

Actualités
Projets
Actions

Sida
Recherche
hépatite C

Evolution
Orientation
information
animation

> PAGE 8

Le **vaccin préventif**
contre le sida

> PAGE 18

L'ANRS lance trois essais
d'**immunothérapie**

> PAGE 21

Puzzle : une réponse
à l'**échappement**
thérapeutique

SOMMAIRE

Éditorial > Page 1

Infos

Les résultats du 2^e appel d'offres 2000 > Page 2

Le point sur ...

Le vaccin préventif contre le sida > Page 8

Quel vaccin contre le sida ? > Page 9

Les stratégies de vaccination préventives à l'ANRS > Page 11

La recherche vaccinale à l'ANRS : une nouvelle organisation > Page 12

Actualité des AC

L'AC 7

La cohorte Primo > Page 13

L'AC 5

Vers une nouvelle participation de centres cliniques étrangers dans les essais initiés par l'ANRS > Page 15

L'AC 12

Le site ANRS de Dakar a tenu son deuxième conseil scientifique > Page 16

Actualité des essais

Essais VIH

L'ANRS lance trois essais d'immunothérapie dans l'infection par le VIH : ANRS 093 " VACCIL-2 ", 094 " VACCITER ", 095 " PRIMOVAC " > Page 18

L'initiative " Puzzle " : une réponse à l'échappement thérapeutique > Page 21

ANRS 101 " ESPRIT ", 102 " COPHAR I " > Page 23

News ANRS 088 " Narval " > Page 24

Essais VHC

ANRS HC 03 " BITRI " > Page 25

ANRS HC EP 04 " NUTRI C 2000 " > Page 26

Colloques et publications > Page 27

> DIRECTEUR

DE LA PUBLICATION

Michel Kazatchkine

> RÉDACTRICE EN CHEF

Marie-Christine Simon

> SECRÉTAIRE

DE RÉDACTION

Christine Ferran

> COMITÉ ÉDITORIAL

France Agid, Brigitte Bazin,

Annie Bouxin-Métro,

Sylvie Chantreau,

Marie-Josèphe Commo,

Véronique Daurat,

Daniel Lévy,

Yves Souteyrand

> RÉALISATION

Mazarine-Annibal

01 45 67 90 90

Une rentrée sous le signe de l'hépatite C

Plusieurs dossiers vont dominer la réflexion et les actions de l'ANRS dans cette période de rentrée. Leur prise en compte par nos tutelles et nos interlocuteurs, en particulier nos partenaires internationaux, sera, sans aucun doute, fortement influencée par les données épidémiologiques sur l'infection par le VIH communiquées à Durban et la prise de conscience politique que nous y avons tous perçu des conséquences dramatiques de l'épidémie sur la démographie et le développement dans les pays pauvres.

La priorité que nous donnons aux recherches sur le vaccin est renforcée par les progrès récemment réalisés dans l'induction de réponses antivirales CD4 et CD8 chez le singe et chez l'homme. La mise en place de l'AC19 "vaccin" permettra dorénavant de concentrer les efforts de l'ANRS autour de deux axes : l'un, essentiellement pragmatique, s'articule autour du programme "RIVAC". Il vise à optimiser des stratégies inductrices de réponses cellulaires utilisant des lipopeptides, dans l'objectif à court terme de larges essais de phase II, et, d'ici quelques années, d'un éventuel essai de phase III. L'autre, représente un effort accru de recherche fondamentale sur les réponses anticorps et les nouvelles modalités d'immunisation, faisant, en particulier, appel à l'ADN nu. Ces recherches s'inscriront, je l'espère, de plus en plus dans un contexte de coopération internationale avec nos partenaires européens et le NIH. Le meeting organisé, en mai dernier à Paris, par l'ANRS avec le soutien des NIH et de l'ONUSIDA, sur l'actualité de la recherche vaccinale est, de ce point de vue, encourageant pour l'avenir.

Il nous faut encore accroître l'effort de recherche de l'Agence avec les pays en développement : améliorer la pertinence des recherches thérapeutiques et leur articulation avec les programmes nationaux de santé publique, en soutien des actions menées pour l'accès aux soins ; accroître le spectre de ces recherches, en particulier vers des études économiques d'analyse du rapport coût-efficacité des interventions thérapeutiques chez l'adulte et pour prévenir la transmission mère-enfant ; faire participer dès maintenant des pays du Sud à la recherche vaccinale de l'ANRS. Ces efforts supplémentaires seront réalisés au travers d'une collaboration accrue avec les sites ANRS-MAE d'Afrique et d'Asie du Sud-Est et s'élargiront à des partenaires en Amérique latine.

En France, nous devons maintenir une mobilisation importante de la recherche fondamentale à visée thérapeutique et poursuivre une recherche thérapeutique adaptée aux besoins actuels des patients suivis dans nos hôpitaux. Ces recherches vont nous permettre de mieux connaître les déterminants de l'échec thérapeutique, de valider de nouvelles approches thérapeutiques (l'immunothérapie en est un exemple) ou encore d'élaborer des stratégies de traitement antirétroviral chez les patients en échappement (lire à ce propos l'article consacré à l'essai "puzzle 1" dans ce numéro).

Enfin, la rentrée à l'ANRS est placée sous le signe de l'hépatite C. L'Agence soutient l'effort de mobilisation de la communauté scientifique en organisant fin septembre un symposium avec l'AFEF et la Fédération nationale des pôles de référence et réseaux sur les hépatites. Y seront discutées et proposées les priorités de recherche définies par l'AC20 (un futur numéro d'ANRS information reviendra sur cette journée). Les prochains mois devraient voir de nouveaux projets de recherche clinique, thérapeutique et en santé publique. L'ANRS s'engage résolument dans le soutien à ces recherches.

Bonne rentrée à tous !

MICHEL KAZATCHKINE
Directeur de l'ANRS

Les résultats du 2^e appel d'offres 2000

Le 15 mars dernier était clos le 2^e appel d'offres 2000 de l'ANRS. 161 dossiers de projets et 91 demandes de bourses ont été présentés à l'ANRS. Après expertise des dossiers par les Comités scientifiques sectoriels (CSS) concernés et les Actions coordonnées (AC) n°20 " Hépatite C " et n°12 " Recherches dans les pays en développement ", 72 projets seront financés à hauteur d'environ 46 MF sur deux ans et 13 bourses (5 pré-doctorales et 8 post-doctorales), soit environ 2,5 MF par an.

Les tableaux suivants détaillent les résultats de l'appel d'offres par CSS.

PROJETS DE RECHERCHE

	Projets soumis	Projets refusés ou non recevables	Projets classés	Projets financés (% sur projets classés)	Estimation* financière (pour 2 ans)	Projets financés/ projets soumis
CSS1	43	3	40	20 (50%)	9,1 MF	46,5%
CSS2	32	2	30	17 (57%)**	9,4 MF	53%
CSS3/4	25	8	17	11 (65%)	5,1 MF	44%
CSS5	10	4	6	6 (100%)	2,1 MF	60%
AC20	31	16	15	11 (73%)***	7,6 MF	35,5%
AC12	20	12	8	7 (87%)	12,9 MF	35%
Total	161	45	116	72 (62%)	46,2 MF	44,7%

* Certains budgets sont encore en discussion.

** Y compris les projets en partenariat.

*** Financement ANRS ou PHRC

BOURSES

	Dossiers proposés	Bourses financées	Bourses refusées ou non recevables	Bourses financées	
				Pré-doctorales	Post-doctorales
CSS1	38	5	33	2	3
CSS2	22	3	19	0	3
CSS3/4	12	2	10	1	1
CSS5	8	1	7	0	1
AC20	8	2	6	2	0
AC12	4	0	4	0	0
Total	91	13 (14,3%)	78 (85,7%)	5	8

44,7% des projets présentés à l'appel d'offres sont financés, soit :

- 35% des projets AC12
- 35,5% des projets AC20
- 44% des projets CSS3/4
- 46,5% des projets CSS1
- 53% des projets CSS2
- 60% des projets CSS5

Les faibles taux constatés aux AC20 et AC12 s'expliquent par une part importante de projets refusés ou non recevables et en conséquence non classés (ils représentent respectivement 51,6% et 60% des projets soumis).

A l'inverse, les projets reçus par le CSS1 ou le CSS2 sont pour la plupart classés (3 projets refusés sur 43 pour le CSS1 et 2 projets refusés sur 32 pour le CSS2), la sélection des projets se faisant lors du financement selon leur rang de classement.

Treize bourses (14,3%) sur les 91 demandes présentées seront financées. Ce faible taux résulte de la mise en place de deux appels d'offres par an, un meilleur équilibre entre les deux appels d'offres annuels devant s'instaurer dans les années à venir.

SYLVIE CHANTEREAU
Secrétaire générale

Résultats du 2^e appel d'offres 2000

PROJETS

CSS1

Pierre CORBEAU	CNRS UPR 1142 MONTPELLIER	Role of CCR5 signaling in HIV-1 Replicative Cycle.
Monsef BENKIRANE	CNRS UPR 1142 MONTPELLIER	Etude de la régulation de l'activité du complexe d'élongation de la transcription PTEF-b par la protéine virale Tat.
Yolande RICHARD	INSERM U 131/IFR 13 CLAMART	Tat : un puissant modulateur de la réponse lymphocytaire B.
Marc FONTAINE	INSERM U 519 ROUEN	Evaluation du pouvoir adjuvant du fragment C3d dans une approche vaccinale à partir d'antigènes viraux opsonisés.
Nicole HAEFFNER-CAVAILLON	INSERM U 430 PARIS	Rôle facilitant du complément et des anticorps anti-VIH 1 dans l'infection des monocytes/macrophages humains et des cellules dendritiques.
François LEMOINE	CNRS ESA 7087 PARIS	Transduction des cellules dendritiques par un vecteur rétroviral contenant le gène nef : développement d'une approche d'immunothérapie pour l'infection VIH.
Dominique PIATIER-TONNEAU	CNRS-ERS 1984 VILLEJUIF	Développement de sous-unités vaccinales basées sur l'utilisation de bactériophages recombinants porteurs d'épitopes CTL dérivés du VIH-1. Etude du processing et des réponses T cytotoxiques.
Eric PRINGAULT	Institut Pasteur PARIS	Franchissement de la barrière épithéliale par le VIH au niveau des cellules M des plaques de Peyer intestinales et recherche de facteurs impliqués dans la régulation de l'homéostasie lymphocytaire des follicules sous-jacents.
Marina CAVAZZANA-CALVO	INSERM U429 PARIS	Evaluation du rôle de l'interleukine-7 dans l'accélération de la reconstitution immunitaire.
Fawzia LOUACHE	INSERM U 362 VILLEJUIF	Etude des mécanismes de la migration des cellules souches hématopoïétiques : migration des progéniteurs des cellules T.
Bruno LUCAS	INSERM U 345 PARIS	Etude de la prolifération des lymphocytes T naifs dans un environnement lymphopénique.
Marie-Christine DOKHELAR	INSERM U 332 / ICGM PARIS	Déterminants viraux et cellulaires du bourgeonnement de VIH.
Dominique EMILIE	INSERM U 131/IFR 13 CLAMART	Fractalkine et son récepteur : expression au cours de l'infection par le VIH et régulation de cette expression.
Denis GERLIER	CNRS UMR 5537 / UCBL LYON	Assemblage du VIH et radeaux membranaires.
Gabriel GRAS	CEA-FAR FONTENAY-AUX-ROSES	Initiation et entretien de l'inflammation centrale dans les infections à VIH.
Ivan HIRSCH	INSERM U 372 MARSEILLE	Infection persistante des lymphocytes T quiescents par le VIH-1; relation entre quiescence cellulaire et latence virale.
David KLATZMANN	CNRS ESA 7087 PARIS	Thérapie génique de l'infection par le VIH à l'aide de vecteurs lentiviraux spécifiques des cellules T CD4+.
Roger LE GRAND	CEA-FAR FONTENAY-AUX-ROSES	Prévention de la transmission sexuelle du VIH : efficacité chez le macaque d'un virucide extrait de plantes à prévenir de la transmission expérimentale du SIV par voie vaginale.
Fabrizio MAMMANO	IMEA/INSERM U 82 PARIS	Utilisation des co-récepteurs par le VIH-1 in vivo : étude phénotypique à l'aide d'un test recombinant rapide.
Frédéric TRIEBEL	Faculté de Pharmacie CHATENAY MALABRY	LAG-3, un ligand des molécules du CMH de classe II stimulant la réponse immune anti-VIH.

CSS2

Fernando ARENZANA-SEISDEDOS	IBSG/CEA GRENOBLE	Projet d'études structurales des récepteurs CXCR4 et CCR5. Phase 1: Production et caractérisation des récepteurs.
Jean-Luc GALZI	CNRS UPR 9050 ILLKIRCH	Dynamique des récepteurs CXCR4 des chimiokines et criblage de molécules biologiquement actives.
Hugues LORTAT-JACOB	IBSG / CEA GRENOBLE	Projet d'études structurales des récepteurs CXCR4 et CCR5. Phase 1: Production et caractérisation des récepteurs.



Résultats du 2^e appel d'offres 2000

Franç PATTUS	IBSG / CEA GRENOBLE	Projet d'études structurales des récepteurs CXCR4 et CCR5. Phase 1 : Production et caractérisation des récepteurs.
Françoise BALEUX	Institut Pasteur PARIS	Projet d'études structurales des récepteurs CXCR4 et CCR5. Phase 1 : Production et caractérisation des récepteurs.
Serge BENICHO	CNRS UMR 7592 PARIS	Import nucléaire et routage intranucléaire du complexe de pré-intégration du VIH-1.
Pierre CHARNEAU	CNRS UMR 7592 PARIS	Import nucléaire et routage intranucléaire du complexe de pré-intégration du VIH-1.
Philippe COTELLE	CNRS ESA 8009 VILLENEUVE D ASCO	Synthèse de nouveaux inhibiteurs de l'intégrase du VIH.
Catherine DARGEMONT	CNRS UMR 7592 PARIS	Import nucléaire et routage intranucléaire du complexe de pré-intégration du VIH-1.
Serge FERMANDJIAN	CNRS UMR 8532 VILLEJUIF	Dissection des propriétés structurales et fonctionnelles de l'intégrase de VIH-1, structure et reconnaissance de l'extrémité 3' des LTR, inhibition de l'enzyme.
Uif NEHRBASS	CNRS UMR 7592 PARIS	Import nucléaire et routage intranucléaire du complexe de pré-intégration du VIH-1.
Jean-Christophe OLIVO-MARIN	CNRS UMR 7592 PARIS	Import nucléaire et routage intranucléaire du complexe de pré-intégration du VIH-1.
Roger CONDOM	CNRS ESA 6001 NICE	Nouveaux inhibiteurs du VIH. Synthèse et pharmacologie.
François-Loïc COSSET	INSERM U 412 LYON	Développement et optimisation de vecteurs lentiviraux pour le transfert de gène dans les cellules hématopoïétiques quiescentes.
Jean-Luc DARLIX	INSERM U 412 LYON	Etude des interactions entre le VIH-1 et la protéine humaine du prion qui est un mime de la nucléoprotéine virale NCp7, et est incorporée dans les virions.
Hugues LORTAT-JACOB	IBSG / CEA GRENOBLE	Les héparanes sulfates des cibles cellulaires du VIH : interaction avec l'enveloppe virale.
Jacques PAOLETTI	CNRS UPR 4301 ORLEANS	Changements de conformation de l'ARN associés à la dimérisation de l'ARN rétroviral de VIH-1 et implication de la protéine de nucléocapside (NcP7).
Pierre VIERLING	CNRS ESA 6001 NICE	Prodrogues dirigées contre la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et vectorisation vers les macrophages et le système nerveux central.
CSS3/4		
Jacqueline CAPEAU	INSERM U 402 PARIS	Recherche d'altérations mitochondriales ultrastructurales et moléculaires dans le tissu adipeux sous-cutané des patients VIH+ présentant un syndrome lipodystrophique sous traitement antiviral.
Marie-Lise GOUGEON	Institut Pasteur PARIS	Etude de la contribution des hormones stéroïdes et des cytokines dans l'apparition et l'évolution des complications métaboliques (lipidiques et osseuses) associées.
Claire LEVY-MARCHAL	INSERM U 457 PARIS	Facteurs de risque du syndrome lipodystrophique chez les enfants infectés par VIH.
Luc PENICAUD	CNRS UPRESA 5018 TOULOUSE	Implication des tissus adipeux humains dans les fonctions immunitaires et l'inflammation : rôle des antiprotéases.
Laurent ANDREOLETTI	INSERM U 430 PARIS	Compartmentalisation génotypique et phénotypique des variants de VIH-1 dans le tractus génital féminin.
Françoise BRUN-VEZINET	Hôpital Bichat - Claude Bernard PARIS	Analyse de la résistance aux antirétroviraux au cours des échappements virologiques lors de l'essai Novavir.
Pierre CORBEAU	CNRS UPR 1142 MONTPELLIER	Rôle de la densité membranaire en CCR5 sur les cellules T CD4+ dans l'évolution de l'infection à VIH-1.
Marta DE ALMEIDA	AP-HP - Hopital Cochin PARIS	Effets des médicaments antirétroviraux sur les paramètres du sperme et les mitochondries des spermatozoïdes.

Résultats du 2^e appel d'offres 2000

Allan HANCE	INSERM U 82 PARIS	Résistance du VIH aux antirétroviraux : dynamique des sous-populations virales.
Christine KATLAMA	CHU Pitié-Salpêtrière PARIS	Etude MANON : Evaluation clinique, virologique et immunologique de patients infectés par le VIH ayant une inhibition suboptimale de la charge virale stable depuis au moins 18 mois.
Bruno LACARELLE	Hôpital La Timone MARSEILLE	Etude de l'interaction médicamenteuse entre antiprotéases et traitements de substitution chez des patients infectés par le VIH.

CSS5

Ruth FERRY	ORS d'Ile-de-France PARIS	Suivi des connaissances : attitudes, croyances et comportements face au sida en France dans la population générale adulte.
Isabelle FUNCK-BRENTANO	INSERM U429 PARIS	Infection par le VIH à l'adolescence : perceptions de la maladie, difficultés rencontrées et intérêts d'un groupe de parole.
Dominique REY	INSERM - U379 / ORS Provence Alpes Côte d'Azur MARSEILLE	Les femmes au sein de la cohorte MANIF 2000 de sujets infectés par le VIH par voie toxicomane : évolution des comportements à risque, vécu du traitement et histoire gynéco-obstétricale.
Bruno SPIRE	INSERM - U379 / ORS Provence Alpes Côte d'Azur MARSEILLE	Mise en place d'une enquête sur le mode de vie et les besoins des personnes atteintes par le VIH.
Philippe URFALINO	CNRS Centre de Sociologie des Organisations PARIS	Ecart et restriction des possibles thérapeutiques dans les essais cliniques. Comparaison sida/cancer
Josiane WARSZAWSKI	INSERM U 292 LE KREMLIN BICETRE	Etude pilote pour la prise en charge des partenaires à l'occasion du diagnostic de VIH ou d'une autre MST.

AC12

Bertran AUVERT	INSERM U 88 SAINT-MAURICE	Epidémiologie et prévention de l'infection par le VIH des 15-24 ans dans une ville d'Afrique du Sud.
Marc EGROT	LEHA AIX-EN-PROVENCE	La circulation des antirétroviraux au Sénégal : approche anthropologique.
Marc JOUAN	Institut Pasteur PARIS	Etude des performances d'un test par PCR dans les urines pour le diagnostic de la tuberculose à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> au Burkina Faso.
Marc LALLEMANT	IRD THAILANDE	Névirapine et zidovudine pour la prévention de la transmission périnatale du VIH-1 en Thaïlande.
Philippe MSELLATI	IRD MONTPELLIER	Histoire naturelle de l'infection pédiatrique par le VIH-1 en Afrique. Suivi médical et thérapeutique d'une cohorte d'enfants infectés par le VIH-1 à Abidjan, Côte d'Ivoire.
Martine PEETERS	IRD MONTPELLIER	Identification et caractérisation de co-infections VIH-1 par deux souches éloignées phylogénétiquement à l'aide d'une technique de HMA autologue.
Christine ROUZIQUX	Hôpital Necker PARIS	Evolution de la charge virale VIH dans le plasma et les sécrétions cervico-vaginales au cours et au décours d'une infection génitale.

AC20

Laurent ALRIC	CHU Purpan TOULOUSE	Etude pilote au cours de l'hépatite chronique virale C de l'efficacité d'une trithérapie par IL2 IFN-ribavirine chez les patients infectés par un génotype 1, non répondeurs à une bithérapie par IFN-ribavirine, ayant une hépatopathie sévère.
Dominique BERNUAU	INSERM U 327 PARIS	Activation des facteurs de transcription comme marqueur de prolifération hépatocytaire chez les malades atteints de cirrhose liée au virus de l'hépatite C, avec ou sans carcinome hépatocellulaire.



Résultats du 2^e appel d'offres 2000

Elisabeth BOUVET-KOSKAS	Hôpital Bichat - Claude Bernard PARIS	Facteurs de risque de transmission accidentelle du virus de l'hépatite C au personnel soignant au décours d'un accident exposant au sang.
Philippe CHOSSEGROS	Hôpital de l'Hôtel Dieu LYON	Traitement des hépatites C chez les toxicomanes recevant un traitement de substitution.
Jean Paul DUONG VAN HUYEN	Hôpital Broussais PARIS	Etude de la progression de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VHC-VIH traités par l'association interféron- ribavirine.
Ursula HIBNER	CNRS UMR 5535 MONTPELLIER	Influence du virus de l'hépatite C (VHC) sur la réponse apoptotique des hépatocytes.
Geneviève INCHAUSPE	INSERM U 271 LYON	Cellules dendritiques et virus de l'hépatite C : rôle dans l'infection naturelle et la réponse aux thérapies antivirales.
Katherine KEAN	Institut Pasteur PARIS	Régulation de la capacité traductionnelle du virus de l'hépatite C par sa distribution en quasi espèces : relation avec la sensibilité aux traitements antiviraux.
Didier SAMUEL	Hôpital Paul Brousse VILLEJUIF	Transplantation hépatique des patients co-infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
Philippe VANHEMS	Université Claude Bernard Domaine Rockefeller LYON	Association lymphomes non-hodgkiniens et virus de l'hépatite C chez le patient VIH : Etude cas-témoins.
Marie-Anne ZIOL	INSERM U 445 / ICGM PARIS	Exploration de la reconnaissance spécifique du virus de l'hépatite C par les lymphocytes T CD8+ et caractérisation de leurs fonctions effectrices dans le foie <i>ex vivo</i> et <i>in situ</i> : étude comparative longitudinale de patients à activité histologique.

BOURSES

CSS1

David CLUET	INSERM U 74 STRASBOURG	Nef, protéine multifonctionnelle des lentivirus de primates et pouvoir pathogène.
Edmund Augustine DERRINGTON	INSERM U 412 / ENS LYON	Relations entre le virus VIH-1 et les cellules du système nerveux central.
Eric GUILLEMARD	Institut Pasteur PARIS	Contrôle de la survie des thymocytes infectés par le VIH-1 au sein du microenvironnement thymique.
Anne-Laure PUAUX	INSERM U 163 / Institut Pasteur PARIS	Immunisation à base d'ADN codant pour des domaines antigéniques de SIV et VIH-1 fusionnés à l'AgHBs : étude chez le macaque.
Pamela STUMPTNER	CJF 95-01 INSERM U 520 PARIS	Effets de la protéine Nef du VIH sur les molécules de classe II du CMH et la voie d'endocytose.

CSS2

Goetz PARSIEGLA	CNRS UPR 412 IBCP LYON	Etudes structurales des complexes NCp7/ADN-TAR et NCp7/ARNtlys3 du HIV-1.
Agustin VALENZUELA-FERNANDEZ	Institut Pasteur PARIS	Etude de mécanismes d'inhibition de la fusion et de l'entrée du virus VIH-1 par les complexes SDF-1alpha sulfates d'héparanes.
Romain VIVES	Institut de Biologie Structurale GRENOBLE	Caractérisation des bases moléculaires de l'interaction gp 120/ héparanes sulfate.

CSS3/4

Sophie TURBAN	INSERM U 465 PARIS	Mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans un modèle expérimental de lipodystrophie chez le rat.
Christine LACABARATZ	Faculté de Médecine Paris Sud LE KREMLIN-BICETRE	Analyse des propriétés antivirales des lymphocytes T CD8+ de spécificités différentes pour une optimisation des protocoles d'immunothérapie.

Résultats du 2^e appel d'offres 2000

CSS5

Anne-Cécile BEGOT	Groupe de sociologie des religions et de la laïcité PARIS	La place et l'impact des thérapies religieuses auprès des personnes touchées par le VIH-sida.
-------------------	---	---

AC20

Muriel SOLER	INSERM U 99 CRETEIL	Etude des conséquences structurales et fonctionnelles de la variabilité génétique en quasi espèces du virus de l'hépatite C.
Inès VIGAN	INSERM U 238 GRENOBLE	Etudes des populations lymphocytaires T intra-hépatiques et périphériques au cours de l'hépatite chronique C.

Les mouvements au sein de l'Agence

Nelly Colomiers et **Christelle Continsouzas** viennent d'être recrutées à l'ANRS.

Nelly Colomiers occupe le poste de juriste.

Au sein de la cellule clinique, **Christelle Continsouzas** assure la mise en place et le suivi des recherches cliniques

sur le VHC et celui des recherches physiopathologiques sur le VIH.

Carine Galloo a rejoint un laboratoire du CNRS où elle est chargée de la comptabilité.



"Institut Pasteur", Paris

Il est urgent de conjuguer les forces de recherche pour accélérer la conception de candidats vaccins qui pourraient faire l'objet d'essais et d'un éventuel développement ultérieur.

L'ANRS, l'Office for AIDS Research et l'Onusida ont co-organisé les 5 et 6 mai derniers un colloque international, à l'Institut Pasteur de Paris, sur l'état d'avancement de la recherche d'un vaccin contre le sida.

A l'avenir, ce colloque se tiendra alternativement aux Etats-Unis et en Europe.

Le prochain est prévu en 2001 à Bethesda.

Trois cents scientifiques de tous horizons, européens, américains et des pays en développement, tous engagés dans des stratégies de recherche fondamentale ou appliquée, ont participé à cette première rencontre.

ANRS information fait le point sur ce colloque et les recherches engagées par l'ANRS.

Le vaccin préventif contre le sida

La mise au point d'un vaccin contre le sida est complexe. L'infection par le VIH est une infection chronique car elle n'est pas complètement contrôlée par le système immunitaire. Le VIH possède en effet un certain nombre de propriétés très particulières : il inhibe la réponse immunitaire par ses capacités immunosuppressives ; il échappe aux effecteurs immunitaires grâce aux changements de structure de son enveloppe et à la grande variabilité de ses protéines et exploite la réponse immunitaire pour sa propre réplication. Cinq questions d'actualité sur la recherche vaccinale peuvent être mises en exergue.

Peut-on induire chez les personnes vaccinées des anticorps neutralisants efficaces ?

Jusqu'à ce jour, dans tous les essais de phase I/II, les anticorps obtenus ont eu une efficacité très limitée : ils ne sont actifs que contre un petit nombre de variants viraux et ils sont inefficaces sur les isolats sauvages. En fait, ils ne sont pas dirigés contre les cibles moléculaires que l'on souhaite atteindre. On peut, en outre, se demander si l'on pourra induire et surtout maintenir à moyen terme les taux considérables d'anticorps neutralisants qui semblent nécessaires à la protection, si l'on en croit les expériences d'immunothérapie passive. Les possibilités d'améliorer à court terme cette situation paraissent restreintes.

Peut-on obtenir une protection sans anticorps neutralisants par les seules réactions d'immunité cellulaire anti-VIH ?

L'induction d'une réponse cellulaire CD4 et CD8 polyépitopique (pour contourner l'obstacle des variants d'échappement) et à mémoire longue,

chez la majorité des "vaccinés" semble plus facile à obtenir. Toute la question est de savoir si l'on peut protéger par une telle réponse malgré l'absence d'anticorps neutralisants efficaces. Des essais de phase III seraient alors probablement justifiés.

Faut-il induire chez les personnes vaccinées des réponses immunitaires permettant de bloquer la pénétration du virus au niveau des muqueuses ?

Une immunité muqueuse, associée à des réactions cellulaires systémiques, permettrait-elle d'obtenir une protection ? Les antigènes viraux capables d'induire ce type de réponse, les voies et modalités générales d'une telle immunisation, ainsi que les tests d'efficacité de ce type de vaccin sont encore très mal connus. Il est probable en outre que des immunisations répétées à intervalles rapprochés seraient nécessaires pour maintenir ce type d'immunité. Un essai vaccinal ANRS (essai VAC 14), qui débutera en 2001, testera la faisabilité d'une telle approche.

Quel est le degré d'efficacité attendu pour un vaccin anti-VIH ?

Une vaccination classique vise à renforcer la réponse immune naturelle, évitant ainsi l'apparition de la maladie ou l'atténuant. L'agent infectieux est, à plus ou moins long terme, rejeté de l'organisme.

Doutant qu'il soit possible d'éradiquer une infection par le VIH déjà installée, beaucoup de scientifiques ont cherché à obtenir une sorte de "super vaccin", permettant d'empêcher toute infection. Cet objectif paraît très irréaliste. D'autres, à l'inverse, proposent de se contenter d'un "semi-vaccin" qui, sans empêcher l'installation d'une infection chronique, induirait des réponses immunitaires suffisantes pour la maintenir à un faible niveau. Il faudrait

alors, d'une part, que la production virale soit vraiment très faible, mais d'autre part qu'elle ne soit pas nulle. En effet, c'est ce que suggèrent des observations effectuées chez des femmes prostituées africaines dont l'apparente protection ne se maintient pas quand elles ne sont plus exposées au virus. Là encore, l'objectif est peu réaliste. Pour le moment, c'est encore un vrai vaccin, permettant le rejet de l'infection que nous devons rechercher.

Y a-t-il des espoirs raisonnables d'obtenir à court terme des résultats qui permettraient d'envisager des essais d'efficacité de phase III ?

Nous y serions autorisés si nous obtenions régulièrement chez les personnes vaccinées des réponses cellulaires (CD4

et CD8) fortes, polyépitopiques et d'une durée raisonnable.

A fortiori nous le serions si une immunité muqueuse pouvait être associée. Les expériences menées chez le singe nous autoriseraient à le faire, si nous obtenions régulièrement des protections solides chez cet animal (ce qui n'est pas le cas aujourd'hui) avec une préparation vaccinale dont l'application soit transposable à l'homme, même si nous ne pouvions déterminer les corrélats immunologiques de cette protection. Les deux types de recherche sont en cours et leurs résultats devraient être connus d'ici deux à quatre ans. ■

(D'après un texte de Jean-Paul Lévy)

Quel vaccin contre le sida ?

Deux tables rondes se sont tenues lors du colloque organisé par l'ANRS avec l'Office for AIDS Research du NIH et l'Onusida. L'une a porté sur les risques potentiels d'infection liés aux approches vaccinales actuelles, et l'autre sur l'intérêt, au niveau individuel ou à l'échelle d'une population, d'un vaccin qui ne conférerait qu'une protection partielle.

La première table ronde, présidée par Jay A. Levy (San Francisco), a permis de débattre sur des thèmes tels que la facilitation immunitaire et la dominance clonale. Ces deux "mécanismes" sont susceptibles d'augmenter le risque que des personnes vaccinées se contaminent lors d'un contact ultérieur avec le virus.

En immunisant des chevaux par des protéines recombinantes du virus de l'anémie infectieuse équine, on a pu mettre en évidence l'existence d'an-

ticorps facilitants : leur présence était corrélée à une augmentation de la réplication virale et à une accélération de la progression vers la maladie. Ronald Montelaro (Pittsburg) explique ce phénomène par le fait que les lentivirus utilisent les anticorps immatures de la réponse immunitaire précoce pour amplifier leur réplication. La facilitation serait ainsi liée à la présence d'anticorps précoces immatures, et la protection, à la présence d'anticorps tardifs matures. Chez le chat, l'immunisation par des protéines

du virus de l'immunodéficience féline peut conduire à une accélération de l'infection primaire chez les animaux vaccinés. Cependant, ce phénomène n'est pas toujours corrélé à la présence d'anticorps facilitants. En revanche, l'existence d'un taux élevé d'IL2 et d'une plus grande sensibilité des lymphocytes à l'infection *in vitro* souligne l'importance de l'activation cellulaire pour la réplication virale (Pierre Sonigo, Paris).

Chez l'homme, des anticorps facilitants ont été mis en évidence chez certains →

→ sujets infectés par le VIH qui progressent vers la maladie. Jay A. Levy rapporte qu'un même sérum humain peut présenter une activité facilitante, neutralisante, ou être sans activité, selon les isolats viraux utilisés ce qui rend plus complexe l'interprétation du phénomène de facilitation.

La dominance clonale du système immunitaire a été abordée par Heinz Koehler (Lexington) qui a rappelé que celle-ci était fréquemment observée dans l'infection par le virus de la grippe : une réponse immune induite par un premier vaccin empêcherait le développement de la réponse produite par un second vaccin, plus efficace. Pour l'éviter, il conviendrait d'induire des réponses polyépitopiques.

Enfin, Ruth Ruprecht, de Boston, a rappelé pourquoi l'utilisation d'un vaccin constitué de virus atténués (délétés dans leur gène Nef, par exemple) peut être dangereuse : ce virus, par accumulation de mutations spontanées, pourrait recouvrer sa virulence. Une telle approche dans les modèles animaux (notamment chez le singe) peut apporter des données importantes sur les corrélats immunologiques de la protection. Pour parvenir à obtenir des préparations vaccinales efficaces, il faudra de toute évidence encore progresser dans la connaissance des phénomènes de facilitation, et également de dominance clonale.

La deuxième table ronde, présidée par Robin Weiss (Londres), a abordé un certain nombre de questions : Que peut-on espérer des préparations vaccinales actuelles ? Est-il concevable de développer un vaccin ne protégeant pas complètement de l'infection par le VIH ? Et dans ce cas, faut-il s'attacher à obtenir une protection partielle à un niveau individuel ou à l'échelle d'une population ?

Les résultats, obtenus depuis 1984, sur une cohorte de 615 patients homosexuels masculins séropositifs, aux Pays-Bas, rapportés par Jaap Goudsmit (Amsterdam), révèlent que si le taux d'ARN viral est inférieur à 5 000 copies/ml, lors de la première année de la séroconversion, le risque de développer un sida est quasi nul. Entre 5 000 et 20 000 ARN viral/ml, un sida peut survenir après une ou plusieurs décennies. Cependant, la charge virale ne se maintient à ces taux initiaux que 3 à 4 ans, puis augmente. Un vaccin pourrait donc viser à maintenir la charge virale à un niveau bas, pour diminuer le risque d'évolution vers la maladie, et ceci durant toute la vie.

Combinaison d'un vaccin non ciblé et des stratégies de prévention. A l'échelle d'une population, la limitation des contacts entre personnes contaminées et non contaminées, ainsi que le traitement anti-VIH, diminuent le pouvoir reproductif de l'infection (nombre de nouveaux cas secondaires à l'introduction d'un individu infecté dans une population non infectée sensible). La plupart des vaccins réduisent cet indice. Dans le cas d'un vaccin ne protégeant qu'une partie de la population, quel niveau d'efficacité faut-il atteindre pour diminuer la prévalence de l'infection ? Pour les maladies sexuellement transmissibles ou l'infection par le VIH, ce niveau est très variable car il dépend aussi du comportement plus ou moins à risque de la population étudiée. Les meilleurs résultats sont attendus de la combinaison d'un vaccin non ciblé sur une population d'individus avec la mise en œuvre de stratégies de prévention. Par ailleurs, dans le cas d'un vaccin spécifique d'une souche virale, se pose la question de l'émergence éventuelle d'une souche plus pathogène (Geoff Garnett, Oxford).

La nécessité de développer une stratégie appropriée. Sylvie Van der Werf (Paris) a montré, sur deux modèles différents, la nécessité de développer une stratégie appropriée prenant en compte les risques et bénéfices relatifs d'une vaccination. Dans le cas de la poliomyélite, le vaccin inactivé de Salk est efficace à l'échelle de l'individu, mais difficile à utiliser dans les pays en développement, du fait de son coût, de la nécessité de répéter les injections et du besoin en personnel qualifié. Le vaccin oral de Sabin (virus vivant atténué) ne présente pas ces inconvénients, mais il conduit à la libération par voie intestinale de grandes quantités du virus vaccinant. De plus, la réversion vers un type neuro-virulent fait courir le risque majeur de paralysie poliomyélitique. Dans le cas de la grippe, le virus *Influenza*, du fait de sa grande variabilité, a conduit à envisager une vaccination ciblée sur des groupes à risque, qui a eu pour conséquence une diminution notable des complications de l'infection et de la mortalité. Dans le cas de l'infection par le VIH, une protection de 40 à 50% des individus pourrait avoir un impact significatif sur l'extension de l'infection dans la population.

L'importance des protéines d'enveloppe. Le VIH, ou son équivalent chez le singe (SIV), présente dans la nucléocapside une structure particulière dite " pseudo-doigt de zinc ". L'utilisation *in vitro* d'agents qui oxydent ces structures, permet d'inactiver le virus sans altérer la conformation ou les fonctions des protéines d'enveloppe. Dans un essai de vaccination de macaques par des SIV ainsi inactivés, une protection partielle (réduction de la charge virale) a pu être mise en évidence après épreuve virulente. Il est apparu également que l'effet protecteur était corrélé à la quantité de glycoprotéines de surface présentes dans la préparation vaccinale (Larry Arthur, Bethesda). ■

Les stratégies de vaccination préventives à l'ANRS

Différentes stratégies de vaccination préventive ont été explorées dans le cadre du programme RIVac (Réseau d'investigation vaccinale).

Les recherches du programme RIVac sont actuellement centrées sur des essais chez l'homme et sur des expériences parallèles chez le singe utilisant des vecteurs lipopeptidiques seuls ou en association avec d'autres vecteurs inducteurs de réponses cellulaires. Ces stratégies vaccinales tiennent compte de l'échec généralement constaté dans l'induction d'anticorps neutralisants efficaces. L'effort de recherche se concentre donc sur l'induction de réactions cellulaires CD4 et CD8 fortes, polyépitopiques, avec une mémoire immunitaire raisonnable pour une application pratique. On tente aussi d'associer à ces réponses cellulaires systémiques une réponse humorale muqueuse constituant une première barrière antivirale. L'objectif principal de ce programme est de mettre en place des essais de phase III dans un délai de trois à cinq ans.

Les vecteurs lipopeptidiques

Une première génération d'essais a été mise en place pour tester différents types de lipopeptides qui diffèrent par leur structure et les épitopes inclus. L'essai ANRS VAC 04 (incluant 28 volontaires) évalue l'association de six grands lipopeptides, représentant au minimum 50 épitopes inducteurs de réponses CD8. Cet essai est pratiquement achevé. L'essai VAC 10 (incluant 60 volontaires), en cours, teste six lipopeptides légèrement différents, portant au moins autant d'épitopes identifiés, mais associant également un épitope inducteur de fortes réponses CD4 (fragment de la toxine tétanique) dans le but d'amplifier les

réponses CD8. L'essai évalue en outre l'intérêt de l'association d'un vecteur recombinant canarypox (vcP 1452). L'essai VAC 12 (incluant 15 volontaires), qui démarrera prochainement, testera quatre lipopeptides de structure chimique différente, incluant une douzaine d'épitopes les plus immunogènes du VIH et un épitope de la toxine tétanique.

Des essais complémentaires visent par ailleurs à apprécier la fréquence, la force et la qualité des réponses immunitaires lors de rappels pratiqués un à trois ans après la première vaccination (essai VAC 04 bis et 09 bis). Les résultats des essais, l'un presque achevé (VAC 04) ou en cours (VAC 10), montrent que ces stratégies induisent des réponses au moins équivalentes et probablement supérieures aux meilleures réponses jusqu'ici observées en matière d'immunité cellulaire vaccinale. Ces résultats doivent être confirmés dans un essai de phase II à plus large échelle et comparés à ceux obtenus avec les meilleurs vecteurs viraux recombinants actuellement disponibles.

En amont de ces essais chez l'homme, une série d'expériences a été menée chez le macaque avec des résultats similaires. Actuellement, se poursuivent deux expériences. L'une inclut 22 macaques pour tester différentes modalités d'administration des lipopeptides. L'autre, portant sur de petits nombres d'animaux, doit tester l'efficacité de nouvelles formes de lipopeptides, mises au point pour résoudre notamment les problèmes de production de ces vecteurs à large échelle.

Ces lipopeptides sont également

utilisés, seuls (Lipthera), ou en association avec le canarypox vcP 1433 dans des essais de vaccination thérapeutique chez l'homme (ANRS 093 et 095).

Les associations de vecteurs, susceptibles d'induire des réponses cellulaires optimales

En dehors des lipopeptides, les seuls vecteurs inducteurs de réponses cellulaires disponibles à l'heure actuelle pour des essais chez l'homme sont des recombinants viraux : les canarypox de nouvelle génération, comme l'ALVAC vcP 1452 ou, à plus long terme, de nouveaux recombinants de la vaccine : NYVAC et MVA. L'immunisation simultanée par un mélange de six lipopeptides et par le vcP 1452 est testée en ce moment dans l'essai VAC 10. Un essai de phase II est à l'étude chez l'homme : il aura pour but de tester la probabilité d'amplifier les réponses par des rappels de lipopeptides après une immunisation initiale par des recombinants viraux. Chez le macaque, l'efficacité protectrice d'une restimulation par lipopeptides après vaccination par NYVAC va être testée (expérience SIV12).

Deux projets de vaccination par ADN sont par ailleurs en cours dans le modèle macaque. Ces projets préparent une expérience future SIV 14 qui combinera des lipopeptides et l'ADN administré selon les préparations optimales ainsi définies.

L'induction d'une immunité muqueuse

En l'absence d'anticorps neutralisants, il serait souhaitable d'associer aux →

→ réactions cellulaires systémiques une réponse muqueuse humorale apportant une première ligne de défense contre l'infection. Beaucoup d'inconnues demeurent en matière d'induction d'une immunité muqueuse chez l'homme. Un essai démarrera en début 2001, l'essai ANRS VAC 14, dans le but d'apprécier l'efficacité d'une immunisation nasale, rectale et vaginale par

des protéines d'enveloppes virales seules ou associées à différents vecteurs. En parallèle, les mêmes préparations font l'objet de l'étude "SHIV 11" chez le singe (32 macaques) qui sera soumis à une épreuve par un virus SHIV (recombinant SIV et VIH) porteur d'une protéine d'enveloppe humaine. En outre, une expérience SIV 11 est menée pour tester l'efficacité d'un

vecteur recombinant BCG dans l'induction des réponses immunes et d'une protection contre l'infection rectale par un virus SIV. ■

JEAN-PAUL LÉVY
ICGM, Paris

La recherche vaccinale à l'ANRS : une nouvelle organisation

L'ensemble des recherches sur le vaccin préventif soutenues par l'ANRS entrera d'ici la fin de l'année 2000 dans le cadre de l'action coordonnée 19 présidée par Françoise Barré-Sinoussi.

L'AC 19 regroupera :

> Les recherches du Réseau d'investigation vaccinale (RIVac) coordonnées par Jean-Paul Lévy de l'Institut Cochin de génétique moléculaire (ICGM), qui sont centrées sur l'évaluation, chez l'homme et l'animal, de stratégies vaccinales à base de lipopeptides, associés ou non à d'autres immunogènes (voir texte page 11). Ces recherches visent à justifier d'éventuels essais de vaccination préventive de phase III chez l'homme.

Un soutien méthodologique permettra d'évaluer l'efficacité de ces vaccins et un comité de pilotage, dont la composition vient d'être modifiée,

sera chargé du suivi de ces recherches.

> Des recherches d'amont, issues d'une animation par l'AC19. Des projets pourront être soumis aux appels d'offres bi-annuels de l'ANRS.

A ce jour, trois groupes de réflexion ont été mis en place afin d'assurer l'animation de cette recherche. Ils portent sur les thèmes suivants :

- induction et régulation d'anticorps à activité neutralisante ou facilitante,
- recherche d'immunogènes et/ou de combinaisons d'immunogènes prometteurs,
- présentation antigénique par les cellules dendritiques et immunité muqueuse.

Une étroite collaboration entre les équipes impliquées dans le réseau RIVac, celles des essais de vaccinothérapie, ainsi que celles des trois groupes de réflexion sera recherchée. Une rencontre annuelle organisée par l'ANRS permettrait des échanges entre les équipes impliquées dans les recherches vaccinales ou dans des recherches en virologie, immunologie génétique et/ou vaccinothérapie, orientées vers l'étude du contrôle des infections *in vivo*. ■

Actualité de l'AC 7

La cohorte Primo

La cohorte ANRS Primo est l'une des plus grandes cohortes prospectives de patients primo-infectés. Les objectifs d'étude sont d'ordre épidémiologique, physiopathologique et thérapeutique.

La cohorte prospective ANRS Primo, qui a débuté en 1996, a trois objectifs. Elle vise à :

- décrire les caractéristiques des patients adultes nouvellement contaminés et les circonstances de leur contamination et étudier les mutations de résistance de la souche initiale ;
- étudier les mécanismes immunitaires impliqués précocement après la contamination, la cinétique des marqueurs virologiques (ARN-VIH plasmatique et ADN-VIH proviral) et la relation entre dynamiques immunitaire et virologique ;
- assurer le suivi à long terme des patients traités dès la primo-infection afin en particulier d'étudier l'adhésion au traitement antirétroviral.

Cent quatre-vingt quatre patients étaient inclus dans la cohorte en juin dernier. Tous présentent des critères de primo-infection récente : soit western-blot incomplet associé ou non à une antigénémie p24 positive, soit une positivation du test sérologique en moins de six mois.

77 % sont symptomatiques

La cohorte est constituée de 20% de femmes, avec un âge médian à la contamination de 32 ans et un suivi médian de 18 mois. La très grande majorité des patients ont été contaminés au cours de rapports sexuels non protégés, une très petite minorité par usage de drogues intraveineuses. Soixante-dix sept pour cent des sujets sont symptomatiques, avec une durée

moyenne des symptômes de 15 jours. Ces symptômes sont ceux habituellement rapportés : fièvre, asthénie, adénopathies, angine, rash cutané, arthralgies, céphalées, amaigrissement, troubles digestifs, ulcérations muqueuses... Des manifestations plus rares à localisation neurologique ou musculaire ont été observées et deux patients ont présenté, dès la primo-infection, une pathologie classante sida (candidose œsophagienne).

Cent quarante-cinq patients, parmi les 165 analysés, soit 88 % de la cohorte, sont traités dans le mois suivant l'inclusion. Dix seulement n'ont reçu aucun traitement antirétroviral dans les 12 premiers mois de suivi, ce qui reflète l'attitude actuelle des cliniciens français de traiter précocement les patients, ce d'autant que ceux-ci présentent une primo-infection symptomatique.

Quatre-vingt douze pour cent des patients traités reçoivent trois molécules : 81% d'entre eux ont 2 inhibiteurs nucléosidiques (IN) + 1 inhibiteur de protéase (IP), 8% sont traités par 2 IN + 1 inhibiteur non nucléosique (INN) et 3% par 3 IN. Deux pour cent de la cohorte reçoivent une bithérapie et 6% une association d'au moins 4 molécules. L'hydroxyurée est prescrit dans seulement 6% des schémas thérapeutiques.

Le suivi prolongé des 104 patients traités précocement par trithérapie (2 IN + 1 IP) montre l'existence d'une décroissance lente de la charge virale, avec l'obtention d'un seuil d'indétectabilité situé entre 200 et 500 copies/ml à 3 mois, 6 mois et 12 mois chez respectivement 51%, 73% et 78% des patients.

Pour un seuil de 20 ou 50 copies/ml, les pourcentages de patients sont respectivement de 28%, 52% et 64%. Au-delà de 12 mois, la réponse virologique se maintient : 74% des patients traités gardent un ARN-VIH plasmatique inférieur à 20-50 copies/ml à 24 mois et 75% à 30 mois. Dans le même temps, on observe une ascension progressive des lymphocytes CD4 et une diminution des lymphocytes CD8. Les patients sous bithérapie ou trithérapie sans IP obtiennent le même taux de réponse virologique à 6 mois, mais, contrairement au groupe sous trithérapie avec IP, la réponse n'est pas maintenue dans le temps. Le principal facteur prédictif de la réponse virologique sous traitement à un an est le taux initial de CD4. Il est plus élevé dans le groupe ayant un seuil d'ARN-VIH plasmatique < 20-50 copies/ml à 12 mois (632/mm³) que dans le groupe 20-50 copies/ml (498/mm³). En revanche, le niveau initial d'ARN-VIH plasmatique est moins élevé chez les patients répondeurs (4.84 log) que chez les non-répondeurs (5.20 log).

Des résultats confirmés

L'adhésion aux traitements est évaluée par le clinicien et par des auto-questionnaires remplis par le patient. Une adhésion évaluée par le clinicien comme " bonne " est plus fréquemment rapportée chez les patients répondeurs (60%) que chez les non-répondeurs (40%), mais cet élément devra être confirmé par l'analyse des auto-questionnaires d'adhésion. Quatre-vingt huit pour cent des patients →

Actualité de l'AC 7 (suite)

→ ayant une bonne observance ont un ARN-VIH plasmatique inférieur à 20-50 copies/ml à 18 mois et 100% à 24 mois. Le sexe, l'âge, le caractère symptomatique ou non de la primo-infection, la durée des symptômes, les CD8 à l'inclusion ne sont pas des facteurs prédictifs de la réponse virologique à un an de traitement. L'efficacité sur la charge virale observée dans Primo des différents schémas thérapeutiques, majoritairement des trithérapies comprenant un IP, confirme les données d'essais thérapeutiques menés dans différents groupes de patients, tels l'essai ANRS 053 (essai évaluant l'efficacité de l'association de 2 IN, AZT + 3TC et d'1 IP, ritonavir dans le traitement de la primo-infection). Ce succès virologique s'accompagne d'un faible nombre d'événements cliniques liés au VIH : six pathologies classantes B (candidoses buccales et vaginales) et deux pathologies classantes sida (candidose œsophagienne chez un patient imparfaitement contrôlé virologiquement à 6,9 mois et maladie de Kaposi survenue à 4,1 mois chez un patient sous trithérapie). Un suivi transversal de 18,9 mois en moyenne a révélé l'existence de lipodystrophies, dont la fréquence est de 16,7%.

Efficacité du traitement précoce

Les tests génotypiques de résistance pratiqués à l'inclusion révèlent une fréquence globale faible de mutations majeures : 4,8% ont une mutation 215 et 5,4% une mutation 184 pour la transcriptase inverse (chiffres stables depuis 1996) ; 5,4% des patients présentent des mutations cumulées pour la protéase apparues à partir de septembre 1997. En première analyse, la présence de mutations de résistance isolées ou associées n'a pas de conséquence sur la réponse thérapeutique à court terme.

Autres données apportées par la cohorte Primo : celle de l'évolution de l'ADN-VIH proviral chez des patients ayant un ARN-VIH plasmatique indétectable au seuil de 200 copies/ml à un an de traitement. Le stock d'ADN proviral se constitue rapidement après la primo-infection ; il est corrélé à l'ARN-VIH plasmatique avant traitement. Sous traitement, on observe une diminution de l'ADN proviral plus importante chez les patients primo-infectés que chez les patients chroniquement infectés. Un traitement précoce au cours de la primo-infection semble donc associé à une meilleure efficacité sur le virus intégré.

Suivi à long terme

En outre, Primo montre qu'une réponse immunitaire VIH-spécifique de type CD8 est moins souvent observée chez les patients primo-infectés que chez les patients chroniques. Elle est par ailleurs dirigée contre un nombre plus faible d'épitopes. Cette réponse CD8 diminue encore chez les patients contrôlés sous traitement antirétroviral. A l'inverse, une réponse CD4 VIH-spécifique, mesurée par la réponse proliférative en présence d'antigène p24, est observée plus fréquemment chez les patients primo-infectés. La fréquence de patients répondeurs augmente avec le temps sous traitement. Le caractère éventuellement bénéfique de cette réponse spécifique

du VIH sur le contrôle de la charge virale en cas d'arrêt du traitement n'est pas connu.

La cohorte Primo assure le suivi à long terme de nombreux patients primo-infectés, en particulier ceux ayant participé à l'essai ANRS 053. Ce suivi est facilité depuis peu par la possibilité d'inclure conjointement, dès la primo-infection, des patients participant à des essais thérapeutiques, avec un minimum de contraintes pour eux et leurs investigateurs. C'est le cas pour l'essai ANRS 100 Primstop (essai évaluant un traitement puissant avec interruptions séquentielles chez des sujets présentant une primo-infection symptomatique). Réciproquement, les patients Primo contrôlés sous traitement antirétroviral peuvent être inclus dans l'essai ANRS 095 Primovac (voir Actualité des essais page 20). La cohorte Primo poursuit ses inclusions et son suivi, avec des études épidémiologiques, cliniques et fondamentales qui sont redéfinies régulièrement, tenant compte des données récentes et des techniques évolutives. L'apport des essais thérapeutiques permet d'enrichir et de comparer les modalités de prise en charge au cours de la primo-infection. ■

CÉCILE GOUJARD

Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Participant à la cohorte Primo :

Laurence MEYER, Christiane DEVEAU, Djamila LASKRI	Inserm U 292, Le Kremlin Bicêtre
Christine ROUZIQUX, Nicole N'GO	Hôpital Necker, Paris
Martine HARZIG	Hôpital du Chesnay
Isabelle PELLERIN, Isabelle GARRIGUE	Hôpital de Bordeaux
Alain VENET, Martine SINET	Le Kremlin-Bicêtre
Cécile GOUJARD, Jean-François DELFRAISSY	Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

Vers une nouvelle participation de centres cliniques étrangers dans les essais initiés par l'ANRS

Compte rendu d'une mission exploratoire au Brésil L'ANRS souhaite développer un nouveau type de partenariat à l'étranger. L'Agence propose d'internationaliser des essais thérapeutiques dont elle est promoteur en associant des structures cliniques répondant aux critères de qualité internationaux et qui sont intégrées dans un environnement socio-médical de prise en charge satisfaisante des patients.

En novembre 1999, l'ANRS a conduit une mission exploratoire au Brésil afin d'évaluer la participation éventuelle de sites cliniques brésiliens à des projets de l'AC 5.

Traditionnellement impliqué et demandeur de collaborations avec la France, le Brésil développe depuis plusieurs années une politique nationale efficace de lutte contre les MST et le sida. De cette politique émanent des recommandations annuelles stratégiques et thérapeutiques ("Politica nacional de DST/AIDS : principios, directrizes e estratégias") proches des recommandations françaises édictées dans le rapport sur la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Les antirétroviraux, fréquemment utilisés sous forme de génériques*, sont mis à disposition des patients dans des centres de référence et de traitement, sous l'égide et le contrôle du ministère de la Santé. Le Brésil présente donc un environnement "national" adapté à la réalisation d'essais thérapeutiques dans la pathologie à VIH.

Une visite de sites

La délégation de l'ANRS a contacté quatre centres cliniques qui ont déjà participé à des essais thérapeutiques dans le domaine du VIH : à Rio de Janeiro (l'Institut Oswaldo Cruz et le

service des maladies infectieuses du CHU) et à Sao Paulo (le centre de référence et de traitement et le CHU). Les modalités de collaboration proposées par l'ANRS reposaient sur les principes régissant la conduite des essais thérapeutiques par les centres cliniques français :

- participation de l'investigateur principal brésilien à l'AC 5 afin de développer des protocoles collaboratifs dont l'ANRS serait le promoteur et en assurerait le soutien financier (recherche et surcoût),
- appui méthodologique et logistique d'un centre de gestion français,
- respect des Bonnes pratiques cliniques internationales (ICH).

La mission conduite dans les quatre sites brésiliens a révélé une disparité importante dans l'accès aux soins et l'organisation de la recherche. L'Institut Oswaldo Cruz, à Rio, s'est avéré très performant et à la pointe sur le plan technologique, en particulier en immunologie et en virologie, mais reste aujourd'hui peu expérimenté et organisé pour la recherche clinique. L'initiation d'une collaboration avec l'ANRS nécessiterait un investissement important en moyens humains et financiers ainsi qu'en formation à la méthodologie des essais. A Sao Paulo, si la recherche clinique et épidémiologique s'intègre partiellement à l'activité de soins dans les deux centres visités, les orientations

actuelles de cette recherche et l'organisation des équipes n'ont pas permis d'envisager une collaboration avec l'AC5 dans l'immédiat. Seul un centre, le service des maladies infectieuses du CHU de Rio, dirigé par le Professeur Mauro Schechter, réunit à ce jour les critères de base d'une éventuelle collaboration. Il y existe de plus une file active importante (2 000 patients), des laboratoires bénéficiant d'un contrôle qualité permanent, une organisation des services autour de la recherche clinique, une expérience prouvée dans les essais, et des moyens humains suffisants.

Accréditer le site

Depuis novembre 1999, les échanges entre l'AC5 et le centre dirigé par Mauro Schechter ont permis d'approfondir les bases d'une collaboration, en particulier autour de l'essai ANRS 099 Alizé (essai comparant l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie avec IP et de l'association FTC/ddI/efavirenz en une prise par jour). Néanmoins, celle-ci ne deviendra effective qu'au terme d'une deuxième mission qui permettra d'accréditer le site brésilien, selon des critères réglementaires et de qualité indispensables à la conduite d'essais internationaux. Cette mission est prévue en novembre 2000. ■

Mission conduite par :
PATRICK YÉNI, Président de l'AC5
WILLY ROZENBAUM, Hôpital Rothschild
BRIGITTE BAZIN, ANRS

*Copies moins chères d'un médicament

Actualité de l'AC 12

Le site ANRS de Dakar a tenu son deuxième conseil scientifique

Le deuxième conseil scientifique du site ANRS de Dakar s'est déroulé en juin dernier. Outre la présentation des travaux en cours et des projets, un débat sur l'éthique de la recherche dans les pays en développement a eu lieu à l'initiative de l'ANRS avec la participation du Comité national d'éthique, de juristes et d'associations de patients. Cette démarche a été présentée dans "ANRS information" n° 29 (décembre 1999). Le programme du site de Dakar, SIDAK, couvre les champs de la recherche clinique et thérapeutique, de la recherche en virologie et des sciences humaines et sociales.

Une meilleure organisation des soins

Les programmes de recherche clinique portent sur le suivi clinique et biologique d'une cohorte de 60 patients sous antirétroviraux (ARV), avec antiprotéase, qui bénéficient d'une initiative du gouvernement sénégalais de mise à disposition de ces traitements. Trois essais de stratégies thérapeutiques alternatives évaluant la faisabilité, la tolérance et l'efficacité de combinaisons anti-rétrovirales - épargnant les antiprotéases - sont menés par ailleurs auprès de 120 patients : les protocoles ANRS 1204 (ddI + 3TC + efavirenz en prise quotidienne), ANRS 1206 (d4T en prise biquotidienne + ddI + efavirenz en prise quotidienne) et ANRS 1207 (d4T + 3TC + abacavir en prise biquotidienne).

Les aspects sociaux, l'observance et l'impact sur le système médical de l'initiative sénégalaise d'accès aux ARV font l'objet de plusieurs travaux, ainsi que l'identification des réseaux officiels et parallèles impliqués dans la distribution des ARV au Sénégal. Une meilleure connaissance des lieux



de prescription, d'approvisionnement et de vente devrait servir de support à une meilleure organisation des soins.

Une alternative pour les praticiens

Les diarrhées de l'adulte séropositif au VIH constituent un problème de santé publique en Afrique subsaharienne. Un

projet intitulé "diarrhée et sida", qui s'est déroulé à Bangui et à Dakar, a permis de déterminer les principales étiologies de la diarrhée au cours de l'infection par le VIH, de rechercher de nouveaux agents entéropathogènes, d'étudier les facteurs de risque et de définir un algorithme d'orientation du diagnostic et de la prise en charge de la maladie. Cette étude cas/témoins

est terminée et ses résultats offrent aux praticiens hospitaliers une alternative aux algorithmes de l'OMS. Le projet se poursuit actuellement sur le site ANRS d'Abidjan. Une étude transversale sur plusieurs sites ANRS pourrait être envisagée avec l'Asie du Sud-Est (sites ANRS d'Hô Chi Minh-Ville et Phnom Penh).

Les programmes de recherches cliniques et en sciences sociales se complètent par des recherches fondamentales orientées sur l'étude des caractéristiques virologiques et génétiques des variants émergents du VIH-1 en Afrique. Dakar constitue un pôle de référence dans ce domaine. Le groupe de virologie a montré qu'au Sénégal, le sous-type A prédomine (80%) ; des souches recombinantes apparaissent néanmoins de plus en plus fréquemment, en particulier la forme AG qui représente 10 à 30% des souches A. Une étude a par ailleurs montré la présence de mutations primaires sur les gènes de la transcriptase inverse et de la protéase.

Les programmes de recherches SIDAK s'enrichissent d'actions de formation de chercheurs sénégalais en France. Dix stages de perfectionnement ou d'initiation en biologie moléculaire, en sociologie, ou encore en méthodologie ont déjà eu lieu. Par ailleurs, un atelier sur les méthodes alternatives de mesure des CD4 s'est déroulé à Dakar en novembre 1999. En mars dernier, un atelier sur la méthodologie

en recherche clinique a réuni 25 participants, cliniciens, biologistes et épidémiologistes sénégalais.

Une recherche-action

La réunion du conseil scientifique du site a permis de confirmer la nécessité d'une coordination effective entre un programme national de santé et la recherche. L'ensemble des projets de recherche se rattachant à l'initiative sénégalaise d'accès aux traitements, que ceux-ci soient psycho-sociaux, économiques, cliniques ou anthropologiques, s'inscrit en effet dans une orientation de type "recherche-action". Dans un avenir proche, le site de Dakar devrait voir éclore de nouveaux projets, notamment dans le diagnostic et le traitement des infections opportunistes, ainsi que l'évaluation de nouvelles thérapeutiques chez l'enfant et l'adulte. ■

CHANTAL CANON

Cellule "recherche dans les pays en développement"

Le site de Dakar

recherche à partir de septembre 2000, un *médecin d'étude clinique*.

Il sera chargé de coordonner les essais thérapeutiques chez l'adulte VIH+. Le poste, basé à Dakar, est un CDD d'un an renouvelable.

S'adresser à Roland Landman
Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
Tél. : 01 44 25 63 00

Prévention et information

Après avoir mené une étude pilote sur la contagiosité sexuelle de femmes prostituées et non prostituées infectées par le VIH, un projet de prévention des MST et de l'infection par le VIH chez les prostituées clandestines a débuté à Dakar. La première phase de cette étude consiste à décrire les caractéristiques de cette population située hors des circuits de la prostitution "officielle" et échappant donc aux programmes de prévention et de soins.

Une étude de faisabilité d'une intervention adaptée sera ensuite entreprise. Par ailleurs, le recensement des actions de prévention et d'information sur le sida et les MST en zone rurale du Sénégal est actuellement réalisé dans quatre communautés où une surveillance démographique a lieu depuis plusieurs années. Une deuxième étape consistera à répéter ces enquêtes auprès de la même population afin de mesurer les évolutions de comportements, connaissances et attitudes.

Essais VIH

L'ANRS lance trois essais d'immunothérapie dans l'infection par le VIH

Si les associations actuelles d'antirétroviraux sont efficaces sur l'inhibition de la réplication du VIH, elles présentent des limites incontestables :

- Le virus n'est pas éradiqué et il existe une persistance de cellules infectées latentes ou faiblement répliquatives. Ces cellules ont une durée de vie longue et sont probablement peu accessibles aux antirétroviraux. Elles sont responsables du rebond virologique survenant chez la grande majorité des patients après l'arrêt des traitements.
- La restauration immunitaire sous traitement porte essentiellement sur les antigènes de rappel et non sur une réponse spécifique anti-VIH (en dehors de la situation particulière de la primo-infection).
- Il existe une toxicité à moyen-long terme, avec des manifestations nouvelles dont la physiopathogénie reste en partie inconnue.

Les approches d'immunothérapie envisagées surviennent dans le contexte d'une meilleure connaissance de l'immunopathogénèse de l'infection par le VIH.

Une réponse immune est capable, au moins au début de l'infection, de limiter la réplication virale, par l'intermédiaire des lymphocytes CD4 et CD8 VIH-spécifiques. Ultérieurement, en l'absence de traitement, la réactivité anti-VIH des CD4 n'est plus détectable chez la majorité des patients. La responsabilité de cette réponse immune CD4 VIH-spécifique est évoquée dans

le contrôle de la charge virale chez les patients non-progresseurs à long terme. La persistance de cette réponse CD4 est également observée chez des patients traités précocement au cours de leur primo-infection. Par ailleurs, la persistance de cellules CD8 à réactivité anti-VIH polyépitopique est associée à l'absence d'aggravation du déficit immunitaire.

Les approches vaccinales proposées dans les essais VACCIL-2 (ANRS 093), VACCITER (ANRS 094) et PRIMOVAC (ANRS 095) ont pour but de générer, restaurer ou amplifier une réponse immune VIH-spécifique. Ils utilisent comme vecteur le canarypox recombinant ALVAC-VIH (vcp1433) exprimant les gènes codant pour les gp120 et gp41, pour gag et pour 5 domaines CTL supplémentaires dont 2 de nef et 3 de pol.

Les lipopeptides LIPO-6T, associés dans les essais ANRS 093 et 095, sont constitués de peptides immunogènes recouvrant certaines séquences génétiques du VIH insérés dans le canarypox. Ils devraient amplifier l'immunogénicité de l'ALVAC-VIH. L'administration différée d'interleukine-2 a pour but d'augmenter la fréquence, l'intensité et le spectre des réponses vaccinales, comme l'ont démontré différents essais utilisant cette cytokine. L'objectif principal des essais ANRS 093 et 095 est donc de maintenir des effecteurs et de recruter des précurseurs de cellules immunocompétentes CD4 et CD8 ayant une large spécificité antivirale. Ces essais sont destinés à

des patients recevant un traitement antirétroviral et ayant un contrôle optimal de leur charge virale. L'essai ANRS 095 (PRIMOVAC) comparera une vaccination par l'association d'ALVAC-VIH et de LIPO-6T suivie d'IL-2 adjuvante, à une immunothérapie par IL-2 et à un groupe témoin de patients traités très précocement au cours de leur primo-infection. VACCIL-2 (ANRS 093), s'adresse à des patients chroniquement infectés par le VIH. Le protocole consiste en l'administration d'ALVAC-VIH et de LIPO-6T suivie d'IL-2, comparée à un groupe contrôle. Le principal objectif secondaire de ces essais est de définir les paramètres immunovirologiques associés à un contrôle de la réplication virale après arrêt des antirétroviraux (cinétique du rebond virologique en fonction de la stratégie thérapeutique).

L'objectif de VACCITER (ANRS 094) est d'évaluer la restauration des réponses CD4 et CD8 anti-VIH après vaccination thérapeutique par l'ALVAC-VIH chez des patients ayant une immunodépression modérée (plus de 400 CD4/ml) et une charge virale contrôlée sous traitement antirétroviral. ■

CÉCILE GOUJARD
Hôpital de Bicêtre

ANRS 093 VACCIL-2

Évaluation immuno-virologique d'une stratégie d'immunothérapie spécifique par vaccination par l'association de lipopeptides (LIPO-6T) et ALVAC-VIH (vcp1433) suivie de l'administration d'IL-2 chez des patients infectés par le VIH-1 et traités par antirétroviraux.

Méthodologie

Étude multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant 2 bras (groupes) de traitement : l'un avec association antirétrovirale et stratégie d'immunothérapie spécifique et non spécifique, l'autre avec traitement antirétroviral seul ; stratification sur le fait d'avoir reçu ou non de l'IL-2 avant l'inclusion dans l'essai.

Objectif principal

Maintenir des effecteurs et recruter des précurseurs de cellules immuno-compétentes CD4 et CD8 spécifiques contre le VIH pour mieux contrôler la réplication virale.

Objectifs secondaires

Définir les paramètres immunovirologiques associés à un contrôle de la réplication virale après arrêt thérapeutique et évaluer la tolérance de l'immunothérapie.

Critères d'inclusion

Patients VIH-1, préalablement traités depuis au moins 12 mois par un traitement antirétroviral incluant un IP ou un NNRTI seul ou associé à l'IL-2, avec un taux d'ARN-VIH1 plasmatique < 50 copies/ml depuis plus de 6 mois et CD4 $\geq 350/\text{mm}^3$, sans antécédents d'événement clinique classant sida.

Critères principaux d'évaluation

Évaluation de l'induction ou de l'amplification d'une réponse immunitaire spécifique polyépitopique du VIH ;

étude longitudinale de la réponse immunologique lymphocytaire CD4 et CD8 spécifique du VIH et des peptides vaccinaux ; pourcentage de patients indétectables à S36 ; évolution de l'ADN proviral.

Critères secondaires d'évaluation

Tolérance de la stratégie thérapeutique ; effet et valeur prédictive de l'évolution immunitaire et virologique après arrêt thérapeutique.

Traitement

Groupe 1 : traitement antirétroviral.
Groupe 2 : lipopeptides (LIPO-6T) et ALVAC-VIH (vcp1433), 1 injection IM toutes les 4 semaines jusqu'à S12 suivie de 3 cures d'IL-2 sous-cutanée (4,5MU x 2/jour) pendant 5 jours, toutes les 8 semaines (S16, S24, S32). ■

Nombre de patients espéré

► 70

Durée du protocole

► 52 semaines

Début des pré-inclusions

► mai 2000

Période d'inclusion

► 12 mois

Investigateur principal

► Yves Lévy

Unité d'immunologie clinique

Hôpital Henri Mondor

51, av. du Maréchal de Lattre

de Tassigny

94010 Créteil cedex

Tél. : 01 49 81 24 55

Fax : 01 49 81 24 69

E-mail : yves.levy@hmn.ap-hop-

paris.fr

Promoteur

► ANRS

Abréviations

EIG : événement indésirable grave

G-CSF : granulocyte cell stimulating factor

gp : glycoprotéine

IM : intramusculaire

IP : inhibiteur de protéase

NNRTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

NNRTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

p : protéine

PBH : ponction biopsie hépatique

S : semaine

Essais VIH (suite)

ANRS 094 VACCITER

Immunsation thérapeutique par canarypox recombinant ALVAC-VIH (vcp1433) chez des patients VIH ayant plus de 400 lymphocytes CD4 par ml et une charge virale plasmatique inférieure à 200 copies par ml sous traitement antirétroviral.

Méthodologie

Etude multicentrique, en ouvert, comportant 3 phases ; phase I : immunsation active ; phase II : évaluation de l'effet protecteur après interruption du traitement antirétroviral ; phase III : reprise du traitement.

Objectif principal

Efficacité protectrice d'une immunsation thérapeutique par vaccin ALVAC-HIV (vcp-1433) sur le contrôle de la réplication virale *in vivo* après une suspension du traitement antirétroviral.

Objectif secondaire

Evaluer la restauration des réponses immunitaires CD4 et CD8 au VIH.

Critères d'inclusion

Patients VIH-1 préalablement traités par un traitement antirétroviral associant au moins 2 NRTI et 1 IP ou 1 NNRTI ou 3 NRTI, avec charge virale < 200 copies/ml, depuis au moins 12 mois. CD4 > 400/mm³, absence de réponse proliférative CD4 anti-VIH.

Critères principaux d'évaluation

Nombre de patients avec une charge virale < 10 000 copies/ml après 8 semaines d'interruption thérapeutique ; délai de reprise du traitement dans les conditions du protocole.

Critères secondaires d'évaluation

Capacité d'induction d'une réponse CD4 anti-VIH p24 intense détectable par test de lymphoprolifération standard (cpm > 5 000 et index > 5) ; amplification des fréquences de cellules CD4 et CD8 anti-VIH ; aire sous la courbe des CD4 lors de l'interruption thérapeutique ; variations de l'ADN proviral entre Jo et la fin de l'essai ;

tolérance clinique et biologique de l'ALVAC-VIH (vcp1433).

Traitement

ALVAC-VIH (vcp1433) en injection à 4 semaines d'intervalle (S0, S4, S8 et S12). ■

Nombre de patients espéré

► 50

Durée du protocole

► phase d'immunsation : 12 semaines

► phase d'interruption de traitement : de S16 à S32

► participation pour les patients : 11 mois maximum

Début des pré-inclusions

► mai 2000

Investigateur principal

► Christine Katlama
Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47, bd de l'hôpital
75651 Paris cedex 13
Tél. : 01 42 16 01 30
Fax : 01 42 16 01 26
E-mail : christine.katlama@psl.ap-hop-paris.fr

Promoteur

► ANRS

ANRS 095 PRIMOVAC

Évaluation immunovirologique de 2 stratégies d'immunothérapie, non spécifique par IL-2 et spécifique par vaccination d'ALVAC-VIH (vcp1433) et lipopeptides (LIPO-6T) suivie de l'administration d'IL-2, chez des patients infectés par le VIH-1 et traités précocement par antirétroviraux après primo-infection.

Méthodologie

Essai multicentrique, randomisé, en ouvert, comparant 3 groupes : 1 groupe traité avec immunothérapie non

spécifique, 1 groupe traité par immunothérapie spécifique, 1 groupe contrôle avec traitement antirétroviral seul.

Objectif principal

Maintenir les effecteurs et recruter des précurseurs de cellules CD4 et CD8 spécifiques du VIH.

Objectifs secondaires

Définir des paramètres immunovirologiques nécessaires à un contrôle de la réplication virale après arrêt thérapeutique ; tolérance de l'approche

d'immunothérapie ; observance à long terme.

Critères d'inclusion

Patients VIH-1 traités, dans un délai < 4 semaines après le diagnostic d'une primo-infection, par une multithérapie comprenant 1 IP ou 1 NNRTI depuis plus de 12 mois au moment de l'inclusion, avec un taux d'ARN-VIH1 plasmatique < 50 copies/ml depuis 6 mois.

Critères principaux d'évaluation

Evaluation de l'induction ou de l'amplification d'une réponse immunitaire spécifique du VIH polyépitopique ; étude longitudinale de la réponse lymphocytaire CD4 et CD8 spécifique et non spécifique du VIH et des peptides vaccinaux ; étude des paramètres virologiques (% de patients ayant moins de 50 copies/ml à S36) et évolution du taux d'ADN proviral.

Critères secondaires d'évaluation

Après arrêt thérapeutique, évolution de la réponse immunitaire et virologique ; étude de la cinétique du rebond de charge virale. Réponse immunitaire et valeur prédictive des paramètres immunologiques sur le contrôle virologique ; tolérance.

Traitement

Groupe d'immunothérapie non spécifique : IL-2 (4,5MU x 2/jour) en sous-cutanée pendant 5 jours toutes les 8 semaines jusqu'à S32.

Groupe d'immunothérapie spécifique : ALVAC-VIH (vcp1433) associé à LIPO-6T en 1 injection IM toutes les 4 semaines jusqu'à S12, suivie de 3 cures d'IL-2 (4,5MU x 2/jour) pendant 5 jours en sous-cutanée toutes les 8 semaines, soit S16, S24 et S32.

Groupe contrôle : poursuite du traitement antirétroviral. ■

Nombre de patients espéré

► 20 par bras, soit 60 au total

Durée du protocole

► 52 semaines

Début des pré-inclusions

► septembre 2000

Période d'inclusion

► 12 mois

Investigateur principal

► Cécile Goujard

Service de médecine interne

Hôpital de Bicêtre

78, rue du Général Leclerc

94295 Le Kremlin-Bicêtre cedex

Tél. : 01 45 21 28 91

Fax : 01 45 21 27 41

Promoteur

► ANRS

"ANRS Actualité thérapeutique"

L'ANRS a réalisé un document d'information sur l'immunothérapie dans l'infection par le VIH et les trois essais qu'elle lance dans ce

domaine. Ce document est le premier d'une série sur l'actualité thérapeutique à l'ANRS et est destiné à l'information des patients.

L'initiative Puzzle : une réponse à l'échappement thérapeutique

Puzzle va tester de nouvelles molécules antirétrovirales, en association, chez les patients en échec multiple.

Les multithérapies antirétrovirales comportant des inhibiteurs de protéase (IP) ont permis, ces dernières années, de considérablement réduire la morbidité et la mortalité liées à l'infection par le VIH. Mais l'enthousiasme initial pour ces stratégies thérapeutiques est aujourd'hui tempéré par la forte prévalence estimée des échecs virologiques, notamment chez les sujets qui ont déjà reçu plusieurs lignes de traitement. Ces échecs sont dus, d'une part, aux problèmes d'adhérence que posent ces traitements compliqués, aux nombreux effets secondaires et à la fréquente toxicité, mais aussi à l'émergence de virus mutants résistants.

Chez les sujets qui sont en échec d'IP et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, il est urgent que des alternatives thérapeutiques innovantes soient développées, en utilisant des associations d'antirétroviraux qui incluent au moins deux nouvelles médications dans des combinaisons optimales. En effet, chez ces patients, l'introduction d'une seule nouvelle médication dans une association "de sauvetage" ne conduit que rarement à l'obtention d'une charge virale indétectable.

L'initiative Puzzle vise à mettre en œuvre une série d'essais courts (6 mois) coordonnés, testant, dès qu'elles sont disponibles, de nouvelles

molécules antirétrovirales, en association, chez les patients en échec multiple. L'objectif de ces essais est d'évaluer d'une part l'efficacité antivirale de ces associations, d'autre part leur tolérance et leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

Parmi les nouveaux médicaments en développement, deux nouvelles anti-protéases sont aujourd'hui disponibles : l'amprénavir (APV), à laquelle le virus semble rester souvent sensible dans cette population de patients, et le lopinavir (ABT-378/r) qui mérite également d'être évalué chez ces patients. Le protocole Puzzle 1 (ANRS 104) étudiera l'activité antivirale, la tolérance, la toxicité et les interactions →

Essais VIH (suite)

→ pharmacologiques de l'ABT-378/r et de l'APV donnés isolément puis en association avec une dose additionnelle "booster" de ritonavir (RTV) chez des patients en situation d'échec thérapeutique multiple.

Ces trois molécules partagent des voies métaboliques identiques et des interactions complexes peuvent s'observer et aboutir soit à une diminution d'activité de l'une ou de plusieurs de ces drogues soit, au contraire, à des interactions bénéfiques améliorant l'exposition à certaines molécules. L'association d'APV et d'ABT-378/r avec de petites doses de RTV semble particulièrement intéressante bien que les données pharmacologiques disponibles soient encore très limitées et que nous ne disposions d'aucune donnée de toxicité pour ces associations. Le RTV est utilisé dans cette association pour sa puissante propriété inhibitrice du cytochrome P3A4. Les concentrations obtenues avec des posologies faibles (200 à 400 mg/j) permettent une inhibition, mais les posologies optimales restent à définir. L'APV, administré seul, a une demi-vie moyenne de 7 heures et a été développé à la posologie de 1 200 mg x 2/j. Il est apparu qu'à cette posologie les

concentrations résiduelles sont chez certains patients suboptimales. Le RTV inhibe le métabolisme de l'APV, en diminue la clairance et augmente sa demi-vie. L'association d'APV à la posologie de 600 mg x 2/j avec du RTV 100 mg x 2 permet d'obtenir des concentrations minimales (Cmin) supérieures à celles obtenues avec une posologie de 1 200 mg x 2/j.

La biodisponibilité du lopinavir étant très faible, ce médicament a été d'emblée développé en association avec le ritonavir. L'augmentation de posologie du ritonavir à 200 mg x 2 par jour permet d'augmenter les Cmin et l'aire sous la courbe de 30 et 40 % respectivement. L'association amprénavir / lopinavir / ritonavir chez des patients infectés par le VIH en échec virologique paraît intéressante. Le schéma d'étude proposé, en deux périodes distinctes, permettra de comparer les concentrations des deux inhibiteurs de protéase administrés seuls ou associés avec ou sans RTV additionnel, chez les mêmes patients.

Au plan virologique, la quantification virale du VIH sera étudiée, d'une part, à J15, au terme de la première période d'étude, afin de mesurer le delta virologique à 15 jours du début de

chaque nouvelle antiprotéase introduite "isolément" ; d'autre part, au terme de l'essai, à 26 semaines, pour évaluer l'efficacité virologique de l'association. Une analyse de résistance à l'ABT-378/r et à l'APV sera effectuée à l'inclusion, à S2 et S26, avec l'objectif de corréler les valeurs de résistance, les résultats des dosages pharmacologiques et la réponse virologique à l'association étudiée. Cet essai permettra ainsi d'étudier les possibles synergies et/ou antagonismes entre ABT et APV. Il semble particulièrement intéressant de pouvoir, dans cet essai, soumettre l'interprétation des données de résistance à la concentration plasmatique des antirétroviraux. Le deuxième objectif de Puzzle 1 est d'étudier la tolérance des associations utilisées. L'arrêt de l'une des antiprotéases testées constitue le critère principal de jugement en ce qui concerne la tolérance. La surveillance des effets indésirables fera l'objet d'un monitoring étroit.

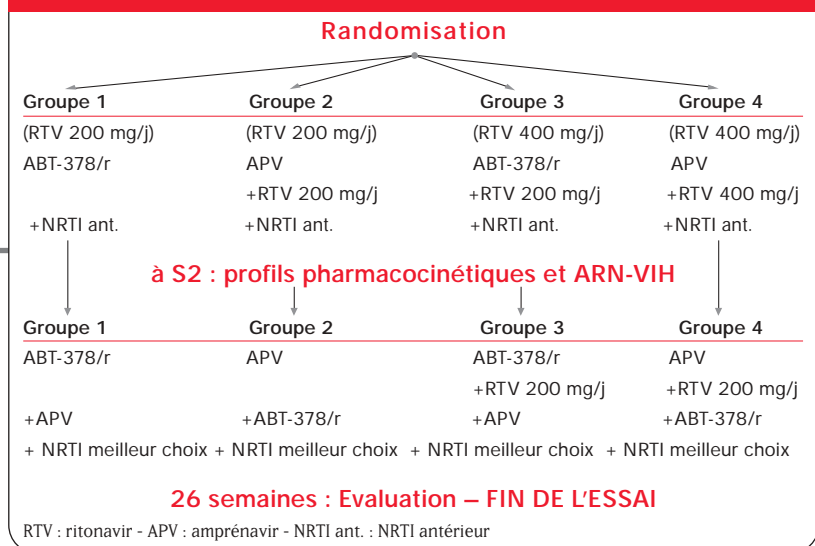
L'évolution des lymphocytes CD4 et la progression clinique de la maladie seront également évalués au cours des 26 semaines de l'essai. ■

GILLES RAGUIN

Hôpital de la Croix Saint Simon, Paris

MÉTHODE

Essai randomisé, sans insu sur le traitement, multicentrique, national



ANRS 101 "ESPRIT"

Étude internationale randomisée, en ouvert, de phase III de l'interleukine – 2 recombinante (Proleukin®) administrée par voie sous-cutanée chez des patients infectés par le VIH-1 ayant des CD4 \geq 300/mm³

Méthodologie

Étude internationale multicentrique (210 centres dont 27 en France), de phase III, randomisée sans insu sur les traitements, comparant 2 bras de traitement.

Objectif principal

Comparer l'efficacité de l'IL-2 associée à un traitement antirétroviral par rapport à un traitement antirétroviral seul sur l'évolution clinique et sur la mortalité de l'infection VIH après un suivi moyen de 5 ans.

Objectifs secondaires

Evolution du taux de CD4 et de la charge virale, nombre de changements de traitement antirétroviral dans les 2 groupes, efficacité de l'IL-2 sur la progression clinique en fonction du pays, des critères démographiques, du niveau de CD4, du taux plasmatique de l'ARN-VIH et de l'antériorité du traitement antirétroviral à l'inclusion. Tolérance clinique et biologique. Étude des troubles hépatiques, métaboliques et cardiovasculaires.

Critères d'inclusion

Patient VIH-1 avec CD4 \geq 300 mm³, transaminases \leq 5N et bilirubine \leq 2N, sans insuffisance rénale, naïf d'IL-2, sans antécédent d'événements sida classant C.

Critère principal d'évaluation

Survenue d'événements classant sida et d'autres pathologies infectieuses ; décès.

Critères secondaires d'évaluation

Survie, taux de CD4 et d'ARN-VIH plasmatique ; modification des antirétroviraux ; tolérance, utilisation de prophylaxie pour les infections opportunistes ; affections hépatiques, métaboliques et cardiaques.

Traitement

Groupe 1 : traitement antirétroviral.

Groupe 2 : traitement antirétroviral avec IL-2 à raison de 3 cures d'IL-2 sous-cutanée (7,5 MU x 2/j) pendant 5 jours toutes les 8 semaines pen-

dant les 6 premiers mois, les cures d'IL-2 pourront être poursuivies ensuite en fonction du taux de CD4. ■

Nombre de patients espéré pour la France

► 200

Suivi moyen du patient

► 5 ans

Début des inclusions

► octobre 2000

Période d'inclusion

► 2 ans

Investigateur principal en France

► Laurence Weiss

Hôpital européen Georges Pompidou

20, rue Leblanc

75908 Paris Cedex 15

Tél. : 01 56 09 32 52

Promoteur pour la France

► ANRS

ANRS 102 "COPHAR-I"

Détermination des concentrations de l'indinavir et du nelfinavir chez les patients infectés par le VIH, contrôlés sous traitement antirétroviral

Méthodologie

Essai ouvert de phase II, multicentrique (16 centres), sans bénéfice individuel direct.

Objectif principal

Déterminer les concentrations plasmatiques de l'indinavir et du nelfinavir et leur variabilité chez les patients

ayant un taux d'ARN-VIH plasmatique indétectable pour définir pour chacun de ces inhibiteurs de protéase une concentration cible.

Objectifs secondaires

Décrire les relations entre concentration plasmatique et efficacité virologique, concentration et tolérance

ainsi que la variabilité intra-individuelle des concentrations plasmatiques.

Etudier l'influence de l'adhésion sur les paramètres pharmacocinétiques.

Critères d'inclusion

Patient VIH-1 en succès virologique avec taux d'ARN-VIH plasmatique $<$ 200 copies/ml depuis plus de 4 mois, →

Essais VIH (suite)

avec traitement antirétroviral stable depuis plus de 6 mois comprenant comme inhibiteur de protéase soit le nelfinavir soit l'indinavir.

Critères principaux d'évaluation

Concentrations plasmatiques : calcul de l'aire sous la courbe, concentrations résiduelle et maximale.

Critères secondaires d'évaluation : variabilité intra-individuelle mesurée sur les concentrations minimales et maximales ; mesures plasmatiques des autres antirétroviraux ; tolérance et adhésion au traitement ; évolution des CD4 et du taux d'ARN-VIH plasmatique.

Traitement

Traitement antirétroviral comprenant de l'indinavir 1 800 mg/jour à 3 000 mg/jour en 2 ou 3 prises éventuellement associé au ritonavir à la dose maximale de 400 mg/jour, ou du nelfinavir 2 500 mg/jour en 3 prises ou 2 250 mg/jour en 2 prises. ■

Nombre de patients espéré

- ▶ 100 (50 par antiprotéase)

Suivi du patient

- ▶ 8 mois

Début des inclusions

- ▶ juin 2000

Période d'inclusion

- ▶ 6 mois

Investigateur principal

- ▶ Cécile Goujard
Hôpital de Bicêtre
Service de médecine interne
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex
Tél. : 01 45 21 28 91
Fax : 01 45 21 27 41

Promoteur

- ▶ ANRS

N E W S

Essai ANRS o88 (Narval) Premiers résultats

Le 21 avril dernier, l'ANRS annonçait dans un communiqué les résultats préliminaires de l'essai ANRS O88 Narval coordonné par Jean-Luc Meynard de l'hôpital St Antoine à Paris. Cet essai a été mis en place pour comparer, chez des patients en échec thérapeutique (n = 541 – charge virale > 1 000 copies/ml, ayant reçu au moins un IP), l'efficacité sur la charge virale sanguine d'un changement de traitement guidé par l'utilisation des tests génotypiques ou phénotypiques, ou par l'histoire clinique et thérapeutique du patient (sans recours aux tests).

Trois mois après le changement de traitement, il n'a pas été observé de différence significative d'efficacité des traitements entre les trois groupes : la charge virale était indétectable (critère principal de jugement de l'essai) dans respectivement 33% (groupe phénotypique), 41% (groupe génotypique), 34% (groupe sans recours aux tests ou témoins). Il en était de même pour le pourcentage de patients ayant une charge virale diminuée de manière signifi-

cative (de plus d'1 log/ml) : 55% (groupe phénotypique), 59% (groupe génotypique), 51% (groupe témoins).

En revanche, une analyse effectuée chez les 427 premiers patients ayant atteint M6 a montré que le pourcentage de ceux ayant une charge virale indétectable à M3 et qui la maintenait à M6 était significativement plus grand lorsque le traitement était guidé par un test de résistance génotypique (29% dans le groupe génotypique contre 22% pour le groupe phénotypique et 17% pour le groupe témoins). L'intérêt des tests phénotypiques n'est pas démontré.

L'essai Narval se poursuit afin de vérifier si les résultats positifs se maintiennent chez les patients dont le traitement a été guidé par les tests de résistance génotypique et dont la charge virale est indétectable à M3 et à M6. Des analyses complémentaires devraient permettre également de définir les patients pour lesquels les tests de résistance seraient les plus bénéfiques.

Essais VHC

ANRS HC 03 "BITRI"

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'une bithérapie associant interféron-peg, ribavirine et placebo et d'une trithérapie associant interféron-peg, ribavirine et amantadine dans le traitement de l'hépatite chronique active C après une non-réponse à un traitement préalable par interféron + ribavirine

Méthodologie

Essai clinique de phase III, randomisé en deux groupes parallèles, en insu sur l'amantadine, multicentrique national (22 centres).

Objectif principal

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'une bithérapie associant interféron alfa-2b pégylé, ribavirine et placebo d'amantadine et d'une trithérapie associant interféron alfa-2b pégylé, ribavirine et amantadine dans le traitement de l'hépatite C chronique active après une non-réponse à un traitement préalable par interféron alfa-2 et ribavirine.

Critères d'inclusion

Age 18 ans et < 65 ans, ARN du VHC positif par PCR, non co-infectés par le VIH et/ou le VHB, toxicomanie IV sevrée depuis 3 mois, sans hépatocarcinome ; score Métavir A1F1 et A3F3 sur PBH réalisée dans les 12 mois précédents, ALAT > N, TP 70 %, plaquettes 100 000/mm³, hémoglobine > 10 g/dl ; PNN 1 000/mm³, créatininémie > 130 meq/l et clairance < 80 ml/mn, ECG normal.

Critère principal d'évaluation

Disparition de l'ARN-VHC évaluée par PCR qualitative 24 semaines après l'arrêt du traitement (S72).

Critères secondaires d'évaluation

ALAT normales pendant le traitement et jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du traitement. Réponse histologique à l'arrêt du traitement (S48), diminution du score Métavir (activité ou fibrose) de 1 point.

Etude de l'observance et de la tolérance des deux stratégies sur EIG grades 3 et 4.

Traitement

Groupe 1 : ribavirine 1 000-1 200 mg/jour (selon le poids) et amantadine 200 mg en 2 prises orales journalières pendant 48 semaines, avec interféron (IFN) alfa-2b pégylé 1,5 µg/kg/semaine pendant 8 semaines, puis IFN alfa-2b pégylé 0,5 µg/kg/semaine pendant 40 semaines

Groupe 2 : ribavirine 1 000-1 200 mg/jour (selon le poids) et placebo d'amantadine 200 mg en 2 prises orales journalières pendant 48 semaines, avec IFN alfa-2b pégylé 1,5 µg/kg/semaine pendant 8 semaines, puis IFN alfa-2b pégylé 0,5 µg/kg/semaine pendant 40 semaines.

Adaptation posologique en cours de traitement en fonction de la tolérance. ■

Nombre de patients espéré

- ▶ 200
- Suivi du patient
- ▶ 18 mois
- Début des inclusions
- ▶ octobre 2000
- Période d'inclusion
- ▶ 6 à 12 mois

Investigateur coordonnateur

- ▶ Christian Trépo
- Service d'hépatogastroentérologie
- Hôtel Dieu
- 1, place de l'hôpital
- 69002 Lyon
- Tél. : 04 72 41 30 88
- Fax : 04 72 41 31 40
- E-mail : trepo@lyon151.inserm.fr

Promoteur

- ▶ ANRS

Essais VHC (suite)

ANRS HC EPO4 "NUTRI C 2000"

Etude de l'association entre apports alimentaires, composition en acides gras du tissu adipeux et progression de la fibrose dans l'hépatite chronique C

Méthodologie

Etude physiopathologique, sans bénéfice individuel direct, bicentrique, transversale et descriptive.

Objectif principal

Etudier l'association entre la composition en acides gras du tissu adipeux et le taux de progression de la fibrose chez des sujets porteurs d'une hépatite chronique C.

Objectifs secondaires

Rechercher une relation "dose-effet" entre les variables décrivant la consommation alimentaire et le taux de progression de la fibrose chez des sujets porteurs d'une hépatite chronique C ; étudier l'association entre la composition en acides gras du tissu adipeux et la stéatose.

Critères d'inclusion

Patient adulte d'âge 18 ans et 70 ans, résidant depuis au moins 5 ans dans

les départements du Sud-Ouest, ayant des anticorps VHC positifs selon un test Elisa de 2^e ou 3^e génération, une PCR qualitative du VHC positive et une date de contamination par le VHC connue avec une bonne probabilité. Patient avec sérologie VHB et VIH négatives. Patient pour lequel une première ponction biopsie hépatique est prévue par voie transpariétale.

Critères d'évaluation

Analyse des acides gras par chromatographie en phase gazeuse après prélèvement péri-ombilical de graisse sous-cutanée ; apports nutritionnels évalués par une enquête alimentaire, dosages des constantes lipidiques et glucidiques sériques ; analyse semi-quantitative de l'activité et de la fibrose sur ponction biopsie hépatique, quantification de la fibrose par analyseur d'images ; quantification de la virémie VHC et génotypage VHC. ■

Nombre de patients espéré

► 200

Suivi du patient

► 1 mois

Début des inclusions

► avril 2000

Période d'inclusion

► 18 mois

Investigateur coordonnateur

► Patrice Couzigou

Service d'hépatogastro-entérologie

Hôpital Haut Lévêque

5, Avenue Magellan

33604 Pessac

Tél. : 05 56 55 64 39

Fax : 05 56 55 64 45

Promoteur

► ANRS

Dans le prochain numéro

ANRS information reviendra dans sa prochaine édition sur le symposium qu'elle organise avec l'AFEF et la Fédération nationale des

pôles de référence et réseaux hépatites. Ce numéro rendra compte des priorités de recherches définies par les groupes de travail de l'AC 20.

Publications

► **Allaitement et VIH en Afrique de l'Ouest De l'anthropologie à la santé publique**

Sous la direction d'Alice Desclaux et Bernard Taverne.
Collection médecines du monde, éditions Karthala, juillet 2000
Avec le soutien de l'ANRS



L'allaitement est responsable de plus du tiers des cas de transmission du VIH de la mère à l'enfant en Afrique.

Il serait la cause de l'atteinte de plusieurs millions d'entre eux depuis le début de l'épidémie.

Définir des stratégies de prévention dans un environnement sanitaire où l'usage des substituts du lait maternel est hors de portée de la population, ou comporte des risques nutritionnels et infectieux non négligeables, constitue un problème de santé publique écrasant.

Pour mieux connaître les facteurs sociaux qui favorisent ou qui limitent cette transmission, ainsi que les

conditions culturelles de sa prévention, il est indispensable de savoir ce que sont aujourd'hui les pratiques d'allaitement, dans des conditions normales ou dans un contexte de maladie ou de décès de la mère.

Quel est le sens accordé à l'allaitement, et quels sont les facteurs - soignants, thérapeutes traditionnels, aïeules, conjoints, services sanitaires et sociaux - qui entourent la mère dans ses choix d'alimentation de l'enfant ?

Quelles sont les contraintes sociales qui pèsent sur les femmes dans le contexte de l'épidémie de sida ?

Cet ouvrage explore ces questions principalement au Burkina Faso, à travers une analyse ethnologique approfondie des pratiques d'allaitement. Il vise à développer une prévention sensible à la culture et aux contextes sociaux ouest-africains. Les travaux qui y sont présentés ont fait l'objet d'un contrat de recherche de l'ANRS. ■

Colloques

L'ANRS organise une journée d'animation de la recherche sur le thème :

**" Sida et immigration :
la recherche en questions "**
le **9 octobre 2000 à Paris.**

Elle a pour but de susciter de nouveaux projets de recherche sur sida et immigration en faisant se confronter les expériences et réflexions des chercheurs en sciences humaines et sociales spécialisés d'une part dans le domaine du sida, et dans celui de l'immigration d'autre part.

Les thèmes suivants seront abordés :

- catégories de l'immigration et l'épidémie du sida ;
- discriminations ;
- politique d'immigration et vie familiale ;
- maladie et culture ;
- projet migratoire, constitution des unions, vie sexuelle ;
- communauté et socialité.

Cette manifestation est ouverte aux chercheurs, décideurs et intervenants.

Renseignements :

Programme et inscription
auprès de Nevada Mendès ANRS
Cellule sciences de l'homme et
de la société
101, rue de Tolbiac
75013 Paris.
Tél. : 01 53 94 60 13
E-mail : nevada.mendes@anrs.fr

► L'ANRS organise, le **29 septembre à Paris**, avec l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) et la Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites, un symposium **" Pour la recherche sur l'hépatite C "**. Y seront discutées et débattues les priorités de recherches définies par des groupes de réflexion issus de l'AC20 " Hépatite C ". Ce symposium devrait être l'occasion d'inviter les scientifiques et les médecins concernés par ces recherches à s'engager dans de nouveaux projets.

La participation est gratuite.

S'inscrire auprès de :

Michèle Centonze Conseil
Tél. : 01 44 62 68 80
Fax : 01 43 49 68 58
email : mail@m-centonze-conseil.com

Publications *(suite)*

► **Revue française de sociologie,** janvier-mars 2000, 41-1



La Revue française de sociologie vient de consacrer un numéro spécial sur l'action publique suscitée par le sida, essentiellement en France. Les cinq études rassemblées par Philippe Urfalino analysent en profondeur quelques-unes des facettes des relations entre sida et actions publiques à la fois exemplaires et parmi les moins examinées. Les articles, qui offrent une connaissance empirique et une intelligibilité originales d'un des aspects de l'action publique liée au sida, s'appuient sur des enquêtes menées par les auteurs et financées par l'ANRS.

Monika Steffen compare les réponses des systèmes de santé de quatre pays européens (la Grande-Bretagne, l'Allemagne, l'Italie et la France) face aux défis posés par le sida. Olivier Borraz et Patricia Loncle-Moriceau présentent et expliquent les initiatives politiques, associatives ou institutionnelles en matière de prévention et de soin dans six départements français. Michel Setbon propose une analyse de ce qu'on appelle la "normalisation" de l'action publique à l'égard d'une maladie qui a exigé des mesures et des dispositifs exceptionnels dans leur ampleur comme dans leur modalité. Nicolas Dodier et Janine Barbot montrent que les débats publics sur l'éthique et la méthodologie des essais thérapeutiques visant à tester les médicaments anti-VIH en France, manifestent des tensions chez les personnes impliquées dans la mise en place de tels essais. Enfin, Sébastien Dalgarrondo et Philippe Urfalino analysent la controverse de 1996 provoquée par la proposition d'un tirage au sort parmi les personnes atteintes pour l'accès aux nouvelles molécules, les antiprotéases, alors disponibles en quantité insuffisante. ■

Rapports finaux de recherches financées par l'ANRS en sciences de l'homme et de la société*

► **VIH et emploi à l'heure des multithérapies : les usages du secret en milieu de travail**

Gérard Fabre, avec la collaboration de Béatrice de Clercq
et Robert Tchobanian, mars 2000
CNRS, Laboratoire d'économie et de sociologie du travail
13626 Aix-en-Provence Cedex

► **Vie quotidienne des personnes vivant avec le VIH au Mali : vécu et stratégies de survie**

Hélène Pagezy et Annie Le Palec, avril 2000
UMR 6578
CNRS, Université de la Méditerranée
Faculté de médecine
27, bd Jean Moulin - 13385 Marseille cedex 5

* Disponibles auprès des auteurs ou consultables au CRIPS

Une "plaquette" sur l'ANRS

L'ANRS vient de produire un document d'information générale sur ses activités. D'un format "poche", cette plaquette est aisément transportable et peut être mise à disposition lors de colloques, réunions de travail, missions à l'étranger...

Elle est disponible, en français et en anglais, auprès de la cellule "Information scientifique et communication"

Fax : 01 53 94 60 02

E.mail : marie-christine.simon@anrs.fr

(préciser le nombre d'exemplaires souhaité et la langue).

