public involvement in clinical trials at the MRC Clinical Trials Unit at UCL. *Trials* 2018; **19**:8.
- Giami A, Linard F. HIV vaccine trials: ethical, psychological, and psychological-social aspects (1991-1996). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **79**:S51-S58.
- French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS). ANRS scale to grade the severity of adverse events in adults, version no. 6.2003. http://www.anrs.fr/sites/default/files/2017-07/fr_anrs_grade_ei_v6_2003.pdf. [Accessed 11 July, 2019].
- Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Synthèse et recommandations. St Denis: HAS; 2009, 235.
- Bouhnik AD, Preau M, Lert F, Peretti-Watel P, Schiltz MA, Obadia Y, et al. Unsafe sex in regular partnerships among heterosexual persons living with HIV: evidence from a large representative sample of individuals attending outpatient services in France (ANRS-EN12-VESPA Study). *AIDS* 2007; **21**:S57-S62.
- Ulm K. A simple method to calculate the confidence-interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am J Epidemiol* 1990; **131**:373-375.
- Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. IARC Workshop 25-27 May 1983. IARC Scientific Publications 1987; (82):1-406.
- INSEE. T67 2016. Taux de mortalité par sexe et groupe d'âges - Séries depuis 1962 https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/2851503/irsocsd2015_t67_fm.xls. [Accessed 26 April 2018].
- Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014; **62**:95-108.
- Flahault A, Blanchon T, Dorleans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ. Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. *Stat Methods Med Res* 2006; **15**:413-421.

21. Voronin Y, Zinsner H, Karg C, Brooks K, Coombs R, Hural J, *et al.* **HIV vaccine-induced sero-reactivity: a challenge for trial participants, researchers, and physicians.** *Vaccine* 2015; **33**:1243–1249.
22. Desaint C, Durier C, Poda A, Krivine A, Simon F, Bodilis H, *et al.* **Long term persistence of vaccine-induced HIV seropositivity in healthy volunteers.** *J AIDS Clin Res* 2014; **5**:275.
23. Islam SMM, El-Sheikh HF, Tabbara KF. **Anterior uveitis following combined vaccination for measles, mumps and rubella (MMR): a report of two cases.** *Acta Ophthalmol Scand* 2000; **78**:590–592.
24. Benage M, Fraunfelder RW. **Vaccine associated uveitis.** *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2015; **56**:7.
25. Bernard-Valnet R, Yshii L, Queriaux C, Nguyen XH, Arthaud S, Rodrigues M, *et al.* **CD8 T cell-mediated killing of orexinergic neurons induces a narcolepsy-like phenotype in mice.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; **113**:10956–10961.
26. Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Charley CM, Franco P, Drouot X, *et al.* **Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France.** *Brain* 2013; **136**:2486–2496.
27. Seaton K, Palli R, Key M, Heptinstall J, Brackett C, Fuchs J, *et al.* **Impact of vaccine regimen on vaccine-induced antibody durability. HIV research for prevention 2018.** Madrid, Spain. *AIDS Res Hum Retrovir* 2018; **34** S1:88.
28. Lavreys L, Callewaert K, Vingerhoets J, Colfer A, Pau M, Tomaka F. **Vaccine-induced seropositivity in participants of the APPROACH study (HIV-V-A004).** HIV research for prevention 2018. Madrid, Spain. *AIDS Res Hum Retrovir* 2018; **34** S1:185.
29. Chavez P, Wesolowski L, Patel P, Delaney K, Owen SM. **Evaluation of the performance of the Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Assay.** *J Clin Virol* 2011; **52**: S51–S55.
30. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, *et al.* **Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand.** *N Engl J Med* 2009; **361**:2209–2220.
31. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Leroux-Roels G, Crasta PD, Hardt K. **Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 y after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers.** *Hum Vaccin Immunother* 2012; **8**:896–904.
32. Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M, Wysocki J, Kaufmann AM, Poncelet S, *et al.* **Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15–55 years of age.** *Cancer Med* 2017; **6**:2723–2731.
33. Dhalla S, Poole G. **Motivators to participation in actual HIV vaccine trials.** *AIDS Behav* 2014; **18**:263–277.
34. Chesney MA, Chambers DB, Kahn JO. **Risk behavior for HIV infection in participants in preventive HIV vaccine trials: a cautionary note.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; **16**:266–271.
35. Lampinen TM, Chan K, Remis RS, Merid MF, Rusch M, Vincelle J, *et al.* **Sexual risk behaviour of Canadian participants in the first efficacy trial of a preventive HIV-1 vaccine.** *Can Med Assoc J* 2005; **172**:479–483.
36. Gray GE, Metch B, Churchyard G, Mlisana K, Nchabeleng M, Allen M, *et al.* **Does participation in an HIV vaccine efficacy trial affect risk behaviour in South Africa?** *Vaccine* 2013; **31**:2089–2096.
37. Tarimo EAM, Munseri P, Aboud S, Bakari M, Mhalu F, Sandstrom E. **Experiences of social harm and changes in sexual practices among volunteers who had completed a phase I/II HIV vaccine trial employing HIV-1 DNA priming and HIV-1 MVA boosting in Dar es Salaam, Tanzania.** *PLoS One* 2014; **9**:3.
38. Baillargeon J, Wilkinson G, Rudkin L, Baillargeon G, Ray L. **Characteristics of the healthy worker effect: a comparison of male and female occupational cohorts.** *J Occup Environ Med* 1998; **40**:368–373.

Supplementary Table : Definition of “Low risk of HIV infection” in ANRS preventive HIV vaccine trials

ANRS Volunteer Network ANRS VAC01 to VAC18 trials	ANRS VAC20 trial
No history of injecting drug use in the past	No history of injecting drug use in the previous ten years No gonorrhoea or syphilis in the last six months
No high risk partner (e.g. injecting drug use, HIV positive partner) in the past	No high risk partner (e.g. injecting drug use, HIV positive partner) either currently or within the past six months
No more than one sexual partner in the last two years	
No history of unprotected sex	No unprotected anal intercourse in the last six months, outside a relationship with a regular partner known to be HIV negative No unprotected vaginal intercourse in the last six months outside a relationship with a regular known/presumed HIV negative partner

B. Membres du groupe ANRS COHVAC

Investigateur coordonnateur : Pr. Odile Launay (CIC 1417, Hôpital Cochin, Paris)

Co-investigateurs coordonnateurs : Dr. Benjamin Silbermann (Hôpital Cochin, Paris) et Pr. Jean-Daniel Lelièvre (Hôpital Mondor, Créteil).

Le conseil scientifique était composé de : O Launay (présidente), J-P. Aboulker (puis L. Meyer), L. Cuzin, A. Métro (puis A. Diallo), C. Desaint, V. Doré, C. Durier, H. Fleury, S. Grabar, A. Krivine, J-D. Lelièvre, O. Lidove, F. Linard, V. Meiffredy, M-J. Pastor-Jean, G. Pialoux, M-H. Pollard (TRT5 : groupe inter-associatif de 8 associations de lutte contre le sida), I. Poizot-Martin, V. Rieux (puis A. Bouakane), B. Silbermann, B. Spire, J-P. Viard, H. Bertone, E. Ziegler (puis L. Clot) représentant les volontaires de COHVAC.

Centres participants

- AP-HP Hôpital Cochin, CIC Cochin-Pasteur, Paris (O. Launay, P. Duchet Niedziolka, L. Belarbi, B. Phung, P. Loulergue, H. Bodilis, I. Fries)
- AP-HP Hôpital Tenon, Paris (G. Pialoux, L. Slama, J. Chas, S. Le Nagat)
- AP-HP Hôpital Henri Mondor, Créteil (J-D Lelièvre, S. Dominguez, J. Lopez Zaragoza)
- CHU Hôtel-Dieu, Nantes (B. Bonnet, P. Morineau Le Houssine, N. Feuillebois)
- Hôpital Sainte-Marguerite CISIH, Marseille (I. Poizot-Martin, O. Faucher, O. Zaegel, N. Cloarec, A. Menard, P. Geneau De Lamarlière, M. Porcher, H. Laroche)
- Hôpital Purpan, Toulouse (L. Cuzin, M. Chauveau, N. Biesunski, C. Fourcade)

Laboratoire de Virologie : Hôpital Cochin, Paris (A. Krivine)

Centre de méthodologie et de gestion : INSERM, SC10-US019, Villejuif dirigé par Jean-Pierre Aboulker puis Laurence Meyer

Chef de projet : C. Desaint

ARCs : successivement R. Bougarne, M. Lecornec, F. Moni-Bile et Z. Sumer-Yalcine

TEC : C. Lascoux

Data manager : B. Abdelkader

Statisticienne : C. Durier

Promoteur : ANRS/VRI Recherches Vaccinales: Véronique Rieux, Amel Bouakane

ANRS Pharmacovigilance : Annie Métro puis Alpha Diallo, Christelle Paul

ANRS Sciences sociales: Véronique Doré

C. Derniers suivis effectués et durées de suivi dans la cohorte prospective

La table présente pour chaque suivi de A0 à A7, le nombre de derniers suivis selon la raison de fin de suivi des participants

	A0	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	Total
Fin de la période prévue au protocole ^a	0	0	1	2	0	7	10	159	179
Arrêt prématuré de l'étude ^b	0	1	3	7	41	23	16	0	91
Perdu De Vue	15	6	11	5	5	3	0	0	45
Décédé	0	1	0	1	1	0	0	0	3
Retrait de consentement	7	4	6	7	6	1	4	0	35
Autre ^c	1	0	0	1	0	0	0	0	2
Total	23	12	21	23	53	34	30	159	355

^a Fin de suivi prévue par le protocole :

A2 : infection par le VIH (suivi spécifique)

A3 : pas venu après A3 mais contact par email en 2016 ; pas venu après A3 mais prise de rendez-vous tous les ans sans venir aux visites

^b Arrêt prématuré de l'étude en 2016 (Amendement n°3) :

pour 12 volontaires, la dernière visite a eu lieu avant 2016 mais les visites ultérieures ont été manquées et un dernier suivi n'a pas pu avoir lieu en 2016

^c Autre : A0 : indisponible ; A3 : départ à l'étranger

Durées de suivi en années pour les participants de la cohorte prospective ayant terminé le suivi comme prévu (n=270), pour les participants ayant eu un suivi interrompu (n=85)

	N		Median	Min	Q1	Q3	Max
Fin de la période prévue au protocole ou arrêt prématuré de l'étude en 2016	270	Durée de suivi totale	11.5	5.1	9.6	16.6	24.3
		Durée de suivi prospectif	6.8	1	5	7.1	7.5
		Durée de suivi rétrospectif	4.8	2.3	4	9.7	18.3
Suivi interrompu	85	Durée de suivi totale	8.4	2.2	5.5	15.4	23.3
		Durée de suivi prospectif	2.1	0	0	3.4	6.3
		Durée de suivi rétrospectif	5.2	2.2	4.2	13	18.4

D. Taux d'incidence

Un taux d'incidence brut est calculé en divisant le nombre total de cas par le nombre total de personnes-années de suivi

$$\text{Taux d'incidence } TI = \frac{\text{Cas}}{\text{personnes.années}}$$

En supposant que le nombre de cas suit une loi de Poisson son écart-type est :

$$ET_{TI} = \frac{\sqrt{\text{Cas}}}{\text{personnes.années}}$$

Les limites d'un intervalle de confiance de TI à $p \times 100\%$ sont :

$$\frac{\left(\frac{1}{2} (\text{Chi Inv} \left(\frac{p}{2}, 2 \times \text{Cas}\right))\right)}{\text{personnes. années}} \quad \text{et} \quad \frac{\left(\frac{1}{2} (\text{Chi Inv} \left(1 - \frac{p}{2}, 2 \times (\text{Cas} + 1)\right))\right)}{\text{personnes. années}}$$

Où $\text{Chi Inv}(p, n)$ est l'inverse de la distribution de Chi^2 à n degrés de liberté évaluée à p .

Bien que l'approximation par la loi Normale puisse être utilisée quand le nombre de cas est grand, nous utilisons la méthode exacte ci-dessus qui est valide avec des petits nombres.

Quand le nombre de cas est grand, les 2 méthodes produisent des résultats très proches.

[83] Ulm K. A SIMPLE METHOD TO CALCULATE THE CONFIDENCE-INTERVAL OF A STANDARDIZED MORTALITY RATIO (SMR). American Journal of Epidemiology. 1990;131(2):373-75.

[146] Fay MP, Feuer EJ. Confidence intervals for directly standardized rates: A method based on the gamma distribution. Statistics in Medicine. 1997;16(7):791-801.

E. Calcul du ratio standardisé de mortalité ou du ratio standardisé d'incidence

Mortalité

- Population étudiée

L'ensemble des volontaires COHVAC depuis leur première injection vaccinale jusqu'à leur dernier suivi connu ou la survenue du décès et séparément selon leur sexe.

- Période d'étude pour la mortalité

De l'année de début des injections vaccinales (1992) à 2015 (données INSEE).

- Calcul des personnes.années

Le calcul est effectué en utilisant le programme SAS de Marchand JL (Décompte des personnes-années avec SAS et calculs de SMR : présentation d'un programme simple pour faire des calculs de façon exacte. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 58 (2010), 370-374). [147]

Pour chaque volontaire, les données nécessaires sont :

- le sexe
- la date de naissance,
- la date de début de suivi, correspondant à la date de 1^{ère} injection vaccinale,
- la date de fin de suivi, correspondant à la date de la dernière visite de suivi enregistrée sauf pour les volontaires décédés, la date du décès
pour les perdus de vue, la date de dernier contact (postérieure au dernier suivi)
pour les volontaires ayant retiré leur consentement, la date de retrait du consentement.

- Calcul du SMR (ou SIR)

$$SMR = M/E$$

M = nombre de décès (ou événements) observés pour chaque sexe

E = nombre de décès (ou événements) attendus calculé en appliquant les taux de mortalité (ou d'incidence) de la population de référence aux personnes-années de la population étudiée, subdivisée par sexe, par classe d'âge et par année.

Intervalle de confiance du SMR (ou SIR)

Pour $E < 10$,

$$SMR_{inf} = M/E \cdot (1 - (1/9M^*) - (Z_{1-\alpha/2}/3\sqrt{M}))^3$$

$$SMR_{sup} = (M+1)/E \cdot (1 - (1/9(M^*+1)) + (Z_{1-\alpha/2}/3\sqrt{(M+1)}))^3$$

Où $M^* = M$ si $M \geq E$; $M^* = M+1$ si $M < E$

Test de « SMR=1 » (ou SIR=1)

Pour $E < 10$, Sous l'hypothèse « SMR=1 », $C^2 = 9.M.((1-(1/9M^*) - (E/M^*)^{1/3})^2$ suit une loi de χ^2 à 1 ddl

[84] Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research.. *IARC scientific publications*. 1987(82):1-406.

[148] Samuels SJ, Beaumont JJ and Breslow NE. Power and detectable risk of seven tests for standardized mortality ratios. *American Journal of Epidemiology* 1991;133:1191-1197

Incidence des cancers du sein

- **Population étudiée**

L'ensemble des volontaires femmes de COHVAC depuis leur première injection vaccinale jusqu'à leur dernier suivi connu (gel de la base du CS Avril 2015) ou la survenue de la pathologie. Leur nombre est de 219 (45% des 488 inclus).

- **Période d'étude**

De l'année de début des injections vaccinales (1992) à 2012 (données de références FRANCIM disponibles)

- **Cas de cancers du sein dans COHVAC:** les cas ont été définis comme étant les femmes incluses dans la cohorte dont un premier cancer du sein a été diagnostiqué dans la période d'étude. Les cancers du sein *in situ* (ou intracanalaires) sont exclus.

Extrait de Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. p56

"Problèmes liés à la définition du site

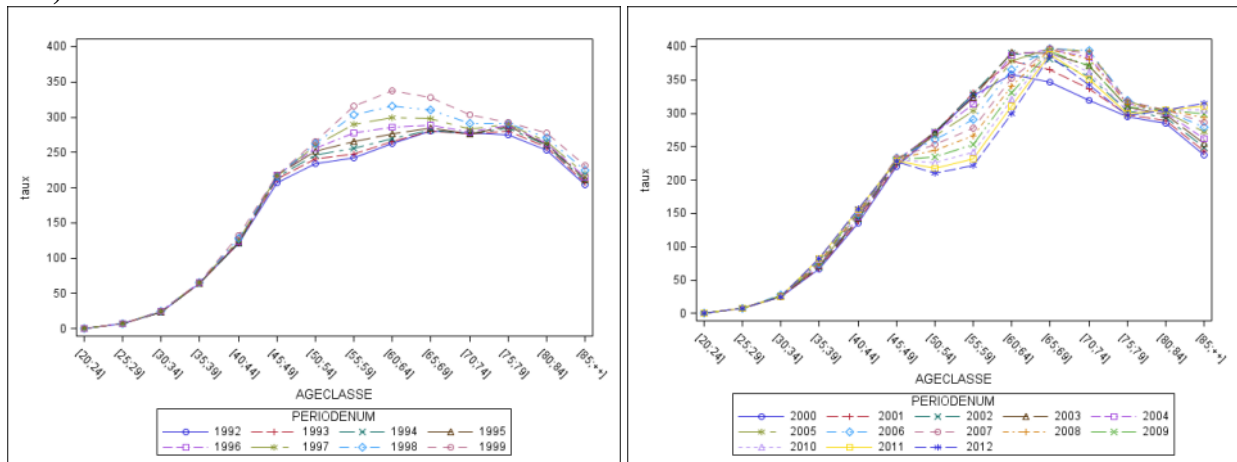
Dans un souci d'homogénéité, seuls les cancers du sein infiltrants sont recensés dans ce document. Les cancers du sein in situ sont donc exclus des analyses bien qu'ils représentent un nombre non négligeable de cas (de 5 à 15 % de l'ensemble des cancers du sein) et qu'ils nécessitent parfois une prise en charge lourde."

- **Données de référence pour le taux d'incidence de cancers du sein**

Les données de référence (transmises par Mme A-M Bouvier) s'étendent de l'année 1980 à l'année 2012, les années 2013-2014 n'étant pas encore disponibles.

Source : Tendances nationales 1980-2012. FRANCIM. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980-2012- partie 1 tumeurs solides

Taux estimés de cancer du sein féminin pour 100.000 P.A. par année et classe d'âge (5 ans) de 1992 à 2012



Incidence des zonas

- **Population étudiée**

Pour la période des données de référence (2005 à 2015), 432/488 volontaires ont été suivis ; 54 volontaires qui n'étaient déjà plus suivis en 2005 et 1 volontaire qui a eu un zona en 2001 ont été exclus.

- **Période d'étude**

De l'année de début des injections vaccinales (1992) à 2015 (données de référence Sentinelles disponibles)

- **Cas de zona dans COHVAC**

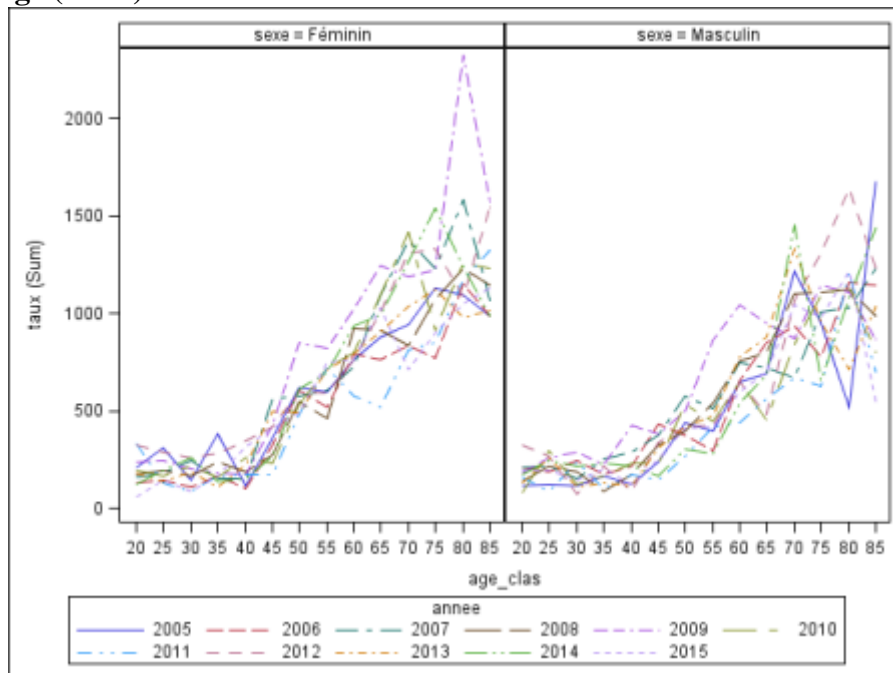
Pour les données Sentinelles, les cas sont: *première consultation pour un zona en phase aiguë défini par une éruption aiguë érythémato-vésiculeuse douloureuse au niveau d'un territoire métamérique (territoire nerveux radiculaire), accompagnée éventuellement de nombreuses vésicules à distance du métamère concerné (zona disséminé). Critères d'exclusion: douleurs post-zostériennes, visite subséquente pour un même épisode.*

Les 13 cas de zona rapportés (de grade 2 ou 3) dans COHVAC sont supposés correspondre à cette définition.

- Données de référence pour le taux d'incidence du zona

<https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/>

Taux d'incidence en France métropolitaine pour 100 000 P.A par année, sexe et classe d'âge (5 ans) de 2005 à 2015



F. Événements indésirables recueillis dans le cadre de la cohorte par classe d'organes

Dans les classes d'organes MeddRA (SOC) d'intérêt

Nervous system disorders

Événements reportés selon le Preferred Term (MedDRA 19.0) et le grade de sévérité

Evt : nb d'événements, n (%) : nombre (pourcentage) de participants concernés.

Preferred Term	Evt	n (%)	Gr NA	Gr 1	Gr2	Gr 3	Gr 4
Any event	229	140 (28.7)	5	65	115	41	3
Sciatica	43	38 (7.8)	1	6	30	6	
Migraine	50	30 (6.1)	4	13	26	7	
Carpal tunnel syndrome	17	16 (3.3)		5	6	6	
Cervical radiculopathy	12	11 (2.3)		1	11		
Dizziness	10	9 (1.8)		8	2		
Paraesthesia	8	8 (1.6)		7	1		
Hypoaesthesia	8	7 (1.4)		7	1		
Migraine with aura	5	5 (1.0)		1	4		
Muscle contractions involuntary	7	4 (0.8)		5	1	1	
Presyncope	5	4 (0.8)		2	2	1	
Ischaemic stroke	5	3 (0.6)			3	2	
Facial paralysis	3	3 (0.6)		1	2		
Restless legs syndrome	3	3 (0.6)			3		
Anosmia	2	2 (0.4)			1	1	
Facial neuralgia	2	2 (0.4)			1	1	
Headache	2	2 (0.4)			1	1	
Loss of consciousness	2	2 (0.4)			1	1	
Paraesthesia oral	2	2 (0.4)		1	1		
Parkinson's disease	2	2 (0.4)				2	
Resting tremor	2	2 (0.4)			2		
Sensory loss	2	2 (0.4)		2			
Transient global amnesia	2	2 (0.4)				2	
Ageusia	1	1 (0.2)				1	
Amnestic disorder	1	1 (0.2)			1		
Amyotrophic lateral sclerosis	1	1 (0.2)					1
Aphasia	1	1 (0.2)			1		
Areflexia	1	1 (0.2)		1			
Balance disorder	1	1 (0.2)			1		
Cauda equina syndrome	1	1 (0.2)				1	
Cerebrovascular accident	1	1 (0.2)				1	
Delayed sleep phase	1	1 (0.2)			1		
Diaphragmatic paralysis	1	1 (0.2)		1			
Dysarthria	1	1 (0.2)				1	
Dysphonia	1	1 (0.2)				1	
Generalised tonic-clonic seizure	1	1 (0.2)					1
Haemorrhagic stroke	1	1 (0.2)				1	
Hemiparesis	1	1 (0.2)			1		
Hypersomnia	1	1 (0.2)			1		
Hypertonia	1	1 (0.2)			1		
Intercostal neuralgia	1	1 (0.2)			1		
Lumbar radiculopathy	1	1 (0.2)			1		
Meningioma benign	1	1 (0.2)		1			
Meralgia paraesthetica	1	1 (0.2)				1	
Monoplegia	1	1 (0.2)			1		
Morton's neuralgia	1	1 (0.2)				1	

Preferred Term	Evt	n (%)	Gr NA	Gr 1	Gr2	Gr 3	Gr 4
Muscular weakness	1	1 (0.2)		1			
Narcolepsy	1	1 (0.2)			1		
Neuropathy peripheral	1	1 (0.2)			1		
Occipital neuralgia	1	1 (0.2)			1		
Parosmia	1	1 (0.2)			1		
Peripheral sensory neuropathy	1	1 (0.2)			1		
Radicular pain	1	1 (0.2)		1			
Subarachnoid haemorrhage	1	1 (0.2)					1
Syncope	1	1 (0.2)				1	
Transient ischaemic attack	1	1 (0.2)				1	
Vertigo	1	1 (0.2)			1		
Visual field defect	1	1 (0.2)		1			

Eye system disorders

Événements reportés selon le Preferred Term (MedDRA 19.0) et le grade de sévérité

Evt : nb d'événements, n (%) : nombre (pourcentage) de participants concernés.

Preferred Term	Evt	n (%)	Gr 1	Gr2	Gr 3
Any event	103	73 (15.0)	35	56	12
Cataract	19	14 (2.9)	3	11	5
Glaucoma	11	11 (2.3)	2	9	
Ocular hypertension	8	7 (1.4)	1	7	
Chalazion	5	5 (1.0)	3	2	
Dry eye	4	4 (0.8)	1	3	
Retinal detachment	5	4 (0.8)		3	2
Vitreous floaters	4	4 (0.8)	3	1	
Conjunctival haemorrhage	3	2 (0.4)	3		
Ocular hyperaemia	3	3 (0.6)	2	1	
Vitreous detachment	3	3 (0.6)	2	1	
Amblyopia	2	2 (0.4)	1	1	
Angle closure glaucoma	2	1 (0.2)		2	
Eye pain	2	1 (0.2)	2		
Eye pruritus	2	2 (0.4)	2		
Iridocyclitis	2	2 (0.4)		2	
Retinal tear	2	2 (0.4)	1	1	
Retinal vein occlusion	2	2 (0.4)		1	1
Age-related macular degeneration	1	1 (0.2)			1
Binocular eye movement disorder	1	1 (0.2)		1	
Blepharitis	1	1 (0.2)	1		
Choroidal neovascularisation	1	1 (0.2)			1
Episcleritis	1	1 (0.2)		1	
Eye irritation	1	1 (0.2)	1		
Eye naevus	1	1 (0.2)	1		
Eye oedema	1	1 (0.2)		1	
Halo vision	1	1 (0.2)	1		
Injury corneal	1	1 (0.2)		1	
Keratitis	1	1 (0.2)		1	
Lacrimation increased	1	1 (0.2)	1		
Lenticular opacities	1	1 (0.2)		1	
Mydriasis	1	1 (0.2)	1		
Ocular discomfort	1	1 (0.2)	1		
Optic neuropathy	1	1 (0.2)			1
Photophobia	1	1 (0.2)		1	
Pterygium	1	1 (0.2)	1		
Retinal haemorrhage	1	1 (0.2)			1
Retinoschisis	1	1 (0.2)		1	
Ulcerative keratitis	1	1 (0.2)		1	
Uveitis	1	1 (0.2)		1	
Vision blurred	1	1 (0.2)	1		

Preferred Term	Evt	n (%)	Gr 1	Gr 2	Gr 3
Visual acuity reduced	1	1 (0.2)		1	

Immune system disorders

Événements reportés selon le Preferred Term (MedDRA 19.0) et le grade de sévérité

Evt : nb d'événements, n (%) : nombre (pourcentage) de participants concernés.

Preferred Term	Evt	n (%)	Gr 1	Gr 2	Gr 3
Any event	11	11 (2.3)	4	4	3
Autoimmune thyroiditis	4	4 (0.8)	2	1	1
Rheumatoid arthritis	2	2 (0.4)		2	
Allergic cough	1	1 (0.2)			1
Allergy to chemicals	1	1 (0.2)			1
Basedow's disease	1	1 (0.2)		1	
Immune thrombocytopenic purpura	1	1 (0.2)	1		
Urticaria	1	1 (0.2)	1		

Dans les autres SOC

Événements reportés selon le SOC, le Preferred Term (MedDRA 19.0) et le grade de sévérité

Evt : nb d'événements, n (%) : nombre (pourcentage) de participants concernés.

SOC par ordre décroissant, PT par ordre alphabétique

SOC / PT	Evt	n (%)	Gr NA	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
All other SOC	413	208 (42.6)	3	6	66	317	21
Musculoskeletal and connective tissue disorders	80	61 (12.5)			10	70	
Arthralgia	3	3 (0.6)				3	
Arthropathy	1	1 (0.2)			1		
Back pain	11	11 (2.3)				11	
Chondritis	2	2 (0.4)				2	
Foot deformity	4	3 (0.6)				4	
Hip deformity	1	1 (0.2)				1	
Intervertebral disc protrusion	17	15 (3.1)				17	
Joint ankylosis	1	1 (0.2)				1	
Joint instability	1	1 (0.2)			1		
Lumbar spinal stenosis	2	2 (0.4)				2	
Musculoskeletal pain	1	1 (0.2)				1	
Myalgia	1	1 (0.2)				1	
Neck pain	1	1 (0.2)			1		
Neuromyopathy	1	1 (0.2)				1	
Osteoarthritis	16	14 (2.9)			2	14	
Osteonecrosis	1	1 (0.2)				1	
Periarthritis	4	4 (0.8)				4	
Polyarthritis	1	1 (0.2)			1		
Polymyalgia rheumatica	1	1 (0.2)				1	
Rotator cuff syndrome	7	6 (1.2)			3	4	
Spondylolisthesis	1	1 (0.2)			1		
Synovial disorder	2	1 (0.2)				2	
Infections and infestations	61	49 (10.0)		1	16	42	2
Acute HIV infection	1	1 (0.2)				1	
Appendicitis	3	3 (0.6)				3	
Cellulitis enterococcal	1	1 (0.2)			1		
Cystitis	1	1 (0.2)				1	
Dacryocystitis	1	1 (0.2)		1			
Diarrhoea infectious	1	1 (0.2)				1	
Diverticulitis	4	4 (0.8)			1	3	
Encephalitis	1	1 (0.2)			1		

SOC / PT	Evt	n (%)	Gr NA	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
Eye infection syphilitic	1	1 (0.2)				1	
Gastroenteritis	4	3 (0.6)				4	
Hepatitis infectious mononucleosis	1	1 (0.2)				1	
Herpes pharyngitis	1	1 (0.2)					1
Herpes zoster	7	7 (1.4)			6	1	
Herpes zoster cutaneous disseminated	1	1 (0.2)				1	
Herpes zoster infection neurological	5	5 (1.0)			4	1	
Infected cyst	1	1 (0.2)				1	
Infected dermal cyst	1	1 (0.2)				1	
Infective spondylitis	1	1 (0.2)				1	
Influenza	5	5 (1.0)				5	
Malaria	1	1 (0.2)				1	
Mycobacterium avium complex infection	1	1 (0.2)				1	
Nosocomial infection	2	2 (0.4)				2	
Ophthalmic herpes zoster	1	1 (0.2)			1		
Paronychia	1	1 (0.2)				1	
Peritonitis	1	1 (0.2)					1
Pertussis	1	1 (0.2)				1	
Pneumonia	1	1 (0.2)				1	
Pulmonary tuberculosis	1	1 (0.2)				1	
Retinitis viral	1	1 (0.2)				1	
Rhinitis	1	1 (0.2)				1	
Secondary syphilis	1	1 (0.2)				1	
Sinusitis	3	3 (0.6)			1	2	
Tooth abscess	1	1 (0.2)				1	
Urinary tract infection	1	1 (0.2)			1		
Viral pericarditis	2	2 (0.4)				2	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	48	40 (8.2)			4	41	3
Basal cell carcinoma	9	5 (1.0)			1	8	
Bladder cancer	1	1 (0.2)					1
Bowen's disease	1	1 (0.2)				1	
Breast cancer	4	4 (0.8)				4	
Breast cancer in situ	1	1 (0.2)				1	
Breast cancer metastatic	1	1 (0.2)				1	
Castleman's disease	1	1 (0.2)				1	
Cervix carcinoma	1	1 (0.2)				1	
Colon adenoma	2	2 (0.4)				2	
Colon cancer	1	1 (0.2)				1	
Cystadenocarcinoma ovary	1	1 (0.2)				1	
Intraductal papillary-mucinous carcinoma	1	1 (0.2)				1	
Intraductal proliferative breast lesion	1	1 (0.2)				1	
Invasive ductal breast carcinoma	1	1 (0.2)					1
Lipoma	1	1 (0.2)			1		
Lung neoplasm malignant	3	2 (0.4)				3	
Melanocytic naevus	1	1 (0.2)				1	
Metastatic malignant melanoma	1	1 (0.2)				1	
Neuroma	1	1 (0.2)				1	
Ovarian germ cell teratoma benign	1	1 (0.2)			1		
Ovarian neoplasm	1	1 (0.2)				1	
Pituitary tumour benign	2	2 (0.4)			1	1	
Prostate cancer	1	1 (0.2)				1	
Prostate cancer stage IV	1	1 (0.2)				1	
Prostatic adenoma	1	1 (0.2)				1	

SOC / PT	Evt	n (%)	Gr NA	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
Refractory anaemia with an excess of bla	1	1 (0.2)				1	
Uterine carcinoma in situ	2	2 (0.4)				2	
Uterine leiomyoma	5	5 (1.0)				4	1
Injury, poisoning and procedural complications	36	33 (6.8)		1	7	28	
Ankle fracture	1	1 (0.2)				1	
Concussion	4	4 (0.8)			2	2	
Eye burns	1	1 (0.2)			1		
Femoral neck fracture	1	1 (0.2)				1	
Hip fracture	1	1 (0.2)				1	
Injury	1	1 (0.2)				1	
Injury corneal	1	1 (0.2)		1			
Joint dislocation	4	4 (0.8)			1	3	
Ligament injury	1	1 (0.2)				1	
Ligament rupture	1	1 (0.2)			1		
Ligament sprain	1	1 (0.2)				1	
Meniscus injury	2	2 (0.4)				2	
Post procedural haematoma	1	1 (0.2)				1	
Radiation proctitis	1	1 (0.2)				1	
Radius fracture	1	1 (0.2)				1	
Rib fracture	4	4 (0.8)			1	3	
Road traffic accident	2	2 (0.4)				2	
Spinal fracture	1	1 (0.2)				1	
Tendon rupture	3	3 (0.6)				3	
Tibia fracture	2	2 (0.4)			1	1	
Upper limb fracture	1	1 (0.2)				1	
Wrist fracture	1	1 (0.2)				1	
Gastrointestinal disorders	36	30 (6.1)			3	32	1
Abdominal pain	2	2 (0.4)				2	
Anal fissure	1	1 (0.2)				1	
Colitis	2	2 (0.4)				2	
Diarrhoea	1	1 (0.2)				1	
Duodenogastric reflux	1	1 (0.2)				1	
Food poisoning	1	1 (0.2)				1	
Gastric ulcer haemorrhage	1	1 (0.2)				1	
Gastrointestinal disorder	1	1 (0.2)				1	
Gastrooesophageal reflux disease	1	1 (0.2)				1	
Inguinal hernia	10	9 (1.8)			2	8	
Intestinal obstruction	1	1 (0.2)					1
Large intestine polyp	7	7 (1.4)				7	
Mouth cyst	1	1 (0.2)				1	
Odynophagia	1	1 (0.2)				1	
Oral lichen planus	1	1 (0.2)				1	
Palatal disorder	1	1 (0.2)				1	
Salivary gland calculus	1	1 (0.2)				1	
Umbilical hernia	2	2 (0.4)			1	1	
General disorders and administration site conditions	18	17 (3.5)			1	8	9
Asthenia	3	3 (0.6)				3	
Chills	1	1 (0.2)				1	
Death	8	8 (1.6)					8
Drowning	1	1 (0.2)					1
Gait disturbance	1	1 (0.2)			1		
Injection site movement impairment	1	1 (0.2)				1	
Pyrexia	3	3 (0.6)				3	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17	17 (3.5)			1	16	

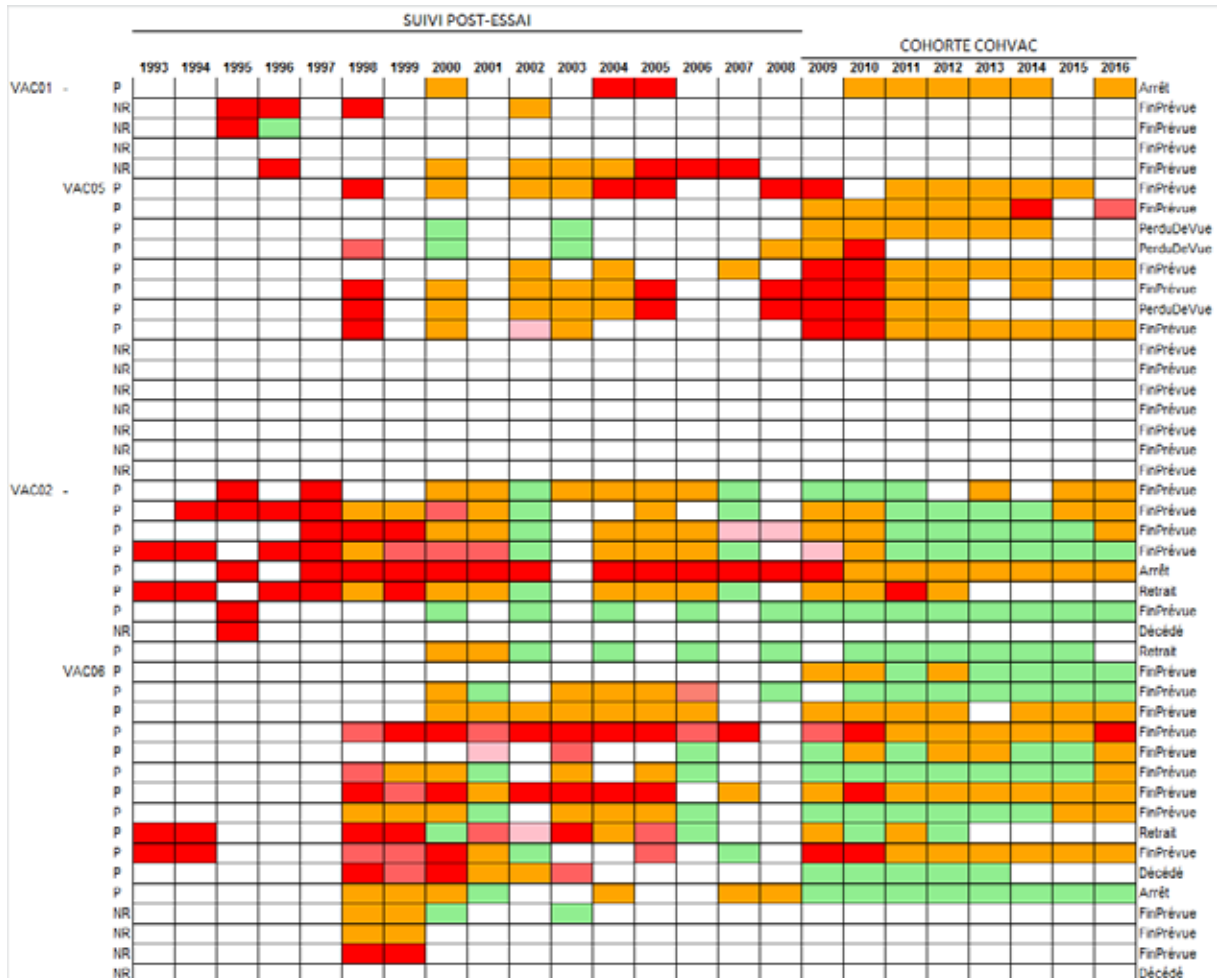
SOC / PT	Evt	n (%)	Gr NA	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
Asthma	1	1 (0.2)				1	
Bronchopulmonary disease	1	1 (0.2)				1	
Cough	2	2 (0.4)				2	
Lung disorder	2	2 (0.4)				2	
Nasal polyps	1	1 (0.2)			1		
Nasal septum deviation	1	1 (0.2)				1	
Oropharyngeal pain	2	2 (0.4)				2	
Pleurisy	2	2 (0.4)				2	
Pneumothorax	1	1 (0.2)				1	
Sleep apnoea syndrome	3	3 (0.6)				3	
Vocal cord thickening	1	1 (0.2)				1	
Vascular disorders	15	15 (3.1)			2	13	
Aortic aneurysm	1	1 (0.2)				1	
Cerebrovascular accident	1	1 (0.2)			1		
Hypertension	6	6 (1.2)			1	5	
Ischaemic stroke	1	1 (0.2)				1	
Peripheral venous disease	1	1 (0.2)				1	
Phlebitis	1	1 (0.2)				1	
Transient ischaemic attack	1	1 (0.2)				1	
Varicose vein	3	3 (0.6)				3	
Reproductive system and breast disorders	14	12 (2.5)			1	13	
Atrophic vulvovaginitis	1	1 (0.2)				1	
Benign prostatic hyperplasia	3	3 (0.6)			1	2	
Breast calcifications	1	1 (0.2)				1	
Cervical polyp	1	1 (0.2)				1	
Fallopian tube disorder	1	1 (0.2)				1	
Gynaecomastia	1	1 (0.2)				1	
Menopausal symptoms	1	1 (0.2)				1	
Ovarian cyst	2	2 (0.4)				2	
Premature menopause	1	1 (0.2)				1	
Testicular torsion	1	1 (0.2)				1	
Uterine enlargement	1	1 (0.2)				1	
Cardiac disorders	13	12 (2.5)			2	7	4
Myocardial infarction	6	6 (1.2)				2	4
Pericarditis	2	2 (0.4)			2		
Syncope	2	1 (0.2)				2	
Angina pectoris	1	1 (0.2)				1	
Cardiac failure chronic	1	1 (0.2)				1	
Tachycardia	1	1 (0.2)				1	
Psychiatric disorders	12	10 (2.0)			1	10	1
Completed suicide	1	1 (0.2)					1
Depression	4	4 (0.8)				4	
Drug dependence	1	1 (0.2)				1	
Hallucination, olfactory	1	1 (0.2)			1		
Hypersexuality	1	1 (0.2)				1	
Insomnia	1	1 (0.2)				1	
Major depression	2	2 (0.4)				2	
Suicidal ideation	1	1 (0.2)				1	
Hepatobiliary disorders	8	8 (1.6)			1	7	
Cholecystitis	2	2 (0.4)				2	
Cholelithiasis	4	4 (0.8)			1	3	
Hepatocellular injury	2	2 (0.4)				2	
Skin and subcutaneous tissue disorders	8	8 (1.6)		1	4	3	
Drug eruption	1	1 (0.2)				1	

SOC / PT	Evt	n (%)	Gr NA	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
Erythema multiforme	1	1 (0.2)				1	
Lichen planus	1	1 (0.2)			1		
Pruritus	1	1 (0.2)				1	
Psoriasis	4	4 (0.8)		1	3		
Surgical and medical procedures	8	8 (1.6)					8
Bladder operation	1	1 (0.2)				1	
Face lift	1	1 (0.2)				1	
Female sterilisation	1	1 (0.2)				1	
In vitro fertilisation	1	1 (0.2)				1	
Lipectomy	1	1 (0.2)				1	
Oophorectomy bilateral	1	1 (0.2)				1	
Vitrectomy	1	1 (0.2)				1	
Wisdom teeth removal	1	1 (0.2)				1	
Ear and labyrinth disorders	7	6 (1.2)			2		5
Vertigo positional	3	3 (0.6)			1		2
Deafness	1	1 (0.2)					1
Deafness neurosensory	1	1 (0.2)					1
Otosclerosis	1	1 (0.2)					1
Tinnitus	1	1 (0.2)			1		
Metabolism and nutrition disorders	7	7 (1.4)			2		5
Hepatic siderosis	1	1 (0.2)					1
Hypercholesterolaemia	2	2 (0.4)			2		
Iron deficiency	1	1 (0.2)					1
Iron overload	1	1 (0.2)					1
Type 2 diabetes mellitus	2	2 (0.4)					2
Investigations	6	5 (1.0)		3	3		
Antinuclear antibody	1	1 (0.2)		1			
Antiphospholipid antibodies	1	1 (0.2)		1			
Blood growth hormone increased	1	1 (0.2)			1		
Cardiolipin antibody positive	1	1 (0.2)			1		
Colonoscopy	1	1 (0.2)		1			
Smooth muscle antibody positive	1	1 (0.2)			1		
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	5	3 (0.6)	3		1		1
Abortion spontaneous	1	1 (0.2)					1
HELLP syndrome	1	1 (0.2)			1		
Pregnancy	3	3 (0.6)	3				
Renal and urinary disorders	5	5 (1.0)			2		3
Ureteric stenosis	1	1 (0.2)					1
Ureterolithiasis	1	1 (0.2)					1
Urethral stenosis	1	1 (0.2)			1		
Urinary incontinence	2	2 (0.4)			1		1
Endocrine disorders	4	4 (0.8)			2		2
Thyroid mass	2	2 (0.4)					2
Basedow's disease	1	1 (0.2)			1		
Hypopituitarism	1	1 (0.2)			1		
Blood and lymphatic system disorders	3	2 (0.4)				2	1
Normochromic normocytic anaemia	1	1 (0.2)				1	
Thrombocytopenia	1	1 (0.2)				1	
Thrombotic thrombocytopenic purpura	1	1 (0.2)					1
Congenital, familial and genetic disorders	2	2 (0.4)			1		1
Autosomal chromosome anomaly	1	1 (0.2)			1		
Thyroglossal cyst	1	1 (0.2)					1

G. Sérologies VIH du groupe rgp160

En lignes : Volontaires de VAC01 et VAC02 suivis ou non dans la cohorte prospective

En colonnes : Résultats de sérologie VIH chaque année après la fin de l'essai vaccinal



P : suivi dans la cohorte prospective

NR : non répondant à l'invitation pour entrer dans la cohorte prospective

Vert : aucun test positif ; Rose : 1 test douteux ; Orange : 1 test positif ;

Rouge clair : 1 test positif, 1 test douteux ; Rouge : 2 tests positifs

H. Données de référence pour la sélection des volontaires

- Bajos N, Fernand M, Beltzer N, *Enquête sur la sexualité en France : pratiques, genre et santé*, Paris, La Découverte, 2008.

Figure 2 (p 233) Situation de couple à l'enquête (CSF 2006 ; 18-69 ans)

%	Cohabitant ou partenaire régulier	Pas de partenaire régulier
Hommes	79.0	21.0
Femmes	80.5	19.5

Tableau 10 (p 231) : Proportion de personnes ayant eu au moins un partenaire du même sexe au cours de la vie (18-69 ans)

%	ACSF-1992	CSF 2006
Hommes	4.1	4.1
Femmes	2.6	4.0

- Beltzer N, Lagarde M., Wu-Zhou X, Vongmany N, Gremy I. *Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/Sida en France. Evolutions 1992-1994-1998-2001-2004. Étude ANRS-EN15-KABP 2004*, Paris : Observatoire Régional de la Santé d'Ile-de-France, Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, Agence Nationale de Recherches sur le Sida, 2005.

Tableau 6.2 (p 127) Evolution de l'orientation sexuelle au cours des 5 dernières années (18-54 ans)

%	1994	1998	2001	2004
Hommes				
Hétérosexuel	92.3	93.2	91.9	93.6
Bisexuel	2.3	1.2	1.2	1.4
Homosexuel	1.4	1.2	1.8	0.4
Abstinent	0.3	0.6	0.6	1.0
Vierge	3.7	3.8	4.5	3.6
Femmes				
Hétérosexuel	93.6	90.9	92.0	92.7
Bisexuel	1.4	0.9	0.8	0.6
Homosexuel	0.2	0.2	0.7	0.2
Abstinent	1.7	2.4	0.7	1.5
Vierge	3.2	5.5	5.8	5.1

- Beltzer N, Lagarde M., Wu-Zhou X, Vongmany N, Gremy I. *Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/Sida en Ile-de-France en 2010. Situation en 2010 et 18 ans d'évolution. Étude ANRS-EN15-KABP 2004*, Paris : Observatoire Régional de la Santé d'Ile-de-France, Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, Agence Nationale de Recherches sur le Sida, 2011.

Tableau 6.4 (p 124)

Evolution du multipartenariat (deux ou plus) au cours des 12 derniers mois sur population ayant eu au moins une relation au cours de la vie (données en France ; population hétérosexuelle active ; 18-54 ans)

%	1992	1994	1998	2001	2004	2010
Hommes	22.4	17.5	14.1	11.7	14.7	13.5
Femmes	9.6	6.5	7.7	6.4	8.5	6.9

- Donneurs de sang

http://www.invs.sante.fr/content/download/80312/292682/version/1/file/Surveillance_donneurs_1992-2012.ppt

Mise à jour

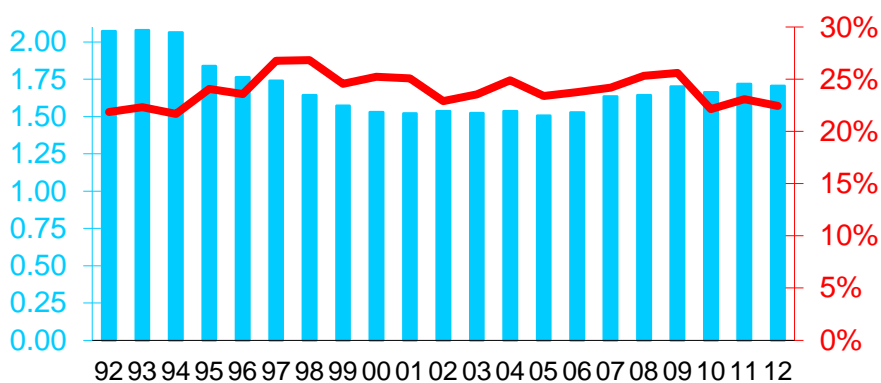
<https://hemovigilance-cncrh.fr/wp18/wp-docs/TEXTES-MEDICO%20TECHNIQUES/Surveildonneur19922018.pdf?refCNCRH=687>

2002 1 537 000 donneurs (4,0 % de PG âgée de 18 à 65 ans)

2005 1 506 000 donneurs en 2005 (3,9 % de la PG 18-65)

2009 1 701 000 (4,3% de la PG 18-65)

2010 1 663 000 donneurs en 2010 (4,3 % de la Population Générale de 18 à 70 ans)

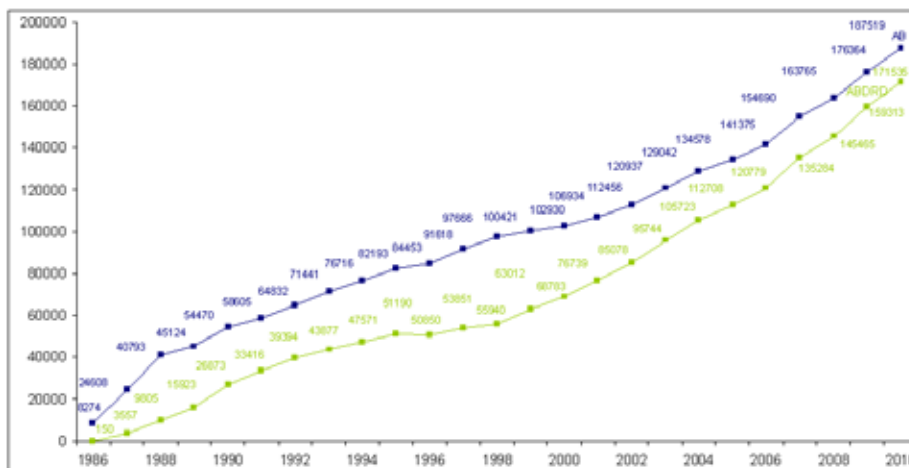


Bleu : Nb de donneurs (millions) -

Rouge : pourcentage de nouveau donneurs

- Donneurs de moelle (inscrits dans fichiers)

Figure RFGM 1. Evolution du fichier national de donneurs de CSBH de 1986 à 2010



I. Sélection dans le réseau : étude des facteurs associés à l'accord avec réserve

Etude des facteurs comportementaux associés à l'accord avec réserve (Hommes)

Pour les 251 Hommes dont la fiche est complétée, l'appréciation du comité de sélection est manquante pour N=20, 231 volontaires Homme sont analysés.

	<i>Accord avec réserve</i>				<i>Chi2 (K) ou Fisher(F)</i>		
	<i>NA (.)</i>	<i>Non (0)</i>		<i>Oui (1)</i>		<i>All</i>	<i>P-value</i>
		<i>N</i>	<i>Pct</i>	<i>N</i>	<i>Pct</i>		
All	20	188	81.39	43	18.61	231	
<i>Essai vaccinal</i>							
VAC01		8	88.89	1	11.11	9	
VAC02	6	8	88.89	1	11.11	9	
VAC03	6	9	81.82	2	18.18	11	
VAC04	3					3	
VAC07	3	13	72.22	5	27.78	18	
VAC10	1	22	73.33	8	26.67	30	
VAC12	3	5	83.33	1	16.67	6	
VAC16		43	86.00	7	14.00	50	
VAC17		5	100.00			5	
VAC18		44	81.48	10	18.52	54	
VAC20	1	31	79.49	8	20.51	39	
AGE SELECTION							
.	8	4	57.14	3	42.86	7	
1 <41 (médiane)	9	84	77.06	25	22.94	109	0.053 (K)
0 >=41	3	100	86.96	15	13.04	115	
RELATION							
.	5	2	100.00			2	
0 Jamais	1	5	100.00			5	0.59 (F)
1 Oui	14	181	80.80	43	19.20	224	
PARTENAIRES VIE							
.	17	27	77.14	8	22.86	35	
0 <7		81	87.10	12	12.90	93	0.085 (K)
1 >=7	3	80	77.67	23	22.33	103	
PARTENAIRES 12 MOIS							
.	13	11	84.62	2	15.38	13	
0 0		17	80.95	4	19.05	21	0.064 (F)
1 1	5	152	83.06	31	16.94	183	
2 >=2	2	8	57.14	6	42.86	14	
PARTENAIRES 12 MOIS							
.	13	11	84.62	2	15.38	13	
0 <2	5	169	82.84	35	17.16	204	0.029 (F)
1 >=2	2	8	57.14	6	42.86	14	
EN COUPLE							
.	4	6	100.00			6	
0 Non	6	27	69.23	12	30.77	39	0.042 (K)
1 Oui	10	155	83.33	31	16.67	186	
Nature RELATIONS							
.	4	7	100.00			7	

	<i>Accord avec reserve</i>					<i>All</i> <i>N</i>	<i>Chi2 (K) ou Fisher(F)</i> <i>P-value</i>
	<i>NA (.)</i>	<i>Non (0)</i>		<i>Oui (1)</i>			
		<i>N</i>	<i>Pct</i>	<i>N</i>	<i>Pct</i>		
<i>0 Bi</i>	2	6	75.00	2	25.00	8	0.16 (F)
<i>1 Hetero</i>	11	158	82.72	33	17.28	191	
<i>2 Homo</i>	3	17	68.00	8	32.00	25	
HOMO/Bi							
.	4	7	100.00			7	0.079 (K)
<i>0 Hétero</i>	11	158	82.72	33	17.28	191	
<i>1 Homo/Bi</i>	5	23	69.70	10	30.30	33	
PRESERVATIFS DEJA UTILISES							
.	13	29	93.55	2	6.45	31	0.93 (K)
<i>0 Non</i>	1	32	80.00	8	20.00	40	
<i>1 Oui</i>	6	127	79.38	33	20.63	160	
PRESERVATIFS ACTUELt UTILISES							
.	16	73	85.88	12	14.12	85	0.33 (K)
<i>0 Non</i>	3	91	80.53	22	19.47	113	
<i>1 Oui</i>	1	24	72.73	9	27.27	33	
All	20	188	81.39	43	18.61	231	

Régressions logistiques univariées de l'accord « avec réserve » avec les facteurs pouvant déterminer l'accord du comité de sélection (âge, nb partenaires, en couple, homo, préservatifs)

Predictors are coded 0/1

<i>Variable Name</i>	<i>Sample Size</i>	<i>No. Events</i>	<i>Regression Coefficient</i>	<i>Standard Error</i>	<i>P Value</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>Lower OR</i>	<i>Upper OR</i>
AGE <41 (1) vs >=41	224	40	0.685	0.359	.056	1.984	0.983	4.007
PARTENAIRES VIE >=7 (1) vs <7	196	35	0.663	0.389	.087	1.941	0.905	4.163
PARTENAIRES 12 MOIS >=2 (1) vs <2	218	41	1.287	0.571	.024	3.621	1.182	11.09
EN COUPLE (1)	225	43	-.799	0.399	.045	0.450	0.206	0.983
HOMO/BI (1) vs HETERO	224	43	0.733	0.424	.084	2.082	0.906	4.783
PRESERVATIFS DEJA UTILISES (1)	200	41	0.038	0.441	.930	1.039	0.438	2.466
PRESERVATIFS ACTUELt (1)	146	31	0.439	0.457	.337	1.551	0.633	3.803

Régression logistique multivariée (incluant les facteurs avec P<0.2 en univarié)

Predictors coded 0/1

<i>Variable Name</i>	<i>Sample Size</i>	<i>No. Events</i>	<i>Regression Coefficient</i>	<i>Standard Error</i>	<i>P Value</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>Lower OR</i>	<i>Upper OR</i>
AGE <41 (1) vs >=41	193	34	0.698	0.416	.093	2.009	0.889	4.542
EN COUPLE (1)			-.267	0.504	.596	0.765	0.285	2.055
HOMO/BI(1) vs HETERO			0.150	0.532	.778	1.162	0.410	3.296
PARTENAIRES 12 MOIS >=2 (1) vs <2			1.322	0.678	.051	3.751	0.992	14.18
PARTENAIRES VIE >=7 (1) vs <7			0.520	0.408	.202	1.682	0.756	3.742

Etude des facteurs comportementaux associés à l'accord avec réserve (Femmes)

Pour les 211 Femmes dont la fiche est complétée, l'appréciation du comité de sélection est manquante pour N=16, 195 volontaires Femmes sont analysées
Aucun facteur comportemental n'est associé à l'accord avec réserve.

	<i>Accord avec réserve</i>				<i>All</i>	<i>Chi2 (K) ou Fisher (F)</i> P-value
	<i>Non (0)</i>		<i>Oui (1)</i>			
	<i>N</i>	<i>Pct</i>	<i>N</i>	<i>Pct</i>		
<i>Essai vaccinal</i>						
<i>LIP03</i>			1	100.00	1	
<i>VAC01</i>	9	100.00			9	
<i>VAC02</i>	3	75.00	1	25.00	4	
<i>VAC03</i>	8	100.00			8	
<i>VAC07</i>	1	100.00			1	
<i>VAC10</i>	19	86.36	3	13.64	22	
<i>VAC12</i>	6	66.67	3	33.33	9	
<i>VAC14</i>	32	94.12	2	5.88	34	
<i>VAC16</i>	15	93.75	1	6.25	16	
<i>VAC17</i>	5	100.00			5	
<i>VAC18</i>	42	80.77	10	19.23	52	
<i>VAC20</i>	29	85.29	5	14.71	34	
<i>All</i>	169	86.67	26	13.33	195	
AGE SELECTION						
.	2	100.00			2	
< 45.5 (médiane)	85	86.73	13	13.27	98	0.93 (K)
>= 45.5	82	86.32	13	13.68	95	
RELATION						
<i>Jamais</i>			1	100.00	1	
<i>Oui</i>	169	87.11	25	12.89	194	0.13 (F)
PARTENAIRES VIE						
.	17	77.27	5	22.73	22	
<5	75	90.36	8	9.64	83	0.33 (K)
>=5	77	85.56	13	14.44	90	
PARTENAIRES 12 MOIS						
.	5	62.50	3	37.50	8	
0	35	85.37	6	14.63	41	0.81 (K)
1	124	88.57	16	11.43	140	
>=2	5	83.33	1	16.67	6	
PARTENAIRES 12 MOIS						
.	5	62.50	3	37.50	8	
<2	159	87.85	22	12.15	181	0.55 (F)
>=2	5	83.33	1	16.67	6	
EN COUPLE						
.			1	100.00	1	
<i>Non</i>	38	84.44	7	15.56	45	0.54 (K)
<i>Oui</i>	131	87.92	18	12.08	149	
NATURE RELATIONS						
.			1	100.00	1	
<i>Bi</i>	8	100.00			8	
<i>Hetero</i>	149	86.13	24	13.87	173	0.75 (F)
<i>Homo</i>	12	92.31	1	7.69	13	
NATURE RELATIONS						
.			1	100.00	1	
<i>Hetero/Bi</i>	157	86.74	24	13.26	181	1.00 (F)
<i>Homo</i>	12	92.31	1	7.69	13	

	<i>Accord avec reserve</i>				<i>All</i>	<i>Chi2 (K) ou Fisher (F)</i> P-value
	<i>Non (0)</i>		<i>Oui (1)</i>			
	<i>N</i>	<i>Pct</i>	<i>N</i>	<i>Pct</i>		
<i>PRESERVATIFS DEJA</i>						
<i>UTILISES</i>						
.	12	92.31	1	7.69	13	
<i>Non</i>	32	84.21	6	15.79	38	0.73 (K)
<i>Oui</i>	102	86.44	16	13.56	118	
<i>PRESERVATIFS ACTUELS</i>						
<i>UTILISES</i>						
.	69	87.34	10	12.66	79	
<i>Non</i>	86	86.87	13	13.13	99	0.70 (K)
<i>Oui</i>	14	82.35	3	17.65	17	
<i>All</i>	169	86.67	26	13.33	195	

J. Données de référence des caractéristiques socio-démographiques

- Etudes supérieures : Population âgée de 25 à 64 ans déclarant un diplôme de l'enseignement secondaire de second cycle (Enquête Emploi de l'INSEE en 2010 http://cache.media.education.gouv.fr/file/etat21/20/7/EE-2011-niveau-diplome_199207.pdf, consulté le 26 octobre 2020)
- Emploi: Taux d'emploi par âge en 2009 (Insee, Tableaux de l'Economie Française – Edition 2011 <http://www.insee.fr/fr/ffc/tef/tef2011/T11F046/T11F046.pdf> , consulté le 26 octobre 2020)
- En couple: Proportion de personnes en couple entre 25 et 64 ans en 2006 (Insee, recensements de la population de 2006 http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1281#sommaire, consulté le 26 octobre 2020)
- Enfants : Familles selon le nombre d'enfants en 2007 (Insee, recensements de la population 2007 exploitations complémentaires <http://www.insee.fr/fr/ffc/tef/tef2011/T11F033/T11F033.pdf>, consulté le 26 octobre 2020)
- Logement : Ménages propriétaires de leur logement en 2007 (Insee, Tableaux de l'Economie Française – Edition 2010 <http://www.insee.fr/fr/ffc/tef/tef2010/T10F072/T10F072.pdf>, consulté le 26 octobre 2020)
- Associations : Adhésion à une association des 18 ans et plus (Enquête sur la vie associative en France en 2010, ministère chargés des affaires sociales et de la santé, DREES, BVA http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/ES459B.pdf, consulté le 26 octobre 2020)
- Donneurs de sang : Donneurs de sang par année (INVS <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Populations-et-sante/Donneurs-de-sang/La-surveillance-epidemiologique-des-donneurs-de-sang-VIH-VHC-VHB-HTLV-syphilis>) et personnes ayant déclaré avoir donné leur sang au cours de la vie (Enquete CREDOC «Conditions de vie et aspiration des Français » 2007 <http://www.credoc.fr/pdf/Rapp/R247.pdf>, consulté le 26 octobre 2020)
- Donneurs de moelle osseuse : % calculé à partir du nombre de donneurs inscrits en 2010,187.519 milliers (Agence de la Biomédecine, Synthèse de l'activité du registre France Greffe de moelle en 2012 http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/synthese_rfgm_2012.pdf , consulté le 26 octobre 2020) et de la population française de 20 à 59 ans, 34 063.9 milliers (Insee Bilan démographique 2010 <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1332/ip1332.pdf>, consulté le 26 octobre 2020)
- Religion : Les statistiques sur l'appartenance religieuse étant très encadrées en France, les données de référence proviennent d'un sondage WIN/Gallup International réalisé en 2012 <http://www.wingia.com/web/files/news/14/file/14.pdf> (en France sur environ 1000 personnes : Religious person 37%, Not a religious person 34%, A convinced atheist 29%, Don't know / no response 1%) cité dans Le Monde en 2015 (http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2015/05/07/une-grande-majorite-de-francais-ne-se-reclament-d-aucune-religion_4629612_4355770.html, consulté le 26 octobre 2020)
- Connaissance d'une personne séropositive : Vingt ans d'évolution des connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/sida en France métropolitaine. Enquête KABP, ANRS-ORS-Inpes-IRéSP-DGS. BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire) 2012, n°. 46-47, p. 525-9 (<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/182080/2305864>, consulté le 26 octobre 2020)

K. Etude des facteurs associés au ressenti des contraintes à l'inclusion

Réponse à la question : Avez-vous trouvé l'essai « peu à très contraignant » vs « pas contraignant du tout » à A0 (inclusion) N=346

	Peu à très contraignant			Pas contraignant du tout		Pvalue Chi ²
	N	N	Pct	n	Pct	
Total	346	188	54.34	158	45.66	
ESSAI (voie administration)						
LIP03 (IM)	1	0	0.00	1	100.00	
VAC01 (IM)	9	6	66.67	3	33.33	
VAC02 (IM)	20	12	60.00	8	40.00	
VAC03 (IM)	25	16	64.00	9	36.00	
VAC04 (IM)	12	9	75.00	3	25.00	
VAC07 (IM)	11	6	54.55	5	45.45	
VAC10 (IM)	34	18	52.94	16	47.06	
VAC12 (IM)	11	5	45.45	6	54.55	
VAC14 (muqueuse)	29	19	65.52	10	34.48	
VAC16 (IM/ID)	45	26	57.78	19	42.22	
VAC17 (IM)	6	3	50.00	3	50.00	
VAC18 (IM)	86	38	44.19	48	55.81	
VAC20 (IM)	57	30	52.63	27	47.37	
VOIE ADMINISTRATION						
Muqueuse	29	19	65.52	10	34.48	0.21
IM/ID	260	139	53.46	121	46.54	
SEXE						
Féminin	159	83	52.20	76	47.80	0.46
Masculin	187	105	56.15	82	43.85	
AGE J0						
< 53 ans	170	96	56.47	74	43.53	0.43
>=53	176	92	52.27	84	47.73	
ANCIENNETE ESSAI						
<5.1 ans	170	80	47.06	90	52.94	0.076
>=5.1	176	108	61.36	68	38.64	
NIVEAU D'ETUDE						
Inférieur au BAC	45	13	28.89	32	71.11	0.0002
Supérieur ou égal au BAC	301	175	58.14	126	41.86	
EMPLOI						
Non, je suis retraité	56	26	46.43	30	53.57	0.22
Non, je suis sans emploi	10	3	30.00	7	70.00	* 0.063
Non, je suis étudiant	2	1	50.00	1	50.00	* Non vs Oui
Oui, j'ai un emploi	277	157	56.68	120	43.32	
COUPLE						
Non, je vis seul	100	46	46.00	54	54.00	0.21
Oui en union libre	45	24	53.33	21	46.67	* 0.047
Oui marié	172	100	58.14	72	41.86	* Non vs Oui
Oui pacsé	29	18	62.07	11	37.93	

LOGEMENT						
Locataire	78	36	46.15	42	53.85	0.14
Propriétaire	254	142	55.91	112	44.09	
Autre	14	10	71.43	4	28.57	
CONFORT DU LOGEMENT						
Peu confortable	8	8	100.00	0	0.00	0.029
Assez confortable	101	63	62.38	38	37.62	* 0.006
Très confortable	237	117	49.37	120	50.63	*Peu + assez vs Très
ENFANTS AU FOYER						
Aucun	170	105	53.03	93	46.97	0.50
Un	57	30	52.63	27	47.37	* 0.074
Deux	56	29	51.79	27	48.21	0-1-2 vs 3+
Trois	27	18	66.67	9	33.33	
Plus de trois	8	6	75.00	2	25.00	
PARTICIPATION AUX ACTIVITES						
Aucune	76	38	50.00	38	50.00	0.39
Association culturelle ou humanitaire ou syndicat/politique ou lutte SIDA	270	150	55.56	120	44.44	
DONNEUR						
Aucun	161	95	59.01	66	40.99	0.10
Sang ou moelle ou organes	185	93	50.27	92	49.73	
RELIGION						
Pas importante du tout	214	111	51.87	103	48.13	0.61
Pas très importante	57	32	56.14	25	43.86	
Importante	43	27	62.79	16	37.21	
Très importante	29	16	55.17	13	44.83	
WCC Ways of Coping Checklist						
COPING PROBLEME						
Score < médiane (31)	133	78	58.65	55	41.35	0.17
Score >= médiane	196	100	51.02	96	48.98	
COPING EMOTION						
Score < médiane (21)	158	89	56.33	69	43.67	0.44
Score >= médiane	169	88	52.07	81	47.93	
COPING SOUTIEN						
Score < médiane (23)	156	80	51.28	76	48.72	0.31
Score >= médiane	174	99	56.90	75	43.10	

Ressenti des contraintes - Régression logistique multivariée

Facteurs associés à « Essai pas contraignant du tout (1) » par rapport « essai peu à très contraignant (0) » dans la cohorte COHVAC à A0

	Univariate			Multivariate stepwise				
	OR Estimate	95% CL	Wald P	Adj. OR Estimate	95% CL	Wald P	Chi²	
N=346, 158 events								
Voie Muqueuse vs IM/ID	0.601	0.271 1.333	.211	0.715	0.289 1.773		.470	
Ancienneté essai <5.1 vs >=5.1	1.787	1.165 2.740	.008	1.871	1.132 3.092		.015	
Inférieur au BAC vs Supérieur ou égal au BAC	3.417	1.724 6.772	.0004	3.923	1.839 8.369		.0004	
Sans emploi vs Emploi	1.604	0.943 2.726	.081	1.884	1.029 3.449		.040	
Seul vs En couple	1.603	1.004 2.558	.048	1.901	1.141 3.168		.014	
Logement : Peu ou assez vs Très confortable	0.522	0.326 0.834	.007	0.444	0.257 0.767		.004	
Trois enfants ou plus	0.511	0.242 1.080	.079	0.621	0.280 1.380		.242	
Donneur vs non donneur	1.424	0.930 2.181	.104	1.585	0.979 2.568		.136	

