

## **ANRS CO 21 « Cohorte des Extrêmes »**

« Cohorte multicentrique des patients VIH ayant un profil d'évolution extrême : CODEX »

### **PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**N° RCB 2011-A00734-37**

### **Rassemblement des cohortes ANRS CO15 ALT et ANRS CO18 HIV Controllers (ex ANRS EP 36) et extension des critères d'inclusion aux contrôleurs post traitement (PTC) (Etude ANRS EP47 VISCONTI)**

ANRS CO15 ALT : Avis favorable du CCPPRB de la Pitié-Salpêtrière du 26 mai 1994, Renouveau : 15 Avril 2002

ANRS CO18 HIV Controller : Accord CCPPRB Bicêtre le 11/05/2005 et autorisation de la DGS du 20 Juin 2005

Etude ANRS EP47 VISCONTI : N° RCB : 2009-A00615-52, accord CPP le 06/10/2009 et autorisation AFSSAPS le 01/02/2010

**VERSION N° 10.0 du 26/04/2017**

**Ayant reçu l'avis favorable du CPP Ile de France VII (Kremlin-Bicêtre) le 08/06/2017**

#### **Promoteur**

Inserm - ANRS

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales-(ANRS)

101 rue de Tolbiac

75013 Paris

Tél : 01 53 94 60 00 - Fax : 01 53 94 60 01

#### **Investigateurs Coordonnateurs et Responsables scientifiques**

Pr Olivier LAMBOTTE

Service de médecine interne du CHU Bicêtre

Laboratoire Inserm U1012

Faculté de Médecine Paris Sud

Université Paris 11

63 rue Gabriel Péri

94276 Le Kremlin Bicêtre

Tél : 01 49 59 67 54 - Fax : 01 49 59 67 53

Courriel: olivier.lambotte@bct.aphp.fr

Pr Brigitte AUTRAN

Laboratoire d'Immunologie Cellulaire

Hôpital Pitié-Salpêtrière

UMR-S945

UPMC Université Paris 06

83 boulevard de l'Hôpital

75013 Paris

Tél : 01 42 17 74 81 Fax : 01 42 17 74 90

Courriel: brigitte.autran@psl.aphp.fr

**Co-Investigateur / Centre de méthodologie et de gestion**

Pr Laurence MEYER  
INSERM CESP U1018  
Hôpital de Bicêtre  
Secteur Bleu-Pierre Lasjaunias, Porte 89  
82, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex  
Tél : 01 45 21 23 34 - Fax : 01 45 21 20 75  
Courriel: laurence.meyer@inserm.fr

**Coordination méthodologique**

Dr Faroudy BOUFASSA  
INSERM CESP U1018  
Hôpital de Bicêtre  
Secteur Bleu-Pierre Lasjaunias, Porte 89  
82, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex  
Tél : 01 45 21 23 65 - Fax : 01 45 21 20 75  
Courriel: faroudy.boufassa@inserm.fr

**Groupe de pilotage :**

Pr Henri AGUT  
Laboratoire de Virologie, UPRES EA 2387 Génétique et pouvoir pathogène des virus  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière  
Bâtiment C.E.R.V.I.  
47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris  
Tél : 01 42 17 74 16/774 01 - Télécopie : 01 42 17 74 11  
Courriel : henri.agut@psl.aphp.fr

Pr Brigitte AUTRAN, MD, PhD  
Laboratoire d'Immunologie Cellulaire  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, UMR-S945, UPMC Univ Paris 06  
83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris Tél : 01 42 17 79 30 - Fax : 01 42 17 74 90  
Courriel: brigitte.autran@psl.aphp.fr

Dominique COSTAGLIOLA  
Directrice de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique,  
Sorbonne Universités, INSERM et UPMC Univ Paris 06 (UMR\_S 1136)  
56 Bd V Auriol, CS81393, 75646 PARIS Cedex 13  
Tel: 33(0)1 42 16 42 82 Fax: 33(0)1 42 16 42 61  
Courriel : dominique.costagliola@iplesp.upmc.fr.

Pr Olivier LAMBOTTE  
Service de médecine interne du CHU Bicêtre  
Laboratoire Inserm U1012  
Faculté de Médecine Paris Sud  
Univ Paris 11  
63 rue Gabriel Péri  
94276 Le Kremlin Bicêtre  
Tél : 01 49 59 67 54 - Fax : 01 49 59 67 53  
Courriel : olivier.lambotte@bct.aphp.fr

Pr Laurence MEYER  
INSERM CESP-U1018  
Hôpital de Bicêtre  
Secteur Bleu-Pierre Lasjaunias, Porte 89  
82, rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre  
Tél : 01 45 21 23 34 - Fax : 01 45 21 20 75  
Courriel: laurence.meyer@inserm.fr

Dr Gianfranco PANCINO

Institut Pasteur  
Unité des Rétrovirus  
25-28 rue du Docteur Roux  
75015 Paris  
Tél : 01 45 68 87 38 – Fax : 01 45 68 89 57  
Courriel : gianfranco.pancino@pasteur.fr

Pr Christine ROUZIOUX  
Laboratoire de Virologie,  
EA 7327 - Université Paris Descartes  
Hôpital Necker  
149 rue de Sèvres - 75015 Paris  
Tél : 01 44 49 49 61 - Fax: 01 44 49 49 60  
Courriel : christine.rouzioux@nck.aphp.fr

Dr Ioannis THEODOROU  
Service d'Immunologie Cellulaire  
Hôpital de la Pitié Salpêtrière  
47-83 Boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris cedex 13  
Tél : 01 42 17 75 11 - Fax : 01 42 17 74 90  
Courriel : ioannis.theodorou@psl.aphp.fr

Dr Alain VENET  
Inserm U1012  
Laboratoire d'Immunologie Antivirale Systémique et Cérébrale  
Faculté de Médecine Paris-Sud  
63 rue Gabriel Péri  
94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex  
Tél : 01 49 59 67 19 - Fax : 01 49 59 67 24  
Courriel : alain.venet@u-psud.fr

Dr Faroudy BOUFASSA  
INSERM CESP U1018  
Hôpital de Bicêtre  
Secteur Bleu-Pierre Lasjaunias, Porte 89  
78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex  
Tél : 01 45 21 23 65 - Fax : 01 45 21 20 75  
Courriel : faroudy.boufassa@inserm.fr

Dr Assia SAMRI-HASSIMI  
CERVI Laboratoire d'Immunologie Cellulaire et Tissulaire, Service du Pr Debré  
4ème étage UMR-S 945, IFR113  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière  
83, Bld de l'hôpital 75013 Paris  
Tél: 01 42 17 74 99 - Fax: 01 42 17 74 90  
Courriel : assia.samri@upmc.fr

**Co-Responsables scientifiques du groupe i-VISCONTI**

Dr Asier SAEZ-CIRION  
Unité de régulation des infections rétrovirales  
Institut Pasteur  
28 rue du Docteur Roux,  
75 724 Paris cedex 15  
Tel 33 (0)1 45 68 89 44  
Fax 33 (0)1 45 68 89 57  
Courriel: [asier.saez-cirion@pasteur.fr](mailto:asier.saez-cirion@pasteur.fr)

Dr Laurent HOCQUELOUX  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales  
CHR d'Orléans - La Source  
BP 86709  
45067 ORLEANS cedex 2  
Tel.: 02 38 22 95 88  
Fax: 02 38 51 41 53  
Courriel: [laurent.hocqueloux@chr-orleans.fr](mailto:laurent.hocqueloux@chr-orleans.fr)

**Référents cliniques :**

Pr Olivier Lambotte  
Service de Médecine Interne  
CHU Bicêtre  
78 rue du Général Leclerc  
04275 Le Kremlin Bicêtre  
Tel : 01 45 21 27 83 - Fax 01 45 21 26 32  
Courriel : [Olivier.lambotte@bct.aphp.fr](mailto:Olivier.lambotte@bct.aphp.fr)

Dr Roland Tubiana  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hôpital Pitié-Salpêtrière  
47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris  
Tél : 01 42 16 01 03  
Courriel : [roland.tubiana@psl.aphp.fr](mailto:roland.tubiana@psl.aphp.fr)

Pr Jean Paul Viard  
Centre de Diagnostic et de Thérapeutique  
Unité fonctionnelle de Thérapeutique en Immuno-infectiologie (T2i)  
Hôtel-Dieu  
1, Place du Parvis Notre-Dame  
75181 Paris cedex 04  
Courriel : [jean-paul.viard@htd.aphp.fr](mailto:jean-paul.viard@htd.aphp.fr)  
Tél. direct : 33 (0)1 42 34 88 41

Dr Olivier Taulera  
142 av Jean Jaurès 75019 PARIS  
Tél: 01 42 01 45 48 - Fax : 01 42 01 45 49

Pr YAZDANPANAH Yazdan  
Hôpital Bichat  
Service des maladies infectieuses et Tropicales  
46 rue Henri Huchard  
75018 PARIS  
Tél : 01 40 25 78 93  
Courriel : [yyazdan@yahoo.com](mailto:yyazdan@yahoo.com); [yazdan.yazdanpanah@bch.aphp.fr](mailto:yazdan.yazdanpanah@bch.aphp.fr)

Dr Laurent HOCQUELOUX  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales  
CHR d'Orléans - La Source  
BP 86709  
45067 ORLEANS cedex 2  
Tel. : 02 38 22 95 88  
Fax : 02 38 51 41 53  
Courriel : [laurent.hocqueloux@chr-orleans.fr](mailto:laurent.hocqueloux@chr-orleans.fr)

Pr. Cécile Goujard  
Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique

Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Bicêtre, AP-HP  
Faculté de Médecine - Université Paris-Sud  
Tél : 01 45 21 79 32  
Courriel : [cecile.goujard@bct.aphp.fr](mailto:cecile.goujard@bct.aphp.fr)

Dr. Patrick Miaillhes  
Hôpital de la Croix-Rousse  
103, Grande Rue de la Croix-Rousse  
69317 Lyon Cedex 04  
Tél : 04 72 07 11 07  
Courriel : [patrick.miaillhes@chu-lyon.fr](mailto:patrick.miaillhes@chu-lyon.fr)

### **Référents biologiques :**

#### **1/ Immunologie**

Pr Brigitte AUTRAN  
Département d'Immunologie, AP-HP - INSERM UMR-S 945  
Centre d'Investigations Biomédicales (CIB), Pitié-Salpêtrière  
Institut Fédératif de Recherches (IFR) 113 : Immunité-Cancer-Infection  
Université Paris VI Pierre et Marie Curie  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, 83 Bld de l'Hôpital, Bâtiment CERVI - 4ème étage  
75651 PARIS Cedex 13  
Tél : 01 42 17 79 30 - Fax : 01 42 17 74 90  
Courriel : [brigitte.autran@psl.aphp.fr](mailto:brigitte.autran@psl.aphp.fr)

Dr Alain Venet  
Inserm U1012  
Laboratoire d'Immunologie Antivirale Systémique et Cérébrale  
Faculté de Médecine Paris-Sud  
63 rue Gabriel Péri  
94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex  
Tél : 01 49 59 67 19 Fax : 01 49 59 67 24  
Courriel : [alain.venet@u-psud.fr](mailto:alain.venet@u-psud.fr)

Dr Gianfranco Pancino / Dr Asier Saez-Cirion  
Institut Pasteur  
Unité des Rétrovirus  
25-28 rue du Docteur Roux  
75015 Paris  
Tél : 01 45 68 87 38 – Fax : 01 45 68 89 57  
Courriel : [gianfranco.pancino@pasteur.fr](mailto:gianfranco.pancino@pasteur.fr)

Dr Vincent Vieillard  
Laboratoire d'Immunologie Cellulaire, INSERM UMR-S 945  
Hôpital Pitié-Salpêtrière  
83 boulevard de l'Hôpital 75013 Paris  
Tél : 01 42 17 75 24 - Fax : 01 42 17 74 90  
Courriel : [vincent.vieillard@upmc.fr](mailto:vincent.vieillard@upmc.fr)

#### **2/ Virologie**

Pr Henri Agut  
Laboratoire de Virologie, UPRES EA 2387 Génétique et pouvoir pathogène des virus  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière  
Bâtiment C.E.R.V.I.  
47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris  
Tél : 01 42 17 74 16/774-01 – Fax : 01 42 17 74 11  
Courriel : [henri.agut@psl.aphp.fr](mailto:henri.agut@psl.aphp.fr)

Pr Christine Rouzioux / Dr Véronique Avettand-Fenoel  
Laboratoire de Virologie,  
EA 7327 - Université Paris Descartes  
Hôpital Necker  
149 rue de Sèvres - 75015 Paris  
Tél : 01 44 49 49 61 - fax : 01 44 49 49 60  
Courriel : christine.rouzioux@nck.aphp.fr

Pr Francis Barin  
Laboratoire de Virologie  
CHU Bretonneau  
Université François Rabelais - Faculté de Médecine  
Inserm ERI 19 - EA 3856 : « Virus, pseudovirus : morphogénèse et antigénicité »  
10, boulevard Tonnellé  
37044 Tours  
Tél : 02 47 47 80 58 - Fax : 02 47 47 36 10  
Courriel : fbarin@med.univ-tours.fr

Dr Véronique AVETTAND-FENOEL  
Laboratoire de Virologie,  
EA 7327 - Université Paris Descartes  
Hôpital Necker  
149 rue de Sèvres - 75015 Paris  
Tél : 01 44 49 49 61 - fax: 01 44 49 49 60  
Courriel : [veronique.avettand@nck.aphp.fr](mailto:veronique.avettand@nck.aphp.fr)

### **3/ Génétique**

Dr Ioannis Theodorou  
Service d'Immunologie Cellulaire  
Hôpital de la Pitié Salpêtrière  
47-83 Boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris cedex 13  
Tél : 01 42 17 75 11 Fax : 01 42 17 74 90  
ioannis.theodorou@psl.aphp.fr

### **4/ Méthodologie - Statistiques**

Pr Laurence Meyer  
INSERM CESP-U1018  
Hôpital de Bicêtre  
Secteur Bleu-Pierre Lasjaunias, Porte 89  
82, rue du Général Leclerc 94275 Le Kremlin-Bicêtre  
Tél : 01 45 21 23 34 - Fax : 01 45 21 20 75  
Courriel : laurence.meyer@inserm.fr

Dominique COSTAGLIOLA  
Directrice de l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique,  
Sorbonne Universités, INSERM et UPMC Univ Paris 06 (UMR\_S 1136)  
56 Bd V Auriol, CS81393, 75646 PARIS Cedex 13  
Tel: 33(0)1 42 16 42 82 Fax: 33(0)1 42 16 42 61  
Courriel : dominique.costagliola@iplesp.upmc.fr.

### **4/ Chef de projet ANRS :**

Lucie Marchand  
Service de recherches cliniques VIH ANRS  
101, rue de Tolbiac  
75013 Paris Tel : 01 53 94 80 92 - Fax : 01 53 94 60 02  
Courriel: [lucie.marchand@anrs.fr](mailto:lucie.marchand@anrs.fr)

## SOMMAIRE

I.	Résumé	8
II.	Abstract	20
III.	Justification scientifique et description des études ANRS CO15, CO18 et VISCONTI	21
IV.	Objectifs de l'étude	27
V.	Conception de l'étude	28
VI.	Déroulement de l'étude	35
VII.	Congélation et biothèque	46
VIII.	Suivis des sujets inclus	51
IX.	Évènements indésirables graves	52
X.	Contrôles et assurance qualité-surveillance de l'étude	53
XI.	Considération éthiques et réglementaires	57
XII.	Publication des résultats	59
XIII.	Cession des données	59

## I. Résumé

**Titre de l'étude :** ANRS CO21 CODEX « Cohorte des extrêmes, Cohorte multicentrique des patients VIH+ ayant un profil d'évolution extrême »

**Promoteur :** Inserm-ANRS, 101 rue de Tolbiac - 75013 Paris

**Investigateurs coordonnateurs :**

**Pr Olivier Lambotte**, Service de médecine interne du CHU Bicêtre Laboratoire - Inserm U1012 - Faculté de Médecine Paris Sud - 63 rue Gabriel Péri - 94276 Le Kremlin Bicêtre

**Pr Brigitte Autran**, Laboratoire d'Immunologie Cellulaire, INSERM UMR-S 945, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

### 1. Type d'étude

Cohorte ouverte prospective multicentrique nationale de sujets infectés par le VIH-1 comportant quatre types de recrutement :

Des sujets « ALT » : sujets Asymptomatiques à Long Terme : sujets VIH-1-séropositifs depuis au moins 8 ans ayant un taux de lymphocytes CD4+ supérieur à 600/mm<sup>3</sup> et stable ou en augmentation (pente positive ou nulle) sur au minimum 3 examens consécutifs réalisés durant les 5 dernières années quelle que soit la charge virale en absence de traitement antirétroviral.

Des sujets « HIC (HIV Controllers) » : sujets séropositifs pour le VIH-1 depuis au moins 5 ans, asymptomatiques, avec les 5 dernières charges virales en ARN-VIH plasmatique consécutives < 400 copies/mL quel que soit le taux de CD4 + en absence de traitement antirétroviral.

Des sujets « ALT-HIC » : sujets répondant à la double définition ALT et HIC c'est à dire des sujets VIH-1 séropositifs depuis au moins 8 ans et taux de lymphocytes CD4+ supérieur à 600/mm<sup>3</sup> avec un taux stable ou en augmentation (pente positive ou nulle) sur au minimum 3 examens consécutifs réalisés durant les 5 dernières années et avec les 5 dernières charges virales en ARN-VIH plasmatique consécutives < 400 copies/mL.

Des sujets en « contrôleurs post-traitement » (ou post-treatment controllers, PTC) : sujets ayant eu une charge virale en ARN-VIH plasmatique > 2000 copies/mL avant l'initiation d'un traitement antirétroviral que ce soit en primo-infection ou en phase chronique et dont le traitement a été maintenu pendant au moins 12 mois; chez qui, une fois le traitement antirétroviral arrêté, la charge virale est restée < 400 copies/mL pendant plus de 12 mois avec une exception pour un blip (une charge virale plasmatique au-dessus de 400 copies/mL) encadré par deux charges virales < 400 copies/mL. La dernière charge virale plasmatique au moment de l'inclusion devra, dans tous les cas, être < 400 copies/mL.

### 2. Objectif principal pour tous les sujets inclus

Chez les patients VIH-1 positif asymptomatiques depuis au moins 5 ans après infection par le VIH en absence de traitement antirétroviral, qu'ils répondent aux définitions de patients ALT et/ou HIC ainsi que chez les patients sous traitement antirétroviral et en « contrôle après arrêt de traitement antirétroviral », étudier leur évolution clinique et immuno-virologique et définir les paramètres du virus et de l'hôte associés à la non-progression de l'infection.

### Objectifs secondaires spécifiques pour les patients HIC, ALT et ALT/HIC

- Préciser l'impact d'une infection VIH prolongée sans antirétroviraux sur l'organisme.
- Caractériser la fréquence des échappements immunologiques (baisse des LT CD4) et/ou virologiques (augmentation de la charge virale) transitoires ou permanents.
- Etudier la qualité de vie et le vécu psycho-social de ces patients.



- Etudier le mode d'installation du contrôle virologique après la contamination et le pronostic à long terme des patients « HIV Controllers », notamment dans le cadre de collaborations internationales avec d'autres cohortes comme CASCADE et COHERE.
- Caractériser sur le plan moléculaire les virus infectant ces patients.
- Etudier la réponse immune de l'hôte en particulier les réponses T CD4 et CD8 anti-VIH ; l'immunité humorale, l'immunité innée.
- Comprendre les mécanismes des échappements immunologique et/ou virologique par des études immunologiques (en particulier des fonctions lymphocytaires) et virologiques (recherche de surinfection ou de mutations).
- Etudier l'impact de l'inflammation chronique sur la réponse immunitaire et évaluer le vieillissement du système immunitaire chez ces patients dans la perspective d'une immunosénescence.
- Permettre des études de génomique requérant un nombre important de sujets.
- Etudier les réponses immunes aux co-infections virales (HCV, CMV, HHV8...).
- Etudier la dynamique des lymphocytes T CD4 pendant le contrôle virologique prolongé et après la perte de ce contrôle.

### **Objectifs secondaires spécifiques pour les PTC (groupe i-VISCONTI):**

Deux types d'objectifs :

L'objectif des études virologiques sera de caractériser les souches virales présentes chez les patients contrôleurs après arrêt du traitement, leur infectiosité, le niveau de réplication résiduelle et évolution des souches virales dans le temps. Ces études concerneront plus particulièrement l'étude des réservoirs, la mesure de la charge virale ultrasensible, le séquençage viral afin de mesurer l'évolution des souches et leur diversité et enfin, l'étude de la capacité des cellules infectées à produire du virus.

L'objectif des études immunologiques sera l'analyse large de la réponse T CD4 et T CD8 ainsi que la détermination du niveau d'inflammation des patients. Plus particulièrement sera effectué le typage HLA à 4 digits, l'étude fine des fonctions T CD8 ainsi que des réponses T CD4 anti-VIH, l'évaluation des marqueurs plasmatiques, l'étude prospective de l'évolution des Western Blot.

### **3. Déroulement de l'étude**

#### **3-1. Critères d'inclusion**

##### **3-1.1 Critères d'inclusion généraux**

Peut être inclus dans la cohorte,

- Tout patient suivi à l'hôpital ou en ville en France métropolitaine et dans les Départements et Territoires et d'Outre-mer ;
- dont la séropositivité pour le VIH-1 est confirmée ;
- acceptant les contraintes imposées par la cohorte ;
- ayant signé un formulaire de consentement éclairé ;
- affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (article L1121-11 du Code de la Santé Publique) (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de sécurité sociale) excepté pour les patients du groupe PTC, où une demande de dérogation au CPP a été faite. Par ailleurs, en cas de perte d'affiliation à la sécurité sociale durant le suivi, les patients du groupe PTC pourront poursuivre leur participation à la cohorte.

##### **3-1.2 Critères d'inclusion différée**

#### - Critères d'inclusion différée

- Grossesse (à noter que : la grossesse constituera une contre-indication temporaire d'inclusion du fait des prélèvements sanguins prévus dans l'étude. Au cours du suivi, pour une patiente déjà incluse dans l'étude, la grossesse constituera une contre-indication temporaire de prélèvements. L'administration d'un traitement antirétroviral durant la grossesse, dans le but de prévenir la transmission de la mère à l'enfant, alors que la patiente est déjà incluse dans l'étude, ne constituera pas un critère d'échec et n'entraînera pas une sortie de l'étude. Si à l'arrêt du traitement la patiente continue de contrôler la charge virale en dessous de 400 copies/mL elle poursuivra son suivi classique dans l'étude avec prélèvements. Si la patiente présente des signes d'échappement à type de reprise d'une réplication virale significative ou une progression clinique/immunologique incitant le référent et son patient à reprendre un traitement antirétroviral en fin de grossesse, elle continuera d'être suivie dans l'étude sans prélèvement.
- Traitement en cours par une thérapie anti-VHC.

#### **3-1.3 Critères d'inclusion des sujets ALT (qui s'ajoutent aux critères généraux)**

- Agé de 18 ans ou plus au moment de l'inclusion ;
- Séropositivité VIH-1 documentée depuis au moins 8 ans avec un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 600/mm<sup>3</sup> avec un taux stable ou en augmentation (pente positive ou nulle) sur au minimum 3 examens consécutifs réalisés durant les 5 dernières années quelle que soit la charge virale en absence de traitement antirétroviral ;
- n'ayant reçu aucun traitement antirétroviral (une exception : traitement transitoire pour la prévention de la transmission mère-enfant).

#### **3-1.4 Critères d'inclusion des sujets HIC (qui s'ajoutent aux critères généraux)**

- Agé de 18 ans ou plus au moment de l'inclusion ;
- Séropositivité VIH-1 connue depuis au moins 5 années, asymptomatiques, avec les 5 dernières charges virales en ARN-VIH plasmatique consécutives < 400 copies/mL quel que soit le taux de CD4 en absence de traitement antirétroviral ;
- n'ayant reçu aucun traitement antirétroviral (une exception : traitement transitoire pour la prévention de la transmission mère-enfant).

#### **3-1.5 Critères d'inclusion des sujets ALT-HIC (qui s'ajoutent aux critères généraux)**

- Agé de 18 ans ou plus au moment de l'inclusion ;
- Séropositivité VIH-1 connue depuis au moins 8 ans et taux de lymphocytes CD4 supérieur à 600/mm<sup>3</sup> avec un taux stable ou en augmentation (pente positive ou nulle) sur au minimum 3 examens consécutifs réalisés durant les 5 dernières années et avec les 5 dernières charges virales en ARN-VIH plasmatique consécutives < 400 copies/mL en absence de traitement antirétroviral ;
- n'ayant reçu aucun traitement antirétroviral (une exception : traitement transitoire pour la prévention de la transmission mère-enfant).

#### **3-1.6 Critères d'inclusion des sujets PTC (groupe i-VISCONTI):**

- Patient infecté par le VIH-1, non co-infecté par le VIH-2, quel que soit l'âge au moment de l'inclusion dans l'étude ;
- ARN-VIH plasmatique > 2000 copies/mL avant l'initiation du traitement antirétroviral. Pour les enfants traités dès la naissance cette condition n'est pas nécessaire ;

- Traitement initié en primo-infection (la primo-infection étant définie par la présence de symptômes associés à une séroconversion prouvée par un test ELISA négatif antérieur et/ou Western Blot incomplet avec positivité de l'Ag p24) ou en phase chronique et, dans ces deux cas, maintenu pendant au moins 12 mois ;
- Contrôle de la charge virale après l'arrêt des antirétroviraux : Les patients devront avoir au moins deux charges virales mesurées après l'arrêt des antirétroviraux. Toutes les charges virales <400 copies/mL depuis 12 mois ou plus après arrêt du traitement antirétroviral avec une exception pour un blip (une charge virale plasmatique au-dessus de 400 copies/mL) encadré par deux charges virales < 400 copies/mL à au moins un mois d'intervalle du blip (dans ce cas au moins trois charges virales seront nécessaires). La dernière charge virale plasmatique au moment de l'inclusion devra, dans tous les cas, être < 400 copies/mL ;
- Les mineurs et adolescents (<18 ans au jour de l'inclusion) seront inclus sous réserve d'une autorisation signée par un représentant légal ayant autorité.
- Pour tous les patients déjà inclus dans l'étude ANRS EP47 VISCONTI, il sera proposé systématiquement une ré-inclusion dans le groupe i-VISCONTI quel que soit le statut du patient au moment de cette ré-inclusion (toujours en contrôle ou en arrêt de contrôle). La date d'inclusion de ces patients restera celle de l'étude ANRS EP47 VISCONTI.

### **3-2 Critères de non inclusion**

- Etre sous curatelle, tutelle ou privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative.

### **3-3 Modalités de suivi**

#### **3-3.1 Pour les sujets HIC, ALT et ALT/HIC**

Les modalités de suivi clinique et les examens biologiques seront similaires chez les sujets HIC et ALT. Seules la nature et la quantité des prélèvements dédiés à la biothèque dépendront du groupe d'affectation du sujet (HIC, ALT ou les deux (ALT-HIC)).

- Questionnaires médicaux, auto-questionnaires de Sciences Sociales (Cf. annexes) et biothèque constituées à l'inclusion réalisés annuellement
- Des propositions d'études complémentaires, validées en Conseil Scientifique (CS) pourront être mises en route en cours de suivi. Ces études peuvent impliquer des prélèvements supplémentaires et nécessiteront alors des demandes d'amendements et le cas échéant des consentements supplémentaires. Elles pourront être proposées soit par des membres du CS, soit par des collaborateurs extérieurs. Dans tous les cas, les inclusions dans les études complémentaires ne pourront se faire qu'après l'inclusion effective du patient dans la cohorte.
- Les inclusions et suivis sont réalisés lors d'une consultation de suivi habituel (sur un rythme annuel) mais un rythme différent de consultation pourra être instauré selon les demandes de prélèvements des études complémentaires.
- Pour les patients « HIV Controllers » (HIC et ALT-HIC), des prélèvements sanguins ainsi qu'un questionnaire clinique complémentaire seront demandés lors des suspicions et des confirmations d'échappement (Cf. définitions plus bas et annexes).

#### **Explorations Immunologique et virologique**

L'exploration immunologique et virologique de cette étude sera réalisée en parallèle à l'examen clinique régulier des patients et comprendra les bilans :

- Immunologique (Numération des lymphocytes T CD4 et CD8)
- Hématologique (Formule sanguine)
- Virologique (Charge virale VIH, sérologie VHC si négative au bilan précédent, ARN VHC si sérologie positive).
- Biochimique et métabolique (ionogramme, CRPus, créatinine, cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides)
- Hépatique (ASAT/ ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines, Bilirubine).

### **3-3.2 Pour les sujets PTC (groupe i Visconti)**

Les modalités de suivi cliniques et les examens biologiques seront similaires à ceux des sujets HIC, ALT et ALT/HIC. Seules la nature et la quantité des prélèvements dédiés à la biothèque dépendront du groupe d'affectation du sujet.

- Questionnaires médicaux (Cf. annexe groupe i-VISCONTI) et biothèques constituées à l'inclusion réalisés annuellement ;
- Des propositions d'études complémentaires, validées en Conseil Scientifique de la cohorte pourront être mises en route en cours de suivi. Ces études peuvent impliquer des prélèvements supplémentaires et nécessiteront alors des demandes d'amendements et le cas échéant des consentements supplémentaires. Elles pourront être proposées soit par des membres du CS, soit par des collaborateurs extérieurs. Dans tous les cas, les inclusions dans les études complémentaires ne pourront se faire qu'après l'inclusion effective du patient dans la cohorte.
- Les inclusions sont réalisées lors d'une consultation de routine et le suivi sera annuel mais un rythme différent de consultation pourra être instauré selon les demandes de prélèvements des études complémentaires.
- Des prélèvements sanguins ainsi qu'un questionnaire clinique complémentaire seront demandés lors des confirmations d'échappement et reprises de traitement (Cf. annexes).

### Explorations Immunologique et virologique

L'exploration immunologique et virologique de cette étude sera réalisée en parallèle à l'examen clinique régulier des patients et comprendra les bilans de routine suivants :

- Immunologique (Numération des lymphocytes T CD4 et CD8)
- Hématologique (Formule sanguine)
- Virologique (Charge virale VIH, sérologie VHC si négative au bilan précédent, ARN VHC si sérologie positive).
- Biochimique et métabolique (ionogramme, CRPus, créatinine, cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides)
- Hépatique (ASAT/ ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines, Bilirubine)

### **3-4 Sites d'inclusion de l'ensemble des participants**

Le recrutement des participants se fera dans les consultations de médecine d'adultes de la cohorte ANRS CO21 CODEX à l'hôpital ou en ville en France métropolitaine et dans les Départements et Territoires et d'Outre-mer.

### **3-5 Début et durée des inclusions**

#### **3-5.1 pour les patients HIC, ALT et ALT/HIC**

- Début des inclusions : dernier trimestre 2011

- Durée des inclusions : jusqu'à fin septembre 2018
- Durée de la cohorte : fin de suivi fin septembre 2019
- Nombre de sujets inclus/attendus : 300 patients (environ 100 ALT et 200 HIC)

### **3-5.2 pour les patients PTC**

- Début des inclusions : dernier trimestre 2014
- Durée des inclusions : jusqu'à fin septembre 2018
- Durée de la cohorte : fin de suivi fin septembre 2019
- nombre de sujets attendus : 50 patients (dont 30 en France et 20 à l'étranger dans un second temps).

### **3-6 Calendrier de l'étude (ne concerne que les nouvelles inclusions)**

#### **3-6.1 Sujet HIC (non ALT)**

	<b>J0</b>	<b>M12</b>	<b>M24</b>	<b>M36</b>	<b>Puis tous les ans</b>
Consentement signé	<b>X</b>				
Type de visite	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>
Questionnaire médical	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Auto-questionnaire Sciences Sociales	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		
Bilan sanguin de routine	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Bilan biochimique (Ionogramme, CRPus)	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Bilan métabolique (Glycémie, Total, HDL et LDL cholestérol, Triglycérides)	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Biothèque à jeun	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Nombre de tubes de 10mL* (quantité de sang)	7 tubes** (70 ml) 1 tube sec (10 ml)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)
Ou cytophérése**	<b>X</b>				

\* Tous les prélèvements iront à Bicêtre ; \*\* sur EDTA ; C : consultation de routine

En l'absence de tube de 10mL EDTA, le volume demandé doit être assuré avec respectivement à l'inclusion et pour le suivi, 10 et 7 tubes de 7mL pour les patients HIC.

\*\*uniquement pour 20 participants volontaires au total

### **Une particularité des patients HIV Controllers (HIC ou ALT-HIC) : les échappements**

L'un des objectifs de la cohorte est de détecter et d'étudier les patients HIV Controllers répondeurs ou non aux critères ALT chez qui le taux de CD4 baisse et/ou la réplication virale reprend. Les définitions des suspicions d'échappements virologiques et immunologiques sont les suivantes :

#### **- Suspicion d'échappement immunologique**

Patient chez qui le taux de lymphocytes CD4 diminue de plus de 200 cellules/mm<sup>3</sup> entre deux prélèvements dont le premier est ≤ 600/mm<sup>3</sup> ou chez qui le taux de CD4 passe en dessous de 350/mm<sup>3</sup>. Exemple : prélèvement n°1 : 580 CD4, prélèvement n°2 : 360 CD4

#### - Suspicion d'échappement virologique

Patient chez qui la charge virale devient supérieure à 2000 copies ARN-VIH/mL.

#### - Confirmation d'échappement immunologique

Patient chez qui sur un 3<sup>ème</sup> prélèvement consécutif au 2<sup>ème</sup>, il y a confirmation d'une diminution du taux de lymphocytes CD4 de plus de 200 cellules/mm<sup>3</sup> par rapport au premier prélèvement qui était  $\leq 600/\text{mm}^3$  ou chez qui le taux de CD4 est passé en dessous de 350/mm<sup>3</sup> à deux reprises consécutives. Exemple : prélèvement n°1 : 580 CD4, prélèvement n°2 : 360 CD4, prélèvement n°3 : 370 CD4

#### - Confirmation d'échappement virologique

Patient chez qui la charge virale est demeurée supérieure à 2000 copies ARN-VIH/mL sur le deuxième prélèvement consécutif.

**En cas de suspicion d'échappement** : Sera ajouté au cours de la consultation de « découverte » ou celle la plus proche de la suspicion d'échappement, donc à n'importe quel moment au cours du suivi, un questionnaire clinique et biologique, un prélèvement complémentaire de 4 tubes de 10 mL de sang sur EDTA et 3 tubes de 7 mL de sang sur EDTA, soit au total 61 mL de sang, seront prélevés et adressés à Bicêtre.

Le patient sera revu dans les deux mois pour infirmation ou confirmation de l'échappement.

**Si l'échappement est infirmé**, le suivi annuel du patient reprend normalement.

**Si l'échappement est confirmé** : une fiche de confirmation d'échappement est remplie puis un prélèvement de 2 tubes de 10 mL de sang sur EDTA et 2 tubes de 7 mL de sang sur EDTA soit au total 34 mL de sang. Un nouveau prélèvement de la même quantité aura lieu 6 mois après l'échappement puis tous les ans (lors des bilans annuels) pendant 2 ans. Si l'échappement se confirme sur deux ans alors les prélèvements seront arrêtés mais le suivi clinico-biologique continuera. Si le patient redevient contrôleur alors qu'il n'avait pas été mis sous traitement antirétroviral ou après arrêt de traitement s'il a été mis sous traitement antirétroviral alors son suivi reprendra annuellement dans la cohorte.

Le résumé de ces prélèvements est présenté dans le tableau ci-dessous :

Prélèvements*	Si suspicion d'échappement	Si confirmation d'échappement	6 mois après confirmation	1 an après confirmation	2 ans après confirmation
Tubes de 10 mL sur EDTA	4	2	2	2	2
Tubes de 7 mL sur EDTA	3	2	2	2	2
Total en mL	61	34	34	34	34

\* Tous les prélèvements iront à Bicêtre

### **3-6.2 Sujet ALT et HIC (sujets répondants aux deux définitions)**

	J0	M12	M24	M36	Puis tous les ans
Consentement signé	X				

Type de visite	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>
Questionnaire médical	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Auto-questionnaire Sciences Sociales	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		
Bilan sanguin de routine	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Bilan biochimique <i>(Ionogramme, CRPus)</i>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Bilan métabolique <i>(Glycémie, Total, HDL et LDL cholestérol, Triglycérides)</i>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Biothèque à jeun	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Nombre de tubes de 10mL* (quantité de sang)	7 tubes** (70 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)
Cytaphérèse**	<b>X</b>				
Tubes supplémentaires Nombre de tubes <sup>§</sup> (quantité de sang)	<b>X</b> 2 tubes*** (20 mL)	<b>X</b> 2 tubes*** (20 mL)	<b>X</b> 2 tubes*** (20 mL)	<b>X</b> 2 tubes*** (20 mL)	<b>X</b> 2 tubes*** (20 mL)

\* Prélèvements pour Bicêtre ; \*\* sur EDTA ; <sup>§</sup> Prélèvement pour la Pitié ; \*\*\* Sur ACD ; C : consultation de routine  
\*\*uniquement pour 20 participants volontaires au total

Le protocole de suivi des échappements décrit ci-dessus pour les patients HIC est aussi valable pour le groupe des sujets ALT-HIC.

### 3-6.3 Sujet ALT (non HIC)

	<b>J0</b>	<b>M12</b>	<b>M24</b>	<b>M36</b>	<b>Puis tous les ans</b>
Consentement signé	<b>X</b>				
Type de visite	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>	<b>C</b>
Questionnaire médical	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Auto-questionnaire Sciences Sociales	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		
Bilan sanguin de routine	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Bilan biochimique <i>(Ionogramme, CRPus)</i>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Bilan métabolique <i>(Glycémie, Total, HDL et LDL cholestérol, Triglycérides)</i>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Biothèque à jeun	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Nombre de tubes de 10mL* (quantité de sang)	7 tubes** (70 mL) 1 tube*** (5 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube*** (5 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube*** (5 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube*** (5 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube*** (5 mL)
Ou	1 tube sec (10 mL)	1 tube sec (10 mL)	1 tube sec (10 mL)	1 tube sec (10 mL)	1 tube sec (10 mL)
Cytaphérèse**	<b>X</b>				

--	--	--	--	--	--

\* Tous les prélèvements iront à la Pitié; \*\* Sur ACD; \*\*\* Sur EDTA, C : consultation de routine

\*\*uniquement pour 20 participants volontaires au total

Pas de protocole particulier en cas de suspicion d'échappement pour ce groupe de patient.

### **Cas particuliers : Patients en perte de statut contrôleur et/ou ALT et traitement antirétroviral**

#### **Patients perdant leur phénotype de contrôleurs et patients perdus de vue dans le cadre du suivi**

Nous avons prévu d'inclure dans cette cohorte 200 patients HIC (HIV Controllers) et 100 patients ALT (Asymptomatique à long terme), ces patients devant être suivis au moins 5 années en post inclusion. D'une part, un certain nombre de ces patients peuvent perdre leur phénotype de patient contrôleurs et dans ce cas-là ils ne seront plus prélevés de façon régulière dans le cadre de la cohorte, en particulier s'ils sont traités (cf. paragraphe patients traités), même si nous continuerons de collecter des informations clinico-biologiques sur leur devenir, et d'autre part, un certain nombre de patients est perdu de vue après un premier prélèvement.

Pour pallier à cet état de fait, un état des lieux de la cohorte devra être présenté tous les ans, à savoir au mois de décembre de chaque année, focalisant sur le nombre de patients HIV controllers et ALT qui sont soit perdus de vue, soit en situation d'échappement immunologique ou virologique (ces patients pouvant être traités ou non) et donc qui n'ont plus le suivi habituel de la cohorte. La différence entre le nombre total de patients inclus à la fin de l'année N et le nombre de patients continuant de répondre aux critères d'inclusion (possédant toujours le phénotype contrôleur ou ALT) à la fin de cette même année N correspondra au nombre d'inclusion supplémentaire possible pour l'année N+1. Bien entendu, cette procédure ne sera mise en place que si le nombre total de patients HIC (n=200) et/ou ALT (n=100) est atteint.

Par exemple, si sur 200 patients HIV controllers inclus, 15 ont perdu leur statut de contrôleur et/ou sont en situation d'échappement au mois de décembre de l'année de suivi A1, alors 15 patients contrôleurs supplémentaires pourront être inclus dans l'année suivante.

Ceci nous permettra d'avoir pendant les 5 années de cette cohorte un nombre constant de patients en suivi actif répondant aux définitions de la cohorte et de ne pas entraîner une attrition du fait des perdus de vue ou des patients en échappement.

#### **Patients traités par des antirétroviraux dans le cadre du suivi**

Il nous paraît légitime d'alléger le suivi des patients et ainsi d'arrêter les prélèvements sanguins réguliers de la cohorte ANRS CO21 CODEX chez les patients qui auraient perdu le statut VIH contrôleur et qui seraient traités par antirétroviraux. Un dernier prélèvement sera réalisé après le début du traitement entre 6 et 12 mois, mais devra être le dernier. Les patients sous traitement antirétroviral n'auront donc plus de prélèvements sanguins en dehors de cet unique prélèvement après la mise sous traitement.

Deux situations pourraient conduire à refaire des prélèvements sanguins chez ces patients contrôleurs traités :



- soit le patient arrête son traitement ARV de lui-même ou selon les recommandations de son médecin et récupère son phénotype de contrôleur malgré l'arrêt de traitement,
- soit dans le cadre d'une future recherche intéressant des patients contrôleurs traités et nécessitant des prélèvements sanguins complémentaires.

### 3-6.4 Sujet Contrôleur post traitement ou PTC

#### 3-6.4.1. Calendrier de l'étude pour les patients adultes

	Pré- inclusion <sup>1</sup>	J0 <sup>1</sup>	Puis tous les ans	si reprise de trt**
Vérification des critères d'inclusion	X			
Signature du consentement éclairé		X		
Contrôle pharmacologique (dosage des ARV)		X		
Questionnaire médical		X	X	
Examen clinique		X	X	X
Biologie standard*		X	X	X
Test urinaire de grossesse (femmes en âge de procréer)		X	X	X
Prélèvement 100 mL pour l'étude (ou poche de sang <sup>2</sup> de 350 mL ou cytophérèse**** si abord périphérique valable) ***		X		
Prélèvement 70 mL dont 40 mL pour la biothèque (plasma, sérum, cellules) 6 tubes EDTA (60 mL) 1 tube sec (10 mL)			X	
Prélèvement 70 mL dont 40 mL pour la biothèque (plasma, sérum, cellules) 6 tubes EDTA (60 mL) 1 tube sec (10 mL)				X

<sup>1</sup> Ces visites seront effectuées que pour les nouvelles inclusions PTC. Les patients inclus dans l'étude ANRS EP47 VISCONTI ne feront pas l'objet d'une inclusion ANRS CO21 CODEX

<sup>2</sup> Seuls les participants volontaires seront prélevés d'une poche de sang

\*à l'occasion d'un bilan trimestriel (habituel) : immunologique (Numération des lymphocytes T CD4 et CD8 et HLA 4 digits), hématologique (Numération, Formule sanguine) = hémogramme, virologique (Charge virale VIH, sérologie VHC si négative au bilan précédent, ARN-VHC si sérologie positive), métabolique (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides), sérologies des hépatites (hépatites C et B) et d'autres sérologies (CMV, EBV, toxoplasmose et syphilis) si

bilan > 6 mois, biochimique (ionogramme, CRP us), Hépatique (ASAT/ ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines, Bilirubine)

\*\* 2 charges virales consécutives à plus de 2000 cp/mL ou progression clinique / immunologique (chute de plus de 200 CD4 à deux mesures consécutives ou passage en dessous de 350 CD4 sur une mesure) incitant le référent et son patient à reprendre un traitement antirétroviral.

\*\*\* une partie de ce prélèvement sera conservé pour constituer une biothèque

\*\*\*\* une notice d'information/consentement spécifique sera transmise au participant et devra être signée. Au total 20 participants volontaires feront cette cytophérèse.

### 3-6.4.2 Calendrier de l'étude pour les enfants et adolescents

	Pré-inclusion <sup>1</sup>	J0 <sup>1</sup>	Puis tous les ans	si reprise de trt**
Vérification des critères d'inclusion	X			
Signature du consentement éclairé		X		
Contrôle pharmacologique (dosage des ARV)		X		
Questionnaire médical		X	X	
Examen clinique		X	X	X
Biologie standard*		X	X	X
Prélèvement en fonction du poids de l'enfant ***: Poids <= 10 kg : prélèvement de 10 mL Poids est >10 kg et <=20 kg : prélèvement de 20 mL Poids est >20 kg et <=40 kg : prélèvement de 40 mL Poids est >40 kg : prélèvement de 80 mL		X		
Prélèvement en fonction du poids de l'enfant ***: Poids <= 10 kg : prélèvement de 10 mL Poids est >10 kg et <=20 kg : prélèvement de 20 mL Poids est >20 kg et <=40 kg : prélèvement de 30 mL Poids est >40 kg : prélèvement de 40 mL			X	X

<sup>1</sup> Ces visites seront effectuées que pour les nouvelles inclusions PTC. Les patients inclus dans l'étude ANRS EP47 VISCONTI ne feront pas l'objet d'une inclusion ANRS CO21 CODEX

\* à l'occasion d'un bilan trimestriel (habituel) : immunologique (Numération des lymphocytes T CD4 et CD8 et HLA 4 digits), hématologique (Numération, Formule sanguine) = hémogramme, virologique (Charge virale VIH, sérologie VHC si négative au bilan précédent, ARN VHC si sérologie positive), métabolique (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides), sérologies des hépatites (hépatites C et B) et d'autres sérologies (CMV, EBV, toxoplasmose et syphilis) si bilan > 6 mois, biochimique (ionogramme, CRP us), Hépatique (ASAT/ ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines, Bilirubine)

*\*\* 2 charges virales consécutives à plus de 2000 cp/mL ou progression clinique / immunologique (chute de plus de 200 CD4 à deux mesures consécutives ou passage en dessous de 350 CD4 sur une mesure) incitant le référent et son patient à reprendre un traitement antirétroviral.*

*\*\*\*Une partie de ces prélèvements sera conservé pour la biothèque (plasma, sérum, cellules) dans la mesure où le volume initial de sang prélevé restant après utilisation à Pasteur sera suffisant.*

### **Acheminement et conservation pour biothèque des prélèvements sanguins pour les sujets PTC**

Les échantillons sanguins seront acheminés à l'Unité de Régulation des Rétrovirus (Institut Pasteur, Paris) par un transporteur habilité, à température ambiante, immédiatement après leur réalisation, dans la journée pour les prélèvements faits à Paris et grande couronne ou sous 24 heures pour les prélèvements faits en province. Certaines études seront réalisées dans la journée suivante la réalisation du prélèvement. Une partie des échantillons sera congelée à -80°C avant analyse puis acheminée par le transporteur dans les différents laboratoires concernés de l'étude. Les échantillons congelés non utilisés pour les besoins de l'étude seront conservés pour constitution d'une biothèque (plasma, sérum, cellules).

### **Cas particulier des patients en reprise de traitement chez les adultes ou les enfants**

Un échappement du contrôle post traitement sera défini par 2 charges virales consécutives à plus de 2000 copies/mL ou une progression clinique, ou immunologique (définie par une chute de plus de 200 CD4 à deux mesures consécutives ou passage en dessous de 350 CD4 sur une mesure) incitant le référent et son patient à reprendre un traitement antirétroviral.

**Si l'échappement tel que défini ci-dessus est confirmé chez l'adulte :** une fiche de confirmation d'échappement est remplie puis un prélèvement de 70 mL de sang sur EDTA est effectué. Les prélèvements seront arrêtés après cet ultime prélèvement mais le suivi clinico-biologique continuera. Si le patient redevient contrôleur après un nouvel arrêt de traitement alors son suivi reprendra annuellement dans la cohorte selon les mêmes modalités que décrites plus haut (cf calendrier HIC) avec les prélèvements de sang prévus.

**Si l'échappement tel que défini ci-dessus est confirmé chez l'enfant :** une fiche de confirmation d'échappement est remplie puis un prélèvement de sang sur EDTA en fonction du poids de l'enfant au moment de l'échappement est effectué. Ce prélèvement étant fixé à 10 mL si le poids est  $\leq 10$  kg, à 20 mL si le poids est  $>10$  kg et  $\leq 20$  kg, à 30 mL si le poids est  $>20$  kg et  $\leq 40$  kg et enfin à 40 mL si le poids est  $>40$  kg. Les prélèvements seront arrêtés après cet ultime prélèvement mais le suivi clinico-biologique continuera. Si l'enfant redevient contrôleur après un nouvel arrêt de traitement alors son suivi reprendra annuellement dans la cohorte avec les prélèvements de sang prévus en fonction du poids à l'arrêt de traitement.

## II. Abstract

Two cohorts of patients with a phenotype of HIV resistance exist in France.

The ANRS CO15 ALT cohort was set up in 1994. 71 patients were enrolled defined on immunological criteria: CD4 T cell count above 600/mm<sup>3</sup> with a stable or increasing count (positive or zero slopes) on at least three consecutive exams performed during the last 5 years whatever the viral load was, with a known HIV infection for at least 8 years. A consortium of research teams has studied the immunovirological characteristics of these patients. After 16 years of follow-up, 6 patients are still actively followed. The main results have shown the lack of deletion in viral genes nor any functional viral defects, a small size for the viral reservoir, and distinctive genetic characteristics of the host (HLA, chemokines) which lead to potent immune cell responses associated with virus control.

The ANRS CO18 HIV Controller cohort set up in 2009 is stemming from the French National Observatory of HIV Controllers which was active between 2006 and 2008 (Study ANRS EP36). 152 patients are enrolled who are defined on virological criteria: the last 5 plasmatic viral loads should be below 400 copies/mL without any antiretroviral treatment, in HIV-infected patients for more than 5 years. A consortium of research teams has studied these patients and has shown that Controllers are infected with replication-competent HIV, that HIV infects CD4 T cells but that the viral replication in CD4 T cells is fully controlled by CD8 T cells.

In addition, the ANRS EP47 VISCONTI study identified 14 patients who had been able to maintain plasmatic viral loads below 400 copies/ml for more than 7 years in the absence of antiretroviral treatment. Differently from HIV controllers, naïve of antiretroviral treatment, the patients from the ANRS EP47 VISCONTI study started therapy within ten weeks of primary infection and kept it for a median of three years before treatment discontinuation (Post-Treatment Controllers or PTC). The initial analyses revealed important clinical and immunogenetic differences between post-treatment and natural controllers, suggesting that PTC were not naturally predispose to control infection and that they succeeded thanks to initial therapeutic intervention. The mechanisms associated with long-term control in post-treatment controllers also appear different from the main mechanisms identified in HIV controllers. The main objective now is to gather in a common cohort of patients with a particular resistance to HIV infection, either with an immunological control (ALT) or a natural (HIV Controllers) or induced virological control (PTC). The enrolled patients will be the patients already enrolled in the cohorts CO15 and CO18, the ANRS EP47 VISCONTI study, and new patients. This will allow common physiopathological studies to precise the mechanisms leading to the virus control and CD4 homeostasy. A better knowledge of the mechanisms of viral control and immune response preservation is very important in the setting of vaccine perspectives and in the perspective of implementing new therapeutic interventions to induce remission of HIV infection. This cohort will allow common research projects with common funding, a better visibility both for clinicians who see patients with unusual phenotypes and for international research. Such a cohort will be unique in the world by its size and the presence of these three complementary groups of patients. The two main objectives for the « Extreme » cohort (ANRS CO21 CODEX) are clinical and immunovirological. We wish to precise the impact of a prolonged untreated HIV infection, to describe the frequency of the “immunological escapes” (CD4 T cell decrease) or “virological escapes” (permanent or transient viral load increase), and to identify predictive markers of HIV control. We wish to study the genetic characteristics of the patients and those of their viruses, the innate and adaptative immune responses directed against HIV and other viruses, the consequences of inflammation, and the characteristics of the loss of control.

### III. Justification scientifique et description générale des études

#### Intérêt du rapprochement des cohortes ANRS CO15 ALT et ANRS CO18 HIV Controllers

L'objectif est de rassembler dans une même cohorte les deux cohortes ANRS existantes de patients ayant un profil de résistance particulier à l'infection par le VIH, soit un contrôle immunologique (ALT « CO15 ») soit virologique (HIV Controllers « CO18 »). En effet, comme l'a montré la publication récente de l'équipe de D. Costagliola, les deux populations de patients se chevauchent en grande partie, 16% environ des « ALT » étant également des « HIV Controllers » [22]. De plus, ces deux phénotypes partagent un grand nombre de mécanismes physiopathologiques comme les liens avec certains allèles HLA. Chaque cohorte a déjà permis d'acquérir de nombreuses données scientifiques. Ce rapprochement sous le terme de Cohorte des « Extrêmes » va ainsi permettre des études de physiopathologie communes pour préciser l'impact sur la réplication virale ou sur l'homéostasie lymphocytaire T CD4 de tel ou tel mécanisme. En effet, **la question de la compréhension des mécanismes qui permettent le contrôle de la réplication virale et de ceux qui permettent le maintien d'un taux élevé de lymphocytes T CD4 reste posée.** Une meilleure connaissance des mécanismes du contrôle viral et de la préservation de la réponse immune reste nécessaire et est d'intérêt majeur dans les perspectives vaccinales. Cette cohorte permettra des projets de recherche communs avec un financement global et une meilleure lisibilité à la fois pour les cliniciens qui sont confrontés à des patients ayant des profils cliniques rares et pour la visibilité internationale. Une telle cohorte sera unique au monde par sa taille et sa capacité à allier ces deux populations de patients.

#### Les cohortes ANRS CO15 ALT et ANRS CO18 HIV Controller : Etat des lieux

##### **Les « Long Term Non Progressors » (LTNP) ou « Asymptomatiques à Long Terme » (ALT)**

Un groupe de patients porteurs d'une infection par le VIH « Long Term Survivors » ou « Long Term Non Progressors » (LTNP) a pu être défini en 1993 par la persistance d'un état asymptomatique associé à un statut immunitaire normal pendant plus de 8 ans, contrastant avec une phase de latence clinique d'environ 8 à 9 ans en moyenne chez des adultes occidentaux. Cet état exceptionnel avait été défini sur la persistance au long cours d'un taux normal de lymphocytes T CD4+, indépendamment de la charge virale, alors non mesurée au cours de la surveillance habituelle des patients. Ce statut LTNP concerne moins de **5%** des sujets infectés et a été considéré d'importance majeure pour la compréhension de la maladie, le développement de stratégies thérapeutiques et de vaccins.

La cohorte **ANRS CO15 ALT** a été créée en 1994 afin d'élucider les caractéristiques du virus et de l'hôte sous-tendant cet état, et a permis de recruter 71 patients « Asymptomatiques à Long Terme » (ALT) à travers les centres français de prise en charge de l'infection VIH selon les critères définis ci-dessus. Ces patients ont été suivis et prélevés annuellement, en l'absence de traitement antirétroviral pendant 5 ans pour ces études dont les résultats figurent ci-dessous. Deux premiers amendements ont été déposés en 2001 afin de poursuivre ces prélèvements annuels sur une nouvelle période de 2 ans et de réévaluer les sujets ayant reçu un traitement antirétroviral. Les résultats des recherches effectuées dans la cohorte ANRS CO15 ALT ainsi que les résultats d'autres équipes suggèrent que cette tolérance prolongée à l'infection peut être attribuée à une immunité particulièrement efficace sur un terrain génétique particulier plutôt qu'à un virus peu pathogène.

Une particularité de la cohorte ANRS CO15 ALT est le contraste entre des taux de lymphocytes T CD4 conservés malgré la grande hétérogénéité des charges virales plasmatiques étroitement corrélées à ce réservoir viral [1] [2].

Dès 1995 sont apparues plusieurs publications faisant état de virus partiellement défectifs, notamment dans le gène nef [3] associés au statut LTNP mais ces observations sont restées très limitées et n'ont pas été retrouvées dans la cohorte ALT (Candotti, données non publiées). Par contre, de faibles niveaux de production virale et d'activation immunitaire et surtout des réponses T anti-VIH très intenses associées à une capacité importante d'inhibition de production *in vitro* du VIH ont été rapportées dans la cohorte ANRS CO15 ALT [4, 5] comme dans les autres cohortes de LTNP [6-10]. De plus, ces sujets ont très vite été caractérisés par un état génétique particulier incluant certains allèles HLA (notamment B27 et B57, et par un polymorphisme des corécepteurs du VIH dans la cohorte ALT [11, 12] comme dans les autres cohortes de LTNP [13].

Les travaux de la cohorte ANRS CO15 ALT ont montré que l'intensité des réponses T ou NK contraste avec la faible amplitude des anticorps neutralisants [2, 14], ces anticorps montrant cependant des caractéristiques particulières d'anticorps IgG2 [2, 5] ou à large spectre [15].

De plus, les mécanismes de la déplétion CD4 chez ces patients ont été en partie associés à une activité NK et à la perte de certains anticorps anti-VIH [16].

Enfin, la cohorte ANRS CO15 ALT a montré que ce contrôle prolongé de l'infection et de la maladie était associé à un contrôle identique des autres virus également présents chez ces patients : VHC [17], le HHV8 [18] et, le CMV [19].

Les résultats principaux de la cohorte ANRS CO15 ALT montrant une relation très étroite entre paramètres génétiques de l'hôte (HLA), réponses immunes cellulaires et contrôle des réservoirs viraux (estimés sur l'ADN viral cellulaire) ont conduit à poser la question majeure aujourd'hui, de la nature et de la distribution de ces réservoirs viraux ainsi que des mécanismes immunogénétiques de leur contrôle. Les réponses à ces questions sont d'importance critique pour la définition de nouvelles stratégies thérapeutiques ou vaccinales.

### **Les « HIV Controllers » ou « Elite Controllers »**

Plus récemment ont été mis en évidence des sujets maintenant de façon prolongée une réplication virale très faible, voire indétectable indépendamment des taux de lymphocytes T CD4+ : les « Elite- ou VIH-Controllers » [20, 21]. Ce statut représente moins de **1%** de l'ensemble des patients infectés par le VIH et est en partie inclus dans l'état LTNP. Une douzaine de patients correspondant à la définition « Elite Controllers » se trouvent dans la cohorte ALT.

L'originalité de la cohorte ANRS CO15 ALT tenant aux critères de recrutement strictement immunologiques a permis des descriptions originales tenant en particulier à la grande dispersion des niveaux de production virale observés et différenciant la majorité de ce groupe de patients des « HIV Controllers ». Ainsi l'analyse de la base de données hospitalière française (ANRS CO4 FHDH), gérée par l'équipe de D Costagliola, montre que sur 46680 sujets VIH+ non traités suivis ; 202 sujets sont infectés depuis plus de 8 ans et ont un taux de CD4 > 500 /mm<sup>3</sup>. Parmi eux, 25 sujets ont une pente positive ou nulle ceci sur au moins 3 mesures de CD4 au cours des 5 dernières années (la date d'infection de ces sujets se situerait au début des années 90). Les données de l'équipe de D Costagliola montrent par ailleurs que 16% (n=32) des sujets avec un statut « LTNP » ont également un statut « HIV Controllers » [22]. De même, parmi les 71 sujets constituant la cohorte ANRS CO15 ALT 12 d'entre eux sont des HIV Controllers.

Les patients « HIV Controllers » constituent un deuxième groupe de patients dont le phénotype « extrême » justifie des études de physiopathologie approfondies. Ces patients ont été identifiés

en 2004. La définition française [21] est la suivante : patients infectés par le VIH depuis plus de 10 ans, jamais traités par antirétroviraux, chez qui plus de 90% des mesures en ARN de charges virales sont inférieures à 400 copies/mL. Une partie de ces patients répondent à une double définition de patients « ALT » et de patients « HIV Controllers ». Dans l'étude de D Costagliola, 42 patients répondant à la définition de l'étude française initiale étaient recensés dans la base de données hospitalière.

La connaissance des mécanismes permettant de contrôler spontanément la réplication virale est évidemment essentielle dans une perspective vaccinale. C'est dans ce cadre qu'en 2004 a été mise en place l'étude ANRS EP36 par Olivier Lambotte et coll. dont l'objectif était la caractérisation immuno-virologique des patients « HIV Controllers ». Cette étude s'est développée selon deux axes : des études de physiopathologie visant à comprendre comment ces patients peuvent vivre pendant plus de 10 ans sans avoir de charge virale VIH détectable dans le sang et la mise en place d'un observatoire national qui a permis d'identifier 86 patients « HIV Controllers » sur deux ans puis de la **cohorte nationale ANRS CO18 HIV Controller** en 2009. Cependant il est actuellement impossible de prédire lors d'une primo-infection quel patient va devenir un patient ALT ou un HIV Controller. En complément des collaborations avec la cohorte ANRS CO6 PRIMO, il est prévu dans la cohorte ANRS CO18 HIV Controllers de regarder le problème « à l'envers » en étudiant de manière prospective si certains patients perdent leur statut de « Controller », quels sont les déterminants/mécanismes à l'origine de la perte de ce contrôle. En effet, notre hypothèse est que l'étude et la compréhension des phénomènes pouvant conduire à une perte du contrôle de la réplication virale ou à une baisse des LT CD4 contribuera à répondre à la question des mécanismes à l'origine du contrôle de la réplication. Ceci implique un suivi long terme des patients HIV Controllers, l'observatoire ne permettant qu'une vision transversale. Le devenir clinique sur le long terme de ces patients est donc l'objectif principal de la cohorte ANRS CO18 HIV Controller. Cette évolution est déjà illustrée dans la cohorte ANRS CO15 ALT ayant suivi 17 ans les patients inclus en 1994 dont la plupart ont évolué et ont nécessité un traitement. Les données sur le devenir clinique des patients ALT sont effectivement disponibles et montrent une progression lente vers le stade SIDA pour la majorité des patients [23]. Ce n'est pas le cas pour les patients Controllers.

L'identification et la caractérisation de ces pertes de contrôle est donc un objectif important. Il est prévu de rechercher des causes éventuelles comme des surinfections [8], des cancers. Plusieurs observations de perte de contrôle temporaire existent dans l'observatoire montrant qu'un patient peut être capable de redevenir « Controller ». La compréhension de la physiopathologie de ces observations est importante. C'est dans ce but, que l'hétérogénéité des patients inclus dans la cohorte ANRS CO18 HIV CONTROLLERS a été augmentée de manière volontaire. En effet, l'homogénéité des patients inclus dans l'observatoire, a permis d'obtenir des résultats importants mais la probabilité d'échappement de patients qui contrôlent leur infection après plus de 20 ans est faible. Il a semblé important dans ce contexte d'élargir les critères d'inclusion aux patients dont l'infection est connue et contrôlée depuis plus de 5 ans (et moins de 10 ans). La probabilité de devenir virémique ou de progresser semble en effet plus élevée chez des patients qui ont un contrôle moins long. En effet, dans un travail sur la cohorte ANRS CO2 SEROCO [24], il a été montré que 5 ans après la séroconversion, 6,7% des patients soit 28 patients conservaient spontanément une charge virale inférieure à 500 copies alors qu'à 10 ans, il n'y avait plus que 9 patients Controllers sur 1500 dans notre étude préliminaire [21]. De plus, la cohorte permettra de préciser les observations de l'observatoire qui montrent que le fait d'avoir des charges virales faibles mais détectables (> 50 et < 400 copies) est associé à une baisse plus rapide du taux de T CD4+. Les données récentes de la littérature américaine se basant sur des

durées de contrôle plus brèves (> 1 an) semblent aussi indiquer que l'évolution clinique et immunologique (taux de T CD4+) diffère selon que les patients sont « Elite Controllers » ou « Viremic Controllers » [25].

Deux questions restent donc posées.

#### **Cliniques :**

**Quel est le devenir à long terme des patients ALT et HIC ?** Seul le suivi à long terme dans la cohorte ANRS CO21 CODEX permettra de savoir si ces patients ont des évolutions cliniques et immuno-virologiques différentes de celles des patients VIH traités ou de la population générale (fréquence des cancers, mortalité). **Est-ce que les patients qui répondent à la double définition HIC et ALT ont une évolution différente de celle des patients HIC qui ont un taux de lymphocytes T CD4 plus bas ?**

Pour tous les patients HIC, le taux de LT CD4 va-t-il baisser inexorablement et donc un nombre croissant de patients va-t-il perdre progressivement le contrôle immunologique ou virologique de l'infection comme pour les patients ALT ? Quelle est la fréquence de la perte du statut HIV Controller ? S'agit-il d'une perte du contrôle de la réplication virale, d'une baisse significative et durable du taux de LT CD4 s'accompagnant ou non de la survenue de pathologies opportunistes ou conduisant à la mise sous traitement antirétroviral ? Ces deux évolutions pourraient avoir des origines physiopathologiques différentes. Peut-on prédire la perte du contrôle immuno-virologique de ces patients (intérêt d'une biobanque) ?

Plusieurs questions intéressent à la fois les deux groupes de patients « ALT » et « HIV Controllers » :

- quel est l'impact d'une durée prolongée d'infection VIH contrôlée ou non sur l'organisme chez des patients qui n'ont jamais reçu d'antirétroviraux ?
- quelles sont les fréquences de cancers ou des événements cardio-vasculaires par exemple dans cette future cohorte ?

En effet, l'incidence des cancers est augmentée au cours de l'infection VIH et récemment le VIH en lui-même a été identifié comme un facteur de risque cardio-vasculaire [26].

#### **Mécanistiques :**

**La compréhension des mécanismes qui permettent le contrôle de la réplication virale et de ceux qui permettent le maintien d'un taux élevé de lymphocytes T CD4 reste posée.** Il est possible que ces mécanismes diffèrent ce qui expliquerait des infections asymptomatiques prolongées dans les deux groupes comme cela a été récemment montré dans une étude américaine [27]. Les incertitudes qui persistent sur le mécanisme du maintien d'un taux de T CD4 élevé justifient que des recherches approfondies soient poursuivies en parallèle chez ces personnes asymptomatiques de façon prolongée. De plus, les résultats actuels sur l'immunité T CD8 des patients HIC [28], ne permettent pas à ce jour de savoir si les fortes réponses immunes observées chez les patients HIV Controllers sont à l'origine du contrôle ou, au contraire, si c'est le contrôle de la réplication virale précoce qui permet à une réponse immune efficace de se mettre en place.

Enfin, l'évolution des réponses immunes et leur relation avec l'évolution de la virémie ou le traitement sont également inconnues mais pourraient être informatives sur le rôle de ces paramètres immunologiques dans le contrôle du virus et de la maladie.



Cette nouvelle cohorte « Extrêmes » est volontairement restreinte aux patients ayant un contrôle spontané sans traitement de leurs CD4 ou du virus. Cependant, dans un deuxième temps, les critères d'inclusion de la cohorte pourraient être élargis aux rares patients infectés de manière chronique, qui ont été traités par antirétroviraux, après une interruption thérapeutique et chez qui il n'y a pas eu de reprise de la réplication virale. Ces patients représentent également une forme de « patients extrêmes » ; proches de rares patients étudiés en primo-infection (cohorte ANRS CO6 Primo, étude ANRS EP47 VISCONTI, patients traités en primo-infection puis arrêt du traitement).

**Ainsi les tailles de ces cohortes, leurs phénotypes extrêmes, leurs facteurs physiopathologiques en grande partie communs, la relative hétérogénéité virologique de la cohorte ANRS CO15 ALT d'une part et la relative homogénéité de la cohorte ANRS CO18 « HIV Controller » d'autre part sont complémentaires et leur confèrent un intérêt durable pour les prochaines années. Leur réunion dans une cohorte commune est un gage de simplicité pour les cliniciens, d'efficacité dans les collaborations, et de clarté à l'échelle internationale puisque cette cohorte serait unique à regrouper des patients LTNP répondant à la fois aux définitions immunologiques (ALT) et virologiques (HIC). Ainsi, il a été décidé entre les membres des 2 conseils scientifiques des cohortes ANRS CO15 ALT et ANRS CO18 « HIV Controller » de mettre en place une seule cohorte : ANRS CO21 la « Cohorte des Extrêmes ».**

#### **Rationnel du regroupement de l'étude ANRS EP47 Visconti avec la cohorte ANRS CO21 Codex et création du groupe i-VISCONTI au sein de la cohorte ANRS CO21 Codex**

La cohorte ANRS CO21 Codex a pour but d'étudier les patients vivant avec le VIH ayant des phénotypes « extrêmes » en termes de progression de l'infection. Ainsi, sont inclus dans cette cohorte les patients « VIH contrôleurs » chez qui la réplication virale est spontanément indétectable et les patients « Asymptomatiques à Long Terme » chez qui les taux de lymphocytes T CD4 restent élevés pendant plus de 8 ans. L'objectif de la cohorte est de comprendre les mécanismes associés au contrôle spontané du VIH et à une homéostasie lymphocytaire T CD4 préservée.

Par ailleurs, l'étude ANRS EP47 Visconti a identifié un groupe de patients chez qui le VIH reste contrôlé après un arrêt prolongé des antirétroviraux. Ces patients « contrôleurs post arrêt » semblent être un groupe différent des « contrôleurs spontanés » : pas de surreprésentation d'allèles HLA protecteurs, pas de forte réponse suppressive anti-VIH de leurs lymphocytes T CD8. Par contre, dans les deux situations, le réservoir du VIH quantifié en ADN total est extrêmement bas et les patients ont en commun de vivre sans antirétroviraux et sans réplication virale.

Tous les mécanismes qui pourraient être impliqués dans le contrôle de l'infection par le VIH sont ou vont être explorés en parallèle dans ces deux groupes de patients : séquençage des virus, analyses génétiques, facteurs de restriction, exploration des réponses spécifiques T CD4, des réponses anticorps, des niveaux d'activation, d'inflammation, d'homéostasie CD4. Pour chaque hypothèse, les résultats des contrôleurs spontanés et des contrôleurs post arrêt seront comparés. Il est donc tout à fait logique, afin d'harmoniser les expériences et d'optimiser les résultats scientifiques, que le groupe Visconti soit intégré dans la cohorte ANRS CO21 Codex.

Cette intégration a été réalisée dans les faits dans la publication princeps dans Plos Pathogen en 2013 qui compare les deux groupes de patients.

En pratique, la cohorte ANRS CO21 CODEX va s'ouvrir à des contrôleurs post arrêt qui ne sont plus en situation de traitement et à des collaborations internationales, du fait du signalement

d'un certain nombre de patients contrôleurs post arrêt à l'étranger. L'étude des PTC de la cohorte ANRS CO21 CODEX sera complétée par un recrutement de PTC à l'étranger, et cette collaboration constituera l'étude « ANRS i-Visconti » (cf annexe). La cohorte ANRS CO21 Codex gagne ainsi en richesse et répond à son objectif initial à savoir d'étudier les patients ayant un phénotype « extrême » qu'ils aient ou non été traités par antirétroviraux.

## IV. Objectifs de l'étude

### Objectif principal

Chez les patients VIH-1 positif asymptomatiques depuis au moins 5 ans après infection par le VIH en absence de traitement antirétroviral, qu'ils répondent aux définitions de patients ALT et/ou HIC ainsi que chez les patients sous traitement antirétroviral et en « contrôle après arrêt de traitement antirétroviral », étudier leur évolution clinique et immuno-virologique et définir les paramètres du virus et de l'hôte associés à la non-progression de l'infection.

### Objectifs spécifiques secondaires pour les sujets HIC, ALT et ALT/HIC

#### **Cliniques et épidémiologiques**

Préciser l'impact d'une infection VIH prolongée sans antirétroviraux sur l'organisme.

Caractériser la fréquence des échappements immunologiques (baisse des LT CD4) et/ou virologiques (augmentation de la charge virale) transitoires ou permanents.

Etudier la qualité de vie et le vécu psycho-social de ces patients

Etudier le mode d'installation du contrôle virologique après la contamination et le pronostic à long terme des patients « HIV Controllers » notamment dans le cadre de collaboration nationale avec d'autres cohortes.

#### **Immuno-virologiques**

Caractériser sur le plan moléculaire les virus infectant ces patients.

Etudier la réponse immune de l'hôte en particulier les réponses T CD4 et CD8 anti-VIH ; l'immunité humorale, l'immunité innée.

Comprendre les mécanismes des échappements immunologique et/ou virologique par des études immunologiques (en particulier des fonctions lymphocytaires) et virologiques (recherche de surinfection ou de mutations).

Etudier l'impact de l'inflammation chronique sur ces réponses et évaluer le vieillissement du système immunitaire chez ces patients dans la perspective d'une immunosénescence.

Permettre des études de génomique requérant un nombre important de sujets.

Etudier les réponses immunes aux co-infections virales (HCV, CMV, HHV8...).

Etudier la dynamique des lymphocytes T CD4 pendant le contrôle virologique prolongé et après la perte de ce contrôle.

### Objectifs spécifiques secondaires pour les sujets PTC (cf ANNEXE XVI : Etude ANRS i-VISCONTI - Groupe PTC)

#### **1- Etudes Virologiques :**

L'objectif est de caractériser les souches virales présentes chez les patients contrôleurs après arrêt du traitement, leur infectiosité, niveau de réplication résiduelle et évolution dans le temps.

**a – Etude des réservoirs (inclusion et suivi):** Equipe de C. Rouzioux.

**b – Charge virale ultrasensible (inclusion et suivi):** Equipe de C. Rouzioux

**c – Séquences virales, évolution et diversité:** Equipe de C. Rouzioux

**d – Etudes des capacités à produire du virus (inclusion):** Equipe de A. Sáez-Cirión.

#### **2 - Etudes immunologiques**

Ces explorations permettront l'analyse large de la réponse T CD4 et T CD8 ainsi que la détermination du niveau d'inflammation des patients.

**a – Typage HLA à 4 digits (inclusion):** Equipes A. Sáez-Ciri3n et S. Caillat-Zucman.

**b – Etude des fonctions T CD8 (inclusion et suivi):** Equipe de A. Sáez-Ciri3n.

**c – Etudes des r3ponses TCD4 anti-VIH (inclusion):** Equipe de B. Aufran.

**d – Evaluation de marqueurs plasmatiques (inclusion et suivi) :** marqueurs MCP-1, IL-6, sCD14, sCD163, IP10, TGF-b, CRP, D-Dimer et IL-7

**e – Western blot (inclusion et suivi):** Equipe C. Rouzioux.

**3 - Pr3sence des antir3troviraux dans le plasma de patients (inclusion) :** Equipe A.M. Taburet. Afin de v3rifier l'absence de m3dicaments antir3troviraux dans le plasma, une recherche de mol3cule antir3trovirale sera r3alis3e lors de l'inclusion des patients dans la cohorte ANRS CO21 CODEX chez tous les patients PTC. Cette recherche sera r3alis3e sur un 3chantillon de plasma en utilisant la m3me technique que celle utilis3e pour les dosages en routine (LC/MS/MS). Pourront 3tre recherch3s en priorit3 les m3dicaments dos3s en routine, les inhibiteurs de la prot3ase associ3s au ritonavir, les INNTI et le ralt3gravir. L'int3r3t de mesurer les analogues nucl3osidiques qui sont des pro-drogues sera discut3.

## V. Conception de l'3tude

Il s'agit d'une cohorte ouverte prospective multicentrique nationale de sujets infect3s par le VIH-1 ayant les caract3ristiques suivantes :

Des sujets « ALT » : sujets Asymptomatiques à Long Terme : sujets VIH-1 s3ropositifs depuis au moins 8 ans et taux de lymphocytes CD4+ sup3rieur à 600/mm<sup>3</sup> avec un taux stable ou en augmentation (pente positive ou nulle) sur au minimum 3 examens cons3cutifs r3alis3s durant les 5 derni3res ann3es quelle que soit la charge virale en absence de traitement antir3troviral.

Des sujets « HIC (HIV Controllers) » : sujets s3ropositifs pour le VIH-1 depuis au moins 5 ans, asymptomatiques, avec les 5 derni3res charges virales en ARN-VIH plasmatique cons3cutives < 400 copies/mL quel que soit le taux de lymphocytes CD4 + en absence de traitement antir3troviral.

Des sujets « ALT-HIC » : sujets r3pondant à la double d3finition ALT et HIC (cf page 9).

Des sujets en « contr3le apr3s arr3t de traitement » (ou post-treatment controllers, PTC) : sujets ayant eu une charge virale en ARN-VIH plasmatique > 2000 copies/mL avant l'initiation d'un traitement antir3troviral que ce soit en primo-infection ou en phase chronique et dont le traitement a 3t3 maintenu pendant au moins 12 mois; chez qui, une fois le traitement antir3troviral arr3t3, la charge virale est rest3e < 400 copies/mL pendant plus de 12 mois avec une exception pour un blip (une charge virale plasmatique au-dessus de 400 copies/mL) encadr3 par deux charges virales < 400 copies/mL. La derni3re charge virale plasmatique au moment de l'inclusion devra, dans tous les cas, 3tre < 400 copies/mL.

Nous esp3rons inclure dans cette cohorte 300 patients avec environ 100 ALT et 200 HIC dans l'ensemble des sites assurant des consultations de m3decine d'adultes à l'h3pital ou en ville en France m3tropolitaine et dans les D3partements et Territoires et d'Outre-mer ainsi que 50 patients en contr3le post traitement.

Il y avait 152 sujets HIV Controllers inclus dans la cohorte ANRS CO18 HIV Controllers (environ 10% de ces sujets sont ALT-HIC) et 6 patients ALT identifi3s pour 71 patients ALT inclus initialement. Quatorze patients ont 3t3 inclus dans l'3tude ANRS EP47 VISCONTI et 6 patients ont 3t3 identifi3s comme contr3leurs post traitement dans la cohorte ANRS CO6 PRIMO. Il sera

proposé à ces deux derniers groupes de patients de rejoindre le groupe i-VISCONTI. Un recrutement international secondaire sera engagé avec un ciblage des sites étrangers ayant souhaité participer au recrutement des patients. Pour cette dernière partie, les sites étrangers devront se mettre en conformité administratives avec les réglementations locales avant leur participation effective.

## **Sous études :**

### **A) Concernant les patients HIC, ALT ou HIC/ALT**

**Alain Venet EP36 IX** « Etude des mécanismes immunitaires, viraux et cellulaires impliqués dans le contrôle de l'infection chez les patients « HIV controllers » à réponses TCD8 antivirales faibles ou fortes »

Cette sous étude consiste à comprendre les mécanismes qui permettent le contrôle de la multiplication du virus, cela pourrait avoir un important impact sur la prise en charge de l'infection par le VIH chez les patients qui ne contrôlent pas naturellement leur infection et sur le développement de stratégies vaccinales.

Pour réaliser cette étude, nous allons comparer deux groupes de 15 patients contrôleurs du virus : ceux qui utilisent la voie des lymphocytes « tueurs » et ceux qui utilisent d'autres moyens. Les résultats obtenus chez les patients contrôleurs seront aussi comparés avec ceux obtenus chez différents groupes de patients : des patients chez qui le virus se multiplie et des patients sous traitement antiviral efficace.

La quantité de sang totale nécessaire pour réaliser cette sous étude est de 150 mL/patient (3 prélèvements de 50 mL réparti en 3 visites) pour le groupe contrôleurs du virus et 50 mL (1 seul prélèvement) pour les patients chez qui le virus se multiplie et les patients sous traitement antiviral efficace.

Cette étude est réalisée dans le cadre d'une collaboration entre plusieurs services cliniques et plusieurs laboratoires de recherche (INSERM U1012 et U1018, hôpital du Kremlin-Bicêtre, l'Unité de Régulation des Infections Rétrovirales à l'Institut Pasteur). Le responsable scientifique est le Dr Alain Venet de l'Unité Inserm U1012 de Bicêtre. Le promoteur de l'étude est l'Inserm-ANRS.

**Lisa Chakrabarti EP 36 VIII - CLONO CD4** : « Etude des réponses T CD4+ de forte avidité chez les patients "HIV controllers" »

La sous étude a pour but de comprendre les mécanismes utilisés par vos lymphocytes T4 pour détecter le virus très rapidement, et mettre tout le système immunitaire en état d'alerte. Pour réaliser cette sous étude, nous souhaitons comparer un groupe de 15 patients « contrôleurs » du virus (ou « HIV controller ») à deux autres : le premier correspond à 15 patients infectés par le VIH sans traitement et qui ne contrôlent par le virus et le second à 15 patients infectés par le VIH qui sont sous traitement antiviral efficace. Au total, dans le cadre de cette sous étude, 4 prélèvements seront effectués : Le premier correspond à un volume de sang de 70 mL sera prélevé à la première visite Les trois autres correspondent à un volume de 50 mL lors des visites suivantes. Cette étude est réalisée dans le cadre d'une collaboration entre plusieurs services cliniques et plusieurs laboratoires de recherche (CESP U1018 INSERM hôpital du Kremlin-Bicêtre et l'Unité d'Immunogénétique Cellulaire de l'Institut Pasteur). Le responsable scientifique est le Dr Lisa Chakrabarti. Le promoteur de l'étude est l'Inserm-ANRS.

## **Jade Ghosn : Quantisphic : « Quantification de l'ARN et de l'ADN VIH-1 dans le sperme chez des sujets HIV Controllers »**

La transmission sexuelle reste le mode principal de contamination par le VIH. Le sperme est donc le principal vecteur du VIH. Le virus est détectable dans le sperme chez près de 95% des sujets non traités. Chez ces sujets non traités, la charge virale spermatique est proportionnelle, dans la majorité des cas, à la charge virale plasmatique. En revanche, chez certains hommes, il existe une dissociation entre la charge virale plasmatique et la charge virale spermatique, avec des niveaux de charge virale bien plus élevés dans le sperme par rapport au sang périphérique. De même, chez les sujets traités ayant une charge virale plasmatique indétectable, il a été montré des discordances entre cette indétectabilité au niveau sanguin et la présence de virus dans le liquide séminal chez près de 7% des hommes traités de façon efficace. De plus, il existe des excrétions intermittentes de virus dans le sperme. Ainsi, le risque de transmission du VIH par voie sexuelle à partir d'hommes infectés et traités de façon efficace, est hautement débattu.

Les patients infectés par le VIH-1 répondant à la définition « HIV controllers » sont à la frontière entre deux populations de patients : ils sont naïfs de tout traitement antirétroviral, mais ils ont cependant une charge virale plasmatique extrêmement faible sans traitement. Il n'existe à ce jour aucune donnée sur la quantification de l'ARN-VIH et de l'ADN-VIH dans le sperme d'hommes VIH contrôleurs.

L'objectif de cette étude sera de mesurer, en parallèle, l'ARN-VIH-1 et l'ADN-VIH-1 dans le sang et dans le sperme chez quinze hommes infectés par le VIH-1, répondant à la définition des VIH contrôleurs et inclus dans la cohorte ANRS CO21 CODEX. Les patients ne devront avoir aucun symptôme d'infection sexuellement transmissible pour participer à l'étude. Après signature d'un consentement éclairé, un premier échantillon couplé de sang et de sperme sera prélevé le même jour, à l'Hôpital Necker, au Centre d'Investigation Clinique. Un deuxième rendez-vous sera fixé pour la réalisation d'un deuxième prélèvement un mois plus tard. Un deuxième échantillon couplé de sang et de sperme sera prélevé le même jour, un mois après le premier prélèvement, à l'Hôpital Necker, au Centre d'Investigation Clinique.

L'ARN-VIH-1 et l'ADN-VIH-1 seront quantifiés dans le sang et dans le sperme selon des techniques validées, dont le Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Necker a une grande expérience. Nous pourrions ainsi décrire la distribution de patients VIH contrôleurs chez lesquels l'ARN-VIH-1 dans le liquide séminal et/ou l'ADN-VIH-1 dans les cellules rondes du sperme sont détectables. Le promoteur de l'étude est l'Inserm-ANRS.

## **Lisa Chakrabarti EP 36 X « Capacité des cellules T CD4+ des HIV Controllers à se différencier en cellules T folliculaires helpers efficaces »**

L'étude ancillaire a pour but de comprendre les mécanismes utilisés par les lymphocytes T4 pour aider à la production d'anticorps capables de neutraliser le VIH. Pour réaliser cette étude il sera comparé un groupe de 12 patients « contrôleurs » du VIH (ou « HIV controllers ») issus de la cohorte ANRS CO21 CODEX à deux autres groupes de patients : 12 personnes vivant avec le VIH non traités et qui ne contrôlent pas le virus et 12 personnes vivant avec le VIH et qui sont sous traitement antiviral efficace. Au total, dans le cadre de cette étude, il sera effectué 4 visites espacées au minimum de 3 mois et au maximum de 6 mois durant lesquels un prélèvement de 50 mL de sang sera effectué. Cette étude est réalisée dans le cadre d'une collaboration entre plusieurs services cliniques et deux laboratoires de recherche (CESP U1018 INSERM Hôpital du Kremlin-Bicêtre et l'Unité de Pathogénie Virale de l'Institut Pasteur). La responsable scientifique

est le Dr Lisa Chakrabarti. Le promoteur de la cohorte et de cette étude ancillaire est l'Inserm-ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales).

### **B) Sous-étude concernant les patients PTC (groupe iVisconti)**

#### **L'ouverture des inclusions au groupe de PTC s'est faite lors de l'amendement n°6 au protocole.**

L'objectif est de re-inclure les patients de l'étude ANRS EP47 VISCONTI qui a décrit un groupe de patients présentant un contrôle de la virémie après arrêt prolongé d'un traitement initié au moment de la primo-infection. Cette poursuite d'étude a pour objet de poursuivre l'exploration des mécanismes virologiques, immunologiques et moléculaires à l'origine de ce contrôle de l'infection au long cours, chez ces patients traités dès la primo-infection et présentant un niveau de réservoirs particulièrement bas. Une des hypothèses repose sur l'impact des traitements précoces bloquant l'établissement des réservoirs et protégeant le système immunitaire. L'absence de fond génétique protecteur les distingue complètement des sujets HIV controllers présentant un contrôle naturel de l'infection, faisant suspecter des mécanismes de contrôle différents.

A ce jour, ces patients viennent d'être identifiés et sont en cours de caractérisation. Des sous études spécifiques au plan virologiques, génétiques et immunologiques sont en cours de réflexion et seront mis en place sur les 12 mois à venir. Chaque sous étude fera l'objet d'un amendement spécifique.

### **C) Sous-étude concernant les patients HIC, ALT, HIC/ALT et PTC**

#### **Olivier Lambotte : Cytaphérèse : « Cytaphérèse pour études immunologiques et virologiques dans le cadre du programme « HIV Cure » visant à étudier les stratégies du contrôle du VIH et à proposer des projets visant une guérison de l'infection par le VIH »**

L'objectif principal de la cohorte ANRS CO21 CODEX est d'essayer de comprendre les mécanismes de contrôle du VIH. Le dénominateur commun entre les controllers « spontanés » et les controllers post traitement anti-rétroviral (patients Visconti) est le fait d'avoir un réservoir du VIH, quantifié en taux d'ADN VIH/million de PBMC, extrêmement bas. Les études permettant de comprendre la physiopathologie des réservoirs du VIH sont donc essentielles. Le réservoir principal du VIH est composé de LTCD4 infectés de manière latente. Ces cellules sont rares dans le sang représentant 1 à 10 cellules par millions de LTCD4. Pour les étudier, de grands volumes de sang sont donc nécessaires ce qui n'est pas facile au plan de la faisabilité et de l'éthique. Par analogie à ce qui est réalisé dans ce domaine dans d'autres pays, nous proposons pour certains patients volontaires de la cohorte ANRS CO21 CODEX, dans un premier temps, de réaliser des cytaphérèses, technique qui permet de collecter des milliards de leucocytes tout en restituant les globules rouges, plaquettes et plasma au patient. Les cytaphérèses sont réalisées en routine pour le recueil de cellules souches par exemple dans les greffes de cellules souches pour soigner des leucémies. Pour cela, l'Unité des Thérapeutiques Transfusionnelles du service de médecine interne du CHU de Bicêtre (Pr Goujard, Pr Lambotte, Drs Driss et Chantalat) est d'accord pour réaliser ces cytaphérèses à but de recherche sur les machines de l'unité.

L'objectif de cette étude sera donc de mieux comprendre les mécanismes de persistance du VIH dans les réservoirs à partir des millions de lymphocytes T CD4 qui constituent à la fois la cible principale du VIH et son réservoir principal à partir d'un prélèvement unique par patient et par la technique de la cytaphérèse.

Pour cela, tout patient inclus dans la cohorte ANRS CO21 CODEX toujours contrôlé à la date du prélèvement et sous réserve de l'absence de critères de non inclusion suivants : femme enceinte, pathologie intercurrente évolutive, traitement en cours par l'Interféron alpha, taux de lymphocytes T CD4 < 350/mm<sup>3</sup>, anémie avec taux d'Hémoglobine < 8 g/dL, échappement immunologique ou virologique, en cours de traitement antirétroviral ou enfin refus du patient sera susceptible, après accord de participation, de rentrer dans cette sous étude.

Il est prévu d'inclure 20 participants issus de la cohorte ANRS CO21 CODEX dans un premier temps. Pour réaliser les prélèvements par cytophérèse, ces 20 personnes seront dirigées au CHU de Kremlin Bicêtre après une première consultation de screening qui durera environ 30 minutes. Elle sera réalisée dans le centre de suivi du patient par le médecin qui le suit pour son infection par le VIH. Après confirmation du centre de Bicêtre (le contact est le Pr O Lambotte), le patient qui aura donné son accord sera invité à venir réaliser une cytophérèse sur le site de Bicêtre. La cytophérèse dure en moyenne trois heures (cette technique est détaillée dans la lettre d'information). Dans un second temps, cette étude sera ouverte selon les mêmes modalités à un ou plusieurs groupes contrôle (patients traités par des antirétroviraux, patients virémiques, ...). Cet élargissement justifiera un nouvel amendement (cf amendement n°10 approuvé par le CPP IDF VII le 08/06/2017) ainsi que d'une nouvelle note d'information et de consentement pour ces sujets des groupes témoins.

La durée de participation dans la sous étude pour une personne sera de 3 mois (délai maximal possible entre la visite de screening et la séance de cytophérèse). La durée totale d'inclusion pour les 20 patients de la cohorte est estimée à 24 mois Elle comprend le temps d'inclure l'ensemble des participants et le temps du suivi jusqu'à la visite de cytophérèse.

### **Sous-étude Jasmin (Laurence Meyer) : enquête de faisabilité pour l'inclusion et le suivi dans la cohorte Constances des sujets vivants avec le VIH dans les cohortes ANRS CO6 PRIMO & ANRS CO21 CODEX**

#### **Contexte**

La population des personnes infectées par le VIH vivant dans les pays industrialisés vieillit, en grande partie grâce à la diminution de la mortalité liée au VIH (Ingle 2014). Il existe un débat sur l'existence d'un vieillissement « accéléré » des personnes infectées par le VIH, lié à la survenue plus fréquente et/ou plus précoce des affections liées à l'âge que dans la population générale. Le rôle respectif du VIH lui-même, ses conséquences en termes d'inflammation et de métabolisme, et celui des molécules antirétrovirales sur le long terme n'est pas encore connu. Comme souligné dans une récente revue sur le sujet, des recherches sont nécessaires pour réconcilier l'observation d'une absence de surmortalité observée chez des sujets contrôlant durablement leur infection VIH à celle d'une morbidité plus élevée. De plus, et même en l'absence de surmortalité, le vieillissement de la population infectée par le VIH implique un poids croissant au cours du temps de comorbidités et de poly-médication, qui doivent être mieux décrites et dont la prise en charge nécessite d'être optimisée (Costagliola 2014).

Certaines études ont par ailleurs mis en exergue l'importance des disparités socio-économiques et des différences liées au style de vie, qui pourraient être des facteurs tout aussi importants de morbidité (Gueler AIDS 2015, Helleberg 2015, Obel 2014). Or les inégalités sociales, qu'elles que soient leurs origines, sont responsables d'inégalités de santé dans la population générale (Grimaud Plos One 2013).

A notre connaissance, aucune étude n'a permis d'évaluer si, à situation sociale comparable, l'état de santé des patients infectés par le VIH, notamment des personnes ayant une infection virologiquement et immunologiquement contrôlée, est le même que pour la population non infectée.

#### La cohorte Constances



La cohorte Constances, conçue comme une infrastructure de recherche à disposition de la communauté scientifique, recueille des données de santé mais également des données sur les caractéristiques socio-démographiques, le statut et la situation sociale, les facteurs professionnels. Ces données sont recueillies lors d'un bilan de santé effectué dans un Centre d'Examen de Santé (CES) de l'Assurance Maladie, d'auto-questionnaires remplis à domicile ou en CES et d'un appariement annuel avec les bases de données du SNII-Ram, de la CNAV (Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse) et du CapiDC. Toute personne éligible peut devenir volontaire de la cohorte Constances en prenant contact avec un CES participant à Constances.

Toutes les données recueillies sont traitées de manière strictement confidentielle et anonyme. La cohorte Constances a été approuvée et certifiée par la Commission nationale informatiques et libertés (CNIL).

### Objectifs de Jasmin

La sous-étude Jasmin vise à co-inclure les patients suivis dans la Cohorte ANRS CO 21 CODEX dans la cohorte en population générale Constances et à réunir dans une base de données unique les données de suivi des sujets de la Cohorte ANRS CO 21 CODEX (y compris les résultats d'explorations approfondies sur le plan immunologique, virologique ou métabolique) et leurs données recueillies dans Constances (notamment cliniques, fonctionnelles, cognitives, sociales...).

L'objectif poursuivi par cette sous-étude Jasmin est double. Il s'agit d'une part d'ouvrir le champ d'étude de l'impact de l'infection à VIH sur des champs aussi divers que les fonctions cognitives, la fragilité, la santé mentale, le parcours professionnel ; d'autre part de pouvoir comparer les caractéristiques des patients VIH à des groupes de sujets non infectés en utilisant les mêmes outils d'évaluation socio-démographique, comportemental, biologique et morphologique.

### **1. Critères d'inclusion**

L'étude Jasmin s'adresse à tous les participants de la Cohorte ANRS CO 21 CODEX éligibles dans Constances, dont les critères d'inclusion sont les suivants :

- Etre âgé de 18 à 69 ans
- Être affilié au régime général de sécurité sociale (RGSS), à la Camieg (Caisse d'assurance maladie des industries électriques et gazières) ou à l'une des mutuelles suivantes : LMDE, MFP Services, MGEN, MNH, Mutuelle Générale ;
- Résider dans un département participant à la cohorte Constances à travers le réseau des Centres d'Examens de Santé (CES) de l'Assurance Maladie ou en Ile-de-France (à l'exception du 77).

### **2. Déroulement de l'étude**

Le médecin investigateur de la cohorte ANRS CO21 CODEX participant à cette sous-étude profitera d'une visite de suivi de la cohorte ou d'une visite habituelle du soin pour :

- présenter l'étude aux participants répondant aux critères d'inclusion, leur remettre la note d'information et le livret patient si le patient est intéressé ;
- répondre à toutes les questions concernant cette sous-étude ;
- recueillir leur non-opposition à l'étude Jasmin et la faxer au CMG.

Les patients intéressés devront se rendre dans un Centre d'Examen de Santé de l'Assurance Maladie où ils effectueront un bilan de santé complet et rempliront des questionnaires propres à l'étude Constances. Lors de cette visite ils signeront un consentement pour la cohorte Constances. C'est l'équipe Constance qui assurera l'inclusion et le suivi des volontaires dans la cohorte. Le suivi consiste en un auto-questionnaire annuel envoyé à domicile, avec une invitation pour un nouveau bilan de santé qui est réitérée tous les cinq ans.

Afin de préserver la confidentialité du statut des patients de la Cohorte ANRS CO 21 CODEX, ceux-ci contacteront leur CES comme tout volontaire Constances en précisant simplement qu'ils sont déjà suivis dans l'étude Jasmin. De leur côté les CES ont été informés que des patients déjà suivis dans des cohortes

hospitalières participeraient à la cohorte Constances, Jasmin étant l'une de ces cohortes parmi d'autres. Ce nom de Jasmin a été choisi pour son absence de référence implicite ou explicite au VIH.

Une fiche de pré-inclusion dans Jasmin sera à remplir par les sites et à faxer au CMG pour tous les patients éligibles à Jasmin. Pour les patients de la Cohorte ANRS CO 21 CODEX volontaires dans Constances et ne s'étant pas opposés au dispositif Jasmin, les données les concernant recueillies dans le cadre de Constances seront transmises au Centre de Méthodologie et de Gestion de Bicêtre par l'équipe Constances.

### **3. Analyses et retombées**

L'intérêt à terme de la co-inclusion des patients de la Cohorte ANRS CO 21 CODEX dans la cohorte Constances sera de pouvoir suivre de façon longitudinale les patients infectés par le VIH et de les comparer aux sujets de la population générale inclus dans Constances.

Les premières analyses porteront sur les aspects du vieillissement chez les patients infectés par le VIH et en population générale afin :

- d'évaluer et comparer les fonctions cognitives et physiques des personnes de plus de 45 ans dans les deux populations
- d'évaluer l'évolution au cours du temps de ces fonctions cognitives et physiques

Un second volet a pour objectif d'évaluer si les risques associés avec un moins bon état de santé sont associés à des déterminants spécifiques de l'infection à VIH ou à des déterminants socioéconomiques existants dans la population générale, et plus précisément :

- d'évaluer chez l'ensemble des sujets l'apparition et l'évolution au cours du temps des anomalies biologiques et des différentes comorbidités cliniques impactant l'état de santé des patients dans les deux populations, en prenant en compte l'âge, l'origine culturelle, le contrôle immunovirologique de l'infection par le VIH sous traitement ainsi que les conditions socioéconomiques respectives, le mode de vie et les comportements des personnes
- de comparer entre les deux populations l'état de fragilité des sujets et son évolution au cours du temps et selon les accidents de parcours médicaux et sociaux en utilisant des scores validés chez les patients infectés par le VIH et en population générale (Escota GV Aids res Hum Retrov 2015, Akgün KM JAids 2013).

#### Références Bibliographiques

Akgün KM, Tate JP, Crothers K, Crystal S, Leaf DA, Womack J, Brown TT, Justice AC, Oursler KK. An adapted frailty-related phenotype and the VACS index as predictors of hospitalization and mortality in HIV-infected and uninfected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Dec 1;67(4):397-404.

Costagliola D. Demographics of HIV and aging. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014 Jul;9(4):294-301.

Escota GV, Mondy K, Bush T, Conley L, Brooks JT, Önen N, Patel P, Kojic EM, Henry K, Hammer J, Wood KC, Lichtenstein KA, Overton ET. High Prevalence of Low Bone Mineral Density and Substantial Bone Loss over 4 Years Among HIV-Infected Persons in the Era of Modern Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015 Sep 14.

Grimaud O, Lapostolle A, Berr C, Helmer C, Dufouil C, Kihal W, Alperovitch A, Chauvin P. Gender differences in the association between socioeconomic status and subclinical atherosclerosis. *PLoS One*. 2013 Nov 25;8(11): e80195.

Gueler A1, Schoeni-Affolter F, Moser A, Bertisch B, Bucher HC, Calmy A, Cavassini M, Ledergerber B, Wandeler G, Egger M; Swiss HIV Cohort Study, Swiss National Cohort. Neighbourhood socio-economic

position, late presentation and outcomes in people living with HIV in Switzerland. AIDS. 2015 Jan 14;29(2):231-8.

Helleberg M, May MT, Ingle SM, Dabis F, Reiss P, Fätkenheuer G, Costagliola D, d'Arminio A, Cavassini M, Smith C, Justice AC, Gill J, Sterne JA, Obel N. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. AIDS. 2015 Jan 14;29(2):221-9.

Ingle SM, May MT, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):287-97.

Obel J, Larsson M, Sodemann M. Sexual and reproductive health and HIV in border districts affected by migration and poverty in Tanzania. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2014 Dec;19(6):420-31.

## **VI. Déroulement de l'étude**

### **1- Inclusion**

#### **1-1. Critères d'inclusion**

##### **1-1.1 Critères d'inclusion généraux**

###### **Peut être inclus dans la cohorte.**

- Tout patient suivi à l'hôpital ou en ville en France métropolitaine et dans les Départements et Territoires et d'Outre-mer ;
- dont la séropositivité pour le VIH-1 est confirmée ;
- acceptant les contraintes imposées par la cohorte ;
- ayant signé un formulaire de consentement éclairé ;
- affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (article L1121-11 du Code de la Santé Publique) (l'Aide Médicale d'Etat ou AME n'est pas un régime de sécurité sociale) excepté pour les patients du groupe PTC, où une demande de dérogation au CPP a été faite Par ailleurs, en cas de perte d'affiliation à la sécurité sociale durant le suivi, les patients du groupe PTC pourront poursuivre leur participation à la cohorte.

##### **1-1.2 Critères d'inclusion des sujets ALT (qui s'ajoutent aux critères généraux)**

- : Agé de 18 ans ou plus au moment de l'inclusion ;
- Séropositivité VIH-1 documentée depuis au moins 8 ans avec un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 600/mm<sup>3</sup> avec un taux stable ou en augmentation (pente positive ou nulle) sur au minimum 3 examens consécutifs réalisés durant les 5 dernières années quelle que soit la charge virale en absence de traitement antirétroviral ;
- - n'ayant reçu aucun traitement antirétroviral (une exception : traitement transitoire pour la prévention de la transmission mère-enfant).

##### **1-1.3 Critères d'inclusion des sujets HIC (qui s'ajoutent aux critères généraux)**

- : Agé de 18 ans ou plus au moment de l'inclusion ;
- Séropositivité VIH-1 connue depuis au moins 5 années, asymptomatiques, avec les 5 dernières charges virales en ARN-VIH plasmatique consécutives < 400 copies/mL quel que soit le taux de CD4 en absence de traitement antirétroviral ;
- - n'ayant reçu aucun traitement antirétroviral (une exception : traitement transitoire pour la prévention de la transmission mère-enfant).

##### **1-1.4 Critères d'inclusion des sujets HIC/ALT (qui s'ajoutent aux critères généraux)**

- : Agé de 18 ans ou plus au moment de l'inclusion ;
- Séropositivité VIH-1 connue depuis au moins 8 ans et taux de lymphocytes CD4 supérieur à 600/mm<sup>3</sup> avec un taux stable ou en augmentation (pente positive ou nulle) sur au minimum 3 examens consécutifs réalisés durant les 5 dernières années et avec les 5 dernières charges virales en ARN-VIH plasmatique consécutives < 400 copies/mL en absence de traitement antirétroviral ;
- - n'ayant reçu aucun traitement antirétroviral (une exception : traitement transitoire pour la prévention de la transmission mère-enfant).

### **1-1.5 Critères d'inclusion des sujets PTC**

- Patient infecté par le VIH-1, non co-infecté par le VIH-2, quel que soit l'âge au moment de l'inclusion dans l'étude ;
- ARN-VIH plasmatique > 2000 copies/mL avant l'initiation du traitement antirétroviral. Pour les enfants traités dès la naissance cette condition n'est pas nécessaire ;
- Traitement initié en primo-infection (la primo-infection étant définie par la présence de symptômes associés à une séroconversion prouvée par un test ELISA négatif antérieur et/ou Western Blot incomplet avec positivité de l'Ag p24) ou en phase chronique et, dans ces deux cas, maintenu pendant au moins 12 mois ;
- Contrôle de la charge virale après l'arrêt des antirétroviraux : Les patients devront avoir au moins deux charges virales mesurées après l'arrêt des antirétroviraux. Toutes les charges virales <400 copies/mL depuis 12 mois ou plus après arrêt du traitement antirétroviral avec une exception pour un blip (une charge virale plasmatique au-dessus de 400 copies/mL) encadré par deux charges virales < 400 copies/mL à au moins un mois d'intervalle du blip (dans ce cas au moins trois charges virales seront nécessaires). La dernière charge virale plasmatique au moment de l'inclusion devra, dans tous les cas, être < 400 copies/mL ;
- Les mineurs et adolescents (<18 ans au jour de l'inclusion) seront inclus sous réserve d'une autorisation signée par un représentant légal ayant autorité.
- Pour tous les patients déjà inclus dans l'étude ANRS EP47 VISCONTI, il sera proposé systématiquement une ré-inclusion dans le groupe i-VISCONTI quel que soit le statut du patient au moment de cette ré-inclusion (toujours en contrôle ou en arrêt de contrôle). La date d'inclusion de ces patients restera celle de l'étude ANRS EP47 VISCONTI.

### **1-2. Critères d'inclusion différée**

#### **- Critères d'inclusion différée**

- Grossesse (à noter que : la grossesse constituera une contre-indication temporaire d'inclusion du fait des prélèvements sanguins prévus dans l'étude. Au cours du suivi, pour une patiente déjà incluse dans l'étude, la grossesse constituera une contre-indication temporaire de prélèvements. L'administration d'un traitement antirétroviral durant la grossesse, dans le but de prévenir la transmission de la mère à l'enfant, alors que la patiente est déjà incluse dans l'étude, ne constituera pas un critère d'échec et n'entraînera pas une sortie de l'étude. Si à l'arrêt du traitement la patiente continue de contrôler la charge virale en dessous de 400 copies/mL elle poursuivra son suivi classique dans l'étude avec prélèvements. Si la patiente présente des signes d'échappement à type de reprise d'une répllication virale significative ou une progression clinique/immunologique incitant le référent et son patient à reprendre un traitement antirétroviral en fin de grossesse, elle continuera d'être suivie dans l'étude sans prélèvement.

- - Traitement en cours par une thérapie anti-VHC.

### **1-3. Critères de non inclusion**

- Etre sous curatelle, tutelle ou privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative).

### **1-3 Modalités de recrutement des patients**

Pour permettre aux cliniciens d'inclure des patients qui se portent bien, qui ne viennent donc que rarement en consultation, à l'hôpital ou en ville, **la période d'inclusion initiale dans la cohorte ANRS CO21 Codex sera de 5 ans, soit jusqu'au 31 décembre 2016.**

L'analyse de la base de données hospitalière française (ANRS CO4 FHDH), présentée par l'équipe de D. Costagliola, montrent que sur 46 680 sujets VIH+ non traités suivis ; 103 sujets sont infectés depuis plus de 8 ans et ont un taux de CD4 > 600 /mm<sup>3</sup>. Parmi eux, 25 sujets ont une pente positive ou nulle ceci sur au moins 3 mesures de CD4 au cours des 5 dernières années (la date d'infection de ces sujets se situerait au début des années 90). On voit qu'un recrutement d'environ 44 cas (sous l'hypothèse d'un taux de couverture de la base de 57 % seulement dans l'étude) est envisageable en milieu hospitalier. Par ailleurs, du fait de l'état asymptomatique associé à un statut immunitaire normal il est tout à fait probable qu'un certain nombre de sujets ALT soit suivi en ville par des généralistes. Au total il est envisagé un recrutement d'environ 100 sujets ALT en France.

Concernant les patients HIV Controllers, l'élargissement des critères d'inclusion favorise les inclusions dans la cohorte. En partant d'une fréquence de 0.6% de patients « HIV Controllers » sur une définition de 10 ans au moins d'infection VIH, il existe probablement en France en partant d'un chiffre moyen de 80 000 patients séropositifs pris en charge, environ 500 patients HIV Controllers avec une infection de plus de 10 ans. En discutant avec les cliniciens et selon notre expérience, le nombre de patients avec une durée d'infection comprise entre 5 et 10 ans, avec charge virale indétectable sans traitement, est souvent supérieur au nombre de patients HIV Controllers « long terme » infectés depuis plus de 10 ans. Plus d'une centaine de patients HIC sont déjà inclus dans la cohorte ANRS CO18 HIV Controller et nous projetons d'inclure sur 5 ans encore au moins 50 patients supplémentaires.

Au total, 100 patients ALT et près de 200 patients HIC devraient pouvoir participer à cette cohorte sur la période d'inclusion.

En ce qui concerne les patients PTC, quatorze patients ont été inclus et suivi dans la cohorte ANRS EP47 VISCONTI et 6 patients ont été identifiés comme contrôleurs post traitement dans la cohorte ANRS CO6 PRIMO. Il sera proposé à ces deux derniers groupes de patients de rejoindre la cohorte ANRS CO21 CODEX et seront inclus après signature du consentement spécifique groupe i-Visconti de la cohorte (cf annexe).

Au total, 30 patients PTC devraient pouvoir participer en France à cette cohorte sur la période d'inclusion allant jusqu'au 31 décembre 2016. Il sera procédé également à l'ouverture des inclusions à l'international nous permettant ainsi d'inclure 20 patients supplémentaires.

**1-4 Les sites d'inclusion** seront de manière préférentielle les services de maladies infectieuses, de médecine interne et d'immunologie clinique des hôpitaux des centres ANRS. Mais nous pensons mettre en place des recrutements directement chez les médecins de ville qui suivent ces patients avec la possibilité de prélèvements en laboratoire privé d'analyses biomédicales ce qui est souvent plus acceptable pour des patients professionnellement actifs. Enfin tout service hospitalier non centre ANRS doit pouvoir inclure des patients HIV Controllers ou ALT après avoir

été déclaré aux autorités compétentes et au Comité de Protection des Personnes. Pour cela il faut signer un accord de participation et une convention avec le Promoteur.

Le recrutement des patients PTC se fera dans les consultations de médecine d'adultes de la cohorte ANRS CO21 CODEX à l'hôpital ou en ville en France métropolitaine et dans les Départements et Territoires et d'Outre-mer. Au total, l'ensemble des sites de la cohorte ANRS CO21 CODEX pourront inclure des patients adultes HIC, ALT, HIC/ALT ou des patients adultes et enfants PTC. A terme et après nouvel amendement, il sera possible d'inclure des patients enfants HIC, ALT, HIC/ALT.

**1-5 Les modalités d'inclusion.** Lorsqu'un sujet éligible est signalé, le médecin envoie préalablement à l'inclusion effective au centre de coordination une fiche de pré-inclusion avec les critères d'éligibilité validés (Cf. fiche de pré-inclusion en annexe). Une fiche de pré-inclusion spécifique des PTC sera aussi envoyée au CMG du Kremlin-Bicêtre pour vérification des critères d'inclusion (Cf. annexe spécifique i-VISCONTI). A la réception de cette fiche, les critères d'éligibilité sont vérifiés par les Moniteurs d'Etudes Cliniques du CMG, le groupe d'appartenance du patient est défini (HIC, ALT, ALT-HIC ou PTC) pour les contrôles spontanés et post traitement, un numéro d'anonymat est attribué au patient, et le prélèvement adéquat est réalisé après la signature du consentement et accord du centre de méthodologie qui déclenche le rapatriement des prélèvements. Le questionnaire médical d'inclusion spécifique au groupe d'appartenance du sujet sera alors complété par le médecin en charge du suivi du patient et envoyé, anonymisé, au centre coordinateur. Des questionnaires vierges seront disponibles en téléchargement sur un site internet dédié et sécurisé au cas où ceux-ci seraient manquants sur le site.

Lors de l'inclusion dans la cohorte, trois possibilités :

*1-5.1 Le patient est déjà inclus dans la cohorte ANRS CO18 HIV Controllers (n=152)*

Le clinicien qui le suit lui propose de participer à la nouvelle cohorte (s'il accepte un formulaire de consentement devra être signé). Cela ne change pas son suivi qui reste celui de la cohorte ANRS CO18 HIV Controller [biothèque annuelle (cf chapitre collection biologique) ou co-inclusion dans une étude ancillaire avec prélèvement sanguin dédié ou non (enquête des Sciences Sociales : « Vivre à la frontière de la santé et la maladie »)]. La cohorte ANRS CO18 HIV Controllers s'intègre dans la nouvelle cohorte mais sans changer son fonctionnement propre pour les patients qui sont déjà inclus. L'élément important d'information est que la biothèque de la cohorte ANRS CO18 HIV Controllers déjà constituée pourra être partagée avec les équipes de la nouvelle cohorte (équipes issues de la cohorte ANRS CO15 ALT).

*1-5.2 Le patient n'était pas inclus dans ANRS CO18 HIV Controllers (il pouvait être inclus dans la cohorte ANRS CO15 ALT, dans l'observatoire HIV Controller ou dans rien)*

Il signe le consentement de cette cohorte selon son groupe d'appartenance (HIC, ALT ou ALT-HIC). Le patient est inclus dans la cohorte des extrêmes.

- Si le patient répond à la définition HIC, qu'il réponde ou non à la définition ALT, le prélèvement destiné à la cohorte est adressé au laboratoire Inserm U1012 à Bicêtre qui centralise les prélèvements des patients HIC.
- S'il répond uniquement à la définition ALT, le prélèvement est adressé au laboratoire d'Immunologie de la Pitié.

Les démarches d'inclusion sont les suivantes : vérification avec le centre de coordination des critères d'éligibilité et affectation du groupe d'appartenance du patient (HIC, ALT ou ALT-HIC), signature du consentement, consultation du patient avec son médecin qui remplit le cahier d'observation d'inclusion et réalisation du prélèvement sanguin initial et de la biothèque. Si le patient refuse le prélèvement, un suivi clinique seul, est proposé avec le questionnaire. Secondairement et uniquement après l'inclusion effective dans la cohorte (questionnaire rempli et prélèvement cohorte effectué), une proposition de co-inclusion dans une étude ancillaire avec prélèvement sanguin dédié pourra lui être faite. Si le patient accepte, un rendez-vous ultérieur de co-inclusion sera fixé au cours duquel seront effectués les prélèvements supplémentaires.

Dans tous les cas un auto-questionnaire « Vivre à la frontière de la santé et la maladie » (enquête des Sciences Sociales sans prélèvement lui sera proposé et pour les patients qui acceptent de participer à l'entretien, un consentement spécifique de cette étude sera signé.

#### 1-5.3 Cas particulier des patients encore suivi dans la cohorte ANRS CO15 ALT (n=6)

- Soit il répond uniquement à la définition ALT et son suivi reste le même après signature d'un nouveau consentement « cohorte des extrêmes ».
- Soit il répond également à la définition « HIV Controllers », le volume des prélèvements devient celui de la cohorte ANRS CO21 CODEX et les prélèvements sont envoyés à Bicêtre. Néanmoins, il a le choix de conserver le suivi et les prélèvements qui étaient prévus dans la cohorte ANRS CO15 ALT, mais il sera informé que la biothèque qui sera alors complétée pourra être partagée avec les équipes de la cohorte ANRS CO21 Codex. Ceci implique de signer un nouveau formulaire de consentement (participation à la cohorte ANRS CO21 CODEX pour le suivi et la mise à disposition des prélèvements). Dans tous les cas un auto-questionnaire « Vivre à la frontière de la santé et la maladie » (enquête des Sciences Sociales sans prélèvement) lui sera proposé et pour les patients qui acceptent de participer à l'entretien, un consentement spécifique à cette enquête sera signé.

#### **1-6 La visite d'inclusion** (Cf. questionnaire d'inclusion en annexe)

La visite d'inclusion est assurée par le médecin en charge du suivi du patient à l'occasion d'une consultation prévue dans le cadre de son suivi qui comporte :

##### a) Des données sociodémographiques et cliniques à l'inclusion

Outre des informations médicales, les informations recueillies seront relatives au lieu de naissance du participant, à sa date de naissance, à son origine ethnique, à son état civil, son niveau d'étude, ses antécédents de tests sérologiques VIH, des renseignements concernant sa contamination, ses antécédents d'exposition au VIH, sa vie reproductive et ses consommations de tabac et alcool.

##### b) Historique des mesures des traitements antirétroviraux (prévention de la TMF), des lymphocytes CD4, CD8 et charge virale depuis la connaissance de la séropositivité

L'évolution du statut clinique, immunologique (CD4 et CD8 valeurs absolues et pourcentages) et virologique (charges virales, seuils et techniques utilisés) disponibles depuis la connaissance de la séropositivité sera recueillie. Les séquences ainsi que les durées des traitements antirétroviraux des femmes ayant été traitées dans la cadre d'une prévention de la transmission de la mère à l'enfant seront colligées. De même, les antécédents de sérologies concernant les hépatites (B et C) ou d'autres (CMV, EBV, Toxoplasmose et syphilis) seront aussi colligés.

c) un auto-questionnaire Sciences Sociales : « Vivre à la frontière de la santé et la maladie » qui renseigne sur le vécu, la qualité de vie et le comportement sexuel des participants est proposé à l'inclusion à tous les participants quel que soit leur statut (HIC, ALT ou ALT-HIC).

d) L'exploration immunologique et virologique sera réalisée en parallèle à l'examen clinique régulier des participants et comprendra les bilans suivants :

- immunologique (Numération des lymphocytes T CD4 et CD8)
- hématologique (Numération, Formule sanguine) = hémogramme
- virologique (Charge virale VIH, sérologie VHC si négative au bilan précédent, ARN VHC si sérologie positive)
- métabolique (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides)
- sérologies des hépatites (hépatites C et B) et d'autres sérologies (CMV, EBV, toxoplasmose et syphilis)
- biochimique (ionogramme, CRPus)
- Hépatique (ASAT/ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines, Bilirubine)

#### 1-8 Les biothèques

Le volume de sang qui sera prélevé et spécifiquement destiné à la biothèque de la cohorte est décrit dans les tableaux ci-dessous :

#### 1. Sujet HIC (non ALT)

	J0	M12	M24	M36	Puis tous les ans
Biothèque à jeun	X	X	X	X	X
Nombre de tubes de 10mL* (quantité de sang)	7 tubes** (70 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)

\* Tous les prélèvements iront à Bicêtre ; \*\* sur EDTA ; C : consultation de routine

En l'absence de tube de 10mL EDTA, le volume demandé doit être assuré avec respectivement à l'inclusion et pour le suivi, 10 et 7 tubes de 7mL pour les patients HIC.

#### Une particularité des participants HIV Controllers (HIC ou ALT-HIC) : les échappements

Le résumé de ces prélèvements pour les participants en échappement est présenté dans le tableau ci-dessous :

Prélèvements*	Si suspicion d'échappement	Si confirmation d'échappement	6 mois après confirmation	1 an après confirmation	2 ans après confirmation
Tubes de 10 mL sur EDTA	4	2	2	2	2
Tubes de 7 mL sur EDTA	3	2	2	2	2
Total en mL	61	34	34	34	34

\* Tous les prélèvements iront à Bicêtre



## 2. Sujet ALT et HIC (sujets répondants aux deux définitions)

	J0	M12	M24	M36	Puis tous les ans
Biothèque à jeun	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Nombre de tubes de 10mL* (quantité de sang)	7 tubes** (70 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube sec (10 mL)
Tubes supplémentaires	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Nombre de tubes <sup>§</sup> (quantité de sang)	2 tubes*** (20 mL)	2 tubes*** (20 mL)	2 tubes*** (20 mL)	2 tubes*** (20 mL)	2 tubes*** (20 mL)

\* Prélèvements pour Bicêtre ; \*\* sur EDTA ; <sup>§</sup> Prélèvement pour la Pitié ; \*\*\* Sur ACD ; C : consultation de routine

Le protocole de suivi des échappements décrit ci-dessus pour les patients HIC est aussi valable pour le groupe des sujets ALT-HIC.

## 3. Sujet ALT (non HIC)

	J0	M12	M24	M36	Puis tous les ans
Biothèque à jeun	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Nombre de tubes de 10mL* (quantité de sang)	7 tubes** (70 mL) 1 tube*** (5 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube*** (5 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube*** (5 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube*** (5 mL) 1 tube sec (10 mL)	5 tubes** (50 mL) 1 tube*** (5 mL) 1 tube sec (10 mL)

\* Tous les prélèvements iront à la Pitié ; \*\* Sur ACD ; \*\*\* Sur EDTA, C : consultation de routine

Pas de protocole particulier en cas de suspicion d'échappement pour ce groupe de patient.

Pour des raisons de monitoring des prélèvements, les participants ne peuvent être prélevés que du lundi au jeudi en province (arrivée aux laboratoires à J+1) et du lundi au vendredi 11h en Ile de France. Comme c'était le cas pour la cohorte ANRS CO18 HIV Controller pour les patients inclus en Ile de France, le laboratoire privé du Chemin Vert restera habilité à effectuer des prélèvements dans le cas où un patient inclus refuserait de se faire prélever à l'hôpital mais accepterait un prélèvement dans ce laboratoire.

### 1-7 les visites de suivi

#### Durée prévue, modalités, périodicité

Le suivi est prévu jusqu'à fin septembre 2019. Les modalités du suivi se font lors d'une consultation annuelle programmée. Le clinicien en charge du patient remplit un cahier de suivi annuel qui renseigne sur les pratiques de protection sexuelle, les événements gynéco-obstétricaux et reproductifs, la consommation de tabac et les événements cliniques des 12 derniers mois et fait prélever les tubes de sang destinés à la biothèque (cf chapitre collection biologique) ainsi que les tubes du suivi clinique et immuno-virologique de routine pour les bilans :

- immunologique (Numération des lymphocytes T CD4 et CD8)
- hématologique (Numération, Formule sanguine)
- virologique (Charge virale VIH, sérologie VHC si négative au bilan précédent, ARN VHC si sérologie positive).
- métabolique (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides)
- biochimique (ionogramme, CRPus)
- Hépatique (ASAT/ ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines, Bilirubine)

### **Modalités du suivi**

Groupe HIC, ALT, HIC-ALT

Le suivi des patients, quel que soit le groupe d'appartenance (HIC, ALT ou ALT-HIC) est annuel.

- Questionnaire et biothèque constitués à l'inclusion
- Questionnaire et complément de biothèque réalisés annuellement
- Proposition d'études ancillaires au comité de pilotage, validées en Conseil Scientifique (CS). Ces études peuvent impliquer des prélèvements supplémentaires selon les études et impliquent alors des amendements et des consentements supplémentaires. Elles sont proposées soit par des membres du CS, soit par des collaborateurs extérieurs. Dans tous les cas, les inclusions dans les études ancillaires ne se feront qu'après l'inclusion effective du patient dans la cohorte.

Inclusions et suivis sont réalisés lors d'une consultation de suivi habituel mais le rythme peut être différent selon les études ancillaires et pour les patients « HIV Controllers » (HIC et ALT-HIC), des prélèvements sanguins et des questionnaires cliniques spécifiques seront proposés lors des suspicions et des confirmations d'échappement aux échéances imposées par l'apparition de ces événements (cf. annexes).

### **Particularité des patients HIV Controllers : les échappements**

L'un des objectifs de la cohorte est de détecter et d'étudier les patients HIV Controllers répondeurs ou non aux critères ALT chez qui le taux de CD4 baisse et/ou la réplication virale reprend. Les définitions des suspicions d'échappements virologiques et immunologiques sont les suivantes :

#### - Suspicion d'échappement immunologique

Patient chez qui le taux de lymphocytes CD4 diminue de plus de 200 cellules/mm<sup>3</sup> entre deux prélèvements dont le premier est  $\leq 600/\text{mm}^3$  ou chez qui le taux de CD4 passe en dessous de 350/mm<sup>3</sup>. Exemple : prélèvement n°1 : 580 CD4, prélèvement n°2 : 360 CD4

#### - Suspicion d'échappement virologique

Patient chez qui la charge virale devient supérieure à 2000 copies ARN-VIH/mL.

#### - Confirmation d'échappement immunologique

Patient chez qui sur un 3<sup>ème</sup> prélèvement consécutif au 2<sup>ème</sup>, il y a confirmation d'une diminution du taux de lymphocytes CD4 de plus de 200 cellules/mm<sup>3</sup> par rapport au premier prélèvement qui était  $\leq 600/\text{mm}^3$  ou chez qui le taux de CD4 est passé en dessous de 350/mm<sup>3</sup> à deux reprises consécutives. Exemple : prélèvement n°1 : 580 CD4, prélèvement n°2 : 360 CD4, prélèvement n°3 : 370 CD4

#### - Confirmation d'échappement virologique

Patient chez qui la charge virale est demeurée supérieure à 2000 copies ARN-VIH/mL sur le deuxième prélèvement consécutif.

### Conduite pratique si suspicion d'échappement

Il existe deux situations dans laquelle le clinicien en charge du patient doit se poser la question d'un échappement. D'une part, le patient peut signaler un évènement clinique imprévu lié ou non à l'infection par le VIH (infection, mise en évidence d'un cancer, vaccination...), cas dans lesquels le système immunitaire est activé, le risque de reprise de réplication virale est réel et justifie un bilan biologique de surveillance avec une mesure de la charge virale et un taux de T CD4. D'autre part, la découverte d'une charge virale élevée ou d'une baisse des T CD4 peut être fortuite lors du bilan de suivi. Dans ces deux situations, si lors du bilan biologique comportant le taux de T CD4 et la charge virale, le clinicien constate que le patient est dans le cas d'une suspicion d'échappement (cf définitions supra), il re-convoque le patient pour un prélèvement de contrôle dès que possible. Le Dr Boufassa et le Pr Lambotte seront informés par fax par le clinicien. Lors de ce prélèvement de contrôle, la charge virale, le taux de CD4 seront contrôlés, un questionnaire sera rempli (en particulier pour rechercher un épisode infectieux intercurrent), et 61 mL de sang (4 tubes de 10mL EDTA et 3 de 7mL EDTA) seront systématiquement prélevés et adressés par coursier spécial au laboratoire Inserm U1012 à Bicêtre pour analyses immunovirologiques. Les investigateurs de la cohorte devront être informés des évènements cliniques graves survenant chez les patients HIC de la cohorte, même si le prélèvement sanguin est impossible (décès par exemple). Une fiche de déclaration d'évènement grave sera mise en place pour cela (cf service PV).

Le patient sera revu dans les deux mois pour le tenir informé si la suspicion d'échappement est confirmée ou non. Si un échappement est confirmé, le patient continuera d'être suivi dans la cohorte. En raison des observations de perte de contrôle transitoire que nous avons observées ainsi que d'autres (14), 30mL de sang seront prélevés en plus du prélèvement prévu 6 mois après l'échappement et lors des bilans annuels suivants pendant les deux années qui suivent. La capacité suppressive des LT CD8 de la réplication virale et les réponses LT CD8 spécifiques seront analysées. Si l'échappement se confirme sur deux ans, les prélèvements seront arrêtés mais pas le suivi clinique. Si le patient redevient contrôleur alors qu'il n'avait pas été mis sous traitement antirétroviral ou après arrêt de traitement s'il a été mis sous traitement antirétroviral alors son suivi reprendra annuellement dans la cohorte.

Au vu des données de l'observatoire, nous pouvons estimer le nombre de suspicions d'échappement qui se produiront, en sachant que les chiffres que nous observerons seront probablement plus élevés que ceux obtenus chez des patients chez qui le contrôle de la réplication dure depuis plus de 10 ans car vont être inclus des patients qui sont infectés depuis plus de 5 ans et moins de 10 ans. Au moins une fois au cours de leur histoire d'infection VIH (18 ans en médiane) s'est produite chez 52 patients de l'observatoire sur 80 une chute de CD4 de plus 200 CD4 et pour 21 de ces patients ce phénomène s'est reproduit à plus d'une reprise au cours du suivi soit au moins 73 situations de suspicion d'échappement. Une chute des CD4 sous 350/mm<sup>3</sup> s'est produite pour 19 patients au cours du suivi. Donc une centaine de situations de suspicion d'échappement immunologique ont été recensées sur une période de près de 20 ans pour 80 patients. Sur cette base, plus de 80 suspicions d'échappements immunologiques devraient être observées sur 250 patients sur un suivi de 5 ans.

Six patients ont eu un ARN VIH supérieur à 2000 copies/mL au cours du suivi en sachant que le suivi des charges virales n'est que de 10 ans en moyenne. Donc une dizaine de suspicions d'échappements virologiques devrait être observée sur 250 patients suivis au minimum 5 ans.

### Groupe PTC

## **Adultes**

À l'occasion d'une consultation externe de routine des patients adultes infectés par le VIH, un questionnaire clinico-biologique sera complété. Outre des informations médicales, les informations recueillies seront relatives au lieu de naissance du patient, à sa date de naissance, à son origine ethnique, à son état civil, son niveau d'étude, ses antécédents de tests sérologiques VIH, des renseignements concernant sa contamination, ses antécédents d'exposition au VIH et ses consommations de tabac, drogues et alcool. Un historique des traitements antirétroviraux, l'évolution du statut clinique, immunologique (CD4 et CD8 valeurs absolues et pourcentages) et virologique (charges virales, seuils et techniques utilisés) disponibles depuis la connaissance de la séropositivité seront recueillies. Les séquences ainsi que les durées des traitements antirétroviraux des femmes ayant été traitées dans la cadre d'une prévention de la transmission de la mère à l'enfant seront colligées. De même, les antécédents de sérologies concernant les hépatites (B et C) ou d'autres (CMV, EBV, Toxoplasmose et syphilis) seront aussi colligés. L'exploration immunologique et virologique de cette étude sera réalisée en parallèle à l'examen clinique régulier des patients et comprendra les bilans suivants :

- un test urinaire de grossesse pour les femmes en âge de procréer
- immunologique (Numération des lymphocytes T CD4 et CD8 et HLA 4 digits)
- hématologique (Numération, Formule sanguine) = hémogramme
- virologique (Charge virale VIH, sérologie VHC si négative au bilan précédent, ARN-VHC si sérologie positive).
- métabolique (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides)
- sérologies des hépatites (hépatites C et B) et d'autres sérologies (CMV, EBV, toxoplasmose et syphilis) si bilan > 6 mois.
- biochimique (ionogramme, CRP us)
- Hépatique (ASAT/ ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines, Bilirubine)

Un prélèvement sanguin supplémentaire de 100 mL (ou, pour les patients volontaires, un don d'une poche de sang de 350 mL ou encore une séance de cytophérèse (uniquement sur abord veineux périphérique et sur 20 participants) sera réalisé (pour cela une notice d'information/consentement spécifique sera transmise au participant et devra être signée) et acheminé sous 24 heures dans l'unité de régulation des Rétrovirus de l'Institut Pasteur à Paris, qui distribuera ensuite les prélèvements aux autres laboratoires concernés.

Le suivi annuel sera constitué, à l'occasion d'une visite de routine, par un recueil de données allégé et la réalisation d'un prélèvement sanguin de 70 mL (en plus du bilan de routine fait localement). Une partie (40mL) de chaque prélèvement servira à la biothèque (plasma, sérum, cellules).

## **Enfants et adolescents**

À l'occasion d'une consultation externe pour le bilan trimestriel (habituel) de suivi des enfants et adolescents (<18 ans au jour de l'inclusion) infectés par le VIH, un questionnaire clinico-biologique sera complété. Outre des informations médicales, les informations recueillies seront relatives au lieu de naissance du patient, à sa date de naissance, à son origine ethnique, son niveau d'étude, ses antécédents de tests sérologiques VIH, des renseignements concernant sa contamination. Un historique des traitements antirétroviraux, y compris prophylactique au moment de la naissance, l'évolution du statut clinique, immunologique (CD4 et CD8 valeurs absolues et pourcentages) et virologique (charges virales, seuils et techniques utilisés, Western Blots antérieurs) disponibles depuis la connaissance de la séropositivité seront recueillies. De

même, les antécédents de sérologies concernant les hépatites (B et C) ou d'autres (CMV, EBV, Toxoplasmose et syphilis) seront aussi colligés. L'exploration immunologique et virologique de cette étude sera réalisée en parallèle à l'examen clinique régulier des patients et comprendra les bilans suivants (**ce bilan est bien entendu demandé à titre indicatif il sera adapté en fonction du poids de l'enfant et se conformera de toutes façons aux recommandations du bilan de routine chez l'enfant ou l'adolescent infecté par le VIH**):

- immunologique (Numération des lymphocytes T CD4 et CD8 et HLA 4 digits)
- hématologique (Numération, Formule sanguine) = hémogramme
- virologique (Charge virale VIH, sérologie VHC si négative au bilan précédent, ARN VHC si sérologie positive).
- métabolique (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides)
- sérologies des hépatites (hépatites C et B) et d'autres sérologies (CMV, EBV, toxoplasmose et syphilis) si bilan > 6 mois.
- biochimique (ionogramme, CRP us)
- Hépatique (ASAT/ ALAT, Gamma GT, phosphatases alcalines, Bilirubine)

Un prélèvement sanguin supplémentaire, dont la quantité dépendra du poids de l'enfant au jour d'inclusion, sera réalisé et acheminé sous 24 heures dans l'unité de régulation des Rétrovirus de l'Institut Pasteur à Paris, qui distribuera ensuite les prélèvements aux autres laboratoires concernés. Une partie de ces prélèvements sera conservé pour la biothèque (plasma, sérum, cellules) dans la mesure où le volume initial de sang prélevé restant après utilisation à Pasteur sera suffisant.

**Dans le cas où la quantité de sang prélevée serait insuffisante pour effectuer ce prélèvement supplémentaire, soit parce que l'enfant a un poids insuffisant ou parce qu'il présente une pathologie incompatible avec un prélèvement important, il sera privilégié de pratiquer en priorité le bilan de routine décrit plus haut. Ces enfants ou adolescents n'auront donc pas de biothèque d'inclusion.**

**La constitution de cette biothèque sera re-discutable annuellement en fonction du poids acquis des enfants au moment de la visite de suivi.**

La quantité de sang prélevé à l'inclusion devra suivre cette procédure :

- pour les enfants dont le poids est  $\leq 10$ kg : prélèvement de 10 mL
- pour les enfants dont le poids est  $>10$  kg et  $\leq 20$  kg : prélèvement de 20 mL
- pour les enfants et adolescents dont le poids est  $>20$  kg et  $\leq 40$  kg : prélèvement de 40 mL
- pour les enfants et adolescents dont le poids est  $>40$  kg : prélèvement de 80 mL.

Le suivi annuel sera constitué, à l'occasion d'une visite de routine, par un recueil de données allégé et la réalisation d'un prélèvement sanguin (en plus de celui de routine) qui dépendra du poids de l'enfant lors de la visite :

- un prélèvement de 10 mL pour les enfants dont le poids est  $\leq 10$ kg
- un prélèvement de 20 mL pour les enfants dont le poids est  $>10$  kg et  $\leq 20$  kg
- un prélèvement de 30 mL pour les enfants et adolescents dont le poids est  $>20$  kg et  $\leq 40$  kg
- un prélèvement de 40 mL pour les enfants et adolescents dont le poids est  $> 40$  kg

#### **Recueil des données pour l'ensemble des participants (HIC, ALT, HIC-ALT, PTC)**

Le recueil se fait lors de l'entretien avec le clinicien. Il s'agit de cahier d'observation (CRF) papier. Les cahiers d'observation initiaux et les fiches de suivi anonymisées seront adressés à l'équipe de

l'U1018 (site de Bicêtre) pour monitorage, saisie et analyse. Avant la saisie, ils sont vérifiés par les moniteurs d'étude cliniques (cohérences clinique, biologique et thérapeutique). Un complément d'information sera demandé aux cliniciens pour certains événements particuliers (hospitalisation, pathologie classant sida, autre pathologie particulière, décès) et en cas de discordance dans le suivi (séquence thérapeutique, échappement viral non expliqué, ...). Afin de respecter l'anonymat des patients inclus, chaque patient se verra attribuer un code anonyme d'identification de 11 caractères (3 lettres et 8 chiffres) à l'aide du logiciel Thirion. Le numéro d'anonymat sera utilisé pour les biothèques. Ce numéro sera complété du numéro du centre investigateur (numéro ANRS) qui réalise l'inclusion sur 3 chiffres, suivi du numéro patient du centre et d'un code numérique interne à la cohorte. Enfin, un code de 4 lettres uniques sera attribué à chaque patient par le SC10 pour répondre à la mise en place du flux tendu.

## VII. Congélation et biothèque

### A. Participants HIC, ALT, HIC/ALTs

Cette partie est importante car elle est liée aux études de physiopathologie mises en place par le groupe.

**Type de prélèvements (sang total, plasma, sérum, cellules,...); Volume/quantité; Circuit des prélèvements biologiques; Lieux et modalités de stockage (-20°C, -80°C, azote liquide, centralisation à la biobanque de l'ANRS a'EFS-Lyon)**

Cette collection va comporter une plasmathèque, une sérothèque et une cellulothèque réalisées à chaque visite annuelle et centralisées au sein du laboratoire Inserm U1012 pour les patients HIC qu'ils répondent ou non à la définition ALT et au laboratoire d'immunologie de la Pitié-Salpêtrière pour les patients répondant seulement à la définition ALT. Ces points sont décrits ci-dessous.

Une biothèque séparée sur deux sites sera mise en place.

L'un des objectifs étant l'étude des mécanismes immunologiques pouvant être défailants lors d'une perte de contrôle immunologique, il est indispensable d'avoir des prélèvements séquentiels pour pouvoir comparer les différents paramètres « à l'équilibre » lorsque le taux de lymphocytes TCD4 est stable et la réplication virale indétectable dans le prélèvement le plus proche de la perte de contrôle et au moment de l'échappement.

#### Pour les patients HIC (non ALT)

Tous les prélèvements seront envoyés au laboratoire Inserm U1012 à Bicêtre.

#### **A l'inclusion**

- 1 tube sec de 10 mL réservé à la sérothèque de la cohorte
- 70 mL de sang total sur EDTA permettra :
  - Une première description des réponses immunes T CD4 et T CD8
  - Une séparation des cellules et du plasma

Plasma :

- 1 tube de 2 mL pour plasmathèque de la cohorte
- 1 tube de 2 mL pour immuno Bicêtre (A. Venet)
- Tout le reste en tubes de 5 mL (si possible 3 tubes) servira pour la virologie de Necker (C. Rouzioux)

Cellules : les cellules seront dispatchées de la façon suivante :

5 millions de cellules en culot pour la virologie de Necker (C. Rouzioux)  
5 millions de cellules en culot pour la génétique de la Pitié (I. Théodorou)  
5 millions de cellules en culot pour la cellulothèque de la cohorte  
15 millions de cellules en suspension pour Pasteur (G. Pancino)  
15 millions de cellules en suspension pour Bicêtre (A. Venet)  
10 millions de cellules en DMSO/Congélation pour la cohorte  
Le reste en DMSO/Congélation pour études ancillaires futures

**Chaque année par la suite (consultation annuelle de suivi)**

- 1 tube sec de 10 mL réservé à la sérothèque de la cohorte
- 50mL de sang total sur EDTA permettra :
  - Une séparation des cellules et du plasma :

Plasma :

- 1 tube de 2 mL pour plasmathèque de la cohorte
- 1 tube de 2 mL servira pour immuno Bicêtre (A. Venet)
- Tout le reste en tubes de 5 mL (si possible 2 tubes) servira pour la virologie de Necker (C. Rouzioux)

Cellules : les cellules seront dispatchées de la façon suivante :

- 5 millions de cellules en culot pour la virologie de Necker (C. Rouzioux)
- 5 millions de cellules en culot pour la cellulothèque de la cohorte
- 10 millions de cellules en DMSO/Congélation pour la cohorte
- Le reste en DMSO/Congélation pour études ancillaires futures

**Pour les patients HIC répondant également à la définition ALT non inclus dans ANRS CO18 HIV Controllers**

**A l'inclusion**

Mêmes volume des prélèvements et même destinations que ceux prévus pour les patients **HIC** (cf supra) **plus** chaque année, **20 mL** de sang sur ACD. Les prélèvements sont envoyés au laboratoire Inserm U1012 à Bicêtre qui ré-adressera les tubes ACD à la Pitié.

*A la pitié :*

Le sang sur ACD est séparé en plasma et cellules (3 tubes de cellule si possible)

Plasma :

- Pour immuno pour la Pitié

Cellules :

- 1 tube pour la virologie à Necker (C. Rouzioux)
- 2 tubes pour immuno à laPitié

**Chaque année par la suite (consultation annuelle de suivi)**

- 1 tube sec de 10 mL réservé à la sérothèque de la cohorte
- 50 mL de sang total sur EDTA
- 20 mL de sang total sur ACD

**Envoyé à Bicêtre** : 50 mL sur EDTA et tube sec de 10 mL permettra :

Une séparation des cellules et du plasma

Plasma :

1 tube de 2 mL pour plasmathèque de la cohorte

1 tube de 2 mL servira pour immuno Bicêtre (A. Venet)

Tout le reste en tubes de 5 mL (si possible 2 tubes) servira pour la virologie de Necker (C. Rouzioux)

Cellules : les cellules seront dispatchées de la façon suivante :

5 millions de cellules en culot pour la virologie de Necker (C. Rouzioux)

5 millions de cellules en culot pour la cellulothèque de la cohorte

10 millions de cellules en DMSO/Congélation pour la cohorte

Le reste en DMSO/Congélation pour études ancillaires futures

**Envoyé à la Pitié** : 20 mL de sang total sur ACD permettra :

Le sang sur ACD est séparé en en plasma et cellules (3 tubes de cellules si possible)

Plasma :

Pour immuno pour la Pitié

Cellules :

1 tube pour la virologie Necker (C. Rouzioux)

2 tubes pour immuno pour la Pitié

Pour les patients de type « ALT » ne répondant pas à la définition HIC

Prélèvements adressés par coursier au laboratoire Inserm U945 à La Pitié-Salpêtrière :

### **A l'inclusion**

- 1 tube sec de 10 mL réservé à la sérothèque de la cohorte

- 1 tube de 5 mL sur EDTA

- 70mL de sang total sur ACD (2 tubes de 10 mL partiront à Pasteur G. Pancino), le reste permettra :

Une séparation des cellules et du plasma

Plasma :

1 tube de 2 mL pour plasmathèque de la cohorte

1 tube de 2 mL pour immuno Bicêtre (A. Venet)

3 tubes de 5 mL (si possible) pour la virologie Necker (C. Rouzioux)

Tout le reste en tubes de 2 mL

Cellules : les cellules seront dispatchées de la façon suivante :

5 millions de cellules en culot pour la virologie de Necker (C. Rouzioux)

5 millions de cellules en culot pour la génétique de la Pitié (I. Théodorou)

5 millions de cellules en culot pour la cellulothèque de la cohorte

10 millions de cellules en DMSO/Congélation pour la cohorte

Le reste en DMSO/Congélation pour études ancillaires futures



**Chaque année par la suite (consultation annuelle de suivi)**

- 1 tube sec de 10 mL réservé à la sérothèque de la cohorte
- 1 tube de 5 mL sur EDTA
- 50mL de sang total sur ACD permettra :
  - Une séparation des cellules et du plasma

**Plasma :**

- 1 tube de 2 mL pour plasmathèque de la cohorte
- 1 tube de 2 mL servira pour immuno Bicêtre (A. Venet)
- 3 tubes de 5 mL (si possible) pour la virologie Necker (C. Rouzioux)
- Tout le reste en tubes de 2 mL

**Cellules :**

- 5 millions de cellules en culot pour la virologie de Necker (C. Rouzioux)
- 5 millions de cellules en culot pour la cellulothèque de la cohorte
- 10 millions de cellules en DMSO/Congélation pour la cohorte
- Le reste en DMSO/Congélation pour études ancillaires futures

**Spécificité patients HIV Controllers (qu'ils répondent ou non à la définition ALT)**

**Si suspicion d'échappement**

Seront réalisés sur place une mesure de charge virale en ARN, un compte de LT CD4 et une numération sanguine. Trois tubes de 7 mL de sang EDTA et 4 tubes de 10 mL EDTA seront adressés par coursier au laboratoire Inserm U1012 (soit 61 mL) à Bicêtre.

**Si échappement confirmé**

Ajouter au bilan prévu de la consultation annuelle de suivi, 34 mL de sang sur EDTA adressés par coursier au laboratoire Inserm U1012 à Bicêtre, à 6 mois de l'échappement et annuellement pendant les deux premières années si échappement confirmé.

**A. Participants PTC**

Certaines études seront réalisées dans la journée suivante la réalisation du prélèvement. Pour les adultes, une partie des 70mL prélevés annuellement servira à constituer la biothèque (40mL). Pour les enfants, une partie des prélèvements sera conservé pour la biothèque dans la mesure où le volume initial de sang prélevé restant après utilisation à Pasteur sera suffisant.

**Transport des tubes pour les participants HIC, ALT, HIC ALT**

Un professionnel du transport des produits règlementés des classes 2 à 9, sera désigné comme transporteur contractuel pour la cohorte. Les prélèvements sanguins frais anonymisés et identifiés par un code sont transportés vers l'unité Inserm U1012 dans un délai maximum de 24 heures s'il s'agit de prélèvements de patients HIV Controllers ou de patients répondant à la double définition ALT et HIV Controllers. Les prélèvements sont transportés vers le Laboratoire d'Immunologie Cellulaire et Tissulaire de la Pitié-Salpêtrière s'il s'agit de patients ALT non HIV Controllers.

Les ampoules de PBMCs seront transférées vers la biobanque de l'ANRS ~~EFS de Lyon~~ selon la procédure de flux tendu existante dès que la conservation de cellules sera possible, les ampoules de plasma et de sérum pourront être transférées directement.

La centralisation de la collection d'échantillons dans la biothèque ANRS est soumise à l'acceptation des pré-requis à la centralisation par le SC10-US19 de l'Inserm, coordinateur de la biothèque ANRS du site de Bordeaux, à savoir Bordeaux Biothèques Santé (BBS).

Les laboratoires chargés de la préparation et de la conservation transitoire des collections sont soumis au strict respect des conditions établies par le SC10-US19, qui décrivent également les modalités de programmation de transfert des échantillons vers le lieu de centralisation (BBS).

Une collecte des échantillons à flux tendu est mise en place dans chaque site selon les procédures de l'Inserm SC10-US19. Elle est assurée par un transporteur spécialisé.

Les échantillons centralisés chez BBS sont exclusivement destinés à :

- confirmer des résultats obtenus en cours de la cohorte sur décision du Conseil Scientifique (CS), aux études programmées selon le protocole en cours de la cohorte,
- des études ultérieures dans le cadre de cette cohorte non prévues initialement au protocole et selon des modalités fixées par le CS. Pour celles de ces études qui sortiraient du champ d'investigation précisé dans la note d'information destinée aux participants, un avis du CPP et un nouveau consentement sera requis.

La mise à disposition de ces échantillons se fait également selon les modalités établies par l'Inserm SC10-US19. Avant toute extraction d'échantillons pour analyses, les prélèvements, les destinataires et les échéances auront été fixés par le Conseil Scientifique de la cohorte.

A la fin de la cohorte, les échantillons biologiques conservés pour le compte de l'ANRS seront intégrés à la biothèque ANRS autorisée en vue de leur cession totale ou partielle, pour un usage scientifique, sauf opposition exprimée par chacun des participants. Les échantillons ne seront alors plus à la disposition du CMG ou du CS, mais restent sous la responsabilité de l'ANRS. Le respect strict du droit d'opposition des participants à l'utilisation ultérieure de cette biothèque sera garanti.

Pour cela des ampoules spécifiques seront adressées aux deux laboratoires « collecteurs » (U1012 et laboratoire d'Immunologie de la Pitié U945). Cette biothèque servira à répondre à des questions d'ordre virologique, immunologique et génétique sur les mécanismes de protection contre le VIH. La constitution de cette biothèque est mentionnée dans le formulaire d'information destiné aux patients.

Le prélèvement initial et les prélèvements annuels sont nécessaires d'une part car nous souhaitons pouvoir décrire ces patients avec un minimum d'examens systématiques tant sur un plan immunologique (réponses immunes spécifiques T CD4 et T CD8 par ELISpot à Bicêtre et à la Pitié-Salpêtrière et capacité de contrôle de la répllication virale par les LT CD8 à Pasteur) que virologique (quantification ultrasensible de la charge virale en ARN plasmatique, en ADN, amplification de la région gag et description de fitness). D'autre part, en prévision de pertes de contrôles possibles, il est nécessaire de pouvoir avoir des données de référence pour chaque patient les plus proches de la perte de contrôle donc avec une biothèque comportant plasmathèque et cellulothèque annuelle. Si une faible réponse des LT CD8 est mise en évidence lors d'une perte de contrôle, il faut savoir si le patient avait une forte réponse quand le virus était

contrôlé. Nous avons en effet montré [29] que certains patients n'ont spontanément pas de forte réponse T CD8 alors que la réplication virale est indétectable.

Une plasmathèque (-80°C), une sérothèque (-80°C) et une cellulothèque réalisée après Ficoll (stockage en azote liquide ou à -150°C) pourront être constituées et stockées à Bicêtre au sein de l'U1012 et à la Pitié-Salpêtrière au sein de l'U945 à partir de ces prélèvements. La cellulothèque sera constituée à partir du sang prélevé sur EDTA ou sur ACD (qui serviront à la plasmathèque) : il est important de différencier les deux anticoagulants, certains pouvant interagir avec des réactifs dans certaines études immunologiques (EDTA chélate le calcium par exemple). La plasmathèque sera réalisée à partir du sang prélevé sur EDTA ou sur ACD. La biothèque pourra être divisée en deux et stockée sur deux sites différents pour des raisons de sécurité.

Le prélèvement lors de la suspicion d'échappement permettra de réaliser les études immunologiques et les études virologiques (surinfection, séquençage grâce aux tubes sur EDTA).

Les prélèvements dans la suite d'un échappement confirmé serviront à surveiller les paramètres de réponse immunitaire T CD8 (récupération éventuelle) et les éventuels changements de séquences du virus.

### **Transport des tubes pour les participants PTC**

L'ensemble des échantillons sanguins prélevés au cours d'une consultation d'inclusion ou de suivi seront acheminés à l'Unité de Régulation des Rétrovirus (Institut Pasteur, Paris) par un transporteur habilité, à température ambiante, immédiatement après leur réalisation, dans la journée pour les prélèvements faits à Paris et grande couronne ou sous 24 heures pour les prélèvements faits en province.

## **VIII. Suivis des sujets inclus**

### **Procédures pour limiter l'attrition de la cohorte**

On recueillera après accord du patient les coordonnées des médecins traitants qui pourront ainsi être contactés. Afin de limiter l'attrition de la cohorte, une relance systématique sera effectuée auprès du médecin en charge du patient et du médecin traitant s'ils sont différents, lors d'un questionnaire annuel manquant.

### **Perdus de vue (pas de nouvelles depuis plus de 2 ans, 2 consultations manquées)**

Une procédure de recherche des perdus de vue sera mise en place: des « enquêtes mairie » seront réalisées par les sites cliniques ainsi que des recherches RNIPP pour connaître le statut vital des personnes nées en France ou de nationalité française.

### **Abandon de l'étude**

On considérera qu'un patient est en abandon d'étude, comme il est en droit de le faire à tout moment au cours du suivi, s'il refuse le suivi dans le cadre de l'étude. Les abandons d'études doivent être signalés au centre de coordination de l'étude aussitôt que possible (par fax ou courriel). Si le patient maintient sa décision d'abandonner l'étude, il fera ensuite l'objet d'une prise en charge, la meilleure possible, compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

Une information générale des avancées de l'étude et des résultats globaux issus de ces travaux concernant l'ensemble des patients sera fournie par la publication d'une gazette d'information mise à jour régulièrement, publié sous un format téléchargeable sur le site internet dédié à la cohorte et envoyé dans les sites cliniques participants. Les médecins recevront les résultats des

études complémentaires pour les patients qu'ils suivent sous forme de fiche d'information résumée. Ces résultats pourront également être communiqués aux patients par l'intermédiaire de leur médecin s'ils le souhaitent.

## **IX. Evénements indésirables graves**

### **-DEFINITIONS RELATIVES A LA VIGILANCE :**

#### **1-1-EVENEMENT INDESIRABLE :**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

#### **1-2-EFFET INDESIRABLE :**

Tout événement indésirable dû à la recherche.

#### **1-3-EVENEMENT OU EFFET INDESIRABLE GRAVE**

Tout événement ou effet indésirable répond à la définition de « grave » s'il :

- entraîne la mort
- met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche
- nécessite une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation
- provoque une incapacité ou un handicap important ou durable
- cette définition comprend aussi tout autre événement considéré par l'investigateur comme médicalement important et pouvant mettre le patient en danger ou nécessiter une intervention pour prévenir son évolution vers l'un des états précités.

#### **1-4-EFFET INDESIRABLE INATTENDU :**

Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux actes pratiqués, et méthodes utilisées au cours de la recherche.

#### **1-5-FAIT NOUVEAU :**

Toute donnée nouvelle susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ou d'avoir un impact sur la conduite de l'essai.

#### **1-6-Délais de Notification :**

Tout événement indésirable grave doit être déclaré, s'il survient pour un participant à la recherche : à partir de la date de signature du consentement, pendant la durée du suivi et jusqu'à 30 jours après la fin du suivi.

Les suspicions d'effets indésirables graves inattendus susceptibles d'être liés à la recherche, survenus chez des patients ayant terminé l'essai seront notifiés au promoteur ainsi que des rapports de suivi éventuels.

#### **1-7-Responsabilités de l'investigateur :**

L'investigateur doit notifier au promoteur dès qu'il en a connaissance tout événement indésirable grave, sauf si le protocole stipule que cet événement ne nécessite pas une notification immédiate.

Celui-ci fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie rapidement par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s) permettant de suivre l'évolution du cas ou cas ou de compléter les informations.

Lors de la cette notification, l'investigateur transmet au promoteur son évaluation du lien de causalité de l'événement indésirable grave avec la recherche (c'est-à-dire avec la procédure, la méthode, l'acte).

Les effets indésirables graves ou inattendus susceptibles d'être liés à un médicament pris par le participant à la recherche seront déclarés par l'investigateur au centre régional de pharmacovigilance du site clinique grâce au formulaire en vigueur (cerfa n°1001101) ou grâce aux feuillets de déclaration mis à la disposition de l'investigateur (avec copie au promoteur).

Il convient pour déterminer le caractère inattendu de cet effet, de se référer aux informations contenues dans les référentiels en vigueur si le produit est utilisé conformément à ces référentiels [par exemple le RCP de l'AMM d'un médicament, lorsque ce dernier est utilisé conformément à cette AMM].

1-8-Responsabilités du promoteur :

Le promoteur évalue le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et la recherche ainsi que le caractère inattendu des effets indésirables graves. Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par le promoteur et l'investigateur diffèrent, elles sont toutes les deux mentionnées dans la déclaration du cas à l'ANSM et au CPP.

Le promoteur doit déclarer à l'ANSM et au CPP :

-De façon immédiate :

Toutes les suspicions d'effets indésirables (EIGI) survenus dans l'essai et tout fait nouveau sans délai et au plus tard dans un délai de 7 jours calendaires à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

-De façon périodique :

Le rapport annuel de sécurité. Ce rapport sera rédigé par le service de Vigilance de l'ANRS avec l'aide du CMG et validé par l'investigateur coordonnateur de l'essai.

### **1-9-CIRCUIT DE DECLARATION :**

L'investigateur évalue le lien de causalité de chaque événement indésirable grave avec la recherche et les éventuels traitements associés pris par le participant à la recherche et transmet immédiatement et au plus tard dans les 24h par fax l'EIG avec le résultat de l'évaluation au CMG : CESP Inserm U1018 fax : 01 45 21 20 75

Le chef de projet envoie dans les 24 h cet EIG au service de vigilance des essais du promoteur (Inserm-ANRS) :

Fax 01 53 94 60 02 ou mail : pharmacovigilance@anrs.fr

## **X. Contrôle et assurance qualité – Surveillance de l'étude**

### **Composition et fonctions du Conseil Scientifique**

Le Conseil Scientifique de l'étude se réunit tous les 6 mois environ. Il s'assure de la bonne marche de l'étude et du respect du protocole ainsi que du respect des règles d'éthique en cours d'étude.

Il est informé par le Centre de Méthodologie et de Gestion et le comité de pilotage de l'état d'avancement des études, des problèmes et des résultats. Il décide toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'étude. En présence d'un rythme d'inclusion trop lent, d'un trop grand nombre de perdus de vue, d'un trop grand nombre d'événements indésirables graves, de progressions cliniques ou biologiques ou de violations du protocole, ou bien pour

raisons médicales et/ou administratives, le Conseil Scientifique prend la décision d'interrompre ou de poursuivre l'étude en question.

Toute étude en cours doit être présentée au moins une fois par an devant le Conseil Scientifique (CS) et le CS donne son avis sur les projets proposés. Néanmoins, si le projet est validé par le comité de pilotage, il peut démarrer avant le prochain conseil scientifique.

Le conseil scientifique veille à l'application des règles de publication des résultats. Il est composé des personnes suivantes :

Brigitte Autran (Immunologie – Pitié-Salpêtrière)  
Olivier Lambotte (Médecine – Bicêtre)  
Henri Agut (Virologie – Pitié-Salpêtrière)  
Véronique Avettand Fenoel (Virologie – Necker)  
Françoise Barré-Sinoussi (Institut Pasteur)  
Francis Barin (Virologie – Tours)  
Faroudy Boufassa (Epidémiologie - Bicêtre)  
Lisa Chakrabarti (Institut Pasteur)  
Dominique Costagliola (Inserm U943 – Pitié-Salpêtrière)  
Représentant de l'ANRS  
Représentant pharmacovigilance ANRS  
Patrice Debré (Immunologie – Pitié-Salpêtrière)  
Jean-François Delfraissy (Médecine - Bicêtre)  
Pierre Delobel (Toulouse)  
Hughes Fischer (TRT5)

Laurence Meyer (Inserm CESP U1018)  
Christiane Moog (Strasbourg)  
Gianfranco Pancino (Institut Pasteur)  
Isabelle Pellegrin (Virologie, Bordeaux)  
Marie Préau (EA 4163 GRePS Lyon)  
Christine Rouzioux (Virologie - Necker)  
Asier Saez-Cirion (Institut Pasteur)  
Assia Samri-Hassimi (Immunologie – Pitié-Salpêtrière)  
Olivier Taulera (médecine de ville)  
Ioannis Theodorou (Génétique – Pitié-Salpêtrière)  
Roland Tubiana (Maladies Infectieuses – Pitié-Salpêtrière)  
Alain Venet (Immunologie - Bicêtre)  
Jean Paul Viard (Paris Hôtel Dieu)  
Vincent Vieillard (Immunologie – Pitié-Salpêtrière)  
Yazdan Yazdanpanah (Maladies Infectieuses et Tropicales –Bichat)  
Laurent Hocqueloux (Médecine – Orléans)  
Thierry Prazuc (Médecine – Orléans)  
Caroline Lascoux-Combes (Médecine – Saint Louis)

### **Composition et fonctions du Comité de Pilotage**

Le comité de pilotage se réunit 3 fois par an. Il est animé et dirigé par les deux coordonnateurs. Ses missions sont :

D'évaluer les projets scientifiques concernant tous les groupes de patients de la cohorte (HIC, ALT, HIC/ALT et PTC). Ceux-ci peuvent être de trois natures : des projets « pilotes » sans budget spécifique, issus d'équipes de la cohorte pour tester une hypothèse scientifique ; des projets complets, issus éventuellement des précédents, qui seront destinés à être soumis pour financement à l'ANRS et/ou à d'autres financeurs ; enfin des projets extérieurs à la cohorte. Tout projet doit être soumis à l'ensemble des membres du comité de pilotage sous forme d'un draft d'une page justifiant le projet. Si le projet est approuvé par le comité de pilotage, le draft est diffusé aux membres du conseil scientifique pour information. Le projet peut débiter sous 15 jours après envoi du courriel sauf décision contraire du comité de pilotage (opposition formelle d'un membre du conseil scientifique qui impliquerait une nouvelle discussion du comité de pilotage).

Le comité de pilotage évalue la faisabilité des projets (pas d'épuisement de la biothèque, dans laquelle il doit rester toujours au moins une ampoule de PBMCs par prélèvement) et décide de leur mise en place (les décisions se font par consensus ou à la majorité du comité de pilotage, avec les 2/3 au moins des votes exprimés soit 7 voix sur les onze). Il suit le bon fonctionnement de la cohorte et en rend compte au conseil scientifique lors de ses réunions.

Le comité de pilotage est responsable de la gestion et de la sécurité de la biothèque. La sécurité de la biothèque dépendra de deux responsables sécurité.

Les responsables des cohortes CO15 ALT et CO18 HIV CONTROLLERS restent responsables des biothèques respectives constituées avant la création de la cohorte des extrêmes.

Lors de l'amendement n°6 au protocole, il a été décidé d'ajouter le Dr Hocqueloux au Comité afin qu'il représente le groupe Visconti.

Le comité de pilotage a pour mission également de veiller à ce que des études ne soient pas réalisées en doublon. Les équipes impliquées dans la cohorte sont prioritaires si deux projets identiques sont proposés simultanément par une équipe de la cohorte et une équipe extérieure. Par contre, s'il s'agit de deux équipes de la cohorte, le comité de pilotage doit conduire ces deux équipes à s'associer et travailler en commun.

Il est composé des personnes suivantes :

Pr Henri Agut (Hôpital Pitié-Salpêtrière)  
Pr Brigitte Autran (Hôpital Pitié-Salpêtrière)  
Dr Faroudy Boufassa (Bicêtre)  
Pr Dominique Costagliola  
Dr Olivier Lambotte (Bicêtre)  
Pr Laurence Meyer (Bicêtre)  
Dr Asier Saez-Cirion (I Pasteur)  
Pr Christine Rouzioux (Necker)  
Dr Assia Samri-Hassimi (Pitié-Salpêtrière)  
Dr Ioannis Theodorou (Pitié-Salpêtrière)  
Dr Alain Venet (Inserm U1012 Bicêtre)  
Dr Laurent Hocqueloux  
Un représentant de l'ANRS

### **Centre de Méthodologie et de Gestion**

Le Centre de Méthodologie et de Gestion est situé à Bicêtre (Unité d'épidémiologie Inserm CESP U1018, CHU Bicêtre, 82 rue du Général Leclerc 94276 le Kremlin Bicêtre).

L'équipe du Centre de Méthodologie et de Gestion réalise la mise en place de l'étude, l'inclusion des participants, le recueil et le monitoring des données de l'étude, la gestion de la base de données. Il coordonne le fonctionnement des centres investigateurs. Il prépare les résumés présentant l'état d'avancement de l'étude et les fichiers permettant l'analyse des données pour le Conseil Scientifique. Il informe le Conseil Scientifique du déroulement de l'étude, prépare les réunions des différents comités et les assemblées générales des investigateurs.

L'équipe ayant la responsabilité de la méthodologie et de la gestion de l'étude est composée du : Dr. Faroudy Boufassa et du Pr Laurence Meyer dont les fonctions sont les suivantes : conception du schéma d'étude, suivi méthodologique du protocole et encadrement de l'équipe du Centre de Méthodologie et de Gestion et participation à l'analyse des résultats, relations avec les différents comités, rédaction du cahier des charges des aspects informatiques, vérification de la sécurité, de l'intégrité et de la cohérence des données dans l'ensemble des procédures de gestion, interrogation de la base de données selon les besoins, réalisation des analyses statistiques.

Une fois par an cette équipe effectue une extraction de la base de données concernant les patients ALT et la transfère au Pr Dominique Costagliola qui participe ainsi à l'analyse des données.

Deux Monitrices d'Etudes Cliniques pour la cohorte ANRS CO21 CODEX et une Monitrice d'Etude Clinique pour le groupe i-VISCONTI auront pour fonctions les relations avec les centres investigateurs, les visites sur site, le suivi de l'inclusion des patients, le suivi de la constitution de la base de données et l'enregistrement des données dans la base après monitoring.

La gestion des bases de données initiales des cohortes ANRS CO15 ALT et ANRS ControllerCO18 HIV Controllers reste sous la responsabilité de chacun de leur centre de gestion respectif (INSERM U720 et UPMC Univ Paris 06, Paris pour la cohorte ANRS CO15 ALT et INSERM CESP U1018, le Kremlin-Bicêtre, pour la cohorte ANRS CO18 HIV Controllers).

Le J0 d'un patient correspond à son jour d'inclusion dans la cohorte ANRS CO21 CODEX pour les sujets ALT ou HIC/ALT. Les antécédents des patients inclus dans ANRS CO15 ALT et ANRS CO18 HIV Controllers et ANRS EP47 VISCONTI seront repris rétrospectivement et réintégrés dans les bases d'analyses.

## **Monitoring de la cohorte**

### **Organisation générale**

Le monitoring est assuré par le Centre de Méthodologie et de Gestion. A tout moment, le Centre de Méthodologie et de Gestion ou les investigateurs coordonnateurs peuvent être contactés pour toute question relative au protocole, à son application pratique ou aux conduites à tenir devant certains événements.

### **Consignes et cahiers d'observation**

Un ensemble de consignes sera rédigé par le Centre de Méthodologie et de Gestion et communiqué aux médecins investigateurs. Pour parti ces consignes seront en annexe du cahier d'observation. Un cahier d'observation sera attribué à chaque participant, identifié par son numéro et son code d'identification uniquement.

Le cahier d'observation sera rempli à partir du dossier clinique par le médecin investigateur ou son représentant nommément désigné au fur et à mesure des visites. Il sera adressé par courrier



au Centre de Méthodologie et de Gestion. Le Centre de Méthodologie et de Gestion recevra l'intégralité des cahiers de recueil de données qu'ils décrivent les participants HIV Controllers, les participants ALT ou les participants Contrôleurs post traitement (PTC).

Par ailleurs, les fiches décrivant un événement indésirable grave ou un échec thérapeutique seront faxées au Centre de Méthodologie et de Gestion aussitôt après la survenue ou la découverte de l'événement.

En fin d'étude, tout matériel non utilisé sera récupéré par le Centre de Méthodologie et de Gestion lors d'une visite de fermeture de l'étude dans le centre.

### **Visites de monitoring**

Les visites sur site sont réalisées pour les sites prenant en charge plus de 3 participants, ou en cas de circonstances particulières (difficultés dans le retour des cahiers d'observations, vérification d'événements particuliers : pathologies classantes, décès, pathologies particulières graves). Pour les autres sites, le monitoring se fera par téléphone, courriel ou fax. Le nombre important de sites cliniques (n=92 actuellement) ne permettant pas d'effectuer des visites régulières dans tous les sites, des contacts réguliers par téléphone, courrier et courriel sont établis par la MEC dédiée afin de régler les procédures de suivi et de recueil des données.

La validation des données portera sur 100% des données clés (consentement éclairé, critères d'inclusion et de non-inclusion, dates de visite, de prélèvement, d'événements, et données biologiques, événements indésirables graves). Les données des participants seront consultées dans le respect de la confidentialité et du secret professionnel.

### **Contrôle de qualité sur les données de l'étude**

Le contrôle de qualité consistera à confronter les données transmises avec les documents sources du centre. Il portera sur les données suivantes de l'étude : données d'inclusion et données concernant les critères principaux de jugement. Il sera réalisé lors de la visite de fin d'étude.

### **Audit**

L'ANRS ou les autorités de santé peuvent pratiquer un audit des données pour vérifier son déroulement et la gestion de l'étude selon les Bonnes Pratiques Cliniques.

## **XI. Considérations éthiques et réglementaires**

### **Aspects éthiques et réglementaires**

Les documents d'information de la cohorte des extrêmes, les formulaires de recueil du consentement des participants (qu'ils soient inclus déjà ou non dans la cohorte ANRS CO18 HIV Controllers ou dans la cohorte ANRS CO15 ALT) et la note d'information sur le devenir des échantillons sanguins à l'issue de la cohorte ont reçu l'avis favorable du CPP le 25/11/2011.

Il sera demandé à tous les participants déjà inclus dans les cohortes HIV Controllers et ALT de signer les documents précités de la cohorte qui leur sont destinés.

L'étude sera conduite conformément au présent protocole, c'est à dire que hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, les investigateurs s'engagent à respecter le protocole en tous points.

Le protocole de cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France VII le 23/01/2015 (cf. annexes) et a fait l'objet d'une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et Produits de Santé (ANSM) le 23/12/2014. La version

définitive du 10.0 du 26/04/2017 sera approuvée et signée par les investigateurs coordonnateurs et par le représentant du promoteur, le directeur de l'ANRS.  
Le promoteur informera les directeurs des hôpitaux concernés.

### **Amendement au protocole de la cohorte**

Les amendements non substantiels, ne modifiant pas le sens du protocole, sont communiqués au CPP à titre d'information.

Après accord du CPP et de l'ANSM, l'amendement est signé par les investigateurs coordonnateurs et par le promoteur (de la même manière que la version définitive du protocole).

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à l'étude. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

### **Confidentialité des données et droit d'accès aux données et documents source**

Toutes les informations recueillies par les participants sur le propos de l'étude resteront strictement confidentielles et anonymes. Seules les personnes mandatées par le promoteur et impliquées dans le déroulement de l'étude ainsi qu'un représentant des Autorités de Santé pourront, après accord du médecin investigateur du centre clinique, consulter le dossier médical du participant et ceci dans le seul but de vérifier l'exactitude des données collectées. Ces personnes sont elles-mêmes tenues au secret professionnel.

Les données enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatisé des données à Inserm U1018 dans le respect de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée. L'engagement de conformité à la MR 001 de la C.N.I.L. (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) de ce traitement informatisé des données sera effectué par l'ANRS, conformément à la loi (art. 40).

Afin de respecter l'anonymat des participants, chaque participant se verra attribuer un code anonyme correspondant au numéro du centre investigateur, au numéro de participant et au code anonyme du participant ainsi qu'un code unique généré par le logiciel Thirion.

Seuls les originaux des pages du cahier d'observation une fois remplies, datées et signées par l'investigateur seront transmis au Centre de Méthodologie et de Gestion de l'étude dans les trente (30) jours pour la saisie des données. Ils sont saisis puis classés dans un lieu sûr fermant à clé. Les données sont régulièrement chargées dans la base de données, gérées à travers un système de gestion de bases de données et une application développée spécifiquement pour l'étude. Dans la base de données, chaque patient n'est identifié que par son numéro et son code d'identification. L'accès à cette base de données est protégé par un mot de passe. Les actions possibles sur les données sont fonction des autorisations attribuées à chaque utilisateur de la base. Ces pages seront archivées par le Centre de Méthodologie et de Gestion de l'étude pendant quinze (15) ans conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques.

### **Assurance**

L'Inserm-ANRS, promoteur de l'étude, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile n° 168090682 auprès de GERLING conformément aux dispositions de l'article L1121-07 du Code de la Santé Publique du 20.12.88 et art. 5 du 25.7.1991. Une copie de l'attestation d'assurance est jointe en annexe.

### **Archivage et stockage des documents à la fin de la cohorte**

Tous les documents suivants relatifs à l'étude seront archivés pendant quinze (15) ans suivant la fin de l'étude conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques par les médecins investigateurs et le Centre gestion (Inserm CESP U1018):

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Les cahiers d'observation
- Les dossiers source des participants
- Un exemplaire des consentements de participation des participants inclus (dans des enveloppes scellées)
- Tous les autres documents et courriers relatifs à l'étude.

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant cette période.

Le consentement éclairé des participants inclus dans l'étude sera archivé par le centre de gestion (Inserm CESP U1018) pour l'ANRS en fin d'étude.

## **XII. Publication des résultats**

Les résultats de cette étude ne pourront faire l'objet de publication ou de communication qu'après accord des investigateurs coordonnateurs et du Conseil Scientifique de l'étude.

Toute communication écrite ou orale relative aux données de l'étude devra recevoir l'accord préalable du Conseil Scientifique de l'étude. Le directeur de l'ANRS sera destinataire pour information et avis. Les règles de publication sont les suivantes :

- le code ANRS avec le nom de l'étude (ANRS CO21 Cohorte des Extrêmes) doivent si possible être mentionné dans le titre de l'étude ou à défaut en fin de liste des auteurs «et le groupe d'étude ANRS CO21 Cohorte des Extrêmes », « and/for the ANRS CO21 Cohorte des Extrêmes study group ».

- signature par le ou les investigateurs coordonnateurs, le méthodologiste, les investigateurs des centres impliqués (un investigateur par centre) au prorata du nombre de participants inclus et dans la limite du nombre d'auteurs acceptés par la revue, puis parmi ceux qui viendraient apporter une contribution significative au cours de son déroulement, après avis du Conseil scientifique de l'étude.

- mention de l'origine du financement et de la promotion : la phrase type à indiquer dans toute publication et communication est, en français, que l'Inserm - ANRS est promoteur (version anglaise : " (Inserm - ANRS) is the sponsor of the trial")- mention des relations contractuelles dans le cadre de l'étude: la phrase type à indiquer dans toute publication et communication est, en français, « Etude réalisé avec le soutien du laboratoire ..... » et, en anglais, « Study conducted with the support of ..... ».

- En cas d'études ancillaires, les résultats de celles-ci ne pourront être publiés qu'avec l'accord de l'investigateur ou des investigateurs coordonnateurs, du méthodologiste et du conseil scientifique (ANRS CO21 Cohorte des Extrêmes).

Un comité de rédaction des résultats sera désigné par le Conseil Scientifique de l'étude.

L'étude donnera lieu à la rédaction d'un rapport final même si les résultats de l'étude ont été publiés.

## **XIII. Cession des données**

Le recueil et la gestion des données seront assurés par le Centre de Méthodologie et de Gestion. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de l'étude seront précisées par le Conseil Scientifique et soumis à l'accord du promoteur en fonction des besoins des équipes demandeuses.

Le transfert de matériel biologique à l'étranger (Accord de Transfert de Matériel Biologique de l'ANRS) ou à d'autres équipes indépendantes de la cohorte en France se fera après accord du comité de pilotage et après avis au conseil scientifique.