

2009

AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES
SUR LE SIDA ET LES HÉPATITES VIRALES

rapport
d'activité

anRS

Direction éditoriale : Marie-Christine Simon. Assistante d'édition : Murièle Matignon.
Rédaction : RCP Communication. Conception graphique et réalisation : Isabelle Benoit/Epilobe.

Impression : PDI, Saint-Ouen L'Aumône. Août 2010.

© Anrs : 101, rue de Tolbiac 75013 Paris - www.anrs.fr

r a p p o r t
r a p p o r t
d ' a c t i v i t é
d ' a c t i v i t é

2009

Sommaire

Éditorial page 4

L'Anrs en bref page 6

Chiffres clés page 8

Faits marquants page 10

■ Organisation de la recherche et actualité scientifique

Recherches fondamentales | De nouveaux concepts pour contrer l'infection page 14

Recherches cliniques | Des résultats importants pour la prise en charge page 24

Recherches sur le vaccin préventif | Le développement de candidats-vaccins page 34

Recherches sur les hépatites virales | Une production soutenue page 38

Recherches en santé publique, sciences de l'homme, société | Les nouveaux paradigmes page 48

Recherches dans les pays du Sud | Renforcer la prévention page 56

Regards transversaux

L'Europe | Des réseaux de coopération en plein développement page 66

L'information scientifique et la communication | Une communication très orientée sur l'internationale page 70

Les publications scientifiques page 75

Les moyens financiers et humains | Santé publique et hépatites en nette augmentation page 76

Annexes

Organisation de l'Anrs page 84

Les instances page 85

Résultats des appels d'offres 2009 page 88

éditorial



Pr Jean-François Delfraissy,
directeur de l'Anrs

Une fois encore, les pandémies nous obligent à nous remettre en question. Celle du sida nous met face à de nouveaux enjeux. L'épidémie continue : on observe dans nos pays une baisse inquiétante des stratégies individuelles de prévention dans certaines communautés pourtant très exposées au risque. Pour une personne séropositive mise sous traitement au Sud, trois sont nouvellement infectées. L'épidémie a évolué depuis les premiers cas observés il y a une trentaine d'années, car elle touche dorénavant plusieurs générations. La pérennité des stratégies nationales de décentralisation de l'accès aux soins devient une priorité pour les pays qui les ont mises en place et pour les institutions qui les financent.

Dans le domaine des hépatites virales, l'épidémie se poursuit, en particulier dans les groupes vulnérables socialement. Elle est un véritable fléau à l'échelle du monde, et se répand notamment au sein de l'Europe, dans des pays où est niée la réalité de l'usage des drogues par voie intraveineuse et où manque une réelle volonté politique de réduction des risques. De nouvelles molécules voient par ailleurs le jour, élargissant ainsi l'arsenal thérapeutique et la possibilité de nouvelles combinaisons de molécules en particulier pour le VHC.

Les défis posés à la recherche nécessitent que nous renouvelions nos approches conceptuelles et nos stratégies d'alliance. Il nous faut en effet évaluer des interventions de prévention à large échelle destinées à des populations socialement défavorisées et/ou très exposées aux risques. Il convient, pour répondre à la demande des pays du Sud, d'organiser la recherche opérationnelle en mobilisant toutes les disciplines. Nous devons construire des cohortes prospectives rassemblant un grand nombre de patients. En d'autres termes, il nous faut changer d'échelle. Nous devons, pour aboutir, nouer de nouvelles alliances avec les associations, les institutions internationales et avec le monde industriel.

ALLIANCES AVEC LES ASSOCIATIONS

Dans le domaine de la prévention, nous nous sommes engagés, avec l'association Aides et dans le domaine du VIH, dans une démarche de « recherche communautaire » : les membres des associations, experts de leur maladie et du « vivre avec », deviennent des acteurs de la recherche dans un processus que j'appellerais de « co-production » de savoirs et de savoir-faire. Les projets de recherche ANRS Comtest et ANRS Drag sont les premiers exemples de cette démarche unique en France.

ALLIANCES INTERNATIONALES

Un constat s'impose : nous ne parviendrons pas à organiser les recherches en prévention utilisant les anti-rétroviraux soit en pré-exposition (essais PREP) soit dans des stratégies « *Test and Treat* » sans nouer des alliances avec des institutions internationales, comme les National Institutes of Health (NIH), le Wellcome Trust, la Fondation Gates... L'Anrs ne pourra organi-

ser ni financer seule le montage de grandes cohortes nécessaires à ce type d'approche.

C'est également dans des stratégies d'alliance que nous devons concevoir et mener les programmes de recherche opérationnelle avec les pays du Sud ayant élargi et décentralisé l'accès aux soins du VIH. L'évaluation du programme camerounais, qui donnera lieu à une publication d'ensemble en 2010 par l'Anrs, a été exemplaire en ce qu'elle a mobilisé les principaux acteurs locaux et français, comme le GIP Esther. Nous sommes incontestablement entrés dans un processus de « Décentralisation des soins — Évaluation multidisciplinaire » dans lequel l'Anrs, mais aussi d'autres acteurs nationaux et internationaux devront à l'avenir conjuguer leurs forces. Néanmoins, est-il nécessaire de le réaffirmer ici ? Le préalable à cet engagement de l'Anrs dans la recherche opérationnelle est une augmentation significative de ses moyens financiers...

L'ALLIANCE EUROPÉENNE

S'il est un exemple d'alliance internationale qui a déjà fait ses preuves à l'Anrs, c'est en Europe qu'il se déroule ! Les dernières années ont en effet vu la constitution d'alliances scientifiques européennes. Les cohortes sont devenues un moteur de grandes études internationales, comme CASCADE (séroconvertisseurs), PENTA/ECS (mères-enfants et enfants), ACHIEVE (VIH-2) et, la future cohorte EuroCoord. Les alliances se sont aussi construites entre institutions. C'est ainsi que l'Anrs, à côté de son implication dans le programme EDCTP, met en place le réseau Eranet HIVERA qui bénéficie du soutien de la commission européenne. Incontestablement, et quelles que soient les difficultés rencontrées, l'Europe est inscrite dans l'avenir de l'Anrs.

L'ALLIANCE AVEC L'INDUSTRIE

Nous devons repenser notre collaboration avec l'industrie qui, historiquement, a permis aux malades de bénéficier des nouvelles molécules dans le cadre d'essais de stratégie dont l'Anrs est le promoteur. Si ces alliances avec l'industrie restent toujours essentielles pour pouvoir mener à bien nos essais thérapeutiques, nous devons réfléchir ensemble au montage d'outils communs de recherche. Nous nous retrouvons aujourd'hui, la recherche académique et l'industrie, sur une problématique commune : les grandes cohortes prospectives, en particulier dans le domaine des hépatites B et C. Leur existence est justifiée au plan réglementaire par la nécessité, nouvelle pour l'industrie, de fournir des données actualisées au cours du temps sur les molécules qu'elles commercialisent. Pour la recherche académique, de telles cohortes sont de formidables observatoires des patients avant, pendant et après les différentes lignes de traitement, sur lesquelles peuvent se greffer études cliniques et socio-comportementales. La question de la duplication des moyens et de la complémentarité des questions de recherche est posée : chacun doit poser les termes de ses intérêts et dresser les règles précises et contraignantes d'une telle alliance. C'est dans cet esprit que nous y parviendrons.

Toutes ces réflexions interviennent alors que se mettent en place, en France, des alliances entre institutions dans les sciences de la vie, l'environnement... L'Anrs n'est pas en marge de ces nouvelles orientations. Elle organise, avec l'Inserm, une évolution de son statut. Avec toute sa spécificité, ses forces, ses limites et... ses alliances !

l'anrs en bref

L'Anrs est le principal acteur de la lutte contre le sida et les hépatites virales en France et un acteur majeur dans les pays en développement. Son approche est multidisciplinaire : l'agence intervient dans les domaines de la recherche fondamentale, vaccinale, clinique, épidémiologique, en santé publique et en sciences de l'homme et de la société ; elle est promoteur d'essais cliniques. Son approche est également fédératrice, par sa capacité à mobiliser rapidement, sur des thèmes prioritaires, des équipes appartenant à différents organismes de recherche, des universités ou des hôpitaux.

L'Anrs est une agence de coordination, d'objectifs et de moyens. Agence de moyens, elle finance des projets de recherche et des allocations de recherche qui lui sont soumis à l'occasion des deux appels d'offres « blancs » (ouverts à toutes les thématiques) qu'elle organise annuellement et après évaluation par ses instances scientifiques. Agence d'objectifs, elle définit des priorités scientifiques dans une dynamique permanente d'animation scientifique.

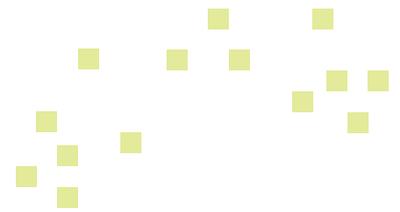
UN GROUPEMENT D'INTÉRÊT PUBLIC

L'Anrs a été organisée, en 1992, en groupement d'intérêt public (Gip), institutionnalisant ainsi l'esprit de pilotage, de coopération et de visibilité nécessaire à l'exercice de ses missions. Les ministères en charge de la Recherche, de la Santé et des Affaires étrangères en sont membres, ainsi que les principaux organismes de recherche biomédicales : l'Inserm, le Cnrs,

l'Institut de recherche pour le développement (Ird) et l'Institut Pasteur. Un représentant associatif y siège également. Les membres du Gip en constituent le conseil d'administration : celui-ci valide le programme d'activités de l'Anrs, y compris sa stratégie internationale, et approuve son budget. Il nomme le directeur du Gip.

LE PARTENARIAT AU CŒUR DES ACTIVITÉS

L'activité de l'Anrs se déroule en partenariat avec les acteurs nationaux et internationaux de la recherche et de la santé. En France, l'agence a tissé un réseau de collaborations avec les organismes de recherche, les universités et les hôpitaux. À l'étranger, les principaux partenaires institutionnels de l'agence sont les *National Institutes of Health* (NIH) américains et le *Medical Research Council* (MRC)



britannique. L'Anrs est membre de la *Global HIV Vaccine Enterprise*.

Le partenariat est particulièrement actif en Europe, au niveau de la Commission et des programmes européens, de l'EDCTP (*European Developing Countries Trial Partnership*), de HIVERA (HIV Eranet) et des universités.

Dans les pays du Sud, la concertation et le dialogue sont au cœur des programmes de l'Anrs. Ces programmes associent toujours dans leur conception et leur réalisation, chercheurs du Sud et chercheurs du Nord, et se déroulent dans le cadre d'une charte d'éthique de la recherche.

Les fondations et les industriels sont des partenaires essentiels de l'Anrs, en raison de leur engagement financier ou de la mise à disposition de molécules innovantes pour les essais thérapeutiques. Enfin, les associations de patients (TRT-5, Sidaction...) sont des acteurs incontournables – par leur participation aux choix scientifiques et stratégiques – de la vie de l'agence.

UNE SÉPARATION ENTRE ÉVALUATION ET ANIMATION

La vie scientifique à l'Anrs est régie par un ensemble d'instances, qui assurent l'évaluation, l'animation, et la prospective.

Le conseil scientifique, constitué à plus de 50 % d'experts scientifiques étrangers, donne un avis sur les grandes orientations du programme scientifique de l'agence et sur les actions mises en œuvre. Il conduit également une réflexion scientifique prospective.

Les comités scientifiques sectoriels (CSS) évaluent, en fonction de leurs champs de compétences, les projets de recherche proposés à l'Anrs lors de ses deux appels d'offres annuels. Leurs recommandations sont le socle sur lequel repose la décision du directeur de soutenir et financer des projets.

À côté de ces entités scientifiques, somme toute « traditionnelles » d'une institution de recherche, l'Anrs a mis en place des instances capables de répondre rapidement et de manière coordonnée à des questions scientifiques prioritaires, en développant une appro-

che multidisciplinaire. Les actions coordonnées (AC) réunissent, autour d'un même thème des chercheurs émanant de différentes structures et/ou disciplines : elles coordonnent les équipes et orientent les recherches, en fonction des objectifs poursuivis et de l'avancement des travaux réalisés. Les projets qui émanent de cette animation sont soumis pour évaluation aux comités scientifiques sectoriels.

L'animation scientifique est ainsi clairement distincte de l'évaluation. Trois AC présentent néanmoins un mode de fonctionnement particulier : celles qui mettent en œuvre les essais thérapeutiques sur l'infection par le VIH, les hépatites virales, et les essais vaccinaux préventifs contre le VIH (les AC 5, 24 et 28). Elles ont un rôle moteur dans l'élaboration des protocoles d'essais et en assurent également l'évaluation. Ce mode de fonctionnement, approuvé par le conseil scientifique et le conseil d'administration, permet à l'Anrs et à son réseau de recherche clinique de concevoir et de mettre en place, dans les meilleurs délais, les essais thérapeutiques et cliniques nécessaires. Pour compléter ce dispositif d'animation, l'agence a mis en place des structures intermédiaires : les groupes de travail. Ceux-ci sont constitués rapidement lorsqu'une nouvelle question de recherche émerge, mais ne dispose pas de la « maturité » scientifique suffisante. Les projets qui en émanent pourront, à terme, constituer les bases d'une nouvelle action coordonnée, comme cela s'est produit par exemple pour les recherches en économie de la santé dans les pays du Sud.

LES SERVICES

Au nombre de huit, les services sont chargés du fonctionnement de l'Anrs. Les six services scientifiques (recherche fondamentale sur le VIH, recherche clinique sur le VIH, recherche vaccinale, recherche sur les hépatites virales, recherche dans les pays du Sud, recherche en sciences sociales et en santé publique) coordonnent la réalisation des programmes de recherche dans leur domaine d'intervention. Ils sont complétés par un service administratif et un service chargé de l'information scientifique et de la communication. |

chiffres-clés

Budget

43,5 | 43,5 millions d'euros

Plus de **95 %** du budget est affecté aux projets de **recherche**
400 postes de doctorants et post-doctorants, de moniteurs
d'études cliniques, biologiques, en sciences sociales, et de
personnels dédiés à la réalisation des projets Anrs

Appels d'offres

235

235 | 235 projets de recherche déposés

113 | 113 retenus

60 | 60 allocations de recherche

Personnels

47 | 47 personnes

Recherches

15 % | 15 % des dépenses

fondamentales VIH

75 | 75 projets en cours

Recherches

7,5 % | 7,5 % des dépenses

vaccinales VIH

14 | 14 projets en cours

Recherches en santé publique.

6,5 % | 6,5 % des dépenses

sciences de l'homme et de la société

23 | 23 projets en cours

sur le VIH et les hépatites virales

Recherches

26,5 % | 26,5 % des dépenses

cliniques VIH

55 | 55 projets en cours

**Recherches sur
les hépatites virales***

- | **20 % des dépenses**
- | **58 projets en cours**

**Recherches dans les pays
en développement sur le VIH
et les hépatites virales**

- | **24,5 % des dépenses**
- | **65 projets en cours**

Études cliniques*

11 000

- | **60 études cliniques multicentriques** en cours sur le VIH et les hépatites dont :
 - | **31 essais cliniques**
 - | **16 cohortes**
 - | **13 études physiopathologiques**
- | plus de **11 000 patients inclus**
- | **1 réseau global** de plus de **300 services hospitaliers**, dont **40 assurent 87 % de l'activité**
- | **6 centres de méthodologie et de gestion**
- | **1 biothèque centralisée** conservant les prélèvements

31

Publications

588

- | **588 publications scientifiques** issues de projets financés par l'Anrs, dont la moitié a un impact factor > **5**.
- | **8,5 %** des publications sont dans les plus grandes revues internationales.
- | **7 %** des publications Anrs se situent dans le corpus **1 %** d'excellence.

8,5 %

* Hors pays en développement

faits marquants

Conférences

9^e Réunion du réseau national hépatites virales de l'Anrs

| 22-23 janvier

Paris (220 participants)

16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

| 8-11 février

Montréal, Canada

5^e Conférence internationale Dominique Dormont :

*Mother-to-child transmitted viral
diseases : from transmission to
children care*

| 26-28 mars

Paris

International Liver Congress (EASL)

| 22-26 avril

Copenhague, Danemark

8^e Séminaire Anrs de recherche clinique sur le VIH

| 4-5 mai

La Défense (600 participants)

Symposium satellite ANRS

*First line treatment failure in low
and middle income countries :
Are there solutions ?*

5th Conference on HIV

Pathogenesis, Treatment and Prevention

| 19-22 juillet

Le Cap, Afrique du Sud (180
participants)

Frontiers of retrovirology Conference

*Complex retroviruses,
retroelements and their hosts*

| 21-23 septembre

Montpellier

9th International Conference AIDS Impact

| 22-25 septembre

Gaborone, Botswana

Symposium ANRS/AFEF

La recherche sur les hépatites virales financées par l'Anrs dans le contexte épidémiologique spécifique de l'Égypte ; actualités sur les études ANRS

65^e Journées de l'AFEF

(Association Française pour l'Étude du Foie)

| 30 septembre — 3 octobre

Marne-La-Vallée
(150 participants)

AIDS Vaccine Conference

Co-organisée par l'ANRS et la Global HIV Vaccine Enterprise
| 18-22 octobre
Paris (1 000 participants)

60th meeting of American Association for the Study of Liver Diseases (ADSL)

| 30 octobre — 3 novembre
Boston, USA

Symposium ANRS/RICAI

Inflammation et VIH

29^e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI)

| 3-4 décembre

Paris (200 participants)

Conseils scientifiques**des sites Anrs**

| Asie (Cambodge, Vietnam) :

9-13 mars

| Cameroun :

15-18 juin

Événements

Démarrage des projets de recherche sur la grippe A (H1N1) chez des sujets séropositifs VIH

| mai-juin

Journée mondiale de lutte contre le Sida

| 1^{er} décembre, Bordeaux
Participation de L'ANRS au 2^e Festival cinéma science organisé par le Cnrs

Publications

L'ANRS et les pays du Sud

The ANRS and the countries in the South

Plaquette de relations publiques

| Mars 2009

Charte éthique de la recherche dans les pays en développement
Ethics charter for research in developing countries

| Juin 2009

Hépatites virales & co-infections VIH
Etudes cliniques en cours

| Septembre 2009

The French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis
Plaquette de relations publiques

| Octobre 2009

Recherches fondamentales	page 14
Recherches cliniques	page 24
Recherches sur le vaccin préventif	page 34
Recherches sur les hépatites virales	page 38
Recherches en santé publique, sciences de l'homme, société	page 48
Recherches dans les pays du Sud	page 56

o r g a n i s e r
o r g a n i s e r
p u b l i s h e r
p u b l i s h e r

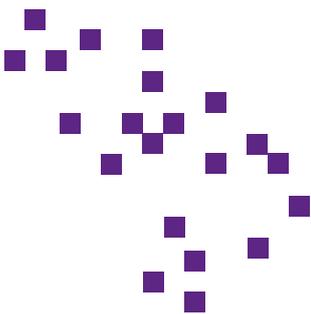
recherches fondamentales

De nouveaux concepts pour contrer l'infection

Des résultats importants ont été obtenus concernant le rôle délétère d'une activation immunitaire prolongée dans le développement de la maladie. La connaissance des réservoirs viraux a progressé grâce au décryptage des mécanismes d'intégration et de contrôle du génome viral dans la cellule. Certaines bases de l'efficacité des réponses immunitaires cellulaires antivirales ont été mises en évidence chez les patients contrôlant le développement de la maladie. Une nouvelle molécule a été développée qui bloque le virus avant même qu'il n'interagisse avec les récepteurs cellulaires. Enfin, les travaux réalisés grâce à la plate-forme génomique confirment l'existence de facteurs génétiques favorisant la non-progression de l'infection.

Les initiatives en 2009

Un meeting sur les cellules dendritiques. Une réunion d'animation sur le thème du « Rôle des cellules dendritiques dans la physiopathologie de l'infection par le VIH » a été organisée dans le cadre de l'AC 31 à l'Institut Cochin en avril. Le rôle des cellules dendritiques (DC) au cours de l'infection reste un thème de recherche très actuel et très étudié par les chercheurs soutenus par l'Anrs (1-4). Ces cellules contribuent à l'entrée et à la dissémination du virus, et à l'hyperactivation délétère du système immunitaire qui semble jouer un rôle dans la pathogénicité. Cependant, elles contribuent également à la défense anti-infectieuse innée, notamment via les interférons de type I et d'autres cytokines et à la défense adaptative, en présentant l'antigène aux



lymphocytes T. Cette fonction doit être explorée en amont avec l'objectif d'améliorer les stratégies de vaccination préventive ou thérapeutique. Le meeting a permis d'identifier des thèmes prometteurs de développement qui pourraient être utiles à la prise en charge des patients.

Dans une table ronde des questions ont été soulevées sur les effets délétères ou bénéfiques d'un traitement par l'IFN-alpha dont les modalités d'administration pourraient être étudiées dans un modèle préclinique d'infection chez le singe.

Relations rétrovirus/hôtes. L'Anrs s'est associée à BioMed Central, le pionnier de l'édition scientifique en ligne qui a organisé une première conférence internationale « *Frontiers in Retrovirology: complex retroviruses, retroelements and their hosts* ». Cette manifestation s'est tenue du 21 au 23 septembre à Montpellier et a rassemblé près de 250 participants. L'objectif était de réunir les scientifiques impliqués dans la recherche sur les rétrovirus humains et tenter de définir de nouvelles pistes de recherche nécessaires à l'élaboration de stratégies innovantes pour mieux combattre l'infection VIH/sida. Le succès de cette conférence, dont les résumés sont publiés dans un supplément de la revue *Retrovirology*, laisse augurer un cycle régulier de rencontres sur cette thématique.

Dynamisme du groupe Primates. L'animation conduite par le groupe de travail « Modèles primates non humains pour le sida et les hépatites virales » a, en 2009, conduit à la réalisation de projets de recherche de qualité et à plusieurs publications.

Le groupe a organisé deux réunions internationales. La première, « *Immunogenetics Workshop* », a été réalisée dans le cadre d'une rencontre entre les chercheurs français et le réseau européen Europrize. Les chercheurs anglais du *National Institute for Biological Standards and Controls* ont mis l'accent sur les associations entre le système d'histocompatibilité (CMH) des singes cynomolgus et la physiopathologie de l'infection par SIV. Une équipe française a mis en évidence le polymorphisme réduit de leur CMH face aux espèces plus complexes comme les macaques rhésus. La seconde réunion est la première d'une série de rencontres sur « l'imagerie optique » envisagées par le groupe d'animation en vue d'exploiter de nouvelles méthodologies de recherche.

Le groupe de travail a également développé un site web qui constitue un nouvel outil de partage qui permet d'échanger réactifs et protocoles, mais aussi des informations scientifiques, réglementaires et éthiques concernant l'utilisation des primates dans la recherche.

En 2009, plusieurs avancées sont à noter : le modèle simien a été utilisé pour



*étude de la dynamique
de répllication et
de dissémination virale*

démontrer pour la première fois qu'un traitement antirétroviral post-exposition au virus est capable de prévenir la transmission du SIV par voie vaginale (5). Une autre étude a étudié la dynamique de répllication et de dissémination virale dans le sang, les organes lymphoïdes secondaires et l'intestin des macaques infectés expérimentalement par SIV. Les chercheurs observent une répllication virale persistante au niveau des tissus profonds lymphoïdes pendant la phase chronique de l'infection et identifient les sous-populations de CD4 infectées par le virus dans les différents tissus aux différents stades de l'infection (6). Enfin, un nouveau vecteur lentiviral dérivé du VIH, capable de délivrer l'ADN codant pour des fragments de SIV au cœur du noyau des cellules du système immunitaire, a été mis au point. Son injection à des macaques a induit une protection partielle des animaux contre l'infection par SIV, ouvrant la voie à de nouvelles approches vaccinales (7).

L'actualité scientifique

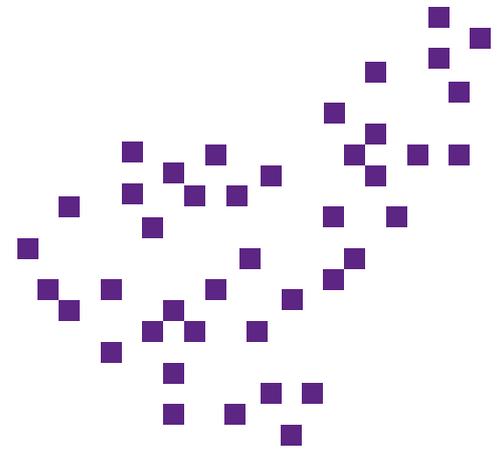
Activation immunitaire et pathogénèse. L'Anrs apporte un soutien de longue date aux études des interactions hôte/virus chez des modèles simiens qui progressent, ou non, vers la maladie. L'infection du singe vert d'Afrique par SIV agm ne donne pas lieu à une activation immunitaire chronique ni à la perte des lymphocytes CD4, contrairement à ce qui est observé au cours de l'infection de macaques par SIV mac et à l'infection humaine par le VIH. Cette observation suggère un rôle délétère de l'activation chronique et généralisée du système immunitaire dans le développement du sida. Une étude longitudinale de l'expression des gènes (transcriptome) consécutive à l'infection virale dans les modèles primates pathogènes et non-pathogènes vient d'apporter une nouvelle preuve qui renforce cette hypothèse (8). Le profil d'expression des gènes liés à la réponse innée, à l'inflammation et à l'activation a été analysé dans les cellules CD4 du sang et des ganglions chez les singes verts et les macaques avant et à différents points après l'infection. Dans les deux modèles, une augmentation importante de l'expression des gènes stimulés par l'interféron de type I se détecte très tôt après l'infection, indiquant une forte réponse innée en réponse à l'infection virale. En revanche, chez les singes verts, cette réponse est transitoire, car 28 jours après l'infection, l'expression des gènes induits par l'interféron revient au niveau basal. Ces résultats sont en accord avec la cinétique de production d'interféron alpha dans le plasma, que les chercheurs ont pu mesurer dès les premiers jours après l'infection. Des résultats similaires ont été obtenus

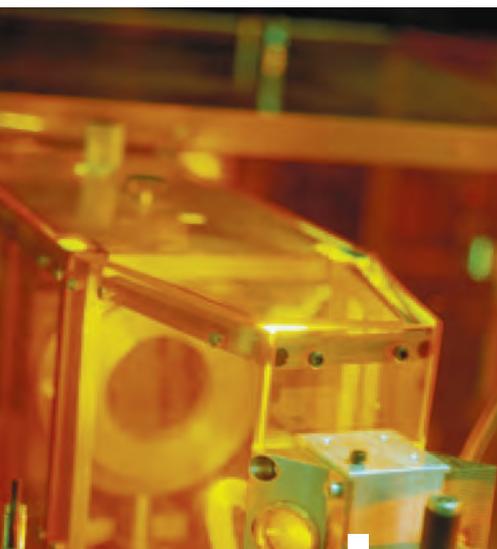
nus par des équipes américaines. Ils démontrent pour la première fois qu'il y a une réaction initiale à l'infection, et non une incapacité à répondre au virus, et qu'il existe des mécanismes actifs de contrôle de l'activation immunitaire chez le singe vert et le singe mangabey, qui seraient associés à la non-progression vers le sida (9). Décrypter ces mécanismes dans les modèles simiens servira à concevoir des stratégies visant à contrôler l'activation immunitaire chronique après infection par le VIH.

I Réponses CD8 et charge virale. Les propriétés qui confèrent une efficacité antivirale aux lymphocytes CD8 sont encore mal connues. On sait que les cellules CD8 des patients progresseurs à long terme (LTNP) présentent une importante activité polyfonctionnelle, c'est-à-dire qu'elles sécrètent de multiples cytokines antivirales et exercent une fonction cytolytique. De plus, elles sont capables d'exercer une activité suppressive de la réplication virale *in vitro*. Une équipe financée par l'Anrs a mis en évidence le mécanisme qui sous-tend ces activités dans un modèle utilisant des clones de cellules CD8 établis à partir de patients LTNP et un antigène viral unique en quantité limitée (10). Elle a observé différents niveaux de réactivité à l'antigène parmi ces clones. Un lien direct entre la sensibilité à l'antigène du clone et son niveau de polyréactivité fonctionnelle a été établi, les clones très sensibles à l'antigène étant également capables de supprimer la réplication virale. Ces résultats éclairent les mécanismes gouvernant l'efficacité des activités antivirales des CD8 et suggèrent qu'un vaccin efficace devrait générer des clones CD8 très sensibles à l'Ag et dotés d'un fort potentiel antiviral.

Les réponses CD8 ont également été analysées chez des patients VIH contrôleurs, ces patients infectés depuis plus de 10 ans qui contrôlent spontanément l'infection en l'absence de tout traitement. Les lymphocytes CD8 de 14 patients sur 19 montrent une forte capacité à inhiber la réplication *ex vivo* de différentes souches virales. Cette activité suppressive est fortement corrélée aux réponses CD8 dirigées contre les antigènes viraux, en particulier contre l'antigène gag. Cependant chez les cinq autres individus VIH contrôleurs testés, ces activités ne sont pas retrouvées, suggérant que l'hôte met en œuvre d'autres mécanismes de contrôle dans la réplication virale qu'il est important d'identifier (11).

I Interleukine 7 et infection. L'interleukine 7 (IL-7) est une cytokine qui joue un rôle essentiel lors du développement et de la maturation des lymphocytes, dans le maintien de l'homéostasie des cellules T périphériques, et dans le contrôle de la survie et la prolifération des lymphocytes naïfs et mémoires. Ces propriétés font de l'IL-7 un candidat naturel pour augmenter la reconstitution du système immunitaire sous HAART, en particulier





chez les patients « non répondeurs immunologiques ». Il est nécessaire d'associer l'IL-7 à des traitements antiviraux efficaces car cette cytokine augmente la réplication du VIH dans certains tissus et induit l'expression de CXCR4, l'un des récepteurs du VIH. Les résultats prometteurs du premier essai clinique de phase I/IIa d'administration d'IL-7 à des patients ont été publiés par des chercheurs de l'Anrs en partenariat avec la société Cytheris (12). Le traitement par l'IL-7 est bien toléré et le nombre de lymphocytes T CD4 et CD8 naïfs et mémoires s'accroît en périphérie sans causer une activation générale du système immunitaire. Alors qu'une augmentation transitoire de la charge virale a été observée chez certains patients, le traitement n'a pas eu d'impact sur le taux d'ADN cellulaire des réservoirs. Les auteurs suggèrent qu'un traitement intermittent par IL-7 pourrait être bénéfique pour les patients sous HAART qui contrôlent la charge virale mais n'arrivent pas à reconstituer leur système immunitaire.

Pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'action de l'IL-7 sur le système immunitaire, l'Anrs a cofinancé une étude préclinique étudiant les effets de l'injection par voie systémique d'IL-7 recombinante simienne glycosylée (R-sIL-7gly) à des macaques sains, non infectés (13). Comme chez les patients traités par IL-7, tous les animaux ayant reçu une dose de R-sIL-7gly ont montré une chute transitoire de lymphocytes dans le sang dès les premières heures suivant l'injection. Cette disparition d'environ 70 % des lymphocytes circulants atteint toutes les sous-populations T. Le modèle simien, où il est possible d'étudier les populations lymphocytaires des organes profonds, a permis de montrer que l'IL-7 induit une migration massive et rapide des lymphocytes T hors du compartiment sanguin. Le nombre de ces cellules augmente de façon significative dans les ganglions, la lamina propria de plusieurs parties de l'intestin ainsi que dans la peau où on observe des infiltrations lymphocytaires. L'étude des organes montre à la fois une production importante de chimiokines par les cellules résidentes et une forte expression des récepteurs correspondant sur les lymphocytes T émigrés. L'initiation de la prolifération des lymphocytes T se fait *in situ*, puis ces cellules réintègrent le courant sanguin pour continuer leurs cycles de prolifération. Ce travail original identifie une nouvelle propriété de l'IL-7 qui est capable d'attirer rapidement et massivement les lymphocytes T dans les organes lymphoïdes secondaires ou les épithéliums.

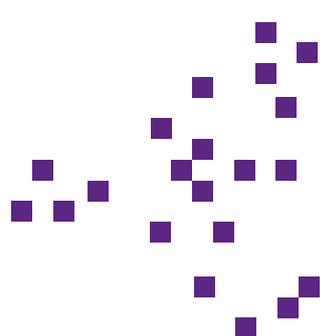
I Génétique et sida. Deux nouvelles études réalisées sur la plate-forme de génomique haut débit de l'Anrs installée dans les locaux du site Pitié-Salpêtrière ont été publiées. La plate-forme permet de cribler rapidement l'ensemble du génome humain et de localiser des régions de l'ADN qui contiennent des gènes polymorphes pouvant être à l'origine d'un phénotype donné.

Cette approche vise à identifier de nouveaux gènes dont le polymorphisme peut influencer la susceptibilité ou l'évolution des maladies virales telles que les infections à VIH, VHC et VHB.

La cohorte GRIV (Génétique de la Résistance à l'Infection par VIH-1) réunit 300 sujets non progressseurs (infectés depuis plus de 8 ans, asymptomatiques, sans perte de lymphocytes CD4+) et 100 sujets progressseurs rapides (sujets dont le taux de lymphocytes CD4+ est tombé en dessous de 300/mm³ moins de trois ans après leur séroconversion). Le groupe génomique de l'Anrs a pu réaliser l'étude complète des gènes de ces deux populations de patients et les a comparés à ceux d'une population contrôle. Cette étude d'association génétique a été faite grâce à des puces Illumina qui comprennent 300 000 marqueurs génétiques. Il existe des facteurs génétiques très puissants favorisant la non-progression, principalement situés au niveau de la région HLA, notamment le marqueur HLA-B57 (14). Cette étude conforte les résultats obtenus sur deux cohortes Anrs, Seroco et Primo, publiés l'année dernière, et souligne le rôle potentiel de gènes impliqués dans la réponse immunitaire dans le contrôle de l'évolution de la maladie. L'analyse des résultats obtenus sur les sujets progressseurs rapides a révélé la possible implication de plusieurs gènes insoupçonnés auparavant (15). Des études de répliation sur d'autres cohortes internationales sont en cours pour confirmer et préciser le rôle effectif des gènes identifiés.

Ces études servent à identifier rationnellement de nouvelles cibles potentielles thérapeutiques ou de diagnostic.

I Protéines et sucres contre le VIH. Dans le cadre d'un projet soutenu par l'Anrs, des chercheurs de cinq organismes ont collaboré pour développer une nouvelle molécule, appelée CD4-HS, capable de bloquer l'entrée du VIH dans les cellules avant même que le virus n'interagisse avec le récepteur CD4 (16). Cette molécule est une alliance originale entre un sucre et un peptide. Elle est constituée d'une mini-protéine CD4 (mCD4) capable de se fixer à la gp120, d'induire la formation du site CD4i et, simultanément par son extrémité polysaccharidique appelée héparane sulfate (HS), de le bloquer. Ainsi prise en tenaille, la gp120 est alors incapable de reconnaître ses récepteurs et corécepteurs cellulaires. Des activités antivirales très élevées du composé ont été obtenues *in vitro* sur plusieurs souches de virus en l'absence d'effet toxique. Des travaux ont été engagés pour simplifier la structure et la synthèse de cette molécule CD4-HS, et des études précliniques *in vivo* chez l'animal doivent maintenant être entreprises pour confirmer ces résultats prometteurs.



*une nouvelle molécule
capable de bloquer
l'entrée du VIH*

Un mécanisme élucidé. Le mode d'action de l'intégrase, protéine clé de l'intégration de l'ADN du VIH dans l'ADN de l'hôte est mal compris.

De précédentes études avaient montré que pour exercer son activité catalytique, deux dimères d'intégrase ancrés chacun à l'extrémité d'un des deux brins de l'ADN viral étaient nécessaires à la première étape de l'intégration. Ce complexe étant très peu stable, aucune observation n'était toutefois possible. Un consortium d'équipes soutenues par l'Anrs a réussi à stabiliser et à purifier un complexe formé par l'intégrase et l'un de ses cofacteurs cellulaires, la protéine LEDGF (*Lens Epithelial Derived Growth Factor*) (17). Les chercheurs l'ont ensuite caractérisé par spectrométrie de masse et observé en microscopie électronique. Le complexe est composé de deux dimères d'intégrases et de deux molécules de cofacteur LEDGF qui se lient ensemble à l'ADN de l'hôte. Après avoir identifié ce complexe et les sites d'interactions entre les six protéines, les auteurs l'ont mis en présence de séquences d'ADN viral et d'ADN de l'hôte. Ils ont ainsi observé la façon dont le complexe se lie aux deux brins d'ADN et la mécanique exacte d'intégration de l'ADN viral dans l'ADN hôte.

Cette étude a permis d'identifier avec précision les séquences protéiques impliquées dans l'interaction entre les intégrases et le cofacteur, et également entre les intégrases et l'ADN de l'hôte. Chacune de ces séquences constitue une nouvelle cible thérapeutique.

Réservoirs. La persistance de réservoirs cellulaires infectés de façon latente chez les patients sous HAART représente un obstacle majeur à l'éradication du VIH. Ces cellules contiennent un génome proviral intégré à l'ADN cellulaire qui n'est pas exprimé grâce à plusieurs mécanismes complexes

de répression de la transcription. La recherche de stratégies visant à forcer la transcription du génome viral dans les cellules réservoirs tout en maintenant le traitement permettrait de réduire la taille des réservoirs en empêchant l'infection de nouvelles cellules par les particules virales néosynthétisées. Cependant, une connaissance approfondie des mécanismes gouvernant l'établissement, ainsi que le maintien de l'état de latence et de ceux permettant la réactivation de la transcription est nécessaire. Deux publications issues de

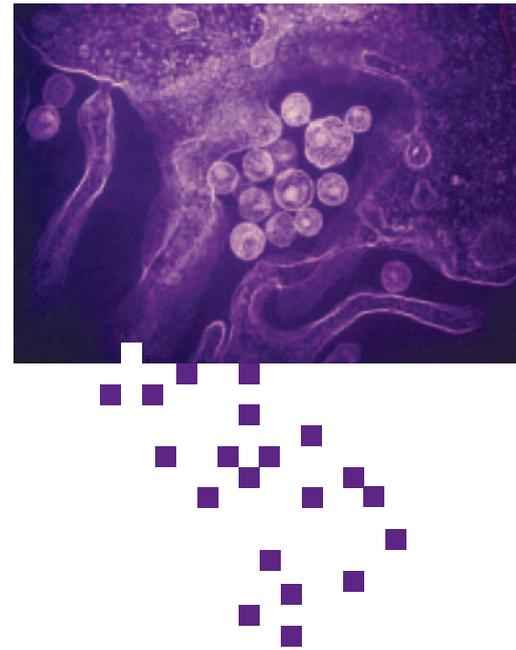
recherches financées par l'Anrs ont permis de progresser dans ce domaine (18, 19). L'activité du promoteur viral intégré est étroitement contrôlée par la structure chromatinienne environnante, notamment par les nucléosomes qui peuvent masquer l'accès au site d'initiation de la transcription. Le traitement de lignées cellulaires infectées de façon latente par des inhibiteurs d'histone désacétylases (HDACIs) déplace le nucléosome situé près du site



*établissement
et maintien de la
latence*

d'initiation et permet le déclenchement de la transcription du génome viral. Une forte synergie est obtenue par l'addition concomitante de prostratine qui induit la fixation du facteur de transcription NF- κ B sur le promoteur et permet la production de transcrits. L'utilisation de la combinaison de ces deux types d'activateurs, dont certains sont déjà approuvés pour une utilisation clinique, est pertinente physiologiquement puisque le même type de réactivation a été obtenu sur les cellules CD4 + de patients sous HAART et à charge virale indétectable depuis plus d'un an. Une seconde équipe a mis en évidence pour la première fois dans des cellules de patients un mécanisme additionnel de restriction de la transcription qui détermine la stabilité de la latence : la méthylation sur les séquences CpG du promoteur viral. Les promoteurs hyperméthylés sont retrouvés en forte proportion dans les cellules CD4 + réservoirs des patients avirémiques alors qu'on ne les retrouve pas chez les patients virémiques. L'hyperméthylation est un événement tardif non nécessaire à l'établissement du « silencing » précoce du provirus et confère aux cellules réservoirs qui le possèdent une résistance accrue à la réactivation *ex vivo*. Ces deux études soulignent qu'il sera nécessaire d'utiliser des combinaisons de drogues agissant sur différents mécanismes d'établissement et de maintien de la latence pour espérer purger les cellules réservoirs.

I Un nouveau variant du VIH-1. L'AC11 a identifié un nouveau variant du VIH-1 chez une patiente d'origine camerounaise [20]. Cette patiente avait été diagnostiquée en 2004 comme séropositive pour le VIH-1 en utilisant les tests sérologiques habituels, mais son western-blot de confirmation était atypique. Elle était asymptomatique avec un taux de CD4 de 300 cellules/mm³ sans traitement, malgré une charge virale élevée détectable par des tests commerciaux du VIH-1 et par la méthode de RT-PCR en temps réel de l'AC11 qui sont très sensibles mais peu spécifiques. En revanche, il a été impossible de quantifier la charge virale en utilisant les tests spécifiques des groupes M et O présents en Afrique de l'Ouest. Le virus de cette patiente a été facilement isolé du plasma et des cellules sanguines par co-culture avec des cellules humaines puis séquencé. L'analyse phylogénétique a montré que ce virus ne peut pas être classé dans les trois groupes VIH-1 connus actuellement (M, N, O), et il a été proposé de créer un nouveau groupe, VIH-1 P, dont la distribution géographique et la prévalence restent à déterminer. Par rapport aux virus simiens, le nouveau virus est plus proche des SIV isolés des gorilles (SIVgor) que de ceux isolés des chimpanzés (SIV cpz). L'adaptation de ce nouveau virus aux cellules humaines et sa détection par les tests de diagnostic sérologiques du VIH-1 suggèrent que le nouveau variant circule inaperçu dans les populations humaines. **I**

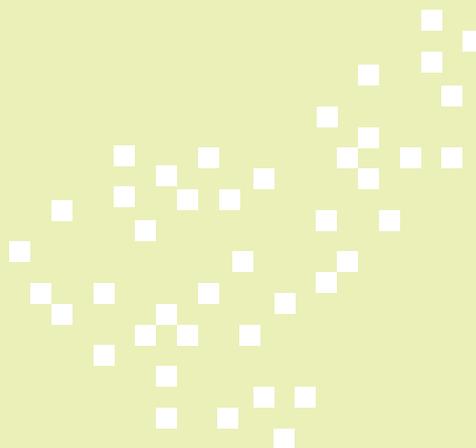


Bibliographie sélectionnée* (20 parmi 150 publications)

1. Nascimbeni, M., L. Perie, L. Chorro, S. Diocou, L. Kreitmann, S. Louis, L. Garderet, B. Fabiani, A. Berger, J. Schmitz, J. P. Marie, T. J. Molina, J. Pacanowski, J. P. Viard, E. Oksenhendler, S. Beq, O. Abehsira-Amar, R. Cheynier, and A. Hosmalin. 2009. **Plasmacytoid dendritic cells accumulate in spleens from chronically HIV-infected patients but barely participate in interferon-alpha expression.** *Blood* 113:6112-6119.
2. Sadaka, C., M. A. Marloie-Provost, V. Soumelis, and P. Benaroch. 2009. **Developmental regulation of MHC II expression and transport in human plasmacytoid-derived dendritic cells.** *Blood* 113:2127-2135.
3. Vendrame, D., M. Sourisseau, V. Perrin, O. Schwartz, and F. Mammano. 2009. **Partial inhibition of human immunodeficiency virus replication by type I interferons: impact of cell-to-cell viral transfer.** *J Virol* 83:10527-10537.
4. Rudnicka, D., and O. Schwartz. 2009. **Intrusive HIV-1-infected cells.** *Nat Immunol* 10:933-934.
5. Bourry, O., P. Brochard, S. Souquiere, M. Makuwa, J. Calvo, N. Dereudre-Bosquet, F. Martinon, H. Benech, M. Kazanji, and R. Le Grand. 2009. **Prevention of vaginal simian immunodeficiency virus transmission in macaques by postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine and indinavir.** *Aids* 23:447-454.
6. Mannioui, A., O. Bourry, P. Sellier, B. Delache, P. Brochard, T. Andrieu, B. Vaslin, I. Karlsson, P. Roques, and R. Le Grand. 2009. **Dynamics of viral replication in blood and lymphoid tissues during SIV-mac251 infection of macaques.** *Retrovirology* 6:106.
7. Beignon, A. S., K. Mollier, C. Liard, F. Coutant, S. Munier, J. Riviere, P. Souque, and P. Charneau. 2009. **Lentiviral vector-based prime/boost vaccination against AIDS: pilot study shows protection against Simian immunodeficiency virus SIV-mac251 challenge in macaques.** *J Virol* 83:10963-10974.
8. Jacquelin, B., V. Mayau, B. Targat, A. S. Liovat, D. Kunkel, G. Petitjean, M. A. Dillies, P. Roques, C. Butor, G. Silvestri, L. D. Giavedoni, P. Lebon, F. Barre-Sinoussi, A. Benecke, and M. C. Muller-Trutwin. 2009. **Nonpathogenic SIV infection of African green monkeys induces a strong but rapidly controlled type I IFN response.** *J Clin Invest* 119:3544-3555.
9. Sodora, D. L., J. S. Allan, C. Apretrei, J. M. Brenchley, D. C. Douek, J. G. Else, J. D. Estes, B. H. Hahn, V. M. Hirsch, A. Kaur, F. Kirchhoff, M. Muller-Trutwin, I. Pandrea, J. E. Schmitz, and G. Silvestri. 2009. **Toward an AIDS vaccine: lessons from natural simian immunodeficiency virus infections of African nonhuman primate hosts.** *Nat Med* 15:861-865.
10. Almeida, J. R., D. Sauce, D. A. Price, L. Papagno, S. Y. Shin, A. Moris, M. Larsen, G. Pancino, D. C. Douek, B. Autran, A. Saez-Cirion, and V. Appay. 2009. **Antigen sensitivity is a major determinant of CD8+ T-cell polyfunctionality and HIV-suppressive activity.** *Blood* 113:6351-6360.
11. Saez-Cirion, A., M. Sinet, S. Y. Shin, A. Urrutia, P. Versmisse, C. Lacabaratz, F. Boufassa, V. Avettand-Fenoel, C. Rouzioux, J. F. Delfraissy, F. Barre-Sinoussi, O. Lambotte, A. Venet, and G. Pancino. 2009. **Heterogeneity in HIV suppression by CD8 T cells from HIV controllers: association with Gag-specific CD8 T cell responses.** *J Immunol* 182:7828-7837.

* La bibliographie complète peut être consultée sur le site de l'Anrs.

12. Levy, Y., C. Lacabaratz, L. Weiss, J. P. Viard, C. Goujard, J. D. Lelievre, F. Boue, J. M. Molina, C. Rouzioux, V. Avettand-Fenoel, T. Croughs, S. Beq, R. Thiebaut, G. Chene, M. Morre, and J. F. Delfraissy. 2009. **Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment.** *J Clin Invest* 119:997-1007.
13. Beq, S., S. Rozlan, D. Gautier, R. Parker, V. Mersseman, C. Schilte, B. Assouline, I. Rance, P. Lavedan, M. Morre, and R. Cheyner. 2009. **Injection of glycosylated recombinant simian IL-7 provokes rapid and massive T-cell homing in rhesus macaques.** *Blood* 114:816-825.
14. Limou, S., S. Le Clerc, C. Coulonges, W. Carpentier, C. Dina, O. Delaneau, T. Labib, L. Taing, R. Sladek, C. Deveau, R. Ratsimandresy, M. Montes, J. L. Spadoni, J. D. Lelievre, Y. Levy, A. Therwath, F. Schachter, F. Matsuda, I. Gut, P. Froguel, J. F. Delfraissy, S. Hercberg, and J. F. Zagury. 2009. **Genomewide association study of an AIDS-nonprogression cohort emphasizes the role played by HLA genes (Anrs Genomewide Association Study 02).** *J Infect Dis* 199:419-426.
15. Le Clerc, S., S. Limou, C. Coulonges, W. Carpentier, C. Dina, L. Taing, O. Delaneau, T. Labib, R. Sladek, A. G. Group, C. Deveau, H. Guillemain, R. Ratsimandresy, M. Montes, J. L. Spadoni, A. Therwath, F. Schachter, F. Matsuda, I. Gut, J. D. Lelievre, Y. Levy, P. Froguel, J. F. Delfraissy, S. Hercberg, and J. F. Zagury. 2009. **Genomewide Association Study of a Rapid Progression Cohort Identifies New Susceptibility Alleles for AIDS (Anrs Genomewide Association Study 03).** *J Infect Dis* 200:1194-1201.
16. Baleux, F., L. Loureiro-Morais, Y. Hersant, P. Clayette, F. Arenzana-Seisdedos, D. Bonnaffe, and H. Lortat-Jacob. 2009. **A synthetic CD4-heparan sulfate glycoconjugate inhibits CCR5 and CXCR4 HIV-1 attachment and entry.** *Nat Chem Biol* 5:743-748.
17. Michel, F., C. Crucifix, F. Granger, S. Eiler, J. F. Mouscadet, S. Korolev, J. Agapkina, R. Ziganshin, M. Goltikh, A. Nazabal, S. Emiliani, R. Benarous, D. Moras, P. Schultz, and M. Ruff. 2009. **Structural basis for HIV-1 DNA integration in the human genome, role of the LEDGF/P75 cofactor.** *Embo J* 28:980-991.
18. Reuse, S., M. Calao, K. Kabeya, A. Guiguen, J. S. Gatot, V. Quivy, C. Vanhulle, A. Lamine, D. Vaira, D. Demonte, V. Martinelli, E. Veithen, T. Cherrier, V. Avettand, S. Poutrel, J. Piette, Y. de Launoit, M. Moutschen, A. Burny, C. Rouzioux, S. De Wit, G. Herbein, O. Rohr, Y. Collette, O. Lambertot, N. Clumeck, and C. Van Lint. 2009. **Synergistic activation of HIV-1 expression by deacetylase inhibitors and prostratin: implications for treatment of latent infection.** *PLoS One* 4:e6093.
19. Blazkova, J., K. Trejbalova, F. Gondois-Rey, P. Halfon, P. Philibert, A. Guiguen, E. Verdin, D. Olive, C. Van Lint, J. Hejnar, and I. Hirsch. 2009. **CpG methylation controls reactivation of HIV from latency.** *PLoS Pathog* 5:e1000554.
20. Plantier J. C., Leoz M., Dickerson J. E., et al. **A new human immunodeficiency virus derived from gorillas.** *Nat Med*, 2009, 15, 871-2.



| recherches cliniques

Des résultats importants pour la prise en charge



La recherche clinique sur l'infection par le VIH a été particulièrement fructueuse. De nombreuses nouvelles données ayant des applications pratiques directes pour la prise en charge des patients infectés par le VIH ont été apportées par des essais et des études de cohortes. Celles-ci portent notamment sur le moment optimal pour débiter le traitement antirétroviral, les simplifications de traitements chez les patients avec une charge virale contrôlée et les intensifications thérapeutiques chez ceux en multi-échec. L'importance de la restauration immunitaire a également été mise en évidence vis-à-vis du risque de cancers.

Les initiatives en 2009

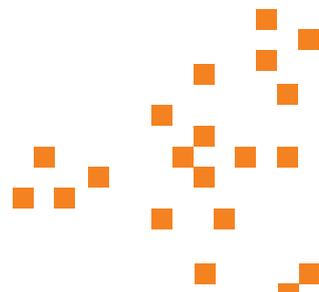
| La vaccination contre la grippe A (H1N1). Pour répondre à l'épidémie de grippe A (H1N1), l'Anrs a lancé en 2009 deux études. La première vise à s'assurer de l'efficacité et de la sécurité des vaccins préventifs de cette infection chez les personnes séropositives pour le VIH. L'essai Anrs 151 Hifluvac compare ainsi l'immunogénicité d'un vaccin antigrippal administré avec et sans adjuvant en une ou deux injections. Au total, 309 patients ont été inclus en novembre 2009 pour une durée de suivi d'un an. De son côté, la

cohorte Anrs 2H est une étude épidémiologique dont l'objectif est d'estimer l'incidence de la grippe A (H1N1) parmi les patients infectés par le VIH, ainsi que la proportion de formes graves et symptomatiques de la grippe au sein de cette population. Lancée en décembre 2009, cette cohorte prévoit d'inclure 2750 patients tirés au sort au sein de la file active des 37 centres participants.

I Le devenir des enfants à l'âge adulte. L'Anrs a finalisé en 2009 la mise en place d'une nouvelle cohorte visant à suivre de jeunes adultes, âgés de 18 à 25 ans, infectés par le VIH par voie périnatale ou pendant l'enfance. La cohorte Anrs CO19 Coverte prévoit d'inclure 400 patients ainsi que 75 volontaires sains. Ils seront suivis pendant trois ans au minimum afin d'étudier l'évolution clinique et immuno-virologique de l'infection et les répercussions du passage à l'âge adulte. On recherche également des marqueurs d'un possible vieillissement accéléré sur le plan métabolique et immunologique. La cohorte a également pour objectif d'évaluer l'incidence de l'infection par le VIH sur l'insertion scolaire et professionnelle, ainsi que sur la sexualité.

I Fin de suivi. Lancée en 1997, l'étude Anrs Aproco-Copilote, visait à suivre des patients infectés par le VIH à partir de leur mise sous inhibiteurs de protéase. L'objectif était d'étudier les déterminants, notamment liés à l'observance et à la tolérance, des effets à long terme des multithérapies antirétrovirales. Cette cohorte a été particulièrement importante pour l'analyse des facteurs influençant l'observance. Il a été décidé l'arrêt du suivi des patients fin 2009. Un séminaire est programmé en octobre 2010 afin de déterminer les modalités de valorisation de l'ensemble des données collectées au cours des douze ans de suivi des patients.

I Sevrage tabagique. L'Anrs a lancé en 2009 un essai randomisé en double insu visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du tartrate de varéniline (Champix®) *versus* placebo dans l'aide à l'arrêt de la consommation de tabac chez 254 patients infectés par le VIH-1. Une équipe de la cohorte Anrs CO8 Aproco-Copilote a également évalué l'impact de l'augmentation du prix des cigarettes parmi les patients fumeurs inclus dans celle-ci (1). Cette étude montre que l'élévation du prix du tabac est associée à une diminution de la consommation parmi les homosexuels masculins, mais pas chez les toxicomanes par voie intraveineuse. Comme dans la population générale, des conditions socio-économiques défavorables favorisent le maintien du tabagisme.



*suivre les jeunes adultes
infectés par le VIH
pendant l'enfance*

L'actualité scientifique

■ Quand débiter le traitement ? La question du meilleur moment pour commencer un traitement antirétroviral au cours de l'infection par le VIH est essentielle. L'Anrs a contribué à éclairer cette question en participant, au travers de deux de ses cohortes, Anrs C04 FhDh et Anrs C03 Aquitaine, à une analyse du « *When To Start Consortium* » à partir des données de 18 cohortes européennes et américaines. Cette analyse avait pour objectif d'estimer l'effet du début d'un traitement antirétroviral en fonction de différents niveaux de lymphocytes CD4/mm³ chez plus de 45 000 patients infectés par le VIH et non atteints du sida. Ses résultats ont été publiés en avril dans *The Lancet* (2) : le nombre de 350 CD4/mm³ constitue le seuil minimal pour débiter les antirétroviraux. Attendre en deçà de ce seuil est associé à une augmentation significative du taux d'événements classant sida et de décès. Ces résultats confortent les recommandations françaises qui préconisent d'initier le traitement antirétroviral lorsque les CD4 sont compris entre 350 et 500/mm³.

L'Anrs s'est également engagée dans un vaste essai international de phase IV qui a débuté en septembre 2009 en France, dans le cadre du consortium *Insight* financé par les NIH. L'essai Anrs 142 Start vise à comparer sans insu l'initiation du traitement à plus de 500 CD4/mm³ ou différée jusqu'à 350 CD4/mm³ chez des patients naïfs de traitement et dont le nombre de CD4 est supérieur à 500 CD4/mm³ à l'inclusion. Une phase pilote auprès de 900 patients est mise en œuvre dans un premier temps. Si les résultats à 48 semaines de suivi sont satisfaisants, l'essai concernera au total 4 000 patients dans les 23 pays participants, dont 90 en France.

La question du début du traitement a également été explorée chez l'enfant dans le cadre de l'*European Infant Collaboration Group* auquel participe l'Anrs. Ce groupe a évalué de façon rétrospective l'effet d'un traitement précoce chez 210 enfants infectés au cours de la grossesse, à partir de données recueillies dans onze pays européens (3). Les résultats indiquent qu'un traitement antirétroviral avant l'âge de trois mois est associé à une diminution significative du risque d'évolution vers le sida et de décès à un an par rapport à un traitement plus tardif (1,6 % versus 11,7 %, p = 0,001), plaidant ainsi en faveur d'un traitement précoce des enfants nés de mère séropositive pour le VIH.

Une étude immunologique apporte des arguments en faveur d'un traitement très précoce, dès la primo-infection, mais cette fois chez l'adulte. Publiée en 2009, cette étude a évalué l'expression du marqueur CD127 et la capacité proliférative des lymphocytes CD8 anti-VIH chez des patients au cours de la primo-infection et après initiation d'un traitement antirétroviral (4).



Ces paramètres ont été comparés à ceux de patients infectés de façon chronique, comprenant des patients non-progresseurs et des patients contrôleurs. Les résultats montrent qu'un traitement antirétroviral initié très précocement permet d'obtenir une expression de CD127 des lymphocytes CD8 + anti-VIH à des niveaux similaires à ceux observés chez les patients non-progresseurs avirémiques et une restauration de la capacité proliférative des lymphocytes T CD8 +.

Simplification : des progrès. Dans le contexte d'une infection devenue chronique et nécessitant donc une prise en charge à très long terme, différentes stratégies sont évaluées par l'Anrs pour simplifier les traitements antirétroviraux. Deux essais ont ainsi apporté des résultats positifs en 2009.

L'essai Anrs 136 Monoï, réalisé avec le soutien de Janssen-Cilag division Tibotec, visait à comparer, chez des patients en succès virologique, la capacité à maintenir ce dernier par un traitement simplifié, combinant une monothérapie d'inhibiteur de protéase, le darunavir boosté par le ritonavir (darunavir/r, Prezista®), par rapport à la poursuite d'une trithérapie comportant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associés au darunavir/r. 225 patients ont été inclus. Présentés à la 5^e conférence de l'IAS (5), les résultats montrent que la monothérapie par darunavir/r est une alternative efficace à la trithérapie standard chez les patients en succès virologique. A 48 semaines, l'analyse en intention de traiter montre un taux d'efficacité concordant et proche de la non-infériorité statistique (87,5 % pour la monothérapie *versus* 92 % pour la trithérapie). Les trois échecs virologiques survenus dans le bras monothérapie n'ont pas entraîné la survenue de résistance au darunavir/r et ont pu être contrôlés grâce à une réintroduction de deux inhibiteurs nucléosidiques. L'essai Anrs 136 Monoï est en faveur d'un allègement thérapeutique qui permet notamment de limiter la toxicité à long terme associée aux inhibiteurs nucléosidiques. L'essai Anrs 138 Easier, réalisé avec le soutien de MSD-Chibret, a comparé le maintien du traitement antirétroviral en cours à une stratégie de substitution de l'enfuvirtide, un inhibiteur de fusion administré par voie injectable, par un inhibiteur de l'intégrase pris par voie orale, le raltégravir (Isentress®), chez 170 patients avec une charge virale < 400 copies/mL. Les résultats définitifs de cet essai ont été publiés en 2009 (6). A 24 semaines de suivi, il n'a pas été observé de différence entre les deux bras de l'essai sur l'évolution de la charge virale plasmatique et le nombre de lymphocytes CD4. L'efficacité du traitement simplifié s'avère ainsi non inférieure au traitement maintenu.

*des arguments en
faveur d'un traitement
très précoce*





L'agence a également lancé en octobre l'essai Anrs 140 Dream (réalisé avec le soutien du laboratoire Abbott et de Gilead). Cet essai vise à comparer l'efficacité et la tolérance de deux traitements de maintenance chez des patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/mL : une monothérapie d'inhibiteur de protéase boosté par lopinavir/r (Kaletra®) ou une trithérapie en un comprimé par éfavirenz, emtricitabine, ténofovir (Atripla®).

I Intensifier le traitement. Pour les patients multitraités avec aucun ou peu de médicaments actifs disponibles, les options thérapeutiques sont souvent compliquées à définir. Une avancée importante a été obtenue avec l'essai Anrs 139 Trio dont les résultats ont été publiés en 2009 (7). Cet essai, réalisé en partenariat avec les laboratoires MSD-Chibret et Janssen-Cilag division Tibotec, a évalué un traitement antirétroviral associant raltégravir, darunavir/r et étravirine chez 103 patients présentant de multiples résistances génotypiques. En plus de l'association évaluée, les patients recevaient également des inhibiteurs nucléosidiques ou de l'enfuvirtide. Après 48 semaines de suivi, 86 % des patients ont une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/mL, avec une augmentation médiane des CD4 de 108 cellules/mm³. Cet essai est le premier au plan mondial à montrer qu'il est possible d'obtenir chez des patients en multi-échec, avec la combinaison évaluée, une efficacité comparable à celle observée chez les patients recevant un traitement de première ligne.

Chez des patients également en multi-échec, l'ajout du raltégravir à un traitement optimisé a été évalué au sein de la cohorte Anrs CO3 Aquitaine (8). Après six mois de traitement, 78 % des 51 patients suivis présentaient une charge virale < 50 copies/mL, l'augmentation médiane des lymphocytes CD4 étant de + 57 cellules/mm³. Dans le cadre d'une prise en charge de routine, l'association du raltégravir à un traitement optimisé permet ainsi d'obtenir un bon taux de réponse virologique chez des patients hautement prétraités.

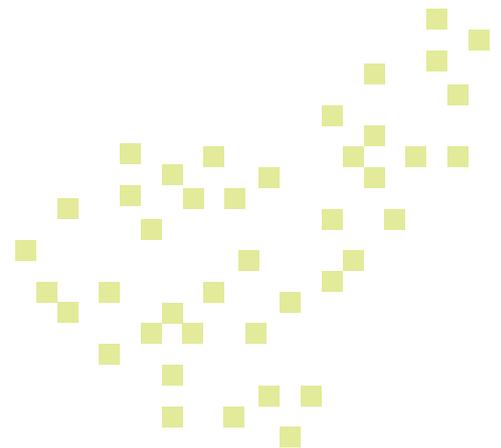
La question de l'intensification thérapeutique concerne également les patients pris en charge à un stade tardif de l'infection. Lancé en 2006, l'essai Anrs 130 Apollo est réalisé avec les laboratoires Gilead et Roche. Il évalue un traitement intensifié par l'ajout de l'inhibiteur de fusion enfuvirtide (Fuzéon®) à une trithérapie standard en première ligne chez des patients naïfs présentant une immunodépression sévère conduisant à un risque élevé de progression de leur maladie. Le suivi des 195 patients inclus dans cet essai a pris fin en 2009.

L'agence a par ailleurs lancé à l'automne un essai concernant cette fois des patients présentant une charge virale contrôlée (< 50 copies d'ARN VIH/mL), mais une reconstitution immunitaire insuffisante (CD4 < 350 cellules/mm³

et un gain de CD4 < 100 cellules/mm³ au cours des 24 derniers mois). Cet essai pilote, baptisé Anrs 145 Marimuno, va évaluer l'efficacité de l'ajout de l'inhibiteur du CCR5 maraviroc (Celsentri®) au traitement antirétroviral. Il est prévu d'inclure 60 patients pour une durée de suivi de 48 semaines. Il est réalisé avec le soutien de Pfizer.

I Les patients contrôleurs. Une étude réalisée parmi les 46 880 patients infectés par le VIH suivis en 2005 et intégrés au sein de la base hospitalière française sur l'infection à VIH (Anrs CO4) a confirmé la faible fréquence de patients contrôlant l'infection et de ceux dits non-progresseurs (9). 0,45 % sont considérés comme des non-progresseurs à long terme (durée d'infection ≥ à huit ans, nadir de CD4 ≥ à 500/mm³) et 0,37 % comme des contrôleurs du VIH (durée d'infection ≥ à dix ans, 90 % des mesures de charge virale ≤ 500 copies/mL). Des données complémentaires sur cette population de patients ont été apportées par les cohortes Anrs CO2 Seroco-Hemoco et Anrs CO6 Primo. Au sein de la première, 60 patients ont été identifiés comme des non-progresseurs à long terme (10). Ce statut est notamment associé à un faible taux de charge virale cellulaire (ADN VIH) à l'inclusion et à une faible augmentation de celle-ci au cours du temps. Dans la cohorte Anrs CO6 Primo, portant sur des patients suivis dès la primo-infection, 8 patients ont montré un contrôle spontané de la réplication virale (11). Ce contrôle s'est établi en médiane six mois après la primo-infection pour une durée médiane de quatre ans. Chez la moitié de ces patients ainsi que chez 60 % de ceux de la cohorte Anrs CO2 Seroco-Hemoco, une perte du contrôle du VIH ou du statut de non-progresseur a été observée au cours du suivi. En 2010, l'agence prévoit de regrouper l'ensemble des cohortes existantes concernant les patients non-progresseurs et les contrôleurs afin d'optimiser les recherches physiopathologiques, permettre un financement unique et améliorer la visibilité internationale de l'Anrs sur ces patients « extrêmes ».

I Vieillesse osseuse. La diminution de la densité minérale osseuse est l'un des symptômes du vieillissement accéléré observé chez les personnes infectées par le VIH. Deux études de l'Anrs publiées en 2009 ont apporté des précisions sur les facteurs de risque du vieillissement osseux. Au sein de la cohorte Anrs CO8 Aproco-Copilote, il a ainsi été constaté que le risque de fracture osseuse est augmenté de 2,9 fois chez les patients présentant une consommation excessive d'alcool, et de 3,6 fois chez ceux qui sont co-infectés par le VHC (12). Dans l'essai Anrs 121 Hippocampe, réalisé chez 71 patients naïfs d'antirétroviraux, il a été observé que 34 % de ces patients présentaient une baisse de la densité minérale osseuse avant toute initiation du traitement (13). Après un an de suivi, cette baisse était plus prononcée chez les



patients ayant reçu un inhibiteur de protéase boosté par rapport à ceux traités uniquement avec des analogues nucléosidiques et nucléotidiques. Les auteurs de ces deux études plaident en faveur de la prise en compte de ces facteurs pour le suivi des patients.

I Immunothérapie par IL-2. 2009 a été une année décevante pour l'immunothérapie par interleukine-2 (IL-2). Deux grands essais internationaux coordonnés par les NIH américains, dont l'Anrs était promoteur pour la France, ont en effet montré que cette forme de traitement ne permettait pas de diminuer le risque d'infections opportunistes et de décès chez les patients sous multithérapie antirétrovirale (14). Réalisés avec la participation de plus de 5 800 patients dans le monde, les essais Anrs 101 Esprit et Anrs 122 Silcaat montrent que l'immunothérapie par IL-2 associée aux antirétroviraux permet d'obtenir une remontée plus importante des lymphocytes CD4 par rapport à une multithérapie seule. Toutefois, il ne ressort pas de bénéfice clinique associé à cette augmentation des

CD4.

CD4.

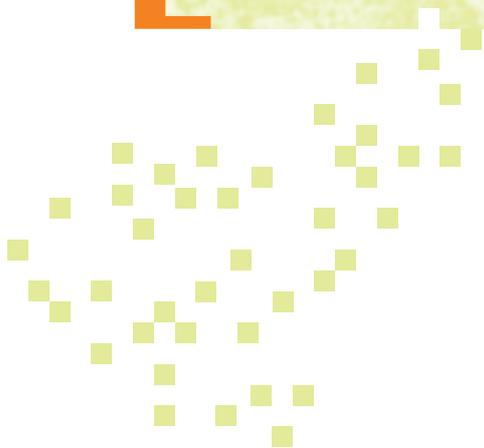
Un autre essai de l'agence a, dans le même temps, conclu à un résultat en défaveur de l'IL-2, mais cette fois chez des patients en multi-échec thérapeutique. L'essai Anrs 123 Etoile indique que l'adjonction de l'IL-2 à un traitement antirétroviral optimisé ne se traduit par aucun bénéfice clinique par rapport à un traitement optimisé seul (15).

L'absence de bénéfice clinique de l'IL-2 ressort également de l'essai Anrs 119 Interstart (16). En revanche, cet essai, qui comparait l'administration d'IL-2 à un simple suivi chez des patients naïfs avec des lymphocytes CD4 compris entre 300 et 500/mm³ montre que l'augmentation des CD4 obtenue avec l'IL-2 peut différer l'initiation du traitement antirétroviral.

I Résistances et primo-infection. La transmission de virus résistants aux antirétroviraux constitue un enjeu important de santé publique. Afin de mieux mesurer l'importance de ce phénomène, une étude a été réalisée au sein de la base Anrs CO4 FhDh parmi les patients diagnostiqués au moment de la primo-infection (17). Elle montre une stabilité de la proportion de patients infectés par des virus résistants entre 1996 et 2006, avec un taux estimé de 10,9 %. Une des possibles explications de cette stabilité serait la part croissante de patients traités en succès virologique. En revanche, cette étude met en évidence une augmentation conséquente de la proportion de patients infectés par des virus de type non-B : 10 % en 1996-1998, 25,5 % en 2005-2006.

Une étude de même type conduite au sein de la cohorte Anrs CO3 Aquitaine

*des précisions sur
les facteurs de risque
du vieillissement osseux*



rapporte une prévalence de même ordre de grandeur (14 %) de patients en primo-infection infectés par des virus résistants, là aussi sur la période 1996-2006 (18). Une analyse phylogénétique des virus met également en évidence des « clusters » chez 30 % d'entre eux (35 % pour les virus de type B), soulignant la nécessité d'effort accru en terme de prévention et de dépistage dans les populations ayant des comportements à risque.

La transmission de virus résistants concerne aussi les enfants infectés lors de la période périnatale comme le montre une étude réalisée au sein de la cohorte Anrs CO1 Enquête périnatale française chez 60 enfants (19). Des mutations de résistance ont été détectées chez 20 % d'entre eux. Pour 9 enfants, des mutations identiques ont été retrouvées chez la mère, suggérant que la contamination s'est directement produite avec des souches virales résistantes, du fait certainement d'un traitement antirétroviral prophylactique suboptimal. Le suivi des enfants montre par ailleurs que la résistance est archivée dans les réservoirs cellulaires et persiste durant l'enfance, en présence ou non d'un traitement antirétroviral.

■ **Tropisme X4 et primo-infection.** Une étude réalisée auprès de 390 patients de la cohorte Anrs CO6 Primo met en évidence une fréquence élevée, de près de 16 %, de virus présentant un tropisme X4 (20). Cette fréquence était similaire chez les patients présentant des virus résistants (19,4 %) et ceux avec des virus sauvages (15,2 %). Des études complémentaires sont envisagées par les auteurs pour déterminer l'impact d'un possible réservoir de souches virales à tropisme X4 dès la primo-infection sur l'évolution ultérieure de la maladie. ■

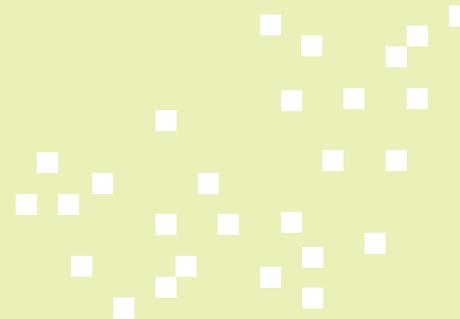


Bibliographie sélectionnée* (29 parmi 145 publications)

1. Peretti-Watel P, Villes V, Duval X et al. **How do HIV-infected smokers react to cigarette price increases? Evidence from the APROCO-COPILOTE-ANRS C08 Cohort.** *Curr HIV Res.* 2009;7:462-467.
2. Sterne JA, May M, Costagliola D et al. **Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies.** *Lancet.* 2009;373:1352-1363.
3. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J et al. **Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants.** *AIDS.* 2009;23:597-604.
4. Lecuroux C, Girault I, Boutboul F et al. **Antiretroviral therapy initiation during primary HIV infection enhances both CD127 expression and the proliferative capacity of HIV-specific CD8+ T cells.** *AIDS.* 2009;23:1649-1658.
5. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, al. e. **Efficacy of darunavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label non-inferiority trial, MONOI-ANRS 136.** *IAS 2009.* Abstract n° WELBB102.
6. De Castro N, Braun J, Charreau I et al. **Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial.** *Clin Infect Dis.* 2009;49:1259-1267.
7. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D et al. **High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial.** *Clin Infect Dis.* 2009;49:1441-1449.
8. Wittkop L, Breilh D, Da Silva D et al. **Virological and immunological response in HIV-1-infected patients with multiple treatment failures receiving raltegravir and optimized background therapy, ANRS C03 Aquitaine Cohort.** *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1251-1255.
9. Grabar S, Selinger-Leneman H, Abgrall S, Pialoux G, Weiss L, Costagliola D. **Prevalence and comparative characteristics of long-term non-progressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV.** *AIDS.* 2009;23:1163-1169.
10. Madec Y, Boufassa F, Avettand-Fenoel V et al. **Early control of HIV-1 infection in long-term non-progressors followed since diagnosis in the ANRS SEROCO/HEMOCO cohort.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:19-26.
11. Goujard C, Chaix ML, Lambotte O et al. **Spontaneous control of viral replication during primary HIV infection: when is «HIV controller» status established?** *Clin Infect Dis.* 2009;49:982-986.

* La bibliographie complète peut être consultée sur le site de l'Anrs.

12. Collin F, Duval X, Le Moing V et al. **Ten-year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV-1-infected adults.** *AIDS*. 2009;23:1021-1024.
13. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L et al. **Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients.** *AIDS*. 2009;23:817-824.
14. Abrams D, Levy Y, Losso MH et al. **Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection.** *N Engl J Med*. 2009;361:1548-1559.
15. Viard JP, Fagard C, Chaix ML et al. **Immunological success is predicted by enfuvirtide but not interleukin-2 therapy in immunodepressed patients.** *AIDS*. 2009;23:1383-1388.
16. Molina JM, Levy Y, Fournier I et al. **Interleukin-2 before antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a randomized trial (ANRS 119).** *J Infect Dis*. 2009;200:206-215.
17. Chaix ML, Descamps D, Wirden M et al. **Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance in patients at the time of primary infection over 1996-2006 in France.** *AIDS*. 2009;23:717-724.
18. Recordon-Pinson P, Anies G, Bruyand M et al. **HIV type-1 transmission dynamics in recent seroconverters: relationship with transmission of drug resistance and viral diversity.** *Antivir Ther*. 2009;14:551-556.
19. Delaugerre C, Chaix ML, Blanche S et al. **Perinatal acquisition of drug-resistant HIV-1 infection: mechanisms and long-term outcome.** *Retrovirology*. 2009;6:85.
20. Frange P, Galimand J, Goujard C et al. **High frequency of X4/DM-tropic viruses in PBMC samples from patients with primary HIV-1 subtype-B infection in 1996-2007: the French ANRS C006 PRIMO Cohort Study.** *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:135-141.
21. Guiguet M, Boue F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. **Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS C04): a prospective cohort study.** *Lancet Oncol*. 2009;10:1152-1159.
22. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S et al. **Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) C03 Aquitaine Cohort.** *Clin Infect Dis*. 2009;49:1109-1116.
23. **Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study.** *Antivir Ther*. 2009;14:1065-1074.
24. Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D et al. **Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy.** *AIDS*. 2009;23:2029-2037.
25. Fontas E, Kousignian I, Pradier C et al. **Interleukine-2 therapy does not increase the risk of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients: results from FHDH ANRS C04.** *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:206-214.
26. Deti E, Thiebaut R, Bonnet F et al. **Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France.** *HIV Med*. 2009.
27. Leport C, Bouteloup V, Rossert J et al. **Long-term evolution and determinants of renal function in HIV-infected patients who began receiving combination antiretroviral therapy in 1997-1999, ANRS C08 APROCO-COPI-LOTE.** *Clin Infect Dis*. 2009;49:1950-1954.
28. **Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries.** *Int J Epidemiol*. 2009;38:1624-1633.
29. Benard A, Damond F, Campa P et al. **Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naive HIV-2-infected patients.** *AIDS*. 2009;23:1171-1173.



recherches sur le vaccin préventif

Le développement de candidats-vaccins



Le programme de recherches vaccinales de l'Anrs a été, dans le cadre de collaborations avec l'industrie, particulièrement actif en 2009 avec, notamment, la préparation et l'évaluation pré-clinique de plusieurs des candidats-vaccins développés par l'agence. Parallèlement, les essais cliniques se poursuivent. Les résultats de l'essai Anrs VAC 18 ont démontré la bonne immunogénicité du candidat-vaccin LIPO-5. L'année 2009 aura également été marquée par le succès de la conférence *Aids Vaccine* organisée par l'Anrs et la *Global HIV Vaccine Enterprise*.

Les initiatives en 2009

Aids Vaccine 2009 : une conférence attendue. L'Anrs a organisé, en partenariat avec la *Global HIV Vaccine Enterprise (Enterprise)*, la neuvième édition de la conférence internationale consacrée à la recherche vaccinale sur le VIH. Cette conférence, qui s'est tenue à Paris du 19 au 22 octobre 2009, a réuni plus de 1 100 participants autour d'un programme particulièrement riche de plus de 400 communications, allant de la recherche fondamentale sur les interactions entre le VIH et le système immunitaire jusqu'à l'évaluation clinique de candidats-vaccins. La conférence a notamment été marquée par la présentation à la communauté scientifique des premiers résultats de l'essai RV 144. Réalisé en Thaïlande à partir de 2003 auprès de plus de 16 000 volontaires

séronégatifs, cet essai de phase III est le premier à apporter la preuve que le concept d'un vaccin protecteur contre le VIH est possible. Après trois ans et demi de suivi, il a en effet été observé une diminution du risque d'infection de 31 % chez les personnes auxquelles a été administrée une combinaison de deux candidats-vaccin par rapport à celles qui ont reçu le placebo.

Présidée par les professeurs Françoise Barré-Sinoussi, Jean-François Del-fraissy et Yves Lévy, la conférence *Aids Vaccine 2009* a été un grand succès. Elle a aussi contribué à conforter la visibilité de l'agence au plan international.

Un nouveau lot du vaccin LIPO-5. L'Anrs a signé en 2009 les accords de partenariats nécessaires pour engager la production d'un nouveau lot clinique de son candidat-vaccin LIPO-5. Reposant sur l'utilisation de molécules hybrides constituées de larges fragments synthétiques de protéines du VIH couplés à des lipides, LIPO-5 est un candidat-vaccin entièrement développé par l'agence. Le processus de production a été lancé en novembre 2009 avec la société suisse Bachem qui est chargée de la fabrication des 2,5 g nécessaires de chacun des cinq lipopeptides composant le LIPO-5. A l'été 2010, ceux-ci seront confiés à la société helvétique Baccinex qui assurera la production des lots cliniques. Le nouveau lot servira entre autre à la réalisation des essais Anrs VAC 21 et Anrs VAC 23 qui sont en préparation.

Humanisation d'anticorps anti-cellules dendritiques. L'Anrs développe en collaboration avec l'Inserm et le *Baylor Institute* de Dallas (Etats-Unis) une approche vaccinale par anticorps anti-cellules dendritiques. Cette approche repose sur le ciblage des épitopes du VIH sur les cellules dendritiques par le biais d'anticorps monoclonaux spécifiques de molécules de surface de ces cellules. Couplés à des antigènes du VIH (les mêmes que ceux du LIPO-5) et suivant leur spécificité, les anticorps monoclonaux sont ainsi capables d'adresser les antigènes à différentes populations de cellules dendritiques et donc de moduler la réponse immunitaire spécifique. Afin de pouvoir administrer ces anticorps monoclonaux chez l'homme, il est nécessaire au préalable de les humaniser. Le processus d'humanisation a été lancé en 2009, la société anglaise Antitope ayant été mandatée pour cette prestation.

De nouveaux essais pré-cliniques. L'Anrs a lancé en 2009 trois nouveaux essais pré-cliniques visant à évaluer différentes combinaisons de candidats-vaccins chez le macaque. Ces essais vont permettre d'évaluer les réponses immunitaires induites avec les combinaisons testées. Le premier essai évalue un candidat-vaccin ADN (GTU-MultiHIV B), fourni par un partenaire industriel finlandais (FIT Biotech), en primo-vaccination, suivi par un rappel par LIPO-5. Le second essai porte sur l'immunogénicité des anticorps anti-cel-





lules dendritiques développés conjointement par l'Anrs, l'Inserm et le *Baylor Institute*. Le troisième essai concerne deux candidats-vaccins de l'agence, le vecteur MVA et LIPO-5. Cet essai évalue le premier en primo-vaccination et le second en rappel, et inversement.

I Succès pour la cohorte des volontaires. Afin de suivre au long cours les personnes ayant participé à ses essais vaccinaux, l'agence a mis en place fin 2008 la cohorte Anrs COV1 – COHVAC. L'objectif principal est de recueillir et analyser les éventuels événements cliniques survenus chez les volontaires depuis l'exposition à un candidat-vaccin dans le cadre d'un essai Anrs. Durant l'année 2009, les centres de recherche vaccinale sont parvenus à contacter 387 des 422 volontaires inclus jusqu'à présent dans un essai ; les 34 restants sont des volontaires perdus de vue. 63,3 % des volontaires ont donné leur accord pour participer à COHVAC et y ont été inclus. La moitié d'entre eux ont déjà réalisé une seconde visite, un an après leur inclusion. Il est prévu en 2010 de proposer aux volontaires de l'essai Anrs VAC 20-EV03 d'entrer à leur tour dans la cohorte, au terme d'un an après leur participation à cet essai.

L'actualité scientifique

Résultats définitifs de Anrs VAC 18. Cet essai préventif de phase II comparait l'immunogénicité cellulaire et la tolérance de trois doses du candidat LIPO-5 *versus* placebo chez 132 volontaires. Les résultats montrent la bonne tolérance de ce candidat-vaccin, quelle que soit la dose administrée, ainsi que sa bonne immunogénicité T CD8 et CD4. Une réponse prolongée CD8 + a été obtenue chez 69 %, 64 % et 62 % des volontaires avec les trois doses de LIPO-5 (16 % dans le groupe placebo). A 48 semaines, la réponse CD8 + était toujours présente chez 52 % des participants ayant reçu le LIPO-5. Le taux de réponse cumulée CD4 + était de 47 %, 55 % et 44 % avec chacune des trois doses évaluées. Ces résultats démontrent ainsi que le candidat-vaccin LIPO-5 est en mesure d'induire une réponse immunitaire spécifique contre le VIH. Présentés lors du Congrès *Aids Vaccine 2009*, ces résultats devraient faire l'objet d'une publication.

I Fin de l'essai Anrs VAC 20-EV03. Cet essai de phase II réalisé en Allemagne, en France, au Royaume-Uni et en Suisse, comparait deux schémas d'immunisation combinant deux candidats-vaccins élaborés par la Fondation EuroVacc : l'un est à base d'ADN nu, l'autre du virus recombinant NYVAC. 147 volontaires ont participé à cet essai, dont 74 en France. Les dernières visites de suivi des volontaires ont pris fin en octobre 2009. L'ana-

lyse des données recueillies est en cours et les résultats devraient être connus en 2010.

■ **Un essai de vaccin thérapeutique.** Lancé en 2009, l'essai de phase I Dalia évalue la tolérance d'une vaccination qui repose sur le prélèvement de cellules dendritiques chez des patients. Celles-ci sont mises en contact avec le candidat-vaccin LIPO-5, puis réadministrées. L'essai est réalisé à Dallas aux Etats-Unis, dans le cadre d'un accord de collaboration entre l'Anrs, le *Baylor Institute* et l'Inserm. Fin 2009, 15 des 19 patients nécessaires avaient été inclus.

■ **Caractérisation *in vitro* du MVA.** Développé en collaboration avec la société Transgene, le candidat-vaccin MVA de l'ANRS est un vecteur recombinant codant pour des épitopes clade B du VIH-1. Sa caractérisation *in vitro* a été réalisée en 2009 par l'équipe d'Olivier Schwartz à l'Institut Pasteur de Paris. Cette équipe a étudié la présentation des antigènes du VIH par ce candidat-vaccin avec différentes cellules humaines. Elle a ainsi observé que le vecteur MVA est en mesure d'infecter et de présenter l'antigène Gag dans les macrophages, les cellules dendritiques, ainsi que dans les cellules épithéliales et musculaires. La maturation des cellules dendritiques infectées par le MVA reste normale, avec une présentation très efficace des antigènes Gag, Pol et Nef. Le vaccin MVA induit également l'activation de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du VIH. Ces résultats devraient faire l'objet d'une publication.

■ **Evaluation toxicologique du MVA.** Les études toxicologiques du candidat-vaccin MVA ont été achevées en 2009. Elles ont été réalisées chez le rat à partir d'un lot clinique de 1 200 doses produit en 2008. Les résultats de ces études, réalisées avec un schéma d'administration comparable à celui qui devrait être proposé lors des essais cliniques chez l'homme, montrent une bonne tolérance de ce candidat-vaccin. ■

*recueillir et analyser
les éventuels événements
cliniques survenus chez
les volontaires*



PROGRAMME PRÉVISIONNEL DES ESSAIS VACCINAUX PRÉVENTIFS DE L'INFECTION PAR LE VIH

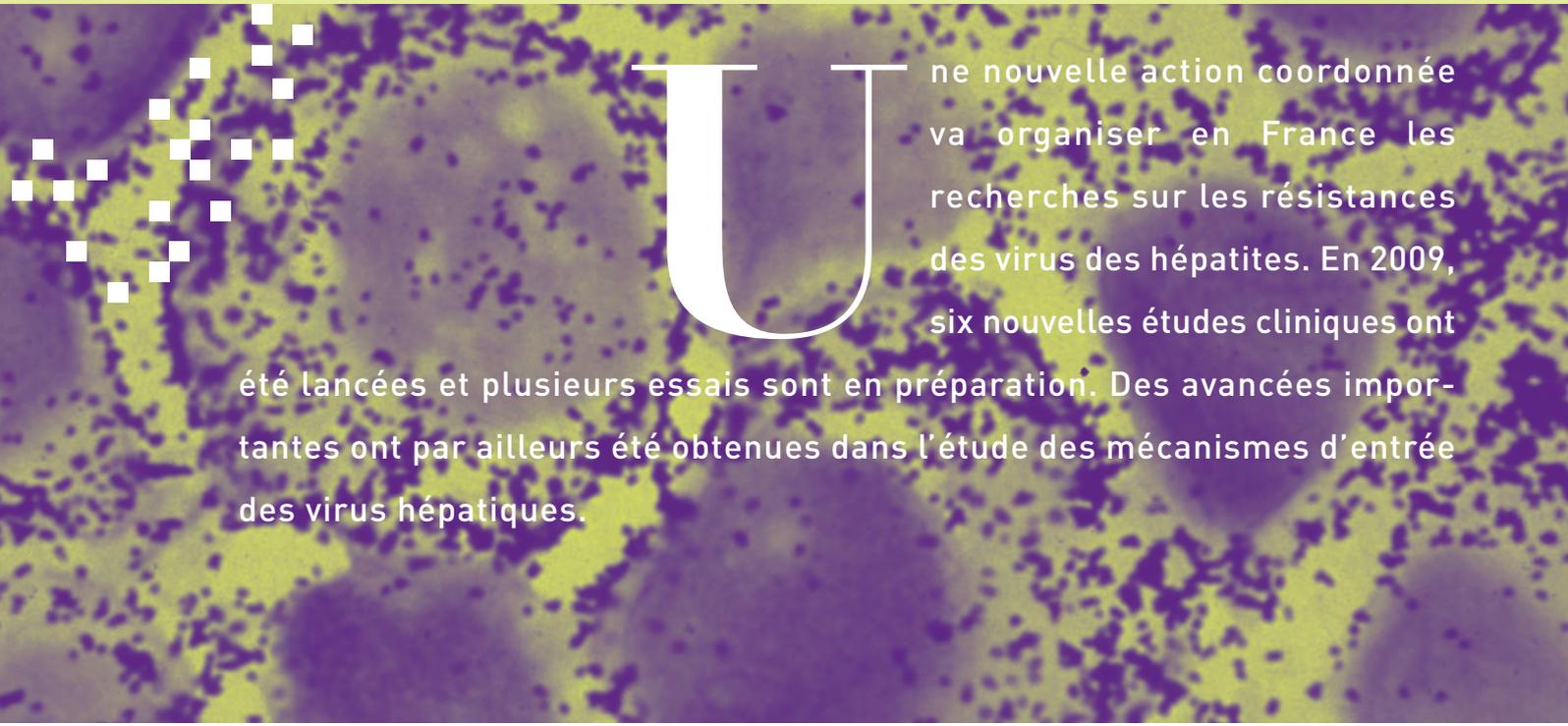
Essais	Candidats-vaccins	Calendrier début d'essai	n =
Anrs VAC 21	DNA GTU + LIPO-5**	1 ^{er} trimestre 2011	70
Anrs VAC 22*	MVA**	2 ^e trimestre 2011	20
Anrs VAC 23*	MVA** + LIPO-5**	2 ^e trimestre 2011	70

* Les essais ANRS VAC 22 et VAC 23 pourraient être regroupés en un seul essai réalisé en deux phases.

** Candidat-vaccin développé par l'Anrs.

| recherches sur les hépatites virales

Une production soutenue



Une nouvelle action coordonnée va organiser en France les recherches sur les résistances des virus des hépatites. En 2009, six nouvelles études cliniques ont été lancées et plusieurs essais sont en préparation. Des avancées importantes ont par ailleurs été obtenues dans l'étude des mécanismes d'entrée des virus hépatiques.

Les initiatives en 2009

| Résistances des virus. La résistance du VHB et du VHC aux inhibiteurs spécifiques constitue un problème majeur posant de nombreuses questions de recherche, notamment sur les plans épidémiologique, virologique et thérapeutique. Dans ce domaine, des équipes référentes sur le plan international sont présentes en France. Il est donc apparu important de coordonner les recherches sur les résistances aux antiviraux des virus des hépatites, ce qui a conduit en 2009 à la création de l'action coordonnée n°33 (AC 33). Celle-ci coordonne l'action des services cliniques (en collaboration avec la Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites), des laboratoires de virologie et des plates-formes de recherche, et développe et met

en place de nouvelles technologies appliquées à l'étude des résistances des virus hépatiques. Il est également prévu de créer un observatoire national de la résistance du VHB aux antiviraux, en collaboration notamment avec l'Institut national de veille sanitaire, ce qui permettra de coupler les aspects scientifiques de l'observatoire à des fonctions de surveillance et de veille épidémiologique. Enfin, il est envisagé de constituer un réseau d'analyse des résistances croisées.

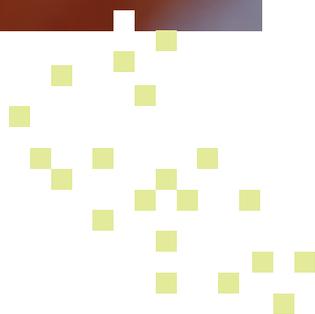
Cette nouvelle AC va par ailleurs permettre d'étendre l'influence des équipes françaises et de l'Anrs au plan international. En effet, le réseau d'excellence ViRgil-Hep, consacré au développement de nouvelles molécules et à l'étude des résistances, se constitue à l'échelon européen autour d'un pôle allemand dynamique et d'un pôle français animé par les professeurs Jean-Michel Pawlotsky et Fabien Zoulim. En structurant davantage le réseau français, l'AC 33 devrait conduire à un équilibrage des forces entre les deux pays. De surcroît, des collaborations avec des équipes australiennes et américaines sont envisagées. L'AC 33 aura des liens étroits avec la nouvelle cohorte Hépatites et antiviraux qui devrait être mise en place fin 2010.



*coordonner
les recherches
sur les résistances
aux antiviraux*

I Vitalité de la recherche. Un nombre important de dossiers a été soumis lors des deux appels d'offres lancés en 2009 pour la recherche fondamentale, ce qui témoigne de la bonne vitalité de cette recherche en France. Ainsi, 16 contrats d'initiation (soit 34 % des demandes) et 12 allocations de recherche (34 %) ont été financés après évaluation des dossiers par le comité scientifique sectoriel n°4 (CSS 4). Toutefois, le nombre de bourses financées paraît toujours insuffisant, d'autant que l'Anrs constitue la seule source de financement pour les projets sur les hépatites. Le problème récurrent est celui des doctorants financés par l'agence qui, en l'absence de départ à l'étranger, sont contraints de changer de thématique pour leur post-doctorat afin de trouver un financement auprès d'un autre organisme que l'Anrs. Concernant la recherche clinique, les résultats des appels d'offres, après évaluation par le comité scientifique sectoriel n°7 (CSS 7), ont conduit au financement de 12 contrats d'initiation et de 3 allocations de recherche. Le recrutement dans les essais a progressé : de 2517 patients en 2008, il est passé à 3112 en 2009 (+ 24 %).

I Améliorer l'accès aux nouvelles molécules. En 2009, la recherche de partenariats avec l'industrie pharmaceutique pour accéder aux nouvelles molécules (antiprotéases, antipolymérase) et mettre en place des essais de stratégie chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC a été particulièrement



difficile. Le développement des nouvelles molécules est en effet jugé trop précoce par les industriels pour envisager des partenariats. Par ailleurs, des données font craindre des interactions pharmacologiques entre, d'une part, les antiprotéases et antipolymérases du VHC et, d'autre part, les anti-rétroviraux du VIH. Plusieurs réunions ont été organisées entre l'Anrs, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et les industriels. L'issue de ces réunions laisse augurer de la possibilité de lancer en 2010 deux essais avec les nouvelles molécules, l'un chez des patients mono-infectés par le VHC, l'autre chez des patients co-infectés VIH/VHC. Ces essais seraient réalisés dans le cadre d'un partenariat Anrs/Afssaps.

I Actualisation pour la cohorte Cirvir. Lancée en 2006, la cohorte Anrs CO 12 Cirvir visait à suivre de façon prospective 3000 patients atteints de cirrhose liée à l'hépatite B ou C non compliquée. Après trois ans d'activité, 1241 patients étaient inclus dans cette cohorte. Il a été décidé en 2009 de procéder en 2010 à une revue des données disponibles ainsi qu'à une actualisation des hypothèses statistiques initiales concernant le calcul du nombre de sujets, afin d'étudier la possibilité de réduire le nombre d'inclusions.

RECHERCHE CLINIQUE SUR LE VHC

I Nouvelle forme galénique d'interféron. Un nouveau protocole dans la prise en charge des patients infectés par le VHC a été préparé par l'action coordonnée n°24 (AC 24). Il s'agit de l'essai Anrs HC 23 Coat IFN qui vise à comparer une nouvelle forme galénique d'interféron, l'interféron-2bXL, à la forme classique d'interféron alpha-2b. L'interféron-2bXL bénéficie de la technologie Médusa®, une famille de suspensions colloïdales. Les protéines telles que l'IFN alpha-2b s'associent spontanément sur les domaines hydrophobes contenus dans ces colloïdes. Après injection sous-cutanée du complexe, ces protéines sont libérées progressivement dans l'organisme sur une semaine. Des études préliminaires indiquent que l'interféron-2bXL s'est accompagné d'une meilleure tolérance que le Peg-Interféron alpha-2b (moins de réactions locales au site d'injection, moins d'effets indésirables systémiques, diminution de moitié des réactions locales au site d'injection). Le nouvel essai est une étude exploratoire de dose qui vise à confirmer l'existence d'un bénéfice au niveau tolérance et efficacité virologique cliniquement pertinent par rapport aux interférons actuellement disponibles. Les inclusions démarreront en 2010.

I Posologie de la ribavirine. L'Anrs a accepté d'être partenaire d'un essai promu par les Hospices civils de Lyon. Baptisé Ribajuste, cet essai clinique, multicentrique, contrôlé et randomisé évalue l'efficacité et la tolé-

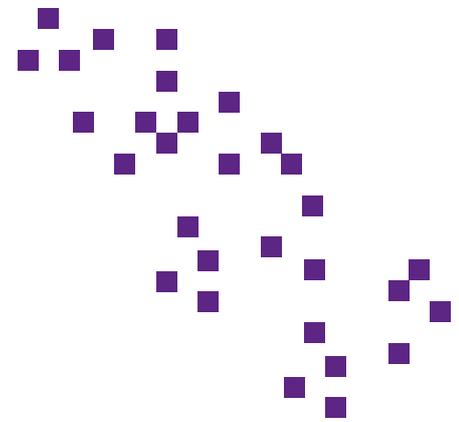
rance de l'ajustement de posologie de la ribavirine par mesure pharmacologique après la première prise de cette molécule. Il s'adresse à des patients naïfs atteints d'une hépatite C chronique à génotype 1 et recevant une bithérapie Peg-interféron alpha-2a + ribavirine. Ribajuste vise à optimiser les modalités de prescription de la ribavirine, dont on sait qu'elle reste indispensable dans le traitement de l'hépatite C chronique, y compris avec les nouvelles molécules aujourd'hui disponibles. Fin 2009, plus de 80 patients étaient inclus sur les 236 attendus.

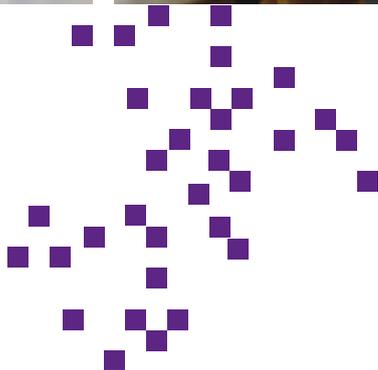
I Polymorphismes génétiques. Il existe de très nombreux arguments en faveur d'un rôle majeur de facteurs génétiques de l'hôte dans la réponse à l'infection par le VHC, à la fois dans la constitution d'une infection chronique et dans le développement d'une fibrose grave. L'implication de tels facteurs est également très vraisemblable dans la réponse au traitement des patients infectés chroniques. Lancé en 2008, le programme de recherche « Génomique et hépatite C » a d'ores et déjà permis, à partir d'une cohorte d'environ 500 patients, d'identifier des régions contenant des polymorphismes présentant des associations significatives avec le développement d'une fibrose hépatique sévère. L'Anrs a décidé en 2009 de continuer à soutenir ce programme pour la constitution d'une nouvelle cohorte de patients comprenant 500 nouveaux patients présentant une infection chronique par le VHC et 100 autres ayant spontanément guéri. Cette cohorte permettra de mener une approche « génome entier », à la fois pour confirmer l'impact des polymorphismes déjà identifiés sur le développement de la fibrose hépatique et pour identifier des polymorphismes impliqués dans la réponse à l'infection par le VHC. Ces recherches sont menées dans le cadre de collaborations avec des équipes suisses et américaines. Le recrutement des 600 nouveaux patients est prévu pour commencer en 2010 sur les sites de Necker-Cochin et de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

RECHERCHE CLINIQUE SUR LE VHB

I Arrêt de l'essai Anrs HB 05. Lancé en 2009, l'essai de phase III Anrs HB 05 visait à comparer en double-aveugle l'efficacité et la tolérance d'un traitement par clévudine ou ténofovir ou l'association des deux chez 150 patients atteints d'une hépatite B chronique antigène Hbe négatif, jamais traités. La survenue d'effets indésirables chez des patients suivis au long cours a conduit à l'interruption de cet essai.

I Patients répondeurs. L'agence a finalisé et commencé de mettre en place un essai ambitieux, Anrs HB 06 Pegan, visant à évaluer l'impact d'un traite-





ment par peg-interféron alpha-2a pendant 48 semaines chez des patients atteints d'une hépatite B chronique (AgHBe-) et présentant une charge virale indétectable sous analogue(s) nucléosidique(s) ou nucléotidique(s) depuis au moins 12 mois. L'objectif de cet essai est d'apporter une alternative thérapeutique à l'utilisation prolongée, voire indéfinie des analogues nucléosidique(s) ou nucléotidique(s). L'arrêt de ceux-ci est en effet suivi dans la majorité des cas d'une rechute virologique alors que leur utilisation prolongée est hypothéquée par la survenue de mutations de résistance. Le traitement par peg-interféron pendant 48 semaines chez les patients ayant un ADN VHB indétectable sous analogue(s) pourrait augmenter la perte de l'AgHBs, puis favoriser la conversion HBs. L'absence de détection de l'AgHBs pendant six mois autoriserait l'arrêt du traitement en l'absence de cirrhose. Cet essai comprend des études virologiques, d'anatomopathologie, d'immunologie ainsi que sur les résistances et le cccDNA. Les inclusions sont prévues pour débuter au cours du premier semestre 2010.

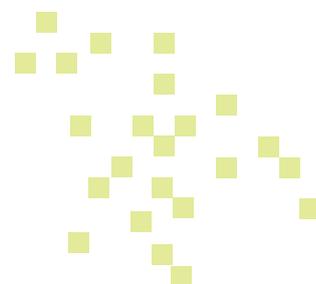
I Insulinorésistance et hépatite C. Les premières inclusions dans l'essai Anrs HC 22 Peglist-C ont commencé en novembre 2009. Cet essai s'adresse à des patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype non-2 et non-3, présentant une insulinorésistance et traités pour leur hépatite par la bithérapie peg-interféron alpha-2b + ribavirine. Il évalue *versus* placebo l'efficacité de la pioglitazone pour améliorer l'insulinosensibilité. Il vise également à déterminer l'impact de cette molécule sur la réponse antivirale à la bithérapie anti-VHC. L'inclusion de 90 patients est prévue.

RECHERCHE CLINIQUE SUR LA CO-INFECTION

I Transplantation : anticiper les indications. La prise en charge des patients co-infectés par le VIH et le VHC est souvent complexe, notamment lorsque surviennent des complications hépatiques. Afin de mieux connaître les modalités de prise en charge de ces patients en France, l'Anrs a lancé en mai 2009 une étude observationnelle prospective. Baptisée Anrs HC EP25 Prethevic, cette étude s'adresse à des patients co-infectés présentant une première décompensation de cirrhose ou révélant un carcinome hépatocellulaire. Ils seront suivis pendant trois ans. L'étude vise également à préciser les critères d'indication de transplantation hépatique chez ces patients et à décrire leur évolution après transplantation. Fin 2009, 26 patients étaient inclus sur les 200 attendus.

I Patients non-répondeurs VHC/VIH. L'Anrs a lancé en mai 2009 une étude pilote s'adressant à des patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 ou 4, non-répondeurs et co-infectés par le VIH. L'objectif est d'éva-

luer un traitement optimisé comprenant une période d'induction de six mois avec 360 µg/semaine de peg-interféron alpha-2a et 18 mg/kg/semaine de ribavirine, cette bithérapie pouvant ensuite être prolongée jusqu'à la semaine 72 en fonction de la réponse obtenue à la semaine 12. Il est prévu d'inclure 50 patients, 35 étant déjà recrutés fin 2009, ce qui laisse présager d'une fin des inclusions avant l'été 2010.



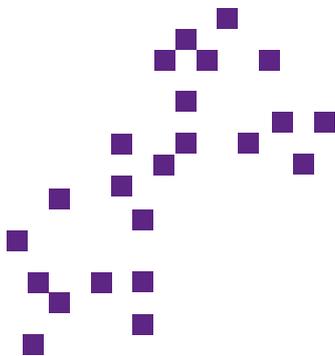
L'actualité scientifique

RECHERCHE FONDAMENTALE SUR LE VHC

Des avancées importantes. Les travaux soutenus dans le cadre de l'action coordonnée n°29 (AC 29) ont permis d'obtenir des progrès notables en 2009. Ainsi, la détermination des ponts disulfures intramoléculaires de la glycoprotéine E2 a été obtenue (1). Cela a permis d'établir un premier modèle moléculaire putatif de cette protéine. Etant donné les nombreuses difficultés techniques qu'il a fallu surmonter, ce travail est l'aboutissement d'un projet ayant nécessité beaucoup de persévérance. Il s'agit d'une avancée très importante pour l'étude de l'entrée du VHC. Le modèle moléculaire issu de ces travaux permet désormais de développer de nouvelles études structure/fonction sur les protéines d'enveloppe du VHC qui permettront de mieux comprendre le rôle de ces protéines dans l'entrée du VHC. Par ailleurs, un nouveau modèle d'étude de l'entrée du VHC a été développé. Il est connu depuis plusieurs années que la particule du VHC interagit avec des lipoprotéines de faible densité. Les chercheurs ont démontré que la seule expression des protéines d'enveloppe du VHC dans des cellules capables de produire des lipoprotéines conduit à la sécrétion de particules subvirales correspondant à des lipoprotéines ayant incorporé les protéines d'enveloppe du VHC (2). Il a de plus été montré que ces particules sont fonctionnelles dans un test de fusion *in vitro* (3). Ces observations offrent une perspective nouvelle dans la compréhension de la biogenèse de la particule du VHC. En ce qui concerne les cellules cibles, la plupart des travaux continuent à utiliser les cellules Huh-7, mais certaines équipes poursuivent leurs travaux sur des hépatocytes primaires différenciés. Des travaux récents ont montré de très bons niveaux de production de particules virales VHC en hépatocytes primaires (4).

Concernant le rôle des facteurs cellulaires d'entrée virale, l'étude du rôle de SR-BI dans l'entrée du VHC a progressé (5). La difficulté majeure dans l'étude

*une avancée
très importante pour
l'étude de l'entrée
du VHC*



du rôle de SR-BI au cours de l'entrée du VHC est l'absence de lignée cellulaire n'exprimant pas cette molécule. Les chercheurs ont donc identifié une lignée cellulaire déficiente en SR-BI et ainsi pu initier des études fonctionnelles de ce récepteur par une approche de génétique inverse en complétant cette lignée cellulaire par des formes mutées de SR-BI. Des anticorps anti-claudine-1 inhibant l'entrée du VHC ont également été récemment produits et caractérisés (6). Une kinase cellulaire impliquée dans l'entrée du VHC a été également identifiée (7). Il s'agit de la PI4KIIIb. Enfin, il a également été rapporté que ce serait la molécule CD81 localisée en dehors des domaines enrichis en tétraspanines qui serait impliquée dans l'entrée du VHC (8).

S'agissant des mécanismes de fusion, après le développement d'un test de fusion *in vitro* basé sur les VHCpp en 2006, une équipe vient de mettre au point un test similaire utilisant des HCVcc. Cet outil permet donc maintenant d'aborder l'étude des mécanismes de fusion en utilisant des particules virales complètes. De plus, un modèle de la glycoprotéine E2 permet de proposer un candidat peptide de fusion sérieux qui pourra être étudié par mutagenèse dirigée (9).

Enfin, peu d'informations existent actuellement sur les particules natives du VHC. Une équipe travaille actuellement sur la caractérisation des protéines d'enveloppe associées aux particules virales (10). De façon surprenante, il a été observé qu'à la surface des particules virales produites en culture cellulaire, les protéines d'enveloppe E1 et E2 forment des complexes relativement larges et stabilisés par des ponts disulfures.

RECHERCHE CLINIQUE SUR LE VHC

I Premiers résultats. L'essai Anrs HC EP23 Fibrostar visait à comparer différents marqueurs non invasifs de fibrose (10 marqueurs biochimiques et élastométrie impulsionnelle) à la ponction de biopsie hépatique (PBH). Il a inclus 589 patients et c'est probablement la dernière étude pouvant réunir un nombre aussi important de PBH. Les premiers résultats ont été présentés lors du congrès de l'Association française pour l'étude du foie (11). Ils confirment les recommandations de la Haute autorité de santé pour l'utilisation des marqueurs non invasifs dans l'hépatite chronique C naïve de traitement. Le Fibromètre et le Fibrotest apparaissent les meilleurs marqueurs non invasifs. Leur association permet le diagnostic de fibrose significative avec une performance de 92,5 %.

I Etude de polymorphisme. Deux équipes ont étudié le polymorphisme des régions NS5B et NS3. La prévalence des mutations de résistance aux inhibiteurs de la polymérase a été déterminée par séquençage de l'intégralité de la région NS5B pour 124 souches de génotypes 1 à 5 (12). Les

résultats montrent que 17 % des souches de génotype 1 présentent des mutations associées à une résistance aux différentes classes d'inhibiteurs non nucléosidiques. Pour les génotypes non-1, l'activité des inhibiteurs non nucléosidiques semble limitée par la présence des mutations au niveau des résidus L419 et/ou I482.

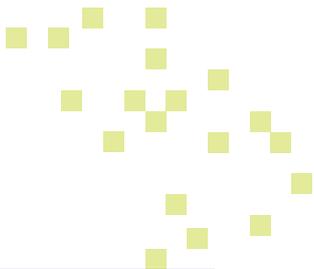
Parallèlement, pour l'étude du polymorphisme de NS3, 239 souches ont été analysées par neuf laboratoires. L'étude a été présentée au congrès de l'European Society for Clinical Virology.

I Diversité du génotype 5. Une étude de la diversité génétique du génotype 5 du VHC a été réalisée par 14 laboratoires du groupe de travail VHC de l'action coordonnée n°11 (AC 11). Les séquences de trois gènes viraux de souches issues de patients originaires de France, Belgique, Espagne, Afrique du Nord et Afrique du Sud ont été analysées par la méthode de coalescence. Les résultats indiquent une diffusion simultanée du génotype 5 en Europe et en Afrique du Sud à partir d'un ancêtre commun depuis 1895, et une diversification de l'épidémie dans le Puy-de-Dôme à partir de 1953 [13]. Un article présentant ces résultats a été soumis pour publication.

I La cirrhose virale. Un premier travail collaboratif a été réalisé entre les cohortes Anrs CO 12 Cirvir et Anrs CO 13 Hépa-VIH. Celui-ci visait à comparer des tumeurs primitives du foie chez des patients atteints de cirrhose virale C avec (15 patients) ou sans co-infection par le VIH (16 patients) et suivis périodiquement par échographie. Cette étude a permis de montrer que les tumeurs primitives du foie (principalement carcinome hépato-cellulaire) surviennent à un âge plus jeune, sont nettement plus évoluées au moment du diagnostic, sont moins accessibles à un traitement curatif et présentent un pronostic moins favorable chez les patients co-infectés VIH/VHC par rapport à ceux infectés uniquement par le VHC.

I Fin de recrutement. L'essai randomisé Anrs HC 06 Lipiocis évalue un traitement adjuvant du carcinome hépato-cellulaire (CHC) par l'administration de lipiodol radioactif 8 à 12 semaines après un traitement initial curatif chirurgical ou percutané. Fin 2009, 71 patients étaient inclus sur les 100 attendus.

I Arrêt des inclusions dans Anrs HC 15 NRFI. Fin 2009, 372 patients étaient inclus dans cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant l'association peg-interféron alpha-2b + ribavirine au peg-interféron



*cirrhose virale: un
pronostic moins favorable
chez les patients
co-infectés VIH/VHC*

alpha-2b seul dans le traitement au long cours (trois ans) de la fibrose hépatique chez des patients non-répondeurs avec une hépatite C chronique. Sur décision du conseil scientifique, les inclusions ont été stoppées au 31 décembre 2009. La fin du suivi des patients est prévue pour décembre 2012.

RECHERCHE CLINIQUE SUR LE VHB

I Etude du test Abbott HBV. Impliquant trois centres du groupe de travail VHB de l'action coordonnée n°11 (AC 11), cette étude a fait l'objet d'une publication en 2009 (14). Elle a permis de valider l'utilisation de certains tests de quantification de la charge virale pour le suivi des patients. La validation sur des variants particuliers donne une indication quant à la fiabilité des tests en pratique courante, le risque étant de ne pas détecter une augmentation de charge virale chez un patient échappant au traitement.

RECHERCHE CLINIQUE SUR LA CO-INFECTION VIH/VHB

I Observatoire des résistances. Lancée en 2006, l'étude Multivir-VHB a fait l'objet en 2009 d'une analyse des données (15). Les résultats apportent des données originales sur la répartition génotypique du VHB chez les patients co-infectés, sur l'importance des résistances du VHB et sur la nécessité d'adapter le traitement en fonction des mutations observées. L'étude objective très clairement des populations très différentes en terme de risque d'infection par le VHB et, de ce fait, la nécessité d'une prise en charge adaptée à chaque groupe de patients.

I Vaccination et VIH. Lancé en 2007, l'essai Anrs HB 03 VIH-VAC-B a pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de deux schémas de vaccination contre l'hépatite B alternatifs au schéma standard chez des patients infectés par le VIH. Si la vaccination contre le VHB est fortement recommandée aux personnes séropositives pour le VIH, elle n'induit une réponse immunitaire que chez 17,5 % à 56 % des patients (95 % dans la population générale). Les 437 patients inclus ont été randomisés en trois groupes : le premier a reçu le schéma standard avec Genhevac B® (trois injections intramusculaires), le second un schéma comprenant quatre doubles injections du même vaccin, le troisième un schéma reposant sur quatre injections au 1/5^e de la dose standard. La fin du suivi théorique des patients répondeurs à la vaccination, au 42^e mois, est prévue en avril 2012.

Parallèlement, l'essai Anrs HB 04 B-Boost se poursuit. Ce dernier compare l'immunogénicité d'un schéma vaccinal renforcé contre le VHB à un schéma standard chez des patients infectés par le VIH n'ayant pas répondu à une première vaccination anti-VHB et à une injection de rappel. Fin 2009, 120 patients sur 180 attendus étaient randomisés dans cet essai. ■



Bibliographie sélectionnée*

(15 parmi 147 publications)

1. Krey T, D'Alayer J, Kikuti CM, Saulnier M, Damier-Piolle L, Tawar RG, Baron B, Robert B, England P, Martin A, Rey FA. **The disulfide bonds in glycoprotein E2 of hepatitis C virus reveal the tertiary organization of the molecule.** *PLoS Pathog*, 2010, in press.
2. Icard V, Diaz O, Scholtes C, Perin-Cocon L, Ramière C, Bartschlagel R, Penin F, Lotteau V, André P. **Secretion of hepatitis C virus envelope glycoproteins depends on assembly of apolipoprotein B positive lipoproteins.** *PLoS One*, 2009;4(1):e4233. Epub 2009 Jan 21.
3. **16th International Meeting on Hepatitis C virus and Related viruses**, Nice, France, 3-7 October 2009.
4. **16th International Meeting on Hepatitis C virus and Related viruses**, Nice, France, 3-7 October 2009.
5. Dreux M, Dao Thi VL, Fresquet J, Guérin M, Julia Z, Verney G, Durantel D, Zoulim F, Lavillette D, Cosset FL, Bartosch B. **Receptor complementation and mutagenesis reveal SR-BI as an essential HCV entry factor and functionally imply its intra- and extracellular domains.** *PLoS Pathog*, 2009 Feb;5(2):e1000310.
6. **16th International Meeting on Hepatitis C virus and Related viruses**, Nice, France, 3-7 October 2009.
7. Trotard M, Lepère-Douard C, Régeard M et al. **Kinases required in hepatitis C virus entry and replication highlighted by small interference RNA screening.** *FASEB J*. 2009 Nov;23(11):3780-9.
8. Rocha-Perugini V, Lavie M, Delgrange D et al. **The association of CD81 with tetraspanin-enriched microdomains is not essential for Hepatitis C virus entry.** *BMC Microbiol*. 2009 May 28;9:111.
9. Haid S, Pietschmann T, Pêcheur El. **Low pH-dependent hepatitis C virus membrane fusion depends on E2 integrity, target lipid composition, and density of virus particles.** *J Biol Chem*. 2009 Jun 26;284(26):17657-67.
10. Vieyres et al., **10^e réunion du Réseau National Hépatites de l'ANRS.**
11. JP Zarski, N Sturm, J Guechot, A Paris. **Evaluation prospective indépendante et comparaison de 9 marqueurs non invasifs de fibrose chez les malades ayant une hépatite virale chronique C non traitée.** *65^e Journées de l'AFEF, 30 septembre – 3 octobre, Paris, CO 44.*
12. F. Legrand-Abravanel, C. Henquell, H. Leguillou-Guillemette, V. Balan, Audrey Mirand, M. Dubois, F. Lunel-Fabiani, C. Payan, J. Izopet. **Naturally occurring substitutions conferring resistance to hepatitis C virus polymerase inhibitors in treatment-naïve patients infected with genotypes 1-5.** *Antiviral Therapy* 2009; 14:723-730.
13. **16th International Meeting on Hepatitis C virus and Related viruses**, Nice, France, 3-7 October 2009.
14. Thibault V, Laperche S, Akhavan S, et al. **Impact of hepatitis B virus genotypes and surface antigen variants on the performance of HBV real time PCR quantification.** *J Virol Methods*. 2009 Aug;159(2):265-70.
15. Lacombe K., Boyd A, Lavocat F et al. **Treatment – induced and vaccine escape HBV mutants in HIV – HBV co-infected patients: a longitudinal analysis.** *AASLD Annual Meeting, 30 octobre – 3 novembre 2009, Boston, 218.*

* La bibliographie complète peut être consultée sur le site de l'Anrs.

| recherches en santé publique, sciences de l'homme, société

Les nouveaux paradigmes



L'ANRS développe de nouvelles approches, de nouvelles méthodes, renouvelle les questions de recherche et associe de nouveaux acteurs, en particulier dans le domaine de la prévention et du dépistage. C'est dans cet esprit que plusieurs études ont été lancées en 2009.

Les initiatives en 2009

Il apparaît primordial d'adapter le dispositif actuel de recherche aux différentes évolutions récentes de l'épidémie afin que l'accès au dépistage soit plus aisé, que le diagnostic des personnes nouvellement infectées soit plus précoce, et que leur prise en charge puisse être adéquate. Différentes approches, complémentaires, sont envisageables, parmi lesquelles :

- | développer la recherche communautaire,
- | impliquer de nouveaux acteurs (urgentistes, médecins des CDAG),
- | intégrer les traitements antirétroviraux dans les stratégies de réduction du risque,
- | mettre en œuvre de nouvelles méthodes et approches de recherche.

NOUVELLES APPROCHES, NOUVEAUX ACTEURS

Les nouvelles approches vis-à-vis du dépistage et de la prévention utilisant des méthodes expérimentales et interventionnelles sont une priorité de l'Anrs.

En 2009, pas moins de huit nouvelles recherches interventionnelles ont déjà démarré ou sont en cours de mise en place, ce qui place l'Anrs dans un rôle de précurseur dans le paysage de la recherche en santé publique en France :

■ Anrs-Méthaville : impact de la primo prescription de méthadone en médecine de ville sur les pratiques à risque de transmission du VHC.

■ Anrs-Hepapréca : prévention des hépatites virales B et C dans les populations précaires : évaluation opérationnelle et comparaison de deux stratégies d'intervention dans les foyers Sonacotra de la région lyonnaise.

■ Anrs-Pipes à crack : étude sur les risques de transmission du VIH et du VHC liés à la consommation de crack et évaluation d'outils de réduction des risques spécifiques.

■ Anrs-Formvac : étude multicentrique prospective évaluant l'impact de différentes interventions de santé publique destinées à améliorer l'adhésion à la vaccination contre l'hépatite B des sujets vus en consultation de dépistage anonyme et gratuit en France.

■ Anrs-Urgences : intérêt de santé publique du dépistage systématique du VIH par tests rapides dans les urgences hospitalières d'Ile-de-France.

■ Anrs-Urdep : élargissement de l'offre de dépistage du VIH. Mise en place du dépistage par des tests rapides dans des services d'urgence de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris.

■ Anrs-Com'Test : étude de faisabilité d'un dépistage du VIH, communautaire et non médicalisé, utilisant des tests rapides.

■ Anrs-Drag : projet expérimental de dépistage rapide peu médicalisé auprès des hommes gays.

*nouvelles approches
vis-à-vis du dépistage
et de la prévention*

DE NOUVELLES MÉTHODES DE SONDAGE

Les enquêtes KABP sur les connaissances, attitudes, croyances et comportements sont depuis 1992 réalisées selon un protocole d'interview identique, permettant une comparaison de nombreux indicateurs entre les différentes vagues des enquêtes. Ce protocole a été jusqu'à présent mis en place à partir d'un échantillon probabiliste issu des fichiers de France Télécom, seule base d'abonnés téléphoniques accessible.

Or, la couverture téléphonique s'est fortement modifiée ces dernières années avec notamment l'apparition de la téléphonie mobile. Certains n'utilisent qu'un téléphone portable, d'autres utilisent un accès à internet pour téléphoner et recevoir des appels, d'autres encore font appel à un autre opérateur téléphonique que France Télécom.

Une partie de la population n'est donc plus joignable par la méthode habituellement utilisée dans les enquêtes KABP. Par ailleurs, aucun annuaire



commun à l'ensemble des opérateurs n'est actuellement disponible en France et l'absence de « régionalisation » des numéros en 08 et 09 empêche que le tirage au sort des numéros de téléphone soit stratifié selon les différentes régions.

Un groupe de travail a été mis en place conjointement par l'IRESP et l'Anrs afin de faire évoluer la méthodologie classiquement utilisée dans les enquêtes téléphoniques, le plan de sondage et les modes de passation du questionnaire. L'enquête KABP 2010 ainsi sera pour la première fois passée par téléphone mobile pour une partie de l'échantillon.

DÉPISTAGE ET PRÉVENTION

Parallèlement, aux approches interventionnelles, l'Anrs coordonne des recherches observationnelles destinées à explorer et comprendre les logiques actuelles d'utilisation des tests dans le cadre du dispositif existant. Plusieurs études se sont déroulées en 2009 :

■ Une enquête vise à évaluer les opinions et le niveau de connaissance et d'utilisation des « tests à domicile » achetés sur internet parmi les homosexuels masculins.

■ Une recherche s'intéresse aux patients nouvellement diagnostiqués et se présentant pour la première fois dans un service VIH. L'objectif est notamment d'évaluer les opportunités manquées de diagnostic et de déterminer les facteurs associés à celles-ci.

■ Une autre étude au sein de la cohorte SIRS (Santé, inégalités et ruptures sociales) est menée auprès de 3000 ménages de l'agglomération parisienne. Le but est d'explorer les déterminants des inégalités sociales vis-à-vis des pratiques de dépistage, en particulier les difficultés géographiques d'accès aux structures de dépistage.

■ L'étude InVS/Anrs Prévagay qui avait comme objectif d'estimer la prévalence et l'incidence de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) fréquentant les lieux de rencontre parisiens a apporté des premiers résultats : Le pourcentage de personnes séropositives a été estimé à 17,7 % et l'utilisation du test d'infection récente a permis d'estimer une incidence de 7,5 cas pour 100 personnes par an (intervalle de confiance à 95 % : 4,5-10,5). Elle est 7,5 fois plus élevée que dans la population homosexuelle en France.

Par ailleurs, le groupe « stratégies alternatives de prévention » a poursuivi sa réflexion afin de mettre en place des projets de recherches, à la fois biomédicales et sociales, sur de nouvelles approches susceptibles d'améliorer l'acceptabilité et l'adoption des pratiques de prévention de la transmission du VIH. L'une des missions du groupe est d'étayer le débat autour de

la réduction de la transmissibilité du VIH chez les patients sous traitement antirétroviral présentant une charge virale indétectable, et sur les conséquences à en tirer en matière de prévention individuelle, dans les pays du Nord comme dans ceux du Sud (« *Test and Treat* »).

Dans le même temps, le groupe de travail s'intéresse également à d'autres champs de recherche sur la prévention, en particulier à la circoncision masculine et aux modalités de son intégration parmi les pratiques préventives de l'infection par le VIH. Il s'intéresse également à la mise en œuvre de recherches en sciences sociales sur les usages de la « prophylaxie pré-exposition » (PrEP). Cette approche vise à agir sur le risque de contamination avant d'y être exposé.

SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES DANS LES ESSAIS CLINIQUES

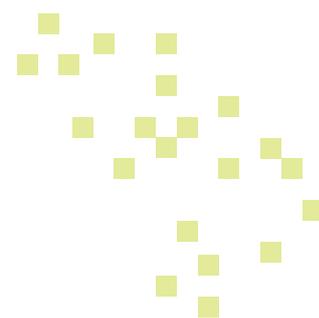
Le groupe de travail, consacré à la « recherche en sciences sociales dans les essais cliniques » a poursuivi en 2009 ses objectifs, très originaux dans le paysage international : favoriser l'émergence de questions socio-comportementales au sein des essais de l'Anrs ; évaluer les outils de mesure des perceptions et comportements recueillis auprès des patients ; standardiser le recueil de données socio-démographiques minimales ; et prendre en compte les aspects médico-économiques. Le groupe a défini un module réunissant un ensemble « minimal » de variables lorsque les essais ne développent pas d'approches particulières sur les dimensions sociales ou comportementales. Parallèlement, au cours des dernières années, le groupe s'est impliqué dès leur conception dans plusieurs essais cliniques de l'Anrs. Les études réalisées ou à venir portent essentiellement sur l'évaluation de la qualité de vie des patients dans ces essais et sur l'influence des symptômes qu'ils ressentent pendant leur traitement.

Le groupe de travail s'est également attaché à la dimension économique dans les essais. Il a ainsi défini une première série de critères afin de distinguer les essais de l'agence pour lesquels une approche socio-économique serait pertinente. Enfin, la réflexion doit continuer sur les recherches humaines et sociales au sein des essais réalisés dans les pays du Sud.

L'actualité scientifique

FATIGUE ET CO-INFECTION VIH-VHC

Une étude réalisée auprès de 328 patients de la cohorte Hepaviv se proposait de répondre à deux questions : Le rôle des facteurs psycho-sociaux, et



notamment de la dépression, est-il plus important dans la fatigue ressentie chez les sujets co-infectés ? Traiter les symptômes dépressifs permet-il de réduire l'impact fonctionnel de la fatigue ressentie ?

Les résultats montrent que le fait de présenter un faible taux de CD4 (< 200/mm³) est associé à un score plus élevé de fatigue physique perçue, et confirment que le nombre d'effets indésirables gênants a un impact sur les trois dimensions de la fatigue (cognitive, physique et psychosociale). Seuls un tiers des patients présentant des symptômes dépressifs étaient traités pour leurs symptômes dépressifs alors que leur prise en compte est essentielle dans l'amélioration de la qualité de vie de ces patients.

L'OBSERVANCE À LONG TERME AUX ANTIRÉTROVIRAUX

L'étude de l'observance chez des patients sous ARV depuis dix années a été réalisée au sein de la cohorte Anrs-Aproco-Copilote.

Des épisodes de non-observance ont été déclarés par 747 patients (sur 1010). L'observance est associée aux effets secondaires perçus, au nombre de doses quotidiennes de traitement (trois ou plus), à l'expérience des stades B/C de la maladie et à un diagnostic du VIH récent (moins de six mois).

La non-observance est plus fréquente chez les plus jeunes, ceux qui ont des enfants, ceux qui sont nés en Europe, qui ont des symptômes dépressifs, consomment de l'alcool et déclarent manquer du support de leur partenaire principal.

Le maintien de l'observance à long terme repose sur la mise en place d'interventions spécifiques vis-à-vis des patients les plus à risque d'échouer.

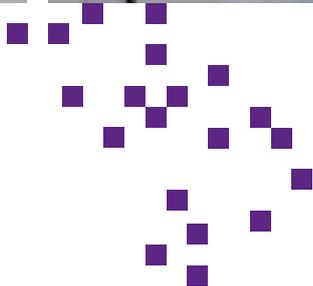
TRAITEMENT DE SUBSTITUTION ET SUCCÈS THÉRAPEUTIQUE À LONG TERME

Les données de la cohorte Manif 2000 (composée de personnes contaminées par l'usage de seringues) ont été analysées afin de préciser les facteurs prédictifs du succès virologique à long terme. Il en ressort que le maintien d'un traitement de substitution est significativement associé au succès virologique.

TABAC ET VIH

Une enquête a été réalisée afin de comprendre les déterminants de la poursuite et de l'arrêt de la consommation de tabac chez les personnes vivant avec le VIH.

Les chercheurs concluent à la diversité des profils de fumeur dans cette population. Celle-ci devrait conduire à adapter les messages de prévention au cas par cas, en particulier pour ceux qui fument pour gérer les problèmes de poids et de dystrophies (29 % des répondants).



TEST D'INFECTION RÉCENTE

Un test d'infection récente (EIA-RI) est utilisé en routine par l'Institut de veille sanitaire (InVs) pour détecter, en France, les infections récentes parmi les nouveaux diagnostics de VIH. La performance du test a été mesurée en tenant compte d'autres indicateurs : cliniques, biologiques et historique de dépistage.

Sur les 6 782 échantillons analysables (sur 15 331) la sensibilité et la spécificité du test EIA-RI étaient respectivement de 73,8 % et 83,7 %.

Mais ces résultats, obtenus sur une vaste population, hétérogène, révèlent que les propriétés du test sont moins bonnes chez les sujets dont la date d'infection est proche de six mois par rapport à ceux dont la date de contamination est plus récente.

Par ailleurs, la performance varie avec l'origine géographique du patient ou du sous-type virologique.

Ces résultats ont des retombées directes sur les modèles d'estimation de l'incidence du VIH en France.

VALIDATION D'UNE ÉCHELLE DE QUALITÉ DE VIE

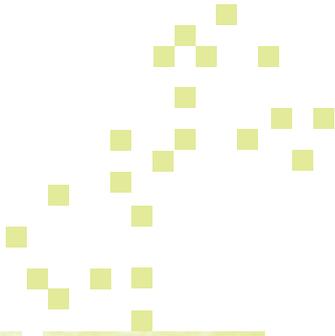
Un nouveau questionnaire simplifié, le HIV-SQUAD (*Symptom Quality of Live Adherence*) qui comprend des éléments de qualité de vie liés à l'état de santé, les effets secondaires ressentis et l'observance a été testé auprès de 607 patients sous ARV. La première étape de validation de cet outil a été réalisée en 2009.

HÔPITAL ET VIH

Les données des 102 services hospitaliers ayant participé à l'enquête Anrs-Vespa (enquête représentative sur les personnes atteintes en France) ont été analysées sur les critères de l'observance des patients et des succès thérapeutiques. Il résulte de cette analyse que, malgré une grande diversité des services hospitaliers (taille, caractéristiques des consultants...), les résultats en terme d'observance et de réponse au traitement sont homogènes. Ils peuvent très probablement être mis en relation avec l'existence en France de recommandations consensuelles et actualisées (telles celles édictées régulièrement par le groupe d'experts, sous la direction du Professeur Patrick Yéni, qui constitue la référence pour la prise en charge médicale des personnes atteintes par le VIH).

HÉTÉROGÉNÉITÉS ET EXPÉRIENCES COMMUNES

Anrs-Vespa, réalisée en France auprès d'un échantillon représentatif de personnes atteintes du VIH, est l'une des rares enquêtes qui permettent d'étu-



*résultats homogènes
en termes d'observance
et de réponse
au traitement*

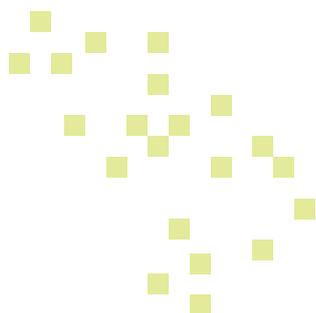
dier une population d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) à partir d'un échantillon non communautaire.

Une analyse spécifique a été réalisée sur les 1 309 hommes ayant déclaré avoir eu un partenaire masculin dans leur vie.

Cette analyse a permis d'identifier cinq profils différents :

- | les homosexuels exclusifs (53,7 %)
- | les homosexuels ayant expérimenté la bisexualité (21,8 %)
- | les homosexuels avec une histoire sexuelle « mixte » (8,1 %)
- | les hétérosexuels ayant des relations sexuelles avec des hommes (8,6 %).
- | les bisexuels (7,8 %)

Ces cinq sous-groupes diffèrent sur l'ensemble des caractéristiques socio-démographiques et cliniques, mais sont homogènes vis-à-vis de la discrimination et du soutien aux associations de malades. Ces résultats confortent le concept d'HSH comme catégorie partageant des expériences communes. |



Bibliographie sélectionnée* (19 parmi 34 publications)

1. Giami, A. **Les formes contemporaines de la médicalisation de la sexualité.** (p. 225-249) In : Hachimi Sanni Yaya (ed.). **Pouvoir médical et santé totalitaire. Conséquences socio-anthropologiques et éthiques.** Québec, Presses de l'Université de Laval, 2009
2. Hamelin C, Salomon C, Sitta R, Gueguen A, Cyr D, Lert F. **Childhood sexual abuse and adult binge drinking among Kanak women in New Caledonia.** *Social science & medicine* (1982) 2009;68:1247-1253.
3. Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, Thierry D, Rondy M, Quaglia M, Razafandratsima N, Emmanuelli J, Guibert G, Barin F, Desenclos JC. **A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design.** *BMC infectious diseases* 2009;9:113.
4. Le Vu S, Meyer L, Cazein F, Pillonel J, Semaille C, Barin F, Desenclos JC. **Performance of an immunoassay at detecting recent infection among reported HIV diagnoses.** *AIDS* 2009; 23:1773-1779.
5. Lert F, Sitta R, Bouhnik AD, Dray-Spira R, Spire B. **HIV positive men who have sex with men: biography, diversity in lifestyles, common experience of living with HIV.** ANRS-EN12 VESPA study, 2003. *AIDS Care* 2009; 22(1):71-80.
6. Michel L, Giorgi R, Villes V, Poizot-Martin I, Dellamonica P, Spire B, Protopopescu C, Carrieri MP. **Withdrawal symptoms as a predictor of mortality in patients HIV-infected through drug use and receiving highly active antiretroviral therapy (HAART).** *Drug and alcohol dependence* 2009;99:96-104.
7. Michel L, Villes V, Dabis F, Spire B, Winnock M, Loko MA, Poizot-Martin I, Valantin MA, Bonnard P, Salmon-Ceron D, Carrieri MP. **Role of treatment for depressive symptoms in relieving the impact of fatigue in HIV-HCV co-infected patients: ANRS Co13 Hepaviv, France, 2006-2008.** *Journal of viral hepatitis* 2009.
8. Mulot s, **Comment les représentations des rapports de sexe influencent-elles la prévention du Sida?** *Revue Française sociologie*, 50-1, 2009, 63-89.
9. Paicheler g. (2009), **Controverses entre associations et scientifiques : Les recommandations publiques en matière d'accidents d'exposition au VIH,** In Ollivier-Yaniv C. & Rinn M., **Communication publique et gouvernement du social.** ISBN : 978-2-7061-1546-2. Presses Universitaires de Grenoble, 181-200.
10. Peretti-Watel P, Garelik D, Baron G, Spire B, Ravaud P, Duval X. **Smoking motivations and quitting motivations among HIV-infected smokers.** *Antiviral therapy* 2009;14:781-787.
11. Peretti-Watel P, Villes V, Duval X, Collin F, Reynes J, Sobel A, Protopopescu C, Chene G, Spire B, Raffi F. **How do HIV-infected smokers react to cigarette price increases? Evidence from the APROCO-COPILOTE-ANRS C08 Cohort.** *Current HIV research* 2009;7:462-467.
12. Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B, Leport C, Carrieri MP. **Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2009;64:599-606.
13. Roux P, Carrieri MP, Cohen J, Ravaux I, Poizot-Martin I, Dellamonica P, Spire B. **Retention in opioid substitution treatment: a major predictor of long-term virological success for HIV-infected injection drug users receiving antiretroviral treatment.** *Clin Infect Dis* 2009;49:1433-1440.
14. Roux P, Michel L, Lang JP. **Implications des troubles psychiatriques et des addictions sur l'observance et la qualité de vie des patients coinfecteds par le VIH et le VHC.** (p.37-43) dans « **Psychiatrie, VIH et hépatite C : Quels enjeux de santé publique ? Quels enjeux pour la psychiatrie ?** ». Ed. Elsevier Masson. 2009.
15. Sitta R, Lert F, Gueguen A, Spire B, Dray-Spira R. **No variability across centers in adherence and response to HAART in French hospitals: results from the ANRS-EN12-VESPA study.** *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999) 2009;52:643-647.
16. Spire B, Arnould B, Barbier F, Durant J, Gilquin J, Landman R, Carret S, Saussier C, El Kebir S, Cohen-Codar I. **Simplification and first validation of a short battery of patient questionnaires for clinical management of HIV-infected patients: The HIV-SQUAD (Symptom Quality of life Adherence) Questionnaire.** *HIV clinical trials* 2009;10: 215-232.
17. Warszawski J, Goulet V. **Infections sexuellement transmissibles : des conditions inégales d'accès au dépistage.** In : Bajos N, Bozon, N Beltzer, eds. **Enquête sur la sexualité en France - Pratiques, genre et santé.** Paris : La Découverte, 2008.
18. Warszawski J, Couturier E, Ribert E, Meyer L. **Pourquoi les femmes informent-elles plus souvent leurs partenaires sexuels d'une infection sexuellement transmissible ? Rôle des médecins.** In : G. Paicheler et N. Job-Spira, eds. **Femmes et VIH en France,** Paris *Médecine/Sciences*, hors série N°2, 2008.
19. **An assessment of interactions between global health initiatives and country health systems.** World Health Organization Maximizing Positive Synergies Collaborative Group. *The Lancet* 2009, 373-9681:2137-2169.

* La bibliographie complète peut être consultée sur le site de l'Anrs.

recherches dans les pays du Sud

Renforcer la prévention



L'année 2009 a été marquée par des résultats importants dans la prévention de la transmission mère-enfant qui ont été pris en compte par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). D'autres études ont démarré afin d'améliorer encore les stratégies de prévention chez l'enfant et également chez l'adulte. L'Anrs se mobilise sur l'utilisation des antirétroviraux comme outil préventif.

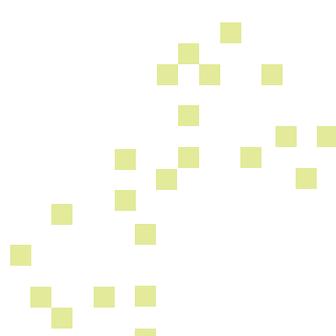
Les initiatives en 2009

Un nouvel essai pivot pendant l'allaitement. La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (TME) pendant la période de l'allaitement constitue un enjeu majeur dans les pays d'Afrique subsaharienne à ressources limitées. En raison d'obstacles sociaux, culturels, économiques, hygiéniques et nutritionnels, l'allaitement artificiel expose les enfants à un risque accru de pathologies et de mortalité. Plusieurs essais publiés en 2009 (dont ANRS 1289/178 Kesho Bora) ont montré l'intérêt du traitement de la mère par trithérapie pour réduire la TME au cours de cette période. Débuté en 2009, l'essai ANRS 12174 Promise Pep se propose d'aborder la question sous l'angle du traitement préventif de l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement. Deux schémas thérapeutiques seront comparés : lamivudine

ou lopinavir/ritonavir. Réalisé en Afrique du Sud, au Burkina Faso, en Ouganda et en Zambie, cet essai inclura au total 1 500 couples mère-enfant.

Parallèlement, et dans le contexte des nouvelles directives de l'OMS, l'agence a accordé le financement de l'essai Anrs 12 200 UMA qui vise à traiter toutes les femmes enceintes VIH +, indépendamment de leur niveau de CD4. Cet essai inclura environ 1200 femmes et leurs enfants ; il devrait débiter en 2010 en Côte d'Ivoire et en Zambie.

I L'expérience camerounaise. En 2002, l'Etat camerounais s'est engagé dans un ambitieux programme de décentralisation de l'accès aux antirétroviraux. Afin d'évaluer les effets de cette politique sanitaire, et à la demande des Autorités de santé du pays, l'Anrs a financé entre 2006 et 2009 un vaste programme de recherche opérationnelle multidisciplinaire. Celui-ci a été mené par des équipes camerounaises et françaises sur l'ensemble des dix régions du pays. L'ensemble de ces recherches constitue un pas important dans la connaissance scientifique et pratique de la question de l'accès au traitement de l'infection par le VIH au Cameroun et plus largement en Afrique. Certains aspects ont fait l'objet de publications en 2009, en particulier sur les barrières financières dans l'accès aux traitements et les difficultés rencontrées dans l'organisation des soins (1-2). Parallèlement, une série d'articles sur cette expérience a été préparée pour un numéro spécial de la revue *Aids* intitulé « *Learning and doing : operational research and access to HIV treatment in Africa* » à paraître en 2010. Enfin, les équipes impliquées dans les différents programmes de l'Anrs au Cameroun ont préparé un ouvrage collectif présentant les résultats de l'ensemble des recherches menées à paraître mi-2010 dans la collection Sciences sociales et sida de l'Anrs.



*un pas important dans
la connaissance
de l'accès au traitement*

I La prévention par les antirétroviraux. Les traitements antirétroviraux peuvent-ils être utilisés comme un outil de prévention de l'infection par le VIH ? Lancée il y a environ deux ans et basée sur l'idée que le niveau de charge virale est le principal déterminant de la transmission du VIH, cette question fait débat tout en suscitant un intérêt certain. Cela a conduit l'Anrs à réunir en janvier 2009 un groupe de travail international et multidisciplinaire chargé de définir un programme de recherches sur la stratégie « *Treatment as prevention* » (TasP). Sous la direction de Bernard Hirschel (Genève) et de François Dabis (Bordeaux), ce groupe de travail réunit des équipes françaises, suisses, américaines et sud-africaines. Il associe des chercheurs de différentes disciplines, en particulier les sciences sociales et la santé publique,

l'économie de la santé, la recherche clinique et épidémiologique, et la biologie moléculaire. Un partenariat a été établi avec un centre de recherche, l'*Africa Center*, et les autorités du Kwazulu Natal en Afrique du Sud, afin de préparer l'implantation d'un futur essai d'intervention évaluant une stratégie TasP. Parallèlement, l'élaboration du protocole de cet essai a débuté. Celui-ci s'appuie notamment sur une étude de modélisation réalisée en 2009 sur les risques et bénéfices individuels et collectifs d'un dépistage universel et d'une mise sous antirétroviraux immédiate. L'ensemble du programme TasP de l'agence a été présenté lors d'une réunion organisée par l'OMS sur cette question en novembre 2009.

Évaluer des multithérapies de seconde ligne. L'Anrs a lancé en 2009 un essai de phase III évaluant trois multithérapies antirétrovirales en traitement de seconde ligne dans le contexte des pays du Sud en partenariat avec le programme EDCTP (*European Developing Countries Trial Partnership*). L'essai Anrs 12 169 2-Lady est réalisé au Cameroun, au Burkina Faso et au Sénégal. Il est prévu d'inclure 450 patients infectés par le VIH-1 en situation d'échec virologique d'une première ligne d'antirétroviraux comprenant un analogue non-nucléosidique. Ils recevront pendant 48 semaines l'un de ces trois schémas thérapeutiques : emtricitabine + ténofovir + lopinavir/r, abacavir + didanosine + lopinavir/r ou emtricitabine + ténofovir + darunavir/r. Cet essai vise à apporter la démonstration de la faisabilité et de l'efficacité des traitements de seconde ligne dans les pays à ressources limitées.

Étudier les résistances. L'étude Anrs 12 186, vise à évaluer l'échec virologique et les résistances aux antirétroviraux chez des patients pris en charge dans les programmes et structures nationaux de sept pays en Afrique (Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Sénégal, Togo) et en Asie (Thaïlande, Vietnam). Peu de données sont en effet disponibles sur l'issue virologique des traitements antirétroviraux de première ligne chez les patients infectés par le VIH-1 de sous-type non-B, suivis selon l'approche recommandée par l'OMS, c'est-à-dire sans suivi virologique. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité virologique et, en cas d'échec, la fréquence des résistances chez 4 200 patients traités en première ligne. Un génotypage pour rechercher des mutations de résistances sera réalisé pour les gènes de la protéase et de la transcriptase inverse chez tous les patients présentant une charge virale plasmatique supérieure à 1 000 copies/ml. Cette recherche devrait permettre de déterminer si la réponse virologique et l'apparition des résistances sont du même ordre que celles observées dans les pays du Nord, et d'apprécier l'impact éventuel des stratégies de suivi, ou de la diversité génétique du VIH-1.



Améliorer les techniques Anrs sur la « charge virale ». Le groupe de travail commun à l'AC 11 et à l'AC 12 consacré à la quantification ARN et ADN du VIH a poursuivi en 2009 le développement des marqueurs ARN-VIH1 et ADN-VIH1, à la fois comme outil de diagnostic et de suivi quantitatif de l'infection virale chez l'enfant et l'adulte. Les kits ARN et ADN par PCR en temps réel développés par l'Anrs et commercialisés par la firme Biocentric contiennent ainsi à être bien utilisés sur les sites de l'agence et font l'objet d'améliorations constantes. La sensibilité du test ADN-VIH1 est désormais de 2 copies/PCR. Une étude réalisée dans le cadre de l'essai Anrs 1289/178 Kesho-Bora a confirmé, en 2009, les performances du kit ARN-VIH1 (4). Parallèlement, les travaux réalisés en 2009 ont permis d'améliorer plusieurs étapes cruciales pour la mise en place des tests de résistance et de charge virale sur des prélèvements sanguins réalisés sur papier buvard.

Des projets importants sur les populations vulnérables.

Afin de contribuer à l'amélioration des connaissances sur la vulnérabilité de certains groupes, du fait de leur statut social et/ou de la stigmatisation dont ils font l'objet, l'agence a engagé en 2009 deux projets de sciences sociales. Le projet Anrs 12201, a pour objectif de décrire et d'analyser l'évolution des mobilisations collectives face au sida dans différents contextes urbains, au Cameroun, en Côte d'Ivoire, au Mali et au Sénégal. Cette recherche vise notamment à étudier les actions menées par les associations en direction des femmes, des prostituées et des homosexuels masculins.

*étudier les actions menées
par les associations en
direction de populations
vulnérables*

L'actualité scientifique

Transmission mère-enfant : des résultats pris en compte par l'OMS. Une avancée importante a été obtenue en 2009 pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH avec les résultats de l'essai Anrs 1289-12178 Kesho Bora dont les résultats ont été présentés à la 5e conférence de l'IAS qui s'est tenue en Afrique du Sud en juillet 2009 (7). Réalisé au Burkina Faso, au Kenya et en Afrique du Sud, cet essai comparait deux traitements préventifs : une trithérapie administrée pendant la grossesse et l'allaitement *versus* le schéma prophylactique dit court recommandé par l'OMS dans les pays du Sud. 824 « couples » mère-enfant ont été inclus. Une réduction de 42 % à 12 mois de suivi du taux de transmission du VIH est observé chez les enfants dont la mère a reçu la trithérapie pendant l'allaitement.



Chez ces mêmes enfants et toujours à 12 mois de suivi, il est observé une diminution de 37 % du risque de mortalité. Kesho Bora est le premier essai randomisé mettant en évidence le bénéfice du traitement antirétroviral des mères pendant l'allaitement pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Ce résultat, qui fera l'objet d'une publication en 2010, a été directement pris en compte par l'OMS lors de l'actualisation de ses recommandations rendue publique le 30 novembre 2009.

Plusieurs études de sciences sociales, réalisées dans le cadre de l'essai Kesho Bora ou d'autres contextes, soulignent toutefois les difficultés que peuvent rencontrer les femmes pour adopter l'allaitement exclusif, voire même pour accéder aux programmes de prévention de la transmission mère-enfant (8-9). Ces études soulignent également les améliorations nécessaires en terme d'information délivrée aux femmes et de formation des professionnels de santé.

« PTME » : étude pharmacocinétique d'une alternative à la névirapine.

L'essai Anrs 12 109 TemAA a évalué la tolérance d'une combinaison associant ténofovir et emtricitabine chez la mère et l'enfant. Cette approche pourrait constituer une alternative à l'administration de la névirapine pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Réalisé en Côte d'Ivoire, au Cambodge et en Afrique du Sud, l'essai avait également pour objectif de déterminer les modalités optimales d'administration de ces antirétroviraux chez la mère et l'enfant. Plusieurs résultats de pharmacocinétique ont été publiés en 2009 (10). Les études réalisées précisent ainsi les posologies devant être administrées aux mères lors de l'accouchement et aux enfants à la naissance pour obtenir des concentrations comparables à celles observées chez l'adulte. Par ailleurs, une étude virologique montre que la combinaison du ténofovir et de l'emtricitabine permet d'éviter la survenue de résistance à la névirapine administrée en une dose unique lors de l'accouchement (11).

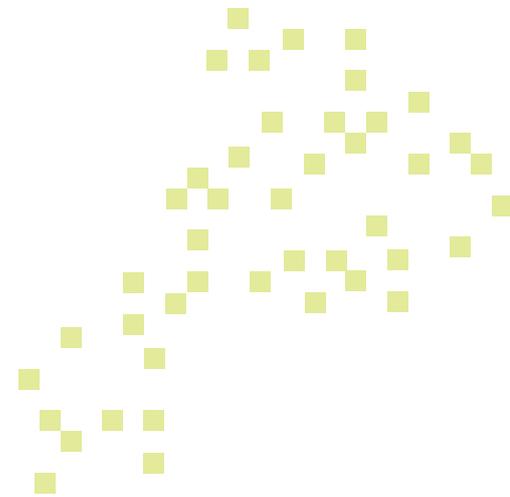
Efficacité d'une trithérapie en une prise par jour chez l'enfant. Les résultats de l'essai Anrs 12 103/12 167 Burkina ont été présentés lors de la 5e conférence de l'IAS qui s'est tenue en Afrique du Sud en juillet 2009. Cet essai avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie associant didanosine, lamivudine et éfavirenz en une prise par jour chez des enfants, ainsi que l'adhérence de ceux-ci à ce traitement. Après 24 mois de suivi, 88 % des 52 enfants inclus présentaient une charge virale indétectable. La moyenne des lymphocytes CD4 était de 928/mm³ et cinq effets indésirables ont été observés. Pendant la première année de traitement, le taux moyen d'adhérence était de près de 98 %. Les auteurs concluent à une bonne tolérance et efficacité de ce schéma thérapeutique chez l'enfant.

Des données de pharmacocinétique ont parallèlement permis de préciser les posologies souhaitables pour la didanosine et l'éfavirenz (12).

Circoncision : des données complémentaires. L'essai Anrs 1265 est le premier à avoir mis en évidence l'effet bénéfique de la circoncision masculine sur la réduction de la transmission sexuelle du VIH de la femme à l'homme. L'exploitation de l'ensemble des données recueillies au cours de cet essai continue à apporter des informations importantes, comme en témoignent les différents articles publiés en 2009. Ainsi, il a été montré que la circoncision masculine était associée à une diminution de la prévalence des infections à papillomavirus (HPV) à haut risque (5). L'analyse des prélèvements urétraux réalisés auprès des participants de l'essai ANRS 1265 montre en effet une prévalence des infections à HPV de 14,8 % chez les hommes circoncis et de 22,3 % chez ceux qui ne l'ont pas été ($p = 0,002$). Cette observation confirme ainsi que la circoncision réduit la transmission hétérosexuelle des HPV parmi les hommes, et par conséquent l'exposition des femmes à ces mêmes virus. Il a par ailleurs été constaté un effet protecteur de la circoncision vis-à-vis de la contamination par le virus herpès simplex de type 2 (HSV-2) et par le protozoaire *trichomonas vaginalis* chez les hommes. Ces observations renforcent l'intérêt de la circoncision masculine comme moyen de prévention des infections sexuellement transmissibles. D'autant que, comme l'indique une autre étude, l'infection par le HSV-2 favorise de façon substantielle la contamination par le VIH chez les hommes. Dans cette étude, environ 25 % des nouvelles infections par le VIH diagnostiquées sont attribuées au HSV-2.

Concernant la technique opératoire de la circoncision, une étude annexe de l'essai Anrs 1265 rapporte davantage de complications (cicatrisation plus lente, blessures, saignements, infections) avec la technique Tara Klamp par rapport à la méthode guidée par forceps. Les auteurs déconseillent donc le recours à la technique Tara Klamp. Enfin, l'analyse des données de plusieurs essais évaluant l'effet préventif de la circoncision conduit à déconseiller aux hommes circoncis d'avoir rapidement après l'intervention des rapports sexuels afin de limiter un risque potentiellement accru de contamination par le VIH tant que la cicatrisation n'est pas complète (6).

Parallèlement à ces résultats, l'Anrs a lancé en 2009 une recherche en sciences sociales visant à étudier le processus de construction de la recommandation de l'OMS préconisant la circoncision dans le cadre de la prévention de l'infection par le VIH. Le projet Anrs 12203 a retracé de manière rétrospective les différentes séquences du processus décisionnel ayant conduit à cette recommandation, afin d'étudier la construction et les conditions d'émergence d'une innovation en santé publique.

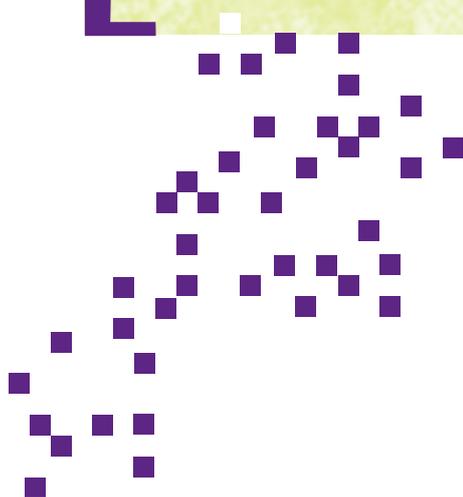


Dans le même temps, l'agence a poursuivi en 2009 la réalisation de la recherche opérationnelle Anrs 12 126 Orange Farm 2 auprès de 20 000 Sud-africains. Commencée en 2007, celle-ci a pour objectif d'évaluer à large échelle le bénéfice de la circoncision pour la prévention de la transmission du VIH.

Charge virale et suivi des patients. Une analyse des critères de décision pour le changement de traitement antirétroviral dans les pays du Sud a été réalisée dans le cadre de l'étude Anrs 12 138 Art-Linc, une collaboration de cohortes d'adultes traités par antirétroviraux (13). Cette collaboration reposait sur un réseau de centres de soins en Afrique, en Amérique latine et en Asie. L'analyse, qui a concerné plus de 20 100 patients, a montré que le passage à une seconde ligne de traitement intervenait plus tôt et à des taux de numération des lymphocytes CD4 plus élevés quand la mesure de la charge virale était utilisée pour le suivi des patients dans les pays à ressources limitées, soulignant l'importance de sa mise en place opérationnelle dans les pays du Sud.

Une faible prévalence de la résistance primaire. Dans le cadre de l'étude Anrs 12 134, le réseau de laboratoires de virologie des sites de l'agence dans les pays du Sud a réalisé une surveillance de la prévalence des résistances chez les patients naïfs de traitement antirétroviraux. Cette surveillance a été effectuée selon les procédures et les recommandations de l'OMS. Les résultats publiés en 2009 concernent le Burkina Faso, le Cambodge, la Côte d'Ivoire, le Sénégal, la Thaïlande et le Vietnam (14). Ils montrent une faible prévalence de souches résistantes (< 5 %) dans ces pays, inférieure donc au seuil d'alerte (> 5 %) défini par l'OMS. Cependant les résultats de cette même étude au Cameroun (15) rapportent une prévalence modérée (comprise entre 5 % et 15 %) de résistances aux analogues nucléosidiques et non-nucléosidiques. Une deuxième enquête de confirmation est actuellement en cours mais ces résultats renforcent dès à présent la nécessité de mise en place de mesures de prévention et de la poursuite de la surveillance d'émergence des résistances primaires. ■

*évaluer à large
échelle le bénéfice
de la circoncision*



Bibliographie sélectionnée*

(20 parmi 100 publications)

1. Loubiere S, Boyer S, Protopopescu C et al. **Decentralization of HIV care in Cameroon: increased access to antiretroviral treatment and associated persistent barriers.** *Health Policy.* 2009;92:165-173.
2. Marcellin F, Abe C, Loubiere S et al. **Delayed first consultation after diagnosis of HIV infection in Cameroon.** *AIDS.* 2009;23:1015-1019.
3. Walensky RP, Wolf LL, Wood R et al. **When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings.** *Ann Intern Med.* 2009;151:157-166.
4. Rouet F, Foulongne V, Viljoen J et al. **Comparison of the Generic HIV Viral Load assay with the Amplior HIV-1 monitor v1.5 and Nuclisens HIV-1 EasyQ v1.2 techniques for plasma HIV-1 RNA quantitation of non-B subtypes: the Kesho Bora preparatory study.** *J Virol Methods.* 2010;163:253-257.
5. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E et al. **Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa.** *J Infect Dis.* 2009;199:14-19.
6. Mehta SD, Gray RH, Auvert B et al. **Does sex in the early period after circumcision increase HIV-seroconversion risk? Pooled analysis of adult male circumcision clinical trials.** *AIDS.* 2009;23:1557-1564.
7. Kesho Bora Study Group. **Triple-antiretroviral prophylaxis during pregnancy and breastfeeding compared to short-ARV prophylaxis to prevent mother-to-child transmission of HIV-1: the Kesho Bora randomized controlled clinical trial in five sites in Burkina Faso, Kenya and South Africa.** *IAS 2009. Abstract LBPEC01.*
8. Desclaux A, Alfieri C. **Counseling and choosing between infant-feeding options: overall limits and local interpretations by health care providers and women living with HIV in resource-poor countries (Burkina Faso, Cambodia, Cameroon).** *Soc Sci Med.* 2009;69:821-829.
9. Desgrees-du-Lou A, Brou H, Traore AT, Djohan G, Becquet R, Leroy V. **From prenatal HIV testing of the mother to prevention of sexual HIV transmission within the couple.** *Soc Sci Med.* 2009;69:892-899.
10. Hirt D, Urien S, Ekouevi DK et al. **Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pregnant women and their neonates (ANRS 12109).** *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:182-189.
11. Arrive E, Chaix ML, Nerrienet E et al. **Tolerance and viral resistance after single-dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1.** *AIDS.* 2009;23:825-833.
12. Hirt D, Urien S, Olivier M et al. **Is the recommended dose of efavirenz optimal in young West African human immunodeficiency virus-infected children?** *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4407-4413.
13. Keiser O, Tweya H, Boulle A et al. **Switching to second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: comparison of programmes with and without viral load monitoring.** *AIDS.* 2009;23:1867-1874.
14. Ayouba A, Lien TT, Nouhin J et al. **Low prevalence of HIV type 1 drug resistance mutations in untreated, recently infected patients from Burkina Faso, Cote d'Ivoire, Senegal, Thailand, and Vietnam: the ANRS 12134 study.** *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25:1193-1196.
15. Aghokeng AF, Vergne L, Mpoudi-Ngole E et al. **Evaluation of transmitted HIV drug resistance among recently-infected antenatal clinic attendees in four Central African countries.** *Antivir Ther.* 2009;14:401-411.
16. Atun R, Dybul M, Evans T, Kim J Y, Moatti J P, Nishtar S and Russell A. **Venice Statement on global health initiatives and health systems.** *Lancet.* 2009, 374, 783-4
17. Danel C, Moh R, Chaix M L, Gabilard D, Gnokoro J, Diby C J, Toni T, Dohoun L, Rouzioux C, Bissagnene E, Salamon R and Anglaret X. **Two-Months-off, Four-Months-on Antiretroviral Regimen Increases the Risk of Resistance, Compared with Continuous Therapy: A Randomized Trial Involving West African Adults.** *J Infect Dis.* 2009, 199, 66-76
18. Kouanfack C, Laurent C, Peytavin G, Ciaffi L, Ngolle M, Nkene Y M, Essomba C, Calmy A, Mpoudi-Ngole E, Delaporte E and Koulla-Shiro S. **Adherence to antiretroviral therapy assessed by drug level monitoring and self-report in Cameroon.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008, 48, 216-9
19. Losina E, Toure H, Uhler L M, Anglaret X, Paltiel A D, Balestre E, Walensky R P, Messou E, Weinstein M C, Dabis F and Freedberg K A. **Cost-effectiveness of preventing loss to follow-up in HIV treatment programs: a Cote d'Ivoire appraisal.** *PLoS Med.* 2009, 6, e1000173
20. Monleau M, Montavon C, Laurent C, Segondy M, Montes B, Delaporte E, Boillot F and Peeters M. **Evaluation of different RNA extraction methods and storage conditions of dried plasma or blood spots for human immunodeficiency virus type 1 RNA quantification and PCR amplification for drug resistance testing.** *J Clin Microbiol.* 2009, 47, 1107-18

* La bibliographie complète peut être consultée sur le site de l'Anrs.

L'Europe	page 66
L'information scientifique et la communication	page 70
Les publications scientifiques	page 75
Les moyens humains et financiers	page 76

regards
regards

transversaux
transversaux

| l'europe

Des réseaux de coopération en plein développement



Depuis plusieurs années, l'Anrs est fortement impliquée dans des initiatives européennes visant à développer des synergies de recherche transnationales. Les efforts engagés ont porté leurs fruits en 2009 avec notamment le lancement de plusieurs essais cliniques.

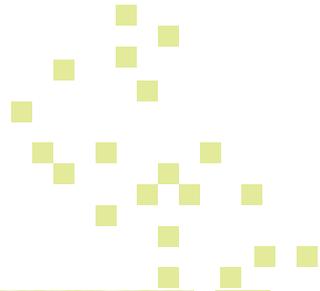
| Approbation du projet HIVERA. Dans le cadre de la programmation européenne FP7-ERANET, le projet HIVERA (*Harmonizing, Integrating, Vitalizing European Research on HIV/AIDS*) a été accepté en 2009. Piloté par l'Anrs, HIVERA est une action de coordination et de support à la recherche européenne sur l'infection par le VIH. Financé à hauteur de deux millions d'euros sur quatre ans, ce projet implique des instituts de recherche et des agences gouvernementales de huit pays dans un premier temps : Allemagne, Belgique, Estonie, France, Italie, Portugal, Roumanie et Turquie. Les principaux objectifs sont de mettre en place une coordination légère des programmes de recherche nationaux et régionaux consacrés à l'infection à VIH dans ces pays et d'identifier, à partir d'un état des lieux précis, les actions communes les plus prometteuses pouvant être mises en œuvre.

I Premier essai. Lancé en 2007, avec une forte implication de l'Anrs, le projet européen NEAT (*Networking European Clinical Trials on HIV/Aids Therapy*) a pour objectif de favoriser la réalisation d'essais thérapeutiques à large échelle afin notamment de répondre à des questions médicales et scientifiques nécessitant la participation d'un grand nombre de patients. Financé par la Commission européenne, ce projet est destiné à constituer un réseau européen de centres cliniques d'excellence. Il implique 41 institutions de 16 pays et concerne plus de 350 centres affiliés. L'année 2009 a vu la finalisation d'un premier protocole d'essai dans le cadre de NEAT qui débutera en 2010. L'essai Anrs 143 NEAT 001 visera à évaluer un traitement « allégé » par bithérapie en comparaison à une trithérapie chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral. Les patients recevront soit la bithérapie darunavir/r + raltégravir, soit la trithérapie darunavir/r + ténofovir/emtricitabine. L'objectif est de voir si la bithérapie est aussi puissante que la trithérapie pour contrôler la réplication virale tout en exposant les patients à moins d'effets indésirables sur le long terme. L'Anrs est promoteur de cet essai qui prévoit d'inclure 800 patients (dont 200 en France) suivis pendant 96 semaines au minimum. Les centres de méthodologie et de gestion sont à Bordeaux, Londres, Amsterdam et Copenhague.

LES COHORTES

Les cohortes ont en commun d'être de véritables plates-formes de recherche multidisciplinaire associant les recherches cliniques, épidémiologiques et biostatistiques à des recherches immunologiques, virologiques ou génétiques grâce à leurs biothèques et des recherches en sciences sociales grâce à d'importants volets sur l'observance, les symptômes perçus, les comportements ou la qualité de vie. Les cohortes Anrs collaborent encore insuffisamment entre elles. Par contre, grâce à leur taille, le très long recul disponible, la qualité et la pertinence des informations recueillies, elles sont devenues incontournables dans la réalisation des grandes études internationales, comme CASCADE (séro-convecteurs), PENTA/ECS (enfants et mère-enfant), ART-CC (suivi à partir de la mise sous trithérapie), D : A : D (risque cardio-vasculaire). Des chercheurs français jouent également un rôle leader pour certaines collaborations : COHERE (collaboration de l'ensemble des cohortes européennes), ACHIEVE (collaboration sur le VIH-2), GISHEAL (progresseurs lents), HIV-CAUSAL (modélisation de l'effet des traitements antirétroviraux), ART-LINC et leDEA (bases de données « régionales » dans les pays du Sud).

I COHERE : des résultats importants. Créé en 2005, le réseau COHERE (*Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe*) réunit



*favoriser la réalisation
d'essais thérapeutiques
à large échelle*

*un nombre important
de patients européens va
avoir besoin de nouveaux
antirétroviraux*

33 cohortes de 30 pays européens. Six cohortes de l'Anrs sont impliquées. L'intérêt est de disposer de très grandes bases de données. Deux recherches, publiées en 2009, ont permis de préciser les risques de survenue et l'évolution des lymphomes non-hodgkiniens chez les personnes infectées

par le VIH. La première, portant sur plus de 56 300 patients, montre que l'incidence de ce type de lymphome est considérablement diminuée chez les patients recevant une multithérapie antirétrovirale et que le moment de l'initiation du traitement est un élément clé pour prévenir ce type de cancer (1). La seconde, qui a concerné plus de 67 650 patients, indique que le déficit immunitaire constitue le facteur pronostic majeur du risque de mortalité chez les patients atteints d'un lymphome non-hodgkinnien et sous multithérapie antirétrovirale (2).

Par ailleurs, une autre étude COHERE a été réalisée afin de préciser le taux d'échecs virologiques aux trois principales classes d'antirétroviraux (analogues nucléosidiques et nucléotidiques, inhibiteurs de protéase) chez des patients traités avec une combinaison incluant un analogue nucléotidique ou un inhibiteur de protéase en première ligne, ou ayant débuté un traitement avec un inhibiteur de protéase en seconde ligne. Au total, près de 46 000 patients suivis depuis 1998 pendant une durée médiane de trois ans ont été analysés. 2,1 % des patients ont présenté un échec virologique aux trois classes d'antirétroviraux étudiées. Cinq et neuf ans après le début du traitement, l'incidence des échecs est estimée à 3,4 % et 8,6 % respectivement. En seconde ligne, les échecs virologiques aux trois classes d'antirétroviraux concernent 46 % des patients après cinq ans de traitement. Ces résultats indiquent notamment qu'un nombre important de patients européens va avoir besoin de nouveaux antirétroviraux pour contrôler la répllication virale. Cette étude fera l'objet d'une publication en 2010.

I De nouveaux essais au Sud. Le programme EDCTP (*European Developing Countries Trial Partnership*) de la Commission Européenne veut favoriser la mise en place d'essais cliniques sur l'infection par le VIH, la tuberculose et le paludisme dans les pays africains, dans le cadre d'un partenariat Nord-Sud. L'Anrs s'est fortement impliquée dans ce programme depuis 2006, sur un plan à la fois financier et scientifique. Elle contribue ainsi largement à la réalisation de l'essai Anrs 12174 Promise-PEP lancé en 2009 dans le cadre du consortium Promise, une initiative internationale qui associe des équipes européennes (France, Suède, Norvège) et africaines (Afrique du Sud, Burkina Fasso, Ouganda, Zambie). Cet essai a pour objectif d'évaluer une approche de prévention de la transmission du VIH pendant l'allaitement. Il compare *versus* placebo l'efficacité et la tolérance d'un traitement antiré-

troviral par lamivudine donné à l'enfant pendant l'allaitement jusqu'au sevrage. Il est prévu d'inclure au total 1 500 couples mère-enfant dans les quatre pays participant au consortium Promise.

L'Anrs a préparé en 2009 un essai visant à évaluer une autre approche alternative de prévention de la transmission du VIH au cours de l'allaitement : le traitement de la mère. Bénéficiant lui aussi du soutien du programme EDCTP, l'essai Anrs 12200 Uma sera lancé en 2010 en Côte d'Ivoire et en Zambie. Il évaluera l'efficacité et la tolérance de deux traitements associant soit éfavirenz + ténofovir + emtricitabine, soit zidovudine + lamivudine + lopinavir/r chez des femmes enceintes, puis allaitantes.

Enfin, le programme EDCTP a permis à l'Anrs de lancer en 2009 un essai de phase III évaluant trois multithérapies antirétrovirales en traitement de seconde ligne. L'essai Anrs 12 169 2-Lady est réalisé au Burkina Faso, au Cameroun et au Sénégal. Il est prévu d'inclure 450 patients infectés par le VIH-1 qui recevront pendant 48 semaines l'un de ces trois schémas thérapeutiques : emtricitabine + ténofovir + lopinavir/r, abacavir + didanosine + lopinavir/r ou emtricitabine + ténofovir + darunavir/r. L'essai avec EDCTP se déroulera en Afrique du Sud et en Tanzanie.

ESSAIS PÉDIATRIQUES

En 2009, l'Anrs a été promoteur pour la France de deux essais pédiatriques du réseau européen PENTA. Ces essais de stratégie thérapeutique portent sur une monoprise d'abacavir *versus* deux prises par jour, et un essai d'interruptions thérapeutiques programmées. Deux essais Penta sont en préparation utilisant le kaletra (en monothérapie pour l'un et une prise *versus* deux prises pour l'autre). ■

Bibliographie

1. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther.* 2009 ; 14 : 1065-1074.

2. Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D et al. Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009 ; 23 : 2029-2037.

| l'information scientifique et la communication

Une communication très orientée sur l'international



La communication de l'Anrs a mis la priorité sur l'international en 2009. L'agence s'est appuyée sur des événements tels que conférences ou publications internationales, qu'elle a parfois elle-même organisées, pour communiquer sur les résultats de la recherche. L'année a été marquée par l'organisation de la Conférence internationale sur le vaccin.

L'Anrs organise et soutient de nombreuses manifestations scientifiques, publie ou aide à la publication d'ouvrages de recherche. Ses publics sont, outre la communauté scientifique, les journalistes, les décideurs et le grand public. Son service « Information scientifique et communication » propose une stratégie annuelle d'activités qui s'appuie sur les priorités de l'agence et sur l'agenda international. Il organise les colloques scientifiques de l'agence, apporte un soutien financier et technique aux colloques et publications extérieurs, organise les relations de l'Anrs et de son directeur avec les journalistes, produit et édite des documents d'information... Ce service représente pour les publics de l'agence une source privilégiée d'informations interdisciplinaires et inter-organismes dans le domaine du VIH et des hépatites. Il met en place les moyens de communication adaptés à chacun des publics, à l'occasion d'événements propres à l'agence (colloques, publications...) ou extérieurs (expositions, journées de sensibilisation...).

L'INFORMATION SCIENTIFIQUE

Les réunions comme les colloques ainsi que les publications sont le support de l'animation scientifique et du travail de coordination de l'Anrs. Plus géné-

ralement, il est dans les missions de l'Anrs de soutenir financièrement les publications et colloques dans le domaine du VIH et des hépatites à la condition que ceux-ci aient une composante recherche majoritaire et soient jugés d'un haut niveau. L'agence s'appuie, pour les évaluer, sur une commission des colloques et publications animée par le service Information scientifique et communication. En 2009, plusieurs projets ont été retenus pour financement :

Colloques financés

■ *Workshop « The impact of HIV/AIDS treatments in Southeast Asia »*

19-21 février, Chiang Mai, Thaïlande

■ *Atelier de formation à la recherche Clinique sur le VIH/sida dans les pays en développement*

16-20 mars, Abidjan, Côte d'Ivoire

■ *5^e Conférence internationale Dominique Dormont « Maladies virales transmises de la mère à l'enfant : de la transmission aux soins de l'enfant »*

26-28 mars, Paris

■ *13th International Workshop on HIV Observational Databases (IWHOD)*

26-28 mars, Lisbonne, Portugal

■ *Antiretroviral Therapy for HIV Prevention*

5 et 7 mai, Genève

■ *Journée de réflexion du Trt-5 sur la place des sciences sociales dans la prise en charge et la recherche thérapeutique du VIH*

15 mai, Paris

■ *Désir d'enfant et VIH : VIH et procréation à l'époque des traitements hautement actifs*

16-17 avril, Toulouse

■ *XII^e Symposium international de thérapeutique des hépatites virales (rencontre France-Brésil)*

23-25 juillet, Brésil

■ *Congrès annuel « The Molecular Biology of Hepatitis B Viruses »*

30 août – 2 septembre, Tours

■ *7^e Symposium sur la nucléocapside du VIH*

14-16 septembre, USA

■ *AIDS Impact 2009*

22-25 septembre, Gaborone, Botswana

■ *65^e Journées de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF)*

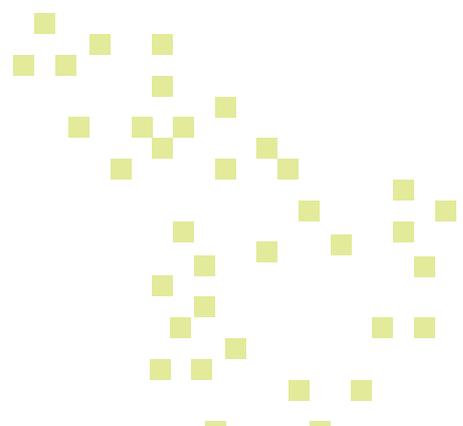
30 septembre – 3 octobre, Paris

■ *COREVIH Ile-de-France Sud « Migrants et VIH : enjeux, limites, réussites »*

9 octobre, Paris

■ *7^e université des jeunes chercheurs (UJC)*

11-17 octobre, Marseille



*des moyens
de communication
adaptés à
chaque public*

| Colloque THS 9 (toxicomanie hépatites sida)

13-16 octobre, Biarritz

| AIDS Vaccine 2009 – Satellite meeting «How can HIV controllers bring new information to the HIV vaccine field ?»

19 octobre, Paris

| AIDS Vaccine 2009 – Satellite meeting «Immune Prevention of AIDS Pathogenesis»

19 octobre, Paris

| 4^e session du «Diplôme universitaire de rétrovirologie biologique»

26 octobre – 24 novembre, Dakar, Sénégal

| Fourth International Workshop on HIV Persistence during Therapy

8-11 décembre

Publications co-financées

| Cap aux suds, mobilisations collectives face au sida dans le monde

Ird Éditions

| Agir pour ne pas mourir ! Act-Up, les homosexuels et le sida

Éditeur : Act'Up

| Revue Transcriptases

Éditeur : Pistes

| L'espoir ne tue pas. Pour une anthropologie de la reconnaissance (sida, Afrique du Sud)

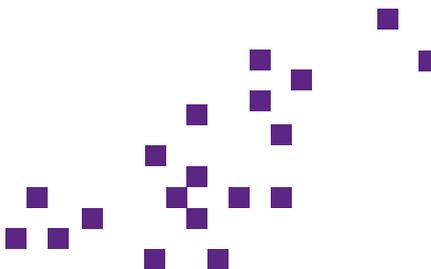
Éditeur : Karthala

| Revue Protocoles

Éditeur : Act'Up

| Sida, des bases pour comprendre

Éditeur : Act'Up



*des colloques pour faire
émerger de nouvelles
stratégies de recherche*

L'Anrs organise par ailleurs ses propres colloques afin de partager les avancées et faire émerger de nouvelles stratégies de recherche. Les manifestations organisées en France sont devenues au fil des ans des rendez-vous de la communauté. Ainsi, en 2009, la 9^e Réunion du réseau national hépatites virales de l'Anrs a accueilli à Paris près de 220 scientifiques de la recherche fondamentale, et le 8^e Séminaire Anrs de recherche clinique sur le VIH plus de 600 participants. L'année 2009 a été également celle de la préparation du 3^e Forum de recherche fondamentale et clinique sur le VIH de 2010. L'ANRS est également présente dans les colloques organisés par des sociétés savantes ou des institutions internationales. Ainsi, en France, elle a organisé, à l'occasion des 65^e Journées de l'Afep (Association française pour l'étude du foie), un symposium satellite sur l'actualité des études Anrs sur le site d'Égypte.

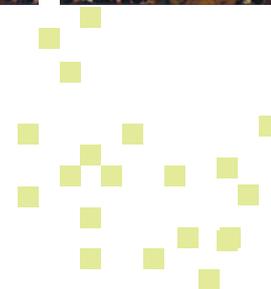
Au niveau international, l'agence a poursuivi sa démarche d'organiser des symposia satellite au sein de congrès internationaux : en juillet, à la conférence de l'*International Aids Society*, au Cap, elle a organisé un colloque sur «*First line treatment failure in low and middle income countries : are there solutions ?*» ainsi que deux conférences satellites lors de la Conférence internationale AIDS Vaccine 2009, à Paris, en octobre : l'une sur «*Can HIV controllers bring new information to the HIV vaccine field ?*», l'autre sur «*Immune prevention of AIDS pathogenesis*». Il est à noter que la conférence AIDS Vaccine a été co-organisée par l'Anrs et la *Global HIV Vaccine Enterprise (Enterprise)*. Plus de 1 000 participants y ont assisté. Cette conférence a été le lieu de la présentation des résultats de l'essai vaccinal américano-thailandais de phase III.

COMMUNICATION VERS LE GRAND PUBLIC ET LES DÉCIDEURS

L'Anrs a organisé, avec SOS Hépatites PACA, une matinée d'information pour le grand public sur les hépatites virales à l'occasion de la conférence européenne sur les maladies du foie (EASL) qui s'est déroulée à Nice en septembre. Elle a par ailleurs participé au 2^e Festival Cinémascience organisé par le Cnrs et l'Inserm à Bordeaux, à l'occasion de la journée mondiale contre le sida (1^{er} décembre). Ces opérations grand public sont l'occasion de médiatiser la recherche sur ces maladies auprès de la presse généraliste.

LES MÉDIAS

En dehors des publications scientifiques dans des revues internationales qui peuvent donner lieu à communiquer avec la presse, la communication de l'agence vers les médias s'appuie sur les événements nationaux ou internationaux, comme les conférences internationales ou les colloques de l'Anrs. Ainsi, la Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI), en Février 2009, a été l'occasion de faire le point pour les médias sur les recherches cliniques et fondamentales de l'agence. De même, le 8^e Séminaire de recherche clinique sur le VIH, en mai, a permis de présenter les récentes avancées sur le vieillissement accéléré chez les patients infectés. Enfin, l'Anrs a eu la responsabilité conjointe avec l'Enterprise d'organiser la communication avec les médias internationaux à l'occasion de la conférence internationale sur le vaccin. Parmi les publications ayant donné lieu à un communiqué, les résultats de l'étude Kesho Bora Anrs ont été communiqués lors de la conférence de l'IAS au Cap ou encore le travail commun entre l'OMS, The Lancet, l'OMS et l'Anrs sur l'évaluation des programmes mondiaux pour la santé, qui a donné lieu à une conférence de presse internationale à Londres en juin 2009. Au total,



près d'une trentaine de communiqués ou dossiers de presse ont été diffusés. L'année 2009 a été incontestablement très productive à l'agence dans ce domaine.

PUBLICATIONS

L'Anrs a renouvelé ses documents de relations publiques en produisant des documents bilingues : une plaquette de présentation de l'agence, ainsi qu'un document présentant les activités de recherche dans les pays du Sud. Elle a également édité sa nouvelle version de charte d'éthique de la recherche en français et en anglais. Les documents sont reproduits en plusieurs milliers d'exemplaires et mis très largement à la disposition de la communauté, nationale et internationale. Le service Information scientifique et communication a également réalisé le rapport d'activité 2008, en français et en anglais.

Liste des publications

- **L'Anrs et les pays du Sud**
The Anrs and the countries in the South
(mars 2009, 52 pages)
Tirage : 6 000 ex
- **Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement**
Ethics charter for research in developing countries
(juin 2009, 24 pages)
Tirage : 1 000 ex
- **Le rapport d'activité 2008 de l'Anrs**
(juin 2009, 96 pages)
Tirage : 1 500 ex
- **Hépatites virales & co-infections VIH – Études cliniques en cours**
(septembre 2009, 35 pages)
Tirage : 2 000 ex
- **The French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis**
(octobre 2009, 22 pages)
Tirage : 2 000 ex

PERSPECTIVES

L'ANRS est producteur de nombreux événements et produits d'information qu'elle destine à un public diversifié : chercheurs, médecins, représentants associatifs, décideurs, journalistes... autant en France qu'à l'étranger. Cette stratégie contribue au rayonnement de l'agence et des chercheurs qui sont à l'origine des travaux, quelle que soit leur appartenance administrative. Cette approche, qui s'intéresse à toutes les disciplines, se doit d'être amplifiée car elle est le reflet de la richesse scientifique produite ou soutenue par l'agence. ■





LES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

La production scientifique issue de projets financés par l'Anrs et réalisés par différentes équipes d'organismes de recherche, universitaires ou hospitalières, est en nette augmentation en 2009 (n=588) dont la moitié avec un facteur d'impact > 5. Cette augmentation est particulièrement visible dans le domaine des hépatites.

Sur la période 2008-2009, plus de 8,5% d'entre elles sont parues dans les plus grandes revues internationales. 7% des publications issues de l'Anrs se situent dans « le top 1% d'excellence », ce qui est bien supérieur à la moyenne nationale dans les disciplines biomédicales.

En 2009, on peut noter les publications suivantes : *The New England Journal of Medicine* (1), *The Lancet* (4), série des *Nature* (6), *The Journal of Clinical Investigation* (3), *Bloods Cells, Molecules & Diseases* (9), *PLoS Medicine* (4). Parmi les journaux de spécialité : *Gastroenterology* (7), *Journal of Hepatology* (19), *AIDS* (52), *The Journal of Infectious Diseases* (26).

ÉVOLUTION DES PUBLICATIONS ANRS

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Fondamental VIH	114	119	110	135	123	159	131	150
Vaccin	13	19	15	21	11	4	4	12
SP-SHS ¹	13	21	24	40	36	47	43	34
PED ²	40	57	52	44	53	56	110	100
Clinique VIH	68	72	64	79	118	84	112	145
Hépatites virales	16	18	28	34	89	77	83	147
Total	264	306	293	353	430	427	483	588

Au niveau national, dans le domaine du VIH, 13 grands sites de recherche clinique et/ou fondamentale sont à l'origine de 81% des publications. 62% des publications sont réalisées par des équipes de la région parisienne, 38% par des équipes de province. Dans le domaine des hépatites, la répartition est plus équilibrée entre région parisienne et province³.

Au niveau international, l'étude bibliométrique montre que la France se situe au 2^e ou au 3^e rang mondial, selon les années, dans le domaine du VIH (8,1% des publications mondiales) et au 2^e rang dans le domaine des hépatites (9,8% de la part mondiale).

1. Santé publique, sciences de l'homme et de la société.

2. Pays en développement.

3. En particulier à Bordeaux, Lyon, Montpellier, Lille.

les moyens humains et financiers

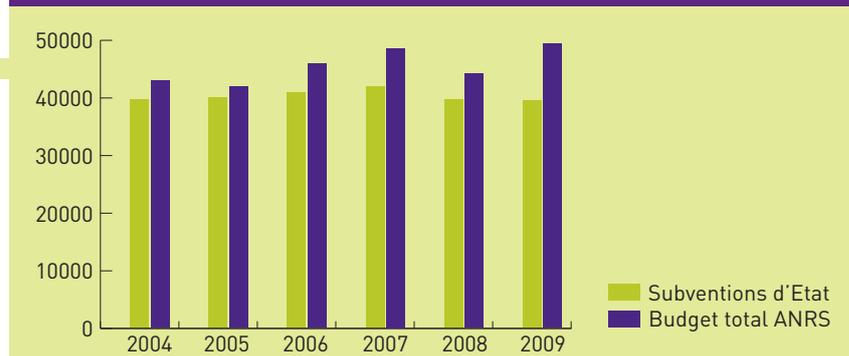
Santé publique et hépatites en nette augmentation

Disposant de 43 millions d'euros de recettes en 2009, l'Anrs a organisé ses dépenses dans le respect des objectifs du schéma de programmation 2007-2009. Les moyens alloués aux recherches en prévention et aux hépatites virales ont été renforcés cette année encore, tout en maintenant les grands équilibres entre les différentes thématiques de recherche.

L'Anrs dispose, pour répondre à ses missions de coordination et d'animation de la recherche sur le sida et les hépatites virales, d'un budget autonome. Il est essentiellement constitué de dotations émanant des pouvoirs publics. Toutefois la part des financements propres revêt toute son importance car elle permet à l'Anrs de maintenir un niveau de dépenses satisfaisant.



TABLEAU 2 : PART DES SUBVENTIONS D'ÉTAT DANS LE BUDGET ANRS DE 2004 À 2010



Ce budget est marqué par une stagnation des recettes, mais celles-ci avaient nettement diminué en 2008. L'augmentation des ressources effectivement disponibles est uniquement due à l'augmentation des ressources propres de l'Anrs.

Il faut noter la légère diminution du niveau de co-financement sur projets (hors colloques) après une forte augmentation en 2008. Cette évolution s'explique principalement par la poursuite des partenariats, tels que le partenariat avec la Fondation Total, la poursuite des essais Esprit et Silcaat sur co-financement de l'université du Minnesota, par la participation des industriels aux conseils scientifiques des cohortes et la participation de l'Anrs au programme européen NEAT.

Le budget de l'Anrs permet essentiellement de financer des projets de recherche et des allocations de recherche (anciennement appelées « bourses ») dans le cadre d'appels d'offres. En 2009, les deux appels d'offres ont permis d'octroyer des financements pour :

- 113 projets de recherche (113 en 2008 également) sur 235 projets déposés
- 60 financements de contrats de doctorants et de post-doctorants (49 en 2008), sur 146 demandes déposées.

Parallèlement, l'appel d'offres spécifique « colloques et publications » a permis de financer 6 ouvrages documentaires et 19 colloques nationaux et internationaux.

UN ACCROISSEMENT RÉGULIER DES DÉPENSES EN PRÉVENTION ET HÉPATITES VIRALES

L'Anrs a utilisé en 2009 des réserves de crédit qui lui ont permis d'accroître, en valeur absolue, les engagements financiers dédiés aux différentes thématiques de recherche. En part relative, ces engagements ont principalement augmenté, depuis 2007, pour les recherches « santé publique, sciences de l'homme et de la société » (+ 2,1 %) et pour les « hépatites virales » (+ 1 %). Toujours prioritaire, la thématique « pays en développement » continue d'occuper une place prépondérante (+ de 11,4 millions d'euros). Malgré la stabilité, voire la diminution relative des autres thématiques, les financements en valeur absolue ont pu être maintenus. Seule la thématique « recherche fondamentale VIH » a subi une diminution de l'ordre de 3 %, ce qui est légèrement en-dessous des objectifs du schéma de programmation scientifique qui avait cependant prévu et anticipé une baisse.

La part relative des différentes thématiques de recherche dont l'Anrs a la charge est présentée dans le *tableau 2*.

Certains faits et évolutions survenus en 2009 méritent d'être soulignés. Ainsi, le niveau de réalisation en recherches en santé publique et sciences de

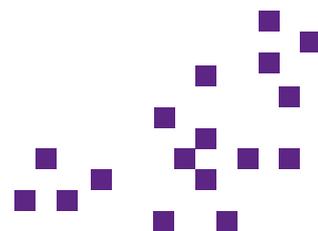




TABLEAU 2 : RÉPARTITION DES DÉPENSES DE SUBVENTIONS DE RECHERCHE 2009

Thématiques de recherche	Indicateurs compte financier 2009 (réalisations*) (en % des subventions Anrs)
Recherches fondamentales sur le VIH	14,8
Recherches vaccinales sur le VIH	7,3
Recherches cliniques sur le VIH	24,5
Recherches SP-SHS ¹ (VIH et hépatites)	6,3
Recherches dans les pays en développement (VIH et hépatites)	26,1
Recherches sur les hépatites virales	20,4
Colloques et publications	0,7
Total	100

* Dont provisions.

1. Santé publique, sciences de l'homme et de la société.

l'homme est supérieur aux prévisions. Cela s'explique par le développement de plusieurs axes prioritaires dans ce domaine, nécessitant la mise en œuvre de projets ambitieux d'une ampleur non prévue initialement. Ceci doit conduire à réviser cet objectif à la hausse.

Les financements des recherches sur les hépatites virales au Nord ont également fortement augmenté, ce qui traduit la montée en puissance de ce domaine de recherche à l'Anrs et l'arrivée à maturité du dispositif initié en 2004, notamment dans la recherche clinique.

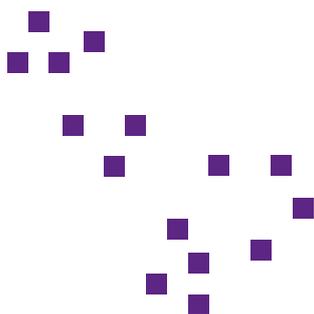
Les recherches vaccinales sur le VIH sont, sur l'ensemble de la période, à deux points en dessous de la prévision. Toutefois, cela n'est dû qu'à certaines difficultés techniques de mise en œuvre des projets, de sorte que ce résultat ne doit pas conduire à revoir l'objectif à la baisse considérant les programmes en cours et en projet dans ce domaine.

LES MEMBRES DU GIP PREMIERS BÉNÉFICIAIRES

La répartition des dépenses par organisme gestionnaire des recherches engagées montre la stabilité du partenariat scientifique et financier avec les membres du Gip Anrs. Sur l'exercice 2009, ils représentent près de la moitié des subventions allouées par l'agence aux équipes de recherche (tableau 3) si on y inclut les universités et les hôpitaux (au titre du ministère de la Santé notamment).

L'Inserm reste le principal organisme bénéficiaire des financements Anrs (avec près d'un tiers des subventions versées en 2009).

La part du Cnrs diminue par contre de manière significative car le Cnrs ne gère plus depuis 2008 les contrats des boursiers financés par l'Anrs. Cela



s'explique aussi par certaines difficultés de mise en œuvre des conventions de financement des bourses Anrs. De nombreux projets menés par des équipes Inserm ou IRD sont également financés via les universités, ou directement à l'étranger.

Enfin, il faut retenir la forte augmentation des subventions versées auprès d'organismes étrangers. Cela atteste du renforcement des partenariats Nord-Sud entre l'Anrs et les organismes locaux de recherche. Cette dynamique participe d'une démarche volontariste de consolider les activités et les structures de recherche dans les pays du Sud d'une part et d'autre part, d'aider au transfert de compétences auprès de ces mêmes pays.

§ **TABLEAU 3 : RÉPARTITION DES FINANCEMENTS PAR ORGANISMES GESTIONNAIRES EN 2009**

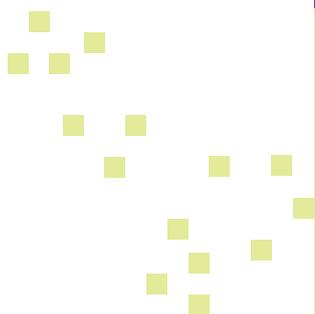
Organismes	2009	%
Inserm	13 728 453,78	31,60 %
Cnrs	1 940 440,36	4,47 %
Institut Pasteur	1 771 174,75	4,08 %
Ird	578 307,64	1,33 %
Total membres du GIP	18 018 376,53	41,47 %
Universités	2 473 582,18	5,69 %
Ap-Hp, hôpitaux publics	8 532 017,15	19,64 %
Autres org publics & PSP	3 098 037,41	7,13 %
Fondations, associations	2 227 410,59	5,13 %
Organismes étrangers	7 614 491,09	17,53 %
Surcoûts hosp et assimilés	245 244,83	0,56 %
Prestations de recherche	1 091 244,26	2,51 %
Autres interv. directes	143 733,25	0,33 %
Total autres organismes	25 425 760,76	58,53 %
Total général	43 444 137,29	100 %

UN FINANCEMENT DES PERSONNELS TOUJOURS IMPORTANT

Une des caractéristiques notables du dispositif Anrs de soutien à la recherche tient à sa capacité à apporter à ses principaux centres de recherche un soutien récurrent et transversal en personnel, qu'il s'agisse du financement d'allocations de recherche, de postes de moniteurs ou de soutien en CDD pour les centres de gestion d'essais cliniques.

Au total, ce sont 350 ETP qui ont été financés en 2009. Ils se répartissent pour 262 d'entre eux, selon les thématiques suivantes :

A ces 262 postes équivalent temps plein, il faut ajouter 88 postes qui sont financés au sein des principales structures de gestion des recherches cliniques de l'Anrs, contre 82 en 2008 et 55 en 2007.



§ **TABLEAU 4 : SOUTIENS DIRECTS ET TRANSVERSAUX EN PERSONNEL**

Thématiques	Nombre de postes au 31/12/2009
Recherche fondamentale VIH	71
dont postes MEC/MEB/CDD	13
dont allocations pré-doc/post-doc	58
Recherche vaccinale VIH	11,5
dont postes MEC/MEB/CDD	11,5
dont allocations pré-doc/post-doc	0
Recherche dans les PED	80,2
dont postes MEC/MEB/CDD	75,2
dont allocations pré-doc/post-doc	5
Recherche clinique VIH	25
dont postes MEC/MEB/CDD	13
dont allocations pré-doc/post-doc	12
Recherche SP-SHS¹	20
dont postes MEC/MEB/CDD	7
dont allocations pré-doc/post-doc	13
Recherche hépatites virales	54
dont postes MEC/MEB/CDD	24
dont allocations pré-doc/post-doc	30
Total toutes thématiques	261,7
dont postes MEC/MEB/CDD	143,5
dont allocations pré-doc/post-doc	118

1. Santé publique, sciences de l'homme et de la société.

TROIS POINTS SONT À SOULIGNER :

- Le nombre d'allocataires augmente légèrement en 2009 par rapport à 2008. L'exercice 2008 était en effet celui au cours duquel les modalités de gestion des bourses Anrs ont été modifiées. Ceci a impliqué une plus grande prudence de l'agence sur ce type de soutien en raison du surcoût potentiellement lié à la revalorisation des allocations lors de ce changement. Cette prudence continuera à s'appliquer au cours des prochaines années.
- Les autres types de soutien en personnel, hors soutien aux centres de

méthodologie et de gestion, suivent la même tendance, et ce pour les mêmes raisons techniques.

■ Enfin, le soutien aux centres de méthodologie et de gestion est légèrement renforcé en 2009 et cette augmentation profite principalement au centre dédié aux essais sur les hépatites, en ajustement de ses besoins après une année de fonctionnement appuyé sur ce type de financement

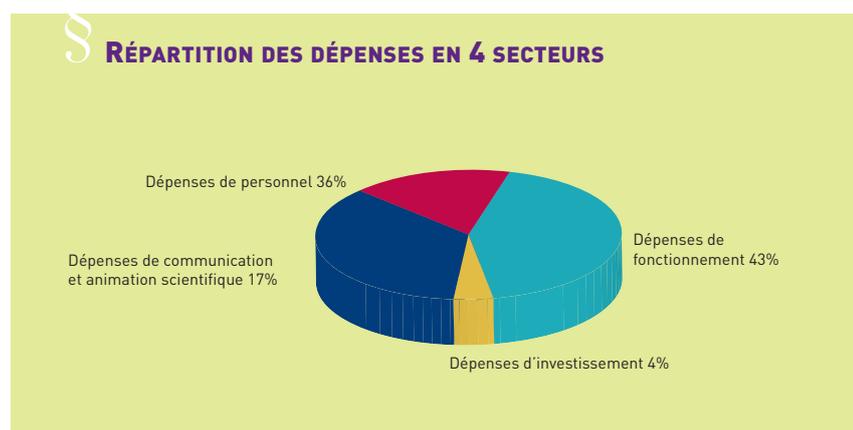
FONCTIONNEMENT : MOINS DE 5 % DU BUDGET

Les dépenses de fonctionnement de l'Anrs représentent moins de 5 % de ses dépenses totales en 2009 (hors personnels mis à disposition de l'agence par les organismes partenaires). Ces dépenses s'articulent autour de trois axes.

■ **Charges de personnel** : 47 personnes travaillent à l'agence en décembre 2009, dont 36 sont mises à disposition par les membres et partenaires du GIP. Depuis 2004, l'Anrs a l'autorisation de procéder directement à des recrutements, dans le cadre de CDD, afin d'ajuster le personnel à ses missions. Ainsi, en 2009, l'agence employait directement onze personnes. Ces dépenses se sont élevées à 0,88 million d'euros.

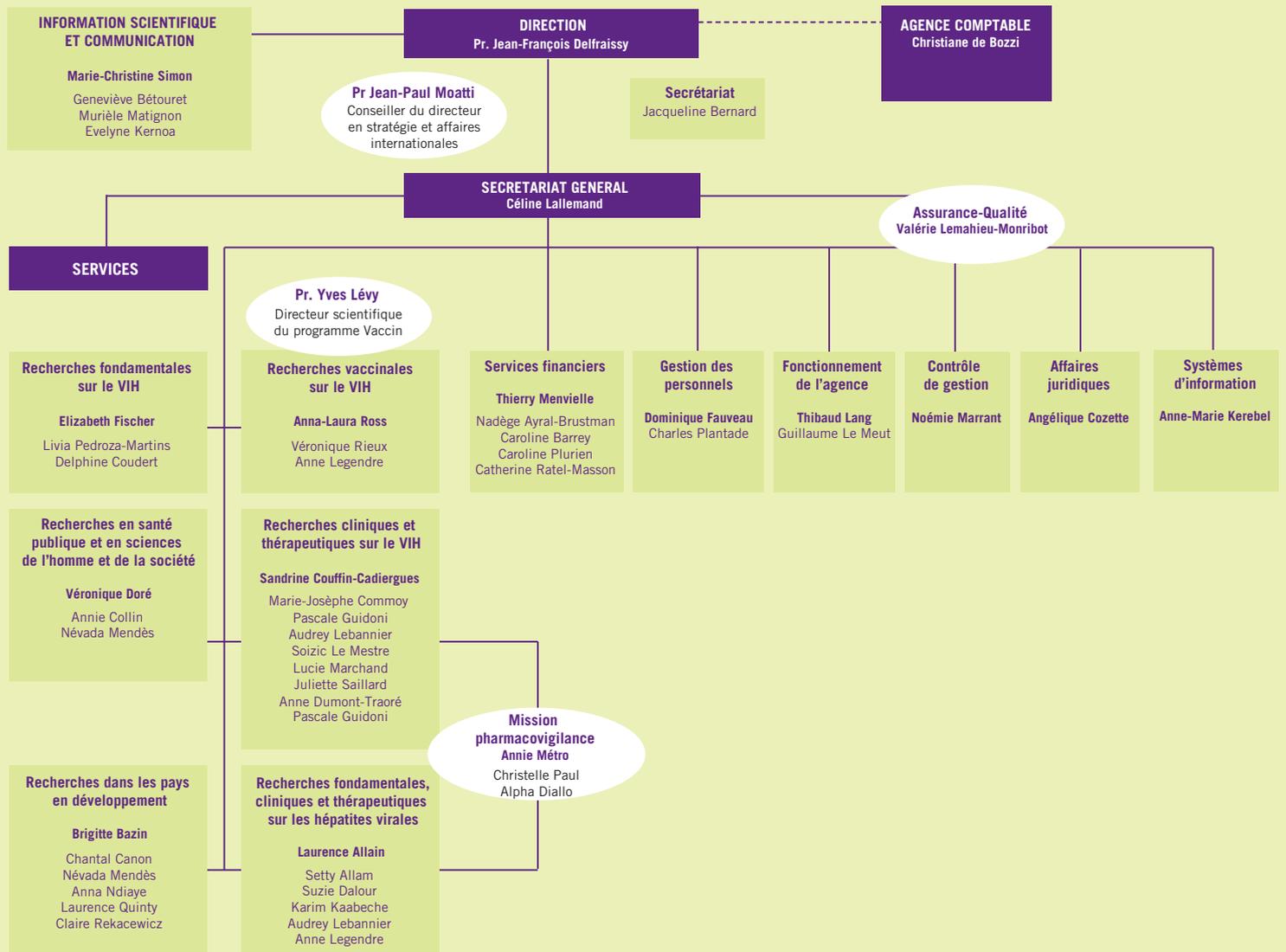
■ **Activités de communication et d'information scientifique** en 2009, sur son budget de fonctionnement, l'Anrs a financé plusieurs actions de communication. Les activités de colloques représentent une part budgétaire importante : le 8^e séminaire de recherches cliniques, le réseau national hépatites, la participation au congrès AIDS Vaccine 2009. L'ensemble des dépenses de communication et d'information scientifique s'est élevé à 0,4 million d'euros.

■ **Fonctionnement courant** : ces dépenses, d'un montant de 1 million d'euros, permettent de couvrir les charges de locaux, d'entretien, de missions et de fonctionnement courant du siège de l'Anrs. ■



a n n e X e s
a n n e X e s

Organisation de l'Anrs



§ Conseil d'administration en 2009

Président

François Stasse,

Conseil d'Etat, Paris

Membres

Françoise Barré-Sinoussi,

prix Nobel de médecine,

Institut Pasteur, Paris

André Syrota,

directeur général de l'Inserm, Paris

Arnold Migus,

directeur général du Cnrs, Paris

Alice Dautry,

directrice de l'Institut Pasteur, Paris

Michel Laurent,

directeur général de l'Ird, Marseille

Dominique Deville de Périère,

ministère de l'Enseignement

supérieur et de la recherche,

direction générale pour la recherche

et l'innovation, Paris

Elisabeth Barsacq,

Julien Galabru,

ministère des Affaires étrangères

et européennes, sous-direction

de la coopération scientifique

et de la recherche, Paris

Bernard Faliu,

ministère de la Santé, direction

générale de la santé, Paris

Benoît Forêt,

ministère de l'Enseignement

supérieur et de la recherche, chef du

service de la performance, du

financement et de la

contractualisation avec les

organismes de recherche, Paris

Patrick Roger,

contrôleur général, ministère de

l'Enseignement supérieur et de la

recherche, Paris

Roger Salamon,

Inserm U 897, université Bordeaux II

Yolande Obadia,

ORS PACA, Marseille

Jean-Pierre Zarski,

service d'hépto-gastroentérologie,

CHU de Grenoble

Emmanuel Trenado,

association Aides, Paris

§ Conseil scientifique

Présidente

Françoise Barré-Sinoussi,

prix Nobel de médecine,

Institut Pasteur, Paris

Vice-président

Stefano Vella,

Istituto superiore di sanità, Rome, Italie

Membres

Jose Alcami,

Instituto de Salud Carlos III, Madrid,

Espagne

Francis Barin,

CHU Bretonneau, Tours

Daniel Douek,

NIAID/NIH, Bethesda, USA

Michael Lederman,

University Hospital, Cleveland, USA

Patrick Maurel,

Inserm U 632, Montpellier

Souleymane M'Boup,

université Cheikh Anta Diop, CHU le

Dantec, Dakar, Sénégal

Geneviève Paicheler,

Cermes, Villejuif

Peter Reiss,

Academic Medical Center, Amsterdam,

Pays-Bas

Mauro Schechter,

Hospital Universitario C. Fraga,

Rio de Janeiro, Brésil

Jean-Claude Trinchet,

Hôpital Jean-Verdier, Bondy

Ian Weller,

Royal Free and University College

Medical School, Londres, Angleterre

Isabelle de Zoysa,

OMS, Genève, Suisse

Membre observateur

Hugues Fischer,

Act Up-Paris

§ Comités scientifiques sectoriels

COMITÉ SCIENTIFIQUE SECTORIEL N°1
**« Recherches fondamentales sur
les relations hôte – virus VIH »**

François Clavel,

*Inserm U 552, IUH hôpital Saint
Louis, Paris, **président***

COMITÉ SCIENTIFIQUE SECTORIEL N°2
**« Biologie structurale et
génétique moléculaire »**

Frédéric Dardel,

*LCRB UMR 8015 CNRS, faculté de
pharmacie, université Paris
Descartes, **président***

COMITÉ SCIENTIFIQUE SECTORIEL N°3
**« Recherches cliniques et
physiopathologiques dans
l'infection à VIH »**

Laurence Weiss,

*service d'immunologie clinique,
hôpital européen Georges-Pompidou,
Paris, **présidente***

COMITÉ SCIENTIFIQUE SECTORIEL N°4
**« Recherches fondamentales et
physiopathologie dans les
hépatites virales »**

Jean-Michel Pawlotsky,

*service de bactériologie, hôpital
Henri-Mondor, Créteil, **président***

COMITÉ SCIENTIFIQUE SECTORIEL N°5
**« Recherches en santé publique,
sciences de l'homme et de la
société »**

Jean-Paul Moatti,

*Inserm UMR 912, Institut Paoli-
Calmettes, Marseille, **président***

COMITÉ SCIENTIFIQUE SECTORIEL N°6
« Pays en développement »
Christine Rouzioux,

*laboratoire de virologie, hôpital
Necker-Enfants malades, Paris,
présidente*

COMITÉ SCIENTIFIQUE SECTORIEL N°7
**« Recherches cliniques et
épidémiologiques dans les
hépatites virales »**

Olivier Chazouillères, ,

*service d'hépatologie, hôpital Saint-
Antoine, Paris, **président***

§ Actions coordonnées

ACTION COORDONNÉE N°5

« Essais thérapeutiques dans l'infection à VIH »

Jean-Michel Molina,

service des maladies infectieuses, hôpital Saint-Louis, Paris, **président**

ACTION COORDONNÉE N°7

« Cohortes »

Geneviève Chêne,

Inserm U 897, université Victor-Segalen, Bordeaux, **présidente**

ACTION COORDONNÉE N°11

« Virologie médicale »

Françoise Brun-Vézinet,

hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris, **présidente**

ACTION COORDONNÉE N°12

« Pays en développement »

François Dabis,

Inserm U 897, université Victor-Segalen, Bordeaux, **président**

ACTION COORDONNÉE N°18

« Comportements et prévention »

Geneviève Paicheler,

Cermes/Cnrs, Villejuif, **présidente**

ACTION COORDONNÉE N°23

« Dynamique des épidémies à VIH, VHC et VHB »

Joseph Lellouch,

Inserm U 472, Villejuif, **président**

ACTION COORDONNÉE N°24

« Essais thérapeutiques dans les hépatites virales »

Marc Bourlière,

service d'hépto-gastroentérologie, hôpital Saint-Joseph, Marseille, **président**

ACTION COORDONNÉE N°25

« Recherches en santé publique, sciences de l'homme et de la société dans le domaine des hépatites »

Jean-Claude Desenclos,

Institut national de veille sanitaire, Saint-Maurice, **président**

ACTION COORDONNÉE N°27

« Recherches socio-économiques sur la santé et l'accès aux soins dans les pays du Sud »

Benjamin Coriat,

UMR 7115 Cnrs, université Paris 13, Villetaneuse, **président**

ACTION COORDONNÉE N°28

« Essais vaccinaux préventifs »

Yves Lévy,

service d'immunologie clinique, hôpital Henri-Mondor, Créteil, **président**

ACTION COORDONNÉE N°29

« Mécanismes d'entrée des virus des hépatites dans leurs cellules cibles »

Jean Dubuisson,

Institut de biologie, Lille, **président**

ACTION COORDONNÉE N°30

« Mécanismes de la carcinogenèse dans les cirrhoses secondaires aux hépatites virales »

Jessica Zucman-Rossi,

Inserm U 674, Fondation Jean Dausset, CEPH, Paris, **présidente**

ACTION COORDONNÉE N°31

« Cellules dendritiques, immunité innée, présentation de l'antigène »

Anne Hosmalin,

Inserm U 567-CNRS UMR 8104, hôpital Cochin, Paris, **présidente**

ACTION COORDONNÉE N°32

« Réservoirs viraux »

Christine Rouzioux,

service de virologie, hôpital Necker Enfants malades, Paris, **co-présidente**
Ali Saib,
CNRS UMR 7157, hôpital Saint Louis, Paris, **co-président**

ACTION COORDONNÉE N°33

« Résistances des virus des hépatites B et C aux antirétroviraux »

Jean-Michel Pawlotsky,

service de bactériologie-virologie, hôpital Henri-Mondor, Créteil, **président**

IS Résultats des appels d'offres

Détail des deux appels d'offres 2009-1 et 2009-2

Les projets

Appel d'offre	CSS1		CSS2		CSS3		CSS4		CSS5		CSS6*		CSS7								
	projets CI*		projets CI																		
	F**	F déposé	F	F déposé																	
2009-1	11	0	26	6	1	16	7	0	13	7	1	17	6	0	10	9	1	16	4	1	7
2009-2	10	1	23	9	0	19	6	0	14	8	2	26	5	2	12	6	3	22	5	2	14
Total	21	1	49	15	1	35	13	0	27	15	3	43	11	2	22	15	4	38	9	3	21

113 projets de recherche (dont 14 contrats d'initiation) ont été financés sur un total de 235 soumis à l'Anrs soit 48%.

* Contrat d'initiation.

** Financé.

Les allocations de recherche

Appel d'offre	CSS1		CSS2		CSS3		CSS4		CSS5		CSS6		CSS7	
	Financé déposé		Financé déposé		Financé déposé		Financé déposée		Financé déposé		Financé déposé		Financé déposé	
	Financé	déposé	Financé	déposé	Financé	déposé	Financé	déposée	Financé	déposé	Financé	déposé	Financé	déposé
2009-1	9	16	5	13	3	5	7	12	2	3	6	12	1	2
2009-2	5	20	8	21	1	4	5	15	2	7	4	13	2	3
Total	14	36	13	34	4	9	12	27	4	10	10	25	3	5

60 allocations de recherche ont été financées sur un total de 146 demandes, soit 41 %

PHOTOS

Doumic, Emmanuel pages 4. **Cnrs Photothèque**/Raguét, Hubert pages 14, **Inserm**/Depardieu Michel, page 15, 18, 24, 26, 31, 35, 36, 40, 43, 46 ; Torpier, Gérard page 21, Médard Laurence page 28 ; Fournier Jean-Guy page 38. **Institut Pasteur**/page 34. TwoWings, page 48. **Photoalto**/Cirou, Frédéric, pages 50, 53, 70, 75. Bazin, Dora, pages 56, 59, 60. **Istockphoto**/Pipo, page 76.

