

ANRS

# Rapport d'activité 2015-2016

anRS France  
REcherche  
Nord & sud  
Sida-hiv  
Hépatites

Agence autonome de l'Inserm

Rapport  
**d'activité** *2015-2016*

**L'ANRS est née en 1988.**

**Elle mobilise les chercheurs du Nord**

**et du Sud, de toutes les disciplines,**

**et quelles que soient leurs**

**appartenances, autour de questions**

**scientifiques. L'ANRS finance**

**les projets de recherche**

**après qu'ils aient été évalués par**

**des comités d'experts internationaux.**

**Elle accompagne les projets**

**de leur conception à leur réalisation**

**et valorise leurs résultats afin**

**qu'ils soient utiles aux populations.**

**Depuis 2012, elle est une agence**

**autonome de l'Inserm.**

# Sommaire

**ÉDITO** 2

**CHIFFRES-CLÉS 2016** 8



## RECHERCHES FONDAMENTALES

Les temps forts 12

Les publications 14



## RECHERCHES CLINIQUES

Les temps forts 28

Les publications 32



## RECHERCHES EN SANTÉ PUBLIQUE ET PRÉVENTION

Les temps forts 46

Les publications 48



## RECHERCHES VACCINALES

Les temps forts 56

Les publications 58



## VALORISATION ET TRANSFERT

Communiquer et transmettre 62

Analyse bibliométrique 67

## LES MOYENS

Les moyens humains et financiers 70

L'organisation de l'ANRS 77

Les instances 78



# L'ANRS a gagné en visibilité par la qualité de ses recherches



**Directeur de l'ANRS pendant douze ans, le Pr Jean-François Delfraissy revient sur ces années et dresse un bilan global de son mandat.**

### **Quels sont pour vous les principaux faits marquants des réalisations de l'ANRS au cours des deux dernières années ?**

Les travaux de l'agence sur le traitement précoce et la prévention de l'infection par le VIH me paraissent avoir été déterminants car ils nous laissent un certain espoir de parvenir à limiter l'épidémie, aussi bien dans les pays du Nord que du Sud. Je pense en particulier aux résultats de l'essai TEMPRANO sur le traitement immédiat des personnes infectées, qui ont fait l'objet d'une publication dans le *New England Journal of Medicine* et qui ont conduit à une révision des recommandations de prise en charge dans les pays du Sud de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Cela concerne également la mise en route et les premières données de l'essai TasP (Treatment as Prevention) en Afrique du Sud, le premier essai d'ampleur lancé sur cette stratégie. Je n'oublie pas évidemment les résultats d'IPERGAY sur la prophylaxie pré-exposition qui ont été un événement majeur. Sans compter la série de recherches menées sur les tests rapides et les auto-tests. Je crois pouvoir dire que l'ANRS est ainsi devenu un acteur majeur au plan international sur les grandes thématiques concernant la prévention.

Le programme « HIV Cure » sur les réservoirs et la rémission virologique et durable du VIH me paraît également primordial. L'agence a défini une vision stratégique sur ces questions et s'est donné les moyens de la mettre en œuvre, notamment en établissant un partenariat public-privé, avec MSD Avenir, dans le cadre du consortium ANRS-RHIVIERA. Ce dernier dispose désormais d'un solide réseau d'équipes leaders au plan international sur la rémission du VIH, tant sur le plan fondamental, que clinique et sur les modèles primates. Pour ces derniers, la création de l'IDMIT (Infectious Disease Models and Innovative Therapies) est un atout essentiel. La publication récente dans *Nature* des travaux fondamentaux dirigés par Moncef Benkirane sur l'identification d'un biomarqueur des cellules réservoirs du VIH est une illustration de la dynamique dans ce domaine de recherches.

Enfin, l'ANRS a accompagné la révolution thérapeutique apportée par les antiviraux à action directe (AAD) contre le VHC. Grâce aux cohortes que nous avons mises en place et en particulier HEPATHER, nous sommes en mesure d'observer ce qui se passe dans la « vraie vie » avec ces

médicaments. Beaucoup de questions se posent sur les effets à moyen et long terme des AAD : leurs effets indésirables, leur éventuelle interaction avec le système immunitaire, l'évolution de la fibrose et de la cirrhose après l'éradication du virus, l'incidence des hépato-carcinomes... Nous nous sommes donné les moyens de recueillir des informations précises sur tous ces points, ainsi que sur le devenir des patients, notamment parmi les populations précarisées.

### **Vous avez passé douze ans à la tête de l'ANRS. Quels sont vos principaux motifs de satisfaction de votre mandat ?**

En premier lieu, c'est d'avoir conforté la recherche fondamentale, notamment au cours des dernières années. Dans ce domaine, j'ai fait en sorte que l'animation scientifique soit renforcée et j'ai permis que de nouvelles modalités de financement soient mises en place par des partenariats public-privé, ce qui était jusqu'ici très insuffisant dans le domaine de la recherche fondamentale.

Mon second motif de satisfaction concerne, on vient de le voir, la recherche en prévention. Quand je suis arrivé au poste de directeur, Bertran Auvert, soutenu par l'agence venait de mettre en évidence le bénéfice de la circoncision. Nous avons été ensuite en mesure de démontrer ce bénéfice à l'échelle d'une population en Afrique du Sud. C'était une réelle avancée. Par la suite, beaucoup de recherches ont été lancées dans le monde sur les microbicides. On pourrait me reprocher de n'avoir pas engagé l'ANRS sur ce terrain. Mais j'estimais que nous n'avions ni les équipes, ni les moyens d'engager des recherches de suffisamment bonne qualité. En revanche, j'ai perçu que la prophylaxie pré-exposition pouvait être une stratégie intéressante. J'ai soutenu IPERGAY coordonné par Jean-Michel Molina. C'était une prise de risque, mais elle a été payante. Désormais, dans toutes les réunions internationales sur la prévention, l'avis de l'ANRS est attendu et écouté. Enfin, la collaboration entre chercheurs fondamentaux et cliniciens demeure une priorité à mes yeux. Les patients contrôleurs du VIH en sont un exemple réussi.

### **Pensez-vous que le rôle de l'agence a été suffisamment déterminant sur les hépatites ?**

Je pense que nous avons joué un rôle important et celui-ci doit se poursuivre. L'engagement financier de l'ANRS sur les hépatites a été notablement renforcé. Elles représentaient de 5 % à 6 % du budget de l'agence quand je suis arrivé. Certaines années, nous y avons consacré jusqu'à 30 % du budget. Par rapport à l'hépatite C, nous n'avons pas pu contribuer à la recherche thérapeutique à la hauteur de ce que

## Éditorial

l'ANRS a réalisé sur le VIH. Tout simplement parce que la révolution thérapeutique s'est produite en moins de trois ans et a été validée par l'industrie. Notre choix stratégique a été d'emblée de monter des cohortes qui permettent de répondre à toutes les questions qui restent aujourd'hui en suspens sur les AAD. Ces cohortes ont notamment contribué à la décision ministérielle de l'accès universel à ces médicaments. Par ailleurs, notre programme « HBV Cure » sur l'hépatite B a été l'un des premiers de cette ampleur à être lancé dans le monde. Je crois donc pouvoir dire que l'ANRS a acquis une place d'importance en matière de recherche sur les hépatites virales.

### **Qu'en est-il de la recherche dans les pays du Sud ?**

Une implication prioritaire de l'ANRS dans les pays du Sud a été lancée par mon prédécesseur, Michel Kazatchkine. Il a été déterminant dans l'élaboration et la mise en œuvre de la politique de recherche de l'agence au Sud. Je me suis efforcé de poursuivre et d'amplifier celle-ci, notamment en favorisant les études et les essais inter-sites et en mettant en place des partenariats internationaux, comme avec EDCTP, la Fondation Gates... Surtout, il m'a semblé essentiel de faire évoluer les sites ANRS en plateformes de recherche ouvertes, disposant des moyens et des équipes pour nouer des partenariats et mener des recherches multicentriques. Ces plateformes sont également devenues davantage polyvalentes. J'en veux pour preuve notre expérience avec l'épidémie d'Ebola. Ce sont les sites de Côte d'Ivoire, du Sénégal et du Cameroun, dans le cadre du programme REACTing de l'Inserm, qui nous ont permis de réagir efficacement face à cette épidémie. Même si cela a représenté beaucoup de travail, elles ont su s'adapter en urgence à une situation nouvelle, grâce à leur savoir-faire et leurs expertises acquises sur le VIH et les hépatites. Les sites ANRS représentent désormais un réseau à travers le monde extrêmement précieux à mes yeux. C'est un modèle dont nous avons montré qu'il pourrait être élargi à d'autres thématiques, les maladies infectieuses notamment, mais aussi les maladies métaboliques par exemple. L'avenir sera probablement de mieux « fusionner » les recherches au Nord et au Sud.

### **Les relations avec les associations de malades ont-elles évolué comme vous le souhaitiez ?**

Lorsqu'une institution de recherche s'engage dans une relation avec les associations, cela se passe en trois étapes : d'abord on discute, ensuite on noue des partenariats autour de projets de recherche, enfin on réalise des recherches avec elles. L'agence se situe à ce troisième stade avec les associations et je crois que nous sommes en France les plus avancés sur

ce plan. Nous sommes parvenus à réaliser des recherches réellement communautaires, dont les associations sont des acteurs directs. Cela a été le cas pour l'essai IPERGAY que nous n'aurions pas pu mener sans l'association Aides. Tout ce que nous entreprenons en matière de prévention dans les différentes populations ciblées se fait avec l'implication des associations concernées. Ce n'est pas toujours évident, il y a un apprentissage commun à faire, mais le fait de mettre la société civile au cœur du mouvement de la recherche me semble essentiel.

### **Vous avez mené une restructuration du programme vaccin VIH. Pourquoi ?**

J'ai en effet décidé, en concertation avec le Pr Yves Lévy, directeur du programme vaccin de l'époque, de sortir le programme vaccin de l'agence et d'en faire une structure à part, le *Vaccine Research Institute* (VRI) ; comme aux États-Unis avec la création du Vaccine Research Center qui s'est construit à côté du NIAID. Cela a été, de notre part, un choix stratégique en raison de la complexité liée à la construction d'un programme vaccinal. La recherche vaccinale est en effet peu compatible avec un financement sur projets successifs. Élaborer un vaccin demande du temps. L'engagement doit donc s'inscrire dans la durée. Le VRI a pu bénéficier d'emblée des investissements d'avenir du grand emprunt. Le VRI, qui réunit des équipes de recherche de la majorité des organismes scientifiques, a donc pris son envol. Il bénéficie toujours de financements de l'ANRS, mais il a su aussi trouver d'autres sources de financement, notamment auprès de l'Europe.

### **Êtes-vous satisfait de la visibilité de l'agence au niveau international ?**

L'agence bénéficiait déjà d'une belle visibilité avant mon arrivée. Je crois que nous avons gagné depuis une visibilité accentuée de l'institution. Nous siégeons dans toutes les instances internationales d'importance — l'OMS, Unitaïd, UNAIDS, etc. —, et la place de l'agence est pleinement reconnue. Cette visibilité s'est également accrue au plan national puisque nous avons influé sur certaines grandes décisions de santé publique telles que la RTU<sup>1</sup>, puis l'AMM du Truvada<sup>®</sup> pour la prophylaxie pré-exposition du VIH ou l'accès universel aux AAD contre l'hépatite C chronique. Enfin, la production scientifique issue de l'agence en termes de publications place la France au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> rang mondial. C'est cette visibilité qui permet à l'ANRS de co-organiser la 9<sup>e</sup> Conférence scientifique sur le VIH de l'*International Aids Society* (IAS) en juillet 2017 à Paris.

1. Recommandation d'Utilisation Temporaire.

## Éditorial

### **Considérez-vous que l'intégration de l'ANRS dans l'Inserm a été une bonne chose ?**

Globalement oui, car nous étions dans une situation plus fragile en termes de masse critique en restant un groupement d'intérêt public (GIP) qu'en intégrant une entité aussi solide que l'Inserm. Différentes interactions positives ont pu être mises en place au plan des ressources humaines, de la gestion, de la pharmacovigilance par exemple. Ceci étant, je serai totalement conforté dans cette décision le jour où l'ANRS sera transformée en un grand institut de maladies infectieuses. Cette évolution s'inscrit dans une logique évidente.

### **À titre personnel, a-t-il été difficile pour vous de quitter l'ANRS ?**

Je m'étais préparé à partir un jour ou l'autre ! Douze ans, c'est quand même beaucoup, même si je suis loin de Tony Fauci qui bat tous les records à la tête du NIAID<sup>2</sup> aux États-Unis ! Il est naturel qu'il y ait du renouvellement, des visions nouvelles, je suis vraiment content de l'arrivée de François Dabis, un scientifique de haut niveau, à la tête de l'agence. De plus, je suis parti à un moment où il me semble qu'elle se porte bien sur le plan scientifique et organisationnel. Donc, même si cela n'a pas été forcément facile, ce départ n'a pas été douloureux. Par ailleurs, les hasards de la vie ont fait que je me trouve à la tête d'une institution prestigieuse, le Comité consultatif national d'éthique, qui est tout aussi passionnante.

PR JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY  
Directeur (2005-2017)

---

2. National Institute of Allergy and Infectious Diseases

# François Dabis

## a été nommé directeur de l'ANRS le 22 mars 2017



**Pr François Dabis,  
nouveau directeur  
de l'ANRS**

Professeur des universités et praticien hospitalier, François Dabis est bien connu de la communauté VIH/sida.

Épidémiologiste, spécialiste de santé publique, il a mis en place et dirigé d'importantes cohortes de patients infectés par le VIH en France et en Afrique de l'Ouest. En France, la cohorte ANRS CO 03, suivie depuis 30 ans, ou encore la cohorte de patients coïnfectés par le VHC et le VIH (ANRS CO13 HEPAVIH) depuis 12 ans.

Ses travaux réalisés en Afrique font de lui un expert reconnu au plan international.

Il a été responsable de l'essai ANRS 049 DITRAME qui a apporté dès 1999, la preuve de l'efficacité d'un traitement court par l'AZT à réduire la transmission du VIH de la mère à l'enfant en Afrique de l'Ouest. Plus récemment, avec ses collègues sud-africains, François Dabis s'est attaché à évaluer l'efficacité, dans une région très fortement touchée par le VIH, d'une démarche originale combinant une offre répétée de dépistage à domicile et une prise en charge médicale rapide de toutes les personnes infectées. Les premiers résultats de l'étude ANRS 12249 TasP, ont révélé les difficultés à mettre en place une telle approche sur le terrain et n'ont pas permis de conclure à la réduction à court terme du risque de transmission du VIH dans la population.

Il a été président de l'AC 12 de l'ANRS « Recherches dans les pays à ressources limitées » de 2002 à 2015. Il a été membre de plusieurs comités d'experts de l'OMS et de l'Onusida chargés d'élaborer des directives internationales sur le VIH/sida.

Il a coordonné la mise en place du programme RIPOST, une initiative destinée à renforcer la capacité de réponse des instituts nationaux de santé publique en Afrique de l'Ouest aux menaces épidémiques.

François Dabis a été président du conseil scientifique de l'Invs (aujourd'hui Santé Publique France) de 2003 à 2012 et membre de Haut Conseil de la santé publique de 2011 à 2016.

# Chiffres-clés 2016

## Budget

- 50,176** millions d'euros de crédits ouverts
- 94 %** du budget est dédié au financement de la recherche
- 12** millions d'euros de soutien en personnel, soit
- 260** postes de doctorants et post-doctorants, de moniteurs d'études cliniques, biologiques, en sciences sociales, et de personnels dédiés à la recherche

## Appels à projets 2016

- 205** projets de recherche déposés
- 83** retenus,
- 119** allocations de recherches déposées,
- 40** retenues

## Personnel et projets

- 55** personnes au siège de l'ANRS
- 504** projets en cours dont
- 382** issus des appels à projets

## Recherches fondamentales sur le vih/sida

- 15,8 %** des dépenses
- 145** projets et allocations en cours

## Recherches vaccinales sur le vih/sida

- 12,6 %** des dépenses
- 35** projets et allocations en cours

## Recherches cliniques et thérapeutiques sur le vih/sida

- 26,1 %** des dépenses
- 65** projets et allocations en cours

## Recherches en santé publique et en sciences de l'homme et de la société

**4,4 %** des dépenses  
**43** projets et allocations en cours

## Recherches fondamentales et cliniques sur les hépatites virales

**22,8 %** des dépenses  
**116** projets et allocations en cours

## Recherches dans les pays à ressources limitées

**16,6 %** des dépenses  
**74** projets et allocations en cours

## Études cliniques en France

L'ANRS est promoteur de **62** études cliniques en cours

Plus de **32 000** patients, dont **19 800** dans la cohorte Hepather

- 1** réseau global de plus de **300** services hospitaliers,
- 6** centres de méthodologie et de gestion
- 1** bibliothèque centralisée
- 1** bibliothèque dédiée à Hepather

## Publications

**512** articles scientifiques publiés en 2016 et issus de projets financés par l'ANRS, dont la moitié a un « Impact Factor » supérieur à 5.



# Recherches **fondamentales**

# Les temps forts

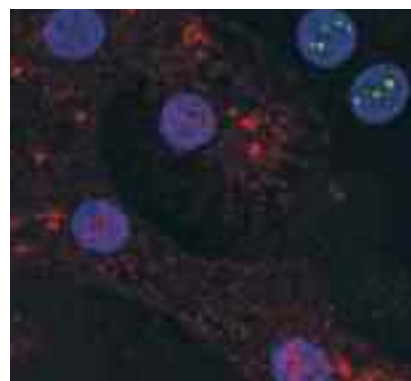
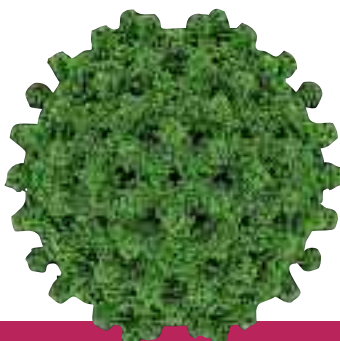


## Un symposium sur les nouvelles technologies

L'ANRS a organisé les 4 et 5 octobre 2016 à l'Institut Pasteur de Paris un symposium international consacré aux nouvelles technologies appliquées à la recherche sur le VIH. L'objectif était d'explorer le paysage diversifié des nouvelles technologies d'aujourd'hui, tant sur le plan de leur développement que de leurs applications, et de favoriser l'interaction entre chercheurs de différentes disciplines, y compris hors VIH, pour faire avancer la recherche dans le domaine du VIH. Ce symposium a réuni 250 participants.

## Un partenariat pour le consortium ANRS-RHIVIERA

Créé en 2014, le consortium ANRS-RHIVIERA a pour objectif de mobiliser des ressources et des collaborations pour des programmes de recherche innovants sur la rémission de l'infection par le VIH. Cette structure permet également de solliciter des bailleurs de fonds privés. Un contrat de partenariat a ainsi été conclu en mars 2015 avec MSD Avenir. Ce contrat soutient en particulier le financement de l'étude pVISCANTI, qui fait appel à des modèles primates non-humains au sein de l'IDMIT. Cette étude vise à comprendre l'équilibre entre la réponse immunitaire et les réservoirs viraux, équilibre nécessaire à l'obtention d'une rémission à long terme de l'infection par le VIH. Ce partenariat va s'ouvrir à d'autres partenaires industriels.



## VERS LA GUÉRISON DE L'HÉPATITE B : DES OBJECTIFS PRÉCISÉS

240 millions de patients chroniques dans le monde : l'hépatite B, malgré l'existence d'un vaccin prophylactique et de quelques traitements curatifs, reste un problème majeur de santé publique. L'ANRS est un acteur majeur de la lutte contre cette pathologie, en soutenant des projets de recherche mais également au travers de son programme « HBV Cure ». En juin 2014, un séminaire international dressait un état de l'art en matière de recherche fondamentale et clinique : mieux comprendre les différentes étapes du cycle de vie du virus incluant son entrée dans les hépatocytes, la formation du mini-chromosome viral et des virions, les interactions avec le système immunitaire mais aussi identifier des biomarqueurs pour suivre l'évolution de la maladie et développer de nouveaux antiviraux plus efficaces sont quelques-uns des grands enjeux d'aujourd'hui et de demain. L'objectif est de mettre au point des stratégies thérapeutiques permettant l'éradication du VHB.

*Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS et al. Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions--report of the ANRS workshop on HBV cure. Gut. 2015; 64 (8): 1314-26. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308943.*

## ICE-HBV: UNE MOBILISATION GÉNÉRALE ET INTERNATIONALE CONTRE LE VHB

Afin de trouver des traitements novateurs permettant de guérir de l'infection au VHB, il y a urgence à mettre en place une stratégie internationale coordonnée réunissant chercheurs et cliniciens, impliquant patients et institutionnels. Dans une tribune publiée dans *Nature Reviews* où ils dressent un état de l'art des connaissances et des traitements actuels, des experts lancent un appel à se mobiliser et à créer, à l'image de ce qui s'est fait pour le VIH, une « International Coalition to Eliminate the Hepatitis B Virus » (ICE-HBV). L'objectif est d'éradiquer d'ici à 30 ans l'infection de la planète.

*Revill P et al. Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13 (4): 239-48. doi: 10.1038/nrgastro.2016.7.*

## HBV Cure: une dynamique en marche

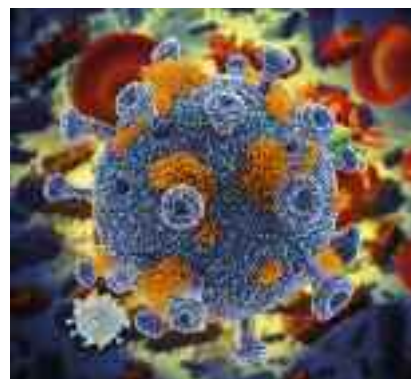
Ces dernières années, la mobilisation de l'ANRS pour dynamiser la recherche sur l'hépatite B a été particulièrement renforcée, au travers notamment de la création de l'action coordonnée 34 et de son programme « HBV Cure ». L'objectif principal est d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques par une coordination des recherches fondamentales, translationnelles et cliniques. L'AC 34 organise ainsi un workshop international annuel. Les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> éditions de ce workshop se sont tenues à Paris en 2015 et 2016. Elles ont permis de réunir toutes les équipes internationales impliquées dans les recherches sur l'hépatite B, et de dresser un bilan de celles-ci. Le 3<sup>e</sup> workshop a été également l'occasion de lancer ICE-HBV (International Coalition to Eliminate Hepatitis B Virus), afin de renforcer les coopérations internationales.



## Nouvelles priorités de la recherche fondamentale sur le VHC

Dans le contexte des innovations thérapeutiques apportées par les antiviraux à action directe (AAD), l'ANRS a mené en 2016, avec la communauté française impliquée, une réflexion sur le devenir de la recherche fondamentale sur le VHC. Quatre thématiques sont apparues prioritaires: VHC et altérations métaboliques, VHC et carcinome hépatocellulaire, VHC et vaccin, VHC comme modèle pour une recherche consacrée à d'autres virus.

Cette réflexion a conduit à prévoir la création en 2017 d'un groupe de travail « Carcinogenèse viro-induite (VHB-VHC) », ainsi que d'une nouvelle action coordonnée « Métabolisme lipidique et VHC ». En effet, le VHC détourne et contrôle certaines voies du métabolisme lipidique, vraisemblablement pour optimiser son cycle infectieux. Les altérations métaboliques induites contribuent à l'accélération de la fibrose hépatique et au développement du carcinome hépatocellulaire. Le VHC représente donc un modèle exemplaire de la manipulation du métabolisme cellulaire par un virus, qu'il est important de mieux caractériser.





# Les publications



**Les publications issues des travaux financés par l'ANRS en recherche fondamentale sur le VIH, le VHB et le VHC reflètent le dynamisme et l'excellence des équipes de recherche. Des partenariats internationaux stratégiques renforcent la réponse des équipes engagées sur de nouveaux défis.**

## **La charge virale sous contrôle (en partie) du CMH**

La sensibilité du VIH face aux variations de son environnement et l'influence des polymorphismes génétiques de l'hôte sur la charge virale – et donc l'évolution de la maladie – sont connues. Mais la cartographie, via des études d'associations pangénomiques, des régions du génome humain impliquées n'avait jamais été faite. L'analyse de quelque huit millions de variants génétiques chez plus de 6 000 patients européens a révélé deux zones importantes: le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (chromosome 6) et dans une moindre mesure le cluster génique codant pour le récepteur d'une chimiokine sur le chromosome 3. Si le rôle majeur de HLA, qui détermine la réponse des cellules T cytotoxiques, semble cohérent, il serait néanmoins intéressant d'élargir cette analyse à d'autres populations et à d'autres variants génétiques.

*McLaren PJ, Coulonges C, Bartha I et al. Polymorphisms of large effect explain the majority of the host genetic contribution to variation of HIV-1 virus load. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112 (47): 14658-63. doi: 10.1073/pnas.1514867112.*



## **HIV-controllers: quel rôle pour les lymphocytes T CD8 + ?**

Heureux mystère de la réponse au VIH, les « HIV-controllers » maîtrisent l'infection sans traitement. Or ils présentent fréquemment un profil HLA-B spécifique et une réponse cellulaire T CD8 + forte qui contribuent au contrôle de l'infection mais on ne connaît pas le rôle exact de cette protection génétique et des lymphocytes T CD8 + dans le maintien de cette mise sous contrôle naturelle. Des expériences de déplétion transitoire en cellules T CD8 + sur un modèle de macaque « SIV-controller » semblent indiquer que les cellules T CD8 + ne sont en fait pas directement impliquées, ou en tout cas pas les seuls effecteurs du maintien à long terme du contrôle viral. Il reste à préciser les autres mécanismes impliqués.

*Bruel T, Hamimi C, Dereuddre-Bosquet N et al. Long-term control of simian immunodeficiency virus (SIV) in cynomolgus macaques not associated with efficient SIV-specific CD8 + T-cell responses. J Virol 2015; 89 (7): 3542-56. doi: 10.1128/JVI.03723-14.*

## **HIV controllers: un répertoire de TCR très performant**

La capacité de certains patients (rares) à contrôler naturellement le VIH semble liée à une réponse immunitaire particulièrement performante dont il est intéressant d'étudier les bases moléculaires. Le répertoire de TCR (récepteurs des cellules T) dirigé contre Gag293, l'épitope majeur de la capsid virale reconnu par les cellules T CD4 + de ces « HIV controllers », dévoile ainsi notamment une prédominance de gènes variables TRAV24 et TRBV2 et des clonotypes produisant des TCR avec des degrés d'affinité élevés. Cette hypersensibilité est régulée par plusieurs allèles HLA-DR, se transmet par transfection sur des cellules CD4 de donneur sain et redirige aussi les cellules T CD8 + vers la capsid. Le transfert de ces « superclonotypes » pourrait inspirer de nouvelles approches immunothérapeutiques.

*Benati D, Galperin M, Lambotte O et al. Public T cell receptors confer high-avidity CD4 responses to HIV controllers. J Clin Invest 2016; 126 (6): 2093-108. doi: 10.1172/JCI83792.*

## L'impact du VIH sur les lymphocytes T auxiliaires de la rate

La rate, composée pour moitié de lymphocytes B, est un élément clef dans l'activation de la réponse immunitaire humorale. Mais le rôle des lymphocytes T CD4 auxiliaires folliculaires T (Tfh) – essentiels aux lymphocytes B dans la production des anticorps – au niveau de la rate a jusqu'alors été peu étudié lors de l'infection par le VIH ou le SIV. Or, chez le macaque rhesus infecté par le VIH, on observe une baisse drastique des lymphocytes Tfh dans la rate dès la phase aiguë d'infection. Cette baisse est associée à une diminution des cellules B mémoires et à une modification de l'architecture du tissu lymphoïde. Les Tfh spléniques sont de plus infectés par le virus et pourraient constituer un réservoir viral. Si ces découvertes inédites contribuent à expliquer la faiblesse de la réponse humorale face au HIV/SIV, elles ouvrent aussi la voie à de nouvelles approches thérapeutiques et vaccinales..

Moukambi F, Rabezanahary H, Rodrigues V et al. *Early loss of splenic Tfh cells in SIV-infected rhesus macaques*. PLoS Pathog 2015; 11 (12): e1005287. doi: 10.1371/journal.ppat.1005287.



## Le VIH-2 contrôlé par les lymphocytes T CD8

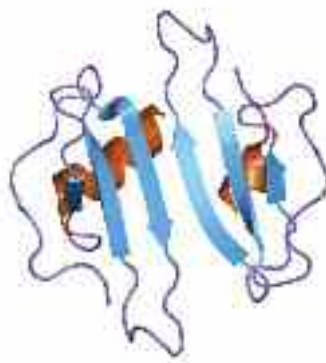
Chez les personnes infectées par le VIH-2, la maladie progresse rarement même sans traitement. Dans le cadre de la cohorte de l'étude ANRS IMMUNOVIR-2 et la cohorte ANRS CO5 VIH-2, il s'avère que ce contrôle du virus repose sur un stock important et durable de lymphocytes T CD8, lesquels sont capables d'éliminer les cellules de l'organisme hébergeant le virus. Une meilleure connaissance des mécanismes précis de ce « cercle vertueux » mis en œuvre pour contrer la propagation de VIH-2 pourrait aider au développement de pistes thérapeutiques contre le VIH-1, face auquel les ressources immunitaires s'épuisent au contraire rapidement, favorisant la réplication du virus.

Angin M, Wong G, Papagno L et al. *Preservation of lymphopoietic potential and Virus suppressive capacity by CD8 + T cells in HIV-2 – infected controllers*. J Immunol 2016; 197: 2787-95. doi: 10.4049/jimmunol.1600693.

## CXCL10/IP-10, marqueur prédictif de l'évolution de l'infection VIH

L'inflammation chronique est une caractéristique majeure de l'infection au VIH, avec des implications en termes de persistance virale et manifestations cliniques. En analysant quatre cohortes humaines ainsi que des primates à différents stades d'infection, il apparaît qu'un niveau élevé de la chimiokine CXCL10/IP-10 avant infection est associé à une progression plus rapide de l'infection. Par ailleurs, la production d'IP-10 est régionalisée dans l'intestin et elle est corrélée au nombre de cellules infectées. Le récepteur IP-10 est en effet fortement exprimé sur les cellules T CD4 + mémoires tissulaires. Ainsi, en plus de son intérêt en tant que marqueur prédictif de l'évolution de la maladie, l'étude de CXCL10/IP-10 permet de mieux comprendre la mécanique de formation des réservoirs viraux.

Ploquin MJ, Madec Y, Casrouge A et al. *Elevated basal pre-infection CXCL10 in plasma and in the small intestine after infection are associated with more rapid HIV/SIV disease onset*. PLoS Pathog 2016; 12 (8): e1005774. doi: 10.1371/journal.ppat.1005774.



## Les bNAbs neutralisants contre le VIH

Les anticorps neutralisants à large spectre (bNAbs), qui bloquent l'entrée du virus dans les cellules cibles, sont au cœur de nombreuses études et de nombreux espoirs thérapeutiques. Si les mécanismes d'action ne sont pas encore tous élucidés, cette étude démontre que certains bNAbs sont capables d'induire la destruction des cellules infectées par le VIH-1 par les cellules NK. Ce mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps requiert notamment une liaison durable des anticorps sur la protéine d'enveloppe du VIH-1. Si la sensibilité, et donc le pouvoir tueur des bNAbs, est variable selon les souches virales, ces découvertes récentes sur les paramètres qui contrôlent l'action cytotoxique de ces anticorps pourraient permettre d'optimiser leur utilisation dans l'éradication des réservoirs viraux.

Bruel T, Guivel-Benhassine F, Amraoui S et al. *Elimination of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies*. Nat Commun 2016; 7: 10844. doi: 10.1038/ncomms10844.



# questions à...

**Pr Roger Le Grand,  
directeur exécutif  
de l'IDMIT  
(Infectious Disease  
Models and  
Innovative  
Therapies)**



## **RECHERCHE PRÉCLINIQUE: «NOUS AVONS CHANGÉ D'ÉCHELLE!»**

**Une fois pleinement opérationnel, l'IDMIT sera la plus importante structure européenne de recherche préclinique sur les maladies infectieuses humaines. Comment et pourquoi est né ce projet?**

Dès la création de l'ANRS, la recherche préclinique sur le VIH a été importante. Les différentes équipes impliquées, sur plusieurs sites, ont développé une réelle expertise dans ce domaine qui est internationalement reconnue. Il y a une dizaine d'années, nous avons été confrontés à deux défis : d'une part, répondre rapidement à des besoins de recherches sur le virus du chikungunya et donc diversifier nos activités. D'autre part, s'est posée la question de notre capacité à suivre l'évolution des besoins croissants de la communauté scientifique et donc à maintenir notre compétitivité à moyen terme à l'échelle internationale. L'ANRS nous a fortement soutenus à l'époque pour explorer l'hypothèse d'un réseau coordonné de recherche préclinique. Ce « coup de pouce » a été fondateur. Il nous a conduits à construire un projet commun à l'ensemble des structures impliquées, à savoir le CEA, l'ANRS, l'Inserm, l'Université Paris-Sud et l'Institut Pasteur, et à le déposer dans le cadre de l'appel d'offres des Investissements d'avenir. Nous avons ainsi obtenu en 2011 et 2012 un financement de 27 millions d'euros, à la fois pour les équipements et pour l'infrastructure nécessaire. La construction d'un bâtiment est en cours d'achèvement. L'objectif est de disposer d'une structure centralisée, située à Fontenay-aux-Roses, permettant de disposer en un même lieu de toutes les expertises et compétences, de pouvoir proposer les meilleures offres possible de recherches, et de réaliser des gains de productivité. L'IDMIT a des relations scientifiques privilégiées avec le VRI.

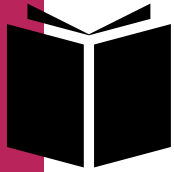
**Quels seront les capacités et les équipements dont vous disposerez au sein de l'IDMIT et quelles seront vos activités?**

Nous disposerons d'un bâtiment d'une surface d'environ 10 000 m<sup>2</sup>, comprenant 1 800 m<sup>2</sup> de laboratoires. Le bâtiment sera doté d'équipements de pointe, disposera d'une capacité d'hébergement de 530 primates non humains et pourra accueillir jusqu'à 110 scientifiques et techniciens.

Avec l'ensemble de ces moyens, nos activités, qui sont déjà en cours pour partie, porteront pour moitié environ sur le VIH. Dans le même temps, nous développons des programmes sur la grippe, la dengue, le chikungunya, le virus Zika, la vaccination contre Ebola, la coqueluche et les chlamydioses. En majorité, ces programmes de recherche sont portés par des partenariats académiques financés notamment par l'Union européenne, l'ANRS ou l'ANR.

**De quelle manière vous préoccupez-vous du bien-être animal?**

La question du bien-être animal est une demande sociale légitime et nous nous efforçons d'y répondre de plusieurs manières. Tout d'abord, par la plus grande transparence possible sur nos activités. Ensuite, en améliorant nos méthodologies d'expérimentation, afin d'utiliser le moins d'animaux possible et d'être le moins invasif possible. Enfin, en développant des recherches visant à déterminer les conditions d'expérimentation qui préservent le mieux possible le bien-être animal. C'est une exigence vis-à-vis des animaux, mais aussi pour la qualité des recherches. Il a en effet été montré, par exemple, que le stress animal pouvait avoir une influence sur les résultats biologiques des expérimentations.



### SAMHD1, Vpx et la capsid virale

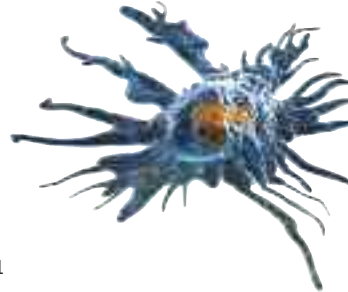
Identifié en 2011, SAMHD1 est un facteur de restriction qui limite la capacité de VIH-1, notamment en le privant de nucléotides nécessaires à sa réplication, à infecter les cellules dendritiques. Mais certaines lignées du virus, dont le VIH-2 ou le virus de l'immunodéficience simienne SIV, ont développé une protéine virale, Vpx, qui dégrade SAMHD1. En utilisant des virus chimériques et en faisant varier différents facteurs, l'infection des cellules dendritiques se révèle régulée non seulement par SAMHD1 et Vpx mais aussi par la protéine virale de la capsid. Ces informations apportent un éclairage inédit sur la complexe gymnastique à laquelle les lentivirus de primate se sont livrés au cours de l'évolution pour infecter les cellules dendritiques.

Barateau V, Nguyen XN, Bourguillault F et al. *The susceptibility of primate lentiviruses to nucleosides and Vpx during infection of dendritic cells is regulated by CA*. J Virol 2015; 89 (7): 4030-4. doi: 10.1128/JVI.03315-14.

### HTLF: une cible nouvellement identifiée pour Vpr

HIV1 et HIV2/SIV interagissent avec le système de réparation de l'ADN mais ont développé des stratégies différentes pour contourner et contrer les mécanismes de l'hôte. Ainsi, si HIV2/SIV cible SAMHD1 grâce à Vpx et prive la cellule-hôte de nucléotides, HIV1 mise sur la dégradation par Vpr de HLF, une DNA-translocase impliquée dans la réparation des fourches de réplication et le maintien de l'intégrité du génome. Cette découverte récente, obtenue par des analyses de protéomique quantitative, dévoile un nouveau mécanisme de défense du VIH-1 à l'encontre des stratégies de défense de la cellule-hôte tout en révélant un modèle de restriction jusqu'ici inconnu. La dégradation de HLF met en avant l'hypothèse d'une nouvelle manière du VIH d'interférer avec la réponse immunitaire, les DNA-translocases semblant jouer un rôle dans celle-ci.

Lahouassa H, Blondot ML, Chauveau L et al. *HIV-1 Vpr degrades the HLF DNA translocase in T cells and macrophages*. Proc Natl Acad Sci USA 2016; 113 (19): 5311-6. doi: 10.1073/pnas.1600485113.



### Les cellules dendritiques essentielles pour contrer les rétrovirus

Lors de l'infection par un rétrovirus, celui-ci est soumis, dès son entrée dans le cytoplasme, à un mécanisme de défense dit de restriction, opéré notamment par TRIM5 $\alpha$ . Or, dans les cellules dendritiques des primates humains et non humains, TRIM5 $\alpha$  est inopérant car séquestré dans le noyau (au niveau des corps de Cajal) suite à sa modification par SUMOylation. Paradoxalement, cette perte de la restriction antivirale a pour conséquence la détection efficace des rétrovirus entrants par les récepteurs aux pathogènes de la cellule dendritique qui déclenche l'alerte dans l'organisme. Ce mécanisme inédit, spécifique aux cellules dendritiques, illustre leur capacité à adapter leur réponse face aux attaques virales et leur polyvalence à la frontière entre immunité innée et adaptative.

Portilho DM, Fernandez J, Ringard M et al. *Endogenous TRIM5 $\alpha$  function is regulated by SUMOylation and nuclear sequestration for efficient innate sensing in dendritic cells*. Cell Rep 2016; 14 (2): 355-69. doi: 10.1016/j.celrep.2015.12.039.

### Un messager subversif dans la réponse immunitaire

Les mécanismes de défense cellulaire contre les virus sont complexes. cGAMP, un dérivé de la Cyclic guanosine monophosphate (GMP) - adenosine monophosphate (AMP) synthase (cGAS), est un des messagers essentiels à une cascade de réactions. cGAMP ajoute une corde à son arc: il peut être empaqueté dans les cellules et vésicules extracellulaires virales et être correctement délivré aux cellules dendritiques, responsables de l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Dans la nature, cette transmission de cGAMP par le virus apparaît comme un mécanisme particulièrement subtil de propagation de la réponse immunitaire des cellules infectées aux cellules non encore infectées. Utiliser cette subversion du virus à visée thérapeutique ou vaccinale pourrait constituer une approche intéressante.

Gentili M, Kowal J, Tkach M et al. *Transmission of innate immune signaling by packaging of cGAMP in viral particles*. Science 2015; 349 (6253): 1232-6. doi: 10.1126/science.aab3628.



## Les publications



### Deux cytokines aux effets inattendus

L'organisme déploie de nombreux mécanismes pour se défendre contre le VIH, mais parfois les effecteurs mêmes du système immunitaire font le jeu du virus. Ainsi, les interleukines IL-2 et IL-7 induisent la phosphorylation – et donc l'inactivation – de SAMHD1, un facteur de restriction qui inhibe l'infection par VIH-1. IL-7 améliore de plus la transcription inverse du virus et son intégration dans la cellule hôte et pourrait ainsi jouer un rôle crucial dans la constitution des réservoirs viraux, en augmentant la sensibilité des cellules T CD4 + quiescentes à l'infection. Cette désactivation de SAMHD1 est fortement diminuée par un traitement au dasatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé en oncologie, qui apparaît donc comme un candidat thérapeutique potentiel, en addition aux thérapies antirétrovirales, pour prévenir l'apparition des réservoirs viraux lors de l'infection primaire.

*Coiras M, Bermejo M, Descours B et al. IL-7 Induces SAMHD1 phosphorylation in CD4 + T lymphocytes, improving early steps of HIV-1 life cycle. Cell Rep 2016; 14 (9): 2100-7. doi: 10.1016/j.celrep.2016.02.022.*



### L'import et l'intégration du VIH sous contrôle de Nup 153 et Tpr

Les lentivirus détournent la machinerie cellulaire de la cellule-hôte mais les mécanismes moléculaires qui permettent au VIH de rentrer dans le noyau et de s'intégrer dans le génome de la cellule hôte sont encore méconnus. En étudiant le pore nucléaire, on observe que la nucléoporine Nup 153 est essentielle à l'import du virus et que la déplétion en nucléoporine Tpr entraîne une baisse d'infectivité mais pas de l'intégration virale. Ceci sous-tend l'idée d'une intégration concertée avec l'import du VIH, en soulignant un rôle de Tpr dans le maintien au-dessous du pore d'une chromatine favorable à la transcription des gènes viraux. Tout en explicitant quelques étapes clés d'infection du VIH, ces résultats pourraient aussi apporter un éclairage nouveau pour comprendre les interactions hôte/pathogène qui contribuent à l'établissement de la persistance du VIH.

*Lelek M, Casartelli N, Pellin D et al. Chromatin organization at the nuclear pore favours HIV replication. Nat Commun 2015; 6: 6483. doi: 10.1038/ncomms7483.*

### SUN2 et CypA: agents doubles au service du VIH?

Pour assurer sa multiplication, le VIH doit réussir sa transcription inverse, entrer dans la cellule et s'intégrer dans le génome-hôte tout en se protégeant de l'immunité innée et des facteurs antiviraux. Parmi ceux-ci, la cyclophiline (CypA) est une des premières protéines à se lier à la capsid virale mais joue un rôle ambivalent encore non totalement élucidé mais conservé entre espèces. L'activité de restriction de CypA à l'encontre du virus dépend de la protéine de l'enveloppe nucléaire SUN2 qui est également essentielle à l'infection par le virus natif des cellules CD4 + et dendritiques. L'explicitation des rôles respectifs de CypA et SUN2 permet de mieux comprendre les mécanismes moléculaires lors des premières étapes de l'infection par le VIH et la façon dont le virus contourne ou détourne les défenses antivirales de l'hôte.

*Lahaye X, Satoh T, Gentili M et al. Nuclear envelope protein SUN2 promotes cyclophilin-A-dependent steps of HIV replication. Cell Rep 2016; 879-92. pii: S2211-1247 (16) 30363-1. doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.074.*



## Intégration du VIH et latence : compter avec LEDGF/p75

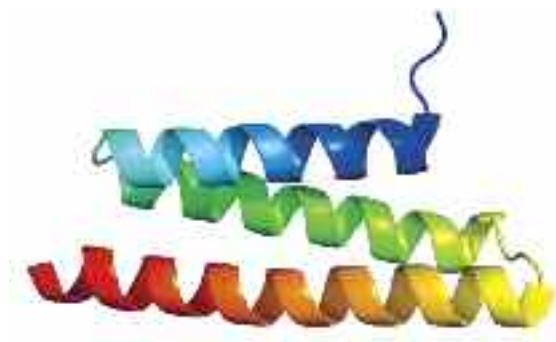
Comprendre les mécanismes de latence virale reste un enjeu majeur pour éradiquer le VIH. Un complexe associant trois sous-unités vient d'être identifié : il associe LEDGF/p75 (une protéine associée à la chromatine impliquée dans la réparation de l'ADN et le contrôle de l'expression génique mais qui est nécessaire à l'intégration préférentielle du VIH dans les gènes cellulaires actifs), lws1 (un facteur contrôlant la transcription) et Spt6 (une chaperonne d'histone). Le complexe formé joue un rôle dans l'établissement et le maintien de l'extinction du VIH dans les cellules infectées latentes car s'il est détruit, l'expression virale est réactivée. La protéine LEDGF/p75, qui est indispensable à l'intégration virale, est donc également responsable, en s'associant aux protéines lws1 et Spt6, de la latence virale « post-intégrative » dans les cellules réservoirs.

Gérard A, Ségéral E, Naughtin M et al. *The integrase cofactor LEDGF/p75 associates with lws1 and Spt6 for postintegration silencing of HIV-1 gene expression in latently infected cells.* Cell Host Microbe 2015; 17 (1): 107-17. doi: 10.1016/j.chom.2014.12.002.

## Première structure cristallographique de Vps4

Impliquée dans de nombreux processus cellulaires, dont le bourgeonnement du VIH-1, la machinerie ESCRT (Endosomal Sorting Complexes Required for Transport) fait intervenir l'AAA-ATPase Vps4 très conservée mais mal caractérisée. Pour la première fois, la structure cristallographique d'une protéine VPS4 d'archée a été résolue, permettant de mieux comprendre les changements conformationnels qui rendent compte de l'activité enzymatique de cette protéine hexamérique. Ces travaux fondamentaux ouvrent la voie à la caractérisation de VPS4 associée à un substrat ce qui pourrait permettre de mieux comprendre le mécanisme de l'infection au VIH et d'envisager de futures applications thérapeutiques.

Caillat C, Macheboeuf P, Wu Y et al. *Asymmetric ring structure of Vps4 required for ESCRT-III disassembly.* Nat Commun 2015; 6: 8781. doi: 10.1038/ncomms9781.



## Le tissu adipeux, un réservoir viral oublié

Quel est le rôle du tissu adipeux, dont le potentiel inflammatoire dans l'obésité est largement documenté, dans l'infection au VIH caractérisée, même sous traitement, par la persistance de réservoirs viraux et une inflammation chronique? Il s'avère, quand on analyse le tissu adipeux de macaques infectés par le SIV et de patients VIH traités par antirétroviraux, que la composition du tissu adipeux est modifiée, avec une forte activation immunitaire et inflammatoire, et qu'on retrouve de l'ADN viral, capable de se répliquer, au niveau des macrophages et cellules T CD4+. Le tissu adipeux constitue donc un réservoir viral jusqu'alors négligé et pourrait dès lors être mieux ciblé par les traitements pour limiter la persistance virale et l'inflammation chronique chez les patients.

Damouche A, Lazure T, Avettand-Fenoël V et al. *Adipose tissue is a neglected viral reservoir and an inflammatory site during chronic HIV and SIV infection.* PLoS Pathog 2015; 11 (9): e1005153. doi: 10.1371/journal.ppat.1005153.

## Origine du groupe O du VIH-1

Si l'origine simienne des groupes M (le plus répandu) et N parmi les quatre variantes génétiques du VIH-1 était identifiée depuis plusieurs années, le réservoir des groupes O et P restait inconnu. À partir d'analyses génétiques issues de déjections de grands singes prélevés dans quatre pays africains, une équipe internationale soutenue par l'ANRS a montré que ces variantes O et P étaient originaires d'une transmission inter-espèce à partir de gorilles des plaines du sud-ouest du Cameroun. L'origine de toutes les souches du VIH-1 circulant chez l'homme est désormais élucidée.

D'arc M, Ayoub A, Esteban A et al. *Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas.* Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112 (11): E1343-52. doi: 10.1073/pnas.1502022112.



## Les publications



## Recherches fondamentales

### VHC: Les gouttelettes lipidiques sous contrôle de la septine

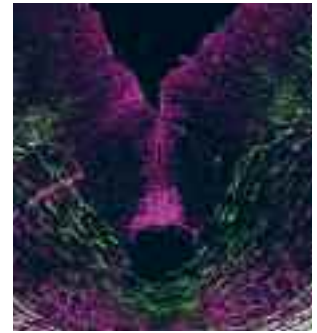
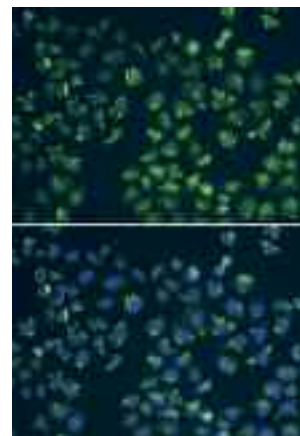
L'accumulation de gouttelettes lipidiques est caractéristique de l'hépatite C et est un facteur majeur de stéatose pouvant évoluer en cirrhose et en hépatocarcinome. Pour la première fois, le rôle des protéines de la famille des septines, impliquées dans la stabilité membranaire mais aussi dans la cancérogenèse, sur la croissance des gouttelettes lipidiques a été étudié. Dans les cellules infectées par le VHC, la septine 9 régule, indépendamment du VHC, la formation des gouttelettes lipidiques en se liant à PtdIns5P. Au-delà d'une meilleure compréhension de la physiopathogenèse de l'hépatite C, cette fonction inattendue de la septine 9 dans le contrôle de l'homéostasie lipidique apporte un éclairage nouveau sur toutes les pathologies liées à une dérégulation du métabolisme des lipides.

Akil A, Peng J, Omrane M et al. *Septin 9 induces lipid droplets growth by a phosphatidylinositol-5-phosphate and microtubule- dependent mechanism hijacked by HCV*. *Nat Commun* 2016; 7: 12203. doi: 10.1038/ncomms12203.

### Stress oxydant et VHC: le rôle clef de GPx4

Le stress oxydant, source d'inflammation et de mutations, est impliqué dans de nombreuses pathologies. Dans l'hépatite C, le VHC induit un stress oxydant mais il piège aussi les espèces réactives oxygénées (ROS). Ce contrôle paradoxal du niveau intracellulaire des radicaux libres a été étudié. L'expression de la glutathione peroxydase GPx4, qui agit comme un piège à peroxyde lipidique, est augmentée par le VHC sous l'effet de NS5A et son extinction diminue l'infectivité des virions. GPx4 et d'autres piègeurs de radicaux libres pourraient donc constituer des cibles intéressantes pour de nouvelles stratégies thérapeutiques pour diminuer la réplication virale et traiter les effets du stress oxydant, qui induit l'hépatocarcinogenèse.

Brault C, Lévy P, Duponchel S et al. *Glutathione peroxidase 4 is reversibly induced by HCV to control lipid peroxidation and to increase virion infectivity*. *Gut* 2016; 65 (1): 144-54. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307904.



### Un nouvel éclairage sur le rôle oncogénique du VHC via Nétrine-1

Le virus de l'hépatite C est réputé comme un facteur majeur d'apparition d'un hépatocarcinome et le triptyque virus/cancer/inflammation alimente un cercle vicieux. Pour la première fois, le rôle de Nétrine-1, une protéine surexprimée dans de nombreux cancers et pathologies inflammatoires, a été étudié dans le contexte de l'infection au VHC. Nétrine-1 est régulée positivement par le virus et, réciproquement, augmente l'infectivité du VHC. Cette double régulation implique UNC5A, le récepteur de Nétrine-1, LARP1 et EGFR, un élément clef de l'entrée du virus dans la cellule hôte activé par Nétrine-1. La découverte de cette boucle de régulation positive et croisée entre le VHC et Nétrine-1 associant EGFR semble être un mécanisme important par lequel le virus établirait une infection durable pouvant aboutir à un processus de cancérisation, ce qui reste à démontrer.

Plissonnier ML, Lahlali T, Michelet M et al. *Epidermal growth factor receptor-dependent mutual amplification between netrin-1 and the hepatitis C virus*. *PLoS Biol* 2016; 14 (3): e1002421. doi: 10.1371/journal.pbio.1002421.



# questions à...

**Pr Jean-Michel Pawlotsky, directeur du Centre national de référence sur les hépatites B, C et delta, président du CSS4 « Recherches fondamentales dans les hépatites virales » de l'ANRS**



## **« LA RECHERCHE FONDAMENTALE SUR LE VHC DOIT CONTINUER D'ÊTRE SOUTENUE »**

**Dans le contexte de la révolution thérapeutique obtenue ces dernières années contre l'hépatite C, quels sont aujourd'hui les grands enjeux de la recherche fondamentale sur le VHC ?**

Il reste toujours des aspects importants à découvrir et à comprendre sur la biologie du VHC. Ce n'est pas parce que l'on dispose de médicaments efficaces contre un virus que les recherches doivent s'arrêter du jour au lendemain. Ainsi, il y a encore des travaux en cours sur le virus de la rage et celui de la poliomyélite. Par ailleurs, de nombreuses recherches sont encore à mener concernant les mécanismes des pathologies associées au VHC. Je pense en particulier à la carcinogenèse induite par ce virus, notamment au niveau hépatique. On observe de plus en plus de cancers du foie chez les patients infectés par le VHC, en particulier chez ceux qui sont les plus âgés, y compris lorsqu'ils sont guéris de leur hépatite C chronique. Il est essentiel de parvenir à décrypter le rôle direct du virus, celui de l'inflammation, de la cirrhose, et comment les uns et les autres de ces facteurs interviennent de façon respective. Il est tout aussi important de déterminer si, chez les patients infectés par le VHC, les cancers du foie sont similaires à ceux observés dans les autres populations de patients, ou s'ils présentent des spécificités, par exemple en termes d'agressivité.

De nombreuses autres questions sont aujourd'hui sans réponses qui nécessitent qu'on poursuive la recherche fondamentale.

Le virus de l'hépatite C est associé à des pathologies extra-hépatiques, telles que les lymphomes et des maladies auto-immunes. Par ailleurs, on sait que le VHC induit des perturbations assez complexes du métabolisme des glucides et des lipides. Enfin, il me semble utile de maintenir une veille technologique, même si nous parvenons désormais à guérir la majorité des malades et que nous n'avons pas un besoin immédiat de nouveaux médicaments. Si par exemple des problèmes de résistance majeure surviennent, il sera appréciable d'avoir continué de travailler sur d'autres approches fondamentales d'inhibition du VHC.

## **Quels autres objectifs vous semblent devoir être poursuivis ?**

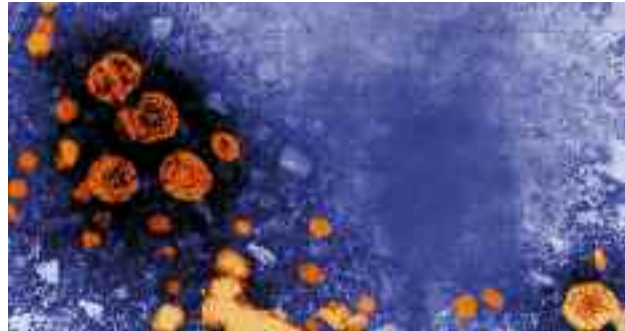
Je crois que tout ce que nous avons appris de la recherche sur le virus de l'hépatite C, tous les modèles et les technologies qui ont été développés peuvent être appliqués à bien d'autres infections virales. De la même manière que nous nous sommes beaucoup inspirés au départ de tous les travaux menés sur le VIH pour les recherches sur l'hépatite C, nous pouvons désormais utiliser le VHC comme modèle pour de nouvelles approches physiopathologiques et d'inhibition virale sur d'autres virus, en particulier tous les virus à ARN. En recherche fondamentale, il est toujours important de disposer d'un modèle qui a fonctionné pour tester des hypothèses dans d'autres domaines proches. Le VHC constitue à l'évidence un super modèle pour bon nombre d'infections virales. C'est un virage que tous les laboratoires impliqués sur le VHC sont en train de prendre.

## **Il vous semble donc important que la recherche fondamentale sur le VHC continue d'être soutenue ?**

Considérer qu'il faut fermer la boutique parce que l'on parvient à guérir les malades ne me paraîtrait pas raisonnable en raison des enjeux que j'ai décrits. La France a une activité de recherche sur le virus de l'hépatite C d'un très bon niveau, avec énormément de publications importantes. Nous disposons d'un réseau scientifique de grande qualité sur le VHC. Il faut lui donner l'opportunité d'utiliser toute l'expérience accumulée sur ce virus pour d'autres applications.



## Les publications



### La monensine inhibe la transmission du VHC

Les mécanismes précis de régulation de l'entrée du VHC et de son internalisation dans la cellule sont encore méconnus. Il vient d'être démontré que la monensine, un antibiotique ionophore alcalinisant, inhibe l'entrée du VHC en bloquant les deux voies de transmission du virus, celle par les particules virales libres et celle qui a lieu de cellule à cellule : elles se révèlent donc toutes deux pH-dépendantes. Des mutants résistants à la monensine ont montré que le virus peut développer des mécanismes d'entrée pH-indépendants et ont permis de cerner le rôle critique de HVR1 et ApoE comme facteurs de régulation de la propagation du VHC. Il serait donc intéressant de développer des dérivés moins toxiques de la monensine afin d'envisager des perspectives thérapeutiques.

Fénéant L, Potel J, François C et al. *New insights into the understanding of hepatitis C virus entry and cell-to-cell transmission by using the ionophore monensin A*. *J Virol* 2015; 89 (16): 8346-64. doi : 10.1128/JVI.00192-15.

### Une description fine de la particule virale du VHC

Le virus de l'hépatite C a été identifié en 1989 mais ce n'est qu'en 2016 qu'a été décrite et publiée la structure organisationnelle de la particule virale, fraction à haute infectiosité riche en triglycérides, glycoprotéines d'enveloppe et apolipoprotéines et qui contient notamment l'ARN viral. Par immunocapture directe en microscopie électronique, l'ultrastructure de ces lipo-viro-particules (LVP) révèle une nucléocapside entourant un noyau dense aux électrons et contenant le génome viral et entourée par une couche lipidique. Il est intéressant de noter que cette description morphologique et organisationnelle inédite obtenue par microscopie électronique confirme les descriptions antérieures prédites à partir des résultats de biologie moléculaire.

Piver E, Boyer A, Gaillard J et al. *Ultrastructural organisation of HCV from the bloodstream of infected patients revealed by electron microscopy after specific immunocapture*. *Gut* 2016. pii : gutjnl-2016-311726. doi : 10.1136/gutjnl-2016-311726.

### Rôle de l'apolipoprotéine E dans l'interaction du VHC avec les sulfates d'héparane

Quels sont les facteurs et composés viraux et cellulaires qui conditionnent l'entrée du VHC dans la cellule ? On connaît la structure du VHC, qui présente des similitudes avec une lipoprotéine, et on sait que l'une des étapes initiales de son entrée implique la liaison avec des polysaccharides de type sulfates d'héparane (HS). C'est l'apolipoprotéine E, une des composantes du virion, qui serait en fait responsable de la liaison du virus aux sulfates d'héparane. Pour qu'il y ait liaison entre le virus et le sulfate d'héparane, celui-ci doit être sulfaté en position N et 6-O et d'une longueur minimale de decasaccharide. Les protéines d'enveloppe à la surface de la particule virale ne sont, elles, pas capables d'assurer la liaison aux sulfates d'héparane.

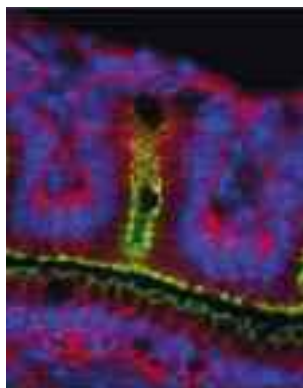
Xu Y, Martinez P, Séron K et al. *Characterization of hepatitis C virus interaction with heparan sulfate proteoglycans*. *J Virol* 2015; 89 (7): 3846-58. doi : 10.1128/JVI.03647-14.



## VHC: une nouvelle approche thérapeutique ciblant Claudine 1

Claudine 1 (CLDN1) est une protéine du foie dite « de jonction serrée », connue pour être impliquée dans l'entrée du VHC dans les cellules hépatiques. L'idée de cibler cette molécule-clé, pour prévenir et traiter l'infection au VHC pour lequel il n'existe pas de vaccin, vient de démontrer sa pertinence. Sur un modèle de souris transgénique, l'administration d'un anticorps anti-CLDN1 a permis de bloquer l'entrée de nouveaux virus et d'éliminer très rapidement les cellules déjà infectées. En bloquant CLDN1, cet anticorps inhibe les voies de signalisation et d'interaction cellulaire nécessaires à la diffusion et à la persistance du virus. Très prometteuse contre le VHC, cette nouvelle approche thérapeutique à base d'anticorps ciblant CLDN1 pourrait s'appliquer à d'autres pathogènes utilisant les protéines de jonction serrée pour infecter leur hôte.

Maily L, Xiao F, Lupberger J et al. Clearance of persistent hepatitis C virus infection in humanized mice using a claudin-1-targeting monoclonal antibody. *Nat Biotechnol* 2015; 33 (5): 549-54. doi: 10.1038/nbt.3179.



## Le VHC n'infecte pas les cellules hépatiques stellaires

Les cellules hépatiques stellaires (HSC) jouent un rôle clé dans le développement de la fibrose du foie, une des complications majeures de l'infection au virus de l'hépatite C. Si les interactions entre HSC et VHC restent encore mal connues, une étude vient d'établir pour la première fois que le VHC ne peut pas infecter ni se répliquer dans les HSC. En effet, celles-ci n'expriment pas certains facteurs essentiels à l'entrée et à la production des particules virales. À la lumière de ces résultats inédits, il semblerait que ce soit donc l'inflammation chronique, en lien avec la réponse immunitaire locale en partie régulée par les HSC, qui soit majoritairement responsable du développement d'une fibrose du foie observé chez les patients infectés.

Florimond A, Chouteau P, Bruscella P et al. Human hepatic stellate cells are not permissive for hepatitis C virus entry and replication. *Gut* 2015; 64 (6): 957-65. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305634.

## Des nanocapsules greffées d'acide boronique pour bloquer l'entrée du VHC

Le virus de l'hépatite C, tout comme le VIH, est un virus à enveloppe dotée de protéines glycosylées qui jouent un rôle dans le cycle de vie du virus et son entrée dans la cellule. Bloquer ces glycoprotéines d'enveloppe, à l'aide par exemple de lectines, apparaît donc pertinent pour empêcher l'infection. Une nouvelle génération de nanocapsules fonctionnalisées avec un acide boronique amphiphile, connu pour sa capacité à se lier à différents glycanes, vient d'être mise au point et se révèle efficace pour bloquer l'entrée du virus à une concentration très faible. Stable et peu toxique, ce nouveau vecteur nano-peptidique de type pseudo-lectine est un puissant inhibiteur d'entrée du VHC, ce qui ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques anti-VHC.

Khanal M, Barras A, Vausselin T et al. Boronic acid-modified lipid nanocapsules: a novel platform for the highly efficient inhibition of hepatitis C viral entry. *Nanoscale* 2015; 7 (4): 1392-402. doi: 10.1039/c4nr03875d.



## Une nouvelle famille d'antiviraux

Développer de nouveaux antiviraux à large spectre est devenu crucial. Les cyclophilines, connues pour jouer un rôle clé dans le cycle cellulaire de nombreux virus mais dont les inhibiteurs actuels, type analogues de cyclosporine, ont de nombreux inconvénients, apparaissent comme des cibles intéressantes. En utilisant une approche « Fragment-based drug discovery » (FBDD), des chercheurs français viennent de créer une nouvelle famille de petites molécules non-peptidiques qui inhibent les cyclophilines et se révèlent efficaces *in vitro* contre le VIH, le VHC et certains coronavirus. Cette nouvelle famille d'antiviraux paraît de plus adaptée aux exigences d'un développement clinique et industriel et pourrait avoir de multiples autres applications médicales.

Ahmed-Belkacem A, Colliandre L, Ahnou N et al. Fragment-based discovery of a new family of non-peptidic small-molecule cyclophilin inhibitors with potent antiviral activities. *Nat Commun* 2016; 7: 12777. doi: 10.1038/ncomms12777.



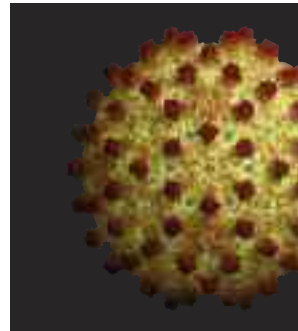
## Les publications



### La ribavirine, un mécanisme d'action en partie élucidé

Approuvé par la FDA en 1998, la ribavirine, un analogue nucléosidique de la guanosine à large spectre antiviral, a été couramment utilisée en association avec les antiviraux d'action directe et les traitements à base d'interféron dans les thérapies anti-VHC. Afin de mieux connaître les mécanismes sous-tendant son action, l'effet de la ribavirine sur l'expression hépatocytaire des gènes activés par l'interféron (ISG) a été étudié. La ribavirine induit des modifications épigénétiques qui entraînent une diminution de l'expression des ISG par le biais de modifications conformationnelles de la chromatine et d'un recrutement de l'histone méthyltransférase G9a. La ribavirine restaure ainsi un environnement hépatique sensible à l'interféron chez les patients traités, d'où l'efficacité améliorée des traitements.

*Testoni B, Durantel D, Lebossé F et al. Ribavirin restores IFN $\alpha$  responsiveness in HCV-infected livers by epigenetic remodelling at interferon stimulated genes. Gut 2016; 65 (4): 672-82. doi: 10.1136/gutjnl-2014-309011.*



### VHB, un virus qui inhibe la réponse immunitaire innée

Comment le virus de l'hépatite B interagit-il dans les premières phases d'infection avec les hépatocytes? Peu étudiée, cette question apporte pourtant un éclairage précieux sur les raisons de l'inefficacité de la réponse immunitaire innée locale. Il apparaît en effet que des particules virales résistantes aux UV sont capables d'inhiber, très précocement, la production d'interféron en régulant négativement l'expression des gènes de cytokines. Ces données inédites permettent de mieux comprendre les mécanismes qui conduisent à l'installation de l'infection chronique et persistante et expliquent le caractère de « virus furtif » attribué au VHB. Elles sont de plus précieuses pour mettre au point de futures stratégies thérapeutiques ciblées sur cette répression de la réponse immunitaire innée au niveau du foie.

*Luangsay S, Gruffaz M, Isorce N et al. Early inhibition of hepatocyte innate responses by hepatitis B virus. Antiviral Res 2016; 130: 36-45. doi:10.1016/j.antiviral.2016.03.008.*

### VHB: les mystères du transport cellulaire

Le virus de l'hépatite B est un virus aux origines très anciennes et étudié depuis une cinquantaine d'années. Mais on en sait encore peu sur la façon dont ce virus à ADN circulaire pénètre dans la cellule hôte et relargue de nouveaux virus hautement infectieux. Une revue parue en 2016 dans le *Journal of Hepatology* livre un état de l'art des connaissances sur les différentes étapes de l'infection par HBV qui inclut notamment le transport du génome viral dans le noyau à l'aide de capsides, le désassemblage de la capsid et l'utilisation de la machinerie ESCRT pour catalyser le bourgeonnement et traverser la membrane.

*Blondot ML, Bruss V et Kann M. Intracellular transport and egress of hepatitis B virus. J Hepatol 2016; 64: S49-59. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.008.*



## HBSP, un rôle mieux cerné

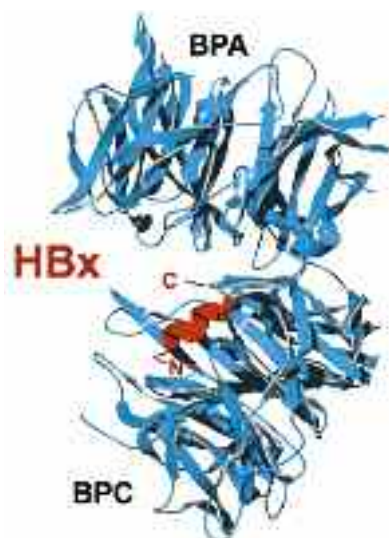
La protéine HBSP (Hepatitis B splicing-regulated protein), découverte récemment, est associée à une proportion élevée de particules défectives du VHB et à la sévérité de la maladie hépatique chez l'homme. Éclaircir le rôle moléculaire de HBSP, encore méconnu, apparaît donc précieux pour mieux comprendre les phénomènes de pathogénéicité et de persistance virale. Pour la première fois, il a été démontré *in vivo* sur un modèle d'inflammation chronique du foie que HBSP régule les voies de signalisation cellulaire activées par  $TNF\alpha$  et limite donc l'inflammation hépatique. Ce détournement de la signalisation cellulaire régie par  $TNF\alpha$  semble être une des nombreuses stratégies développées par le VHB pour échapper à la réponse immunitaire innée.

Pol JG, Lekbany B, Redelsperger F et al. *Alternative splicing-regulated protein of hepatitis B virus hacks the TNF- $\alpha$ -stimulated signaling pathways and limits the extent of liver inflammation.* FASEB J 2015; 29 (5): 1879-89.  
doi: 10.1096/fj.14-258715.

## Lumière sur la transcription du VHB

Pour assurer sa survie et son intégrité génétique, le génome du VHB reste dans le noyau des cellules infectées sous forme d'ADN circulaire double brin clos (ADNccc), à l'origine de la réplication et de l'expression des protéines virales. En analysant la structure de la chromatine et les protéines associées lors des phases de transcription ou au contraire d'extinction de la transcription, il a été démontré que la méthylation ou l'acétylation des histones régulaient la transcription de l'ADNccc. La répression de sa transcription est notamment caractérisée par une condensation de la chromatine et le recrutement de HP1 et de SETDB1. L'expression de la protéine virale HBx contrecarre cette répression et permet l'établissement d'une chromatine active et la reprise de la transcription virale.

Riviere L, Gerossier L, Ducroux A et al. *HBx relieves chromatin-mediated transcriptional repression of hepatitis B viral cccDNA involving SETDB1 histone methyltransferase.* J Hepatol 2015; 63 (5): 1093-102.  
doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.023.



# Recherches **cliniques**



# Les temps forts



## Évaluation de plusieurs stratégies d'allègement

L'agence a lancé en 2015 trois nouveaux essais explorant différentes stratégies d'allègement du traitement antirétroviral chez des patients en succès virologique. Deux essais évaluent des bithérapies associant un inhibiteur de l'intégrase à un inhibiteur de la transcriptase inverse (raltégravir + étravirine pour ANRS 163 ETRAL, dolutégravir et lamivudine pour ANRS 167 LAMIDOL). De son côté, l'essai ANRS 165 DARULIGHT porte sur une trithérapie avec un inhibiteur de protéase à demi-dose. L'objectif, au travers de ces allègements, est d'améliorer la qualité de vie des patients et leur observance, tout en réduisant les coûts de traitement. Les premiers résultats sont attendus en 2017.

## VIH: deux essais de stratégie

L'agence a lancé deux nouveaux essais concernant le traitement anti-VIH des patients adultes dans les pays du Sud. L'essai ANRS 12294 FIT-2 vise à évaluer sans insu trois combinaisons antirétrovirales en première ligne chez 210 patients infectés par le VIH-2. Il est réalisé depuis début 2015 dans cinq pays d'Afrique de l'Ouest. De son côté, l'essai ANRS 12313 NAMSAL a été lancé en novembre 2016 dans trois hôpitaux de Yaoundé au Cameroun. Il a pour objectif de comparer, chez 600 patients naïfs, l'efficacité d'une combinaison antirétrovirale à base de dolutégravir à la trithérapie la plus fréquemment prescrite. Le dolutégravir est un inhibiteur de l'intégrase encore inaccessible dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne.

## Traitement intermittent: résultats de l'essai ANRS 4D

Les résultats de l'essai ANRS 162 4D montrent qu'il est envisageable de proposer un traitement antirétroviral intermittent aux patients en succès virologique. Cet essai a inclus 100 patients qui avaient une charge virale indétectable depuis au moins un an. Ils ont alors pris une trithérapie classique 4 jours par semaine en remplacement de leur traitement continu. Après 48 semaines de suivi, le succès thérapeutique était maintenu chez 96 % d'entre eux, avec un taux d'observance satisfaisant. Cet essai a ainsi confirmé la preuve du concept de ce type de traitement intermittent.



### UN ESSAI COMPARATIF RANDOMISÉ SUR LE TRAITEMENT INTERMITTENT

À la suite des résultats positifs de l'essai 4D, l'ANRS a lancé un essai comparatif pour évaluer la non-infériorité du traitement antirétroviral intermittent 4 jours sur 7 par rapport au traitement en continu. Baptisé QUATUOR, ce nouvel essai doit inclure 640 patients en succès virologique, répartis en deux groupes pendant 50 semaines. Au-delà, tous les patients prendront le traitement intermittent et seront suivis pendant à nouveau près d'un an. L'essai QUATUOR doit débuter mi-2017.



# Recherches cliniques

## Prévention de la transmission mère-enfant avec un traitement allégé

La stratégie thérapeutique actuellement recommandée pour la transmission mère-enfant du VIH lors de la grossesse et de l'accouchement est particulièrement efficace. Mais il a été montré que les enfants exposés aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) pouvaient présenter notamment des anomalies mitochondriales, conduisant parfois à des dysfonctions myocardiques. L'ANRS a ainsi débuté en 2016 un essai évaluant un traitement préventif sans INTI. L'essai ANRS 168 MONOGEST s'adresse à des femmes enceintes en succès virologique sous antirétroviraux. Elles reçoivent jusqu'à l'accouchement une monothérapie avec un inhibiteur de protéase boosté (darunavir + ritonavir). L'objectif est de déterminer la faisabilité et l'efficacité d'une telle stratégie.



## Deux nouvelles cohortes

Deux nouvelles cohortes ont été développées: ANRS CO24 ONCOVIHAC permettra d'évaluer la tolérance de l'utilisation des anticorps anti-immune checkpoints chez des patients VIH + ayant un cancer traité par ces molécules.

La seconde, internationale, concerne des patients contrôlant le VIH après arrêt des traitements (Post-treatment controllers). Il s'agit de la cohorte iVISCONTI. Ces deux cohortes seront mises en place en 2017.

Le suivi de la cohorte de patients non-traités par antirétroviraux à l'inclusion, ANRS CO9 COPANAH, qui a été lancée en 2004 s'est terminée en 2016. Voir page 33 un exemple de publication sur cette cohorte concernant les conséquences d'un traitement tardif sur le métabolisme.

## Un essai chez les patients VHC en échec thérapeutique

Même s'ils sont hautement efficaces, les antiviraux à action directe (AAD) ne permettent pas une guérison de l'hépatite C chronique chez tous les patients. L'essai ANRS HC34 REVENGE vise ainsi à évaluer une stratégie thérapeutique chez des patients en échec thérapeutique après une bithérapie d'AAD. Le traitement évalué associe deux nouveaux AAD en un seul comprimé (grazoprevir/elbasvir), l'AAD sofosbuvir et la ribavirine. Cet essai, qui a débuté en janvier 2016, concerne des patients porteurs d'un VHC de génotype 1 ou 4. Il permettra de déterminer l'efficacité et la tolérance de cette combinaison de « sauvetage ».

# Les temps forts



## HEPATHER: d'autres cohortes la rejoignent

Officiellement lancée en 2014 par l'ANRS et l'AFEF (Association française pour l'étude du foie), la cohorte nationale des hépatites HEPATHER (ANRS CO22) connaît un recrutement particulièrement actif. Fin 2016, elle comptait ainsi près de 21 000 patients. Suite à une évaluation de l'ensemble de ses cohortes, l'agence a décidé d'intégrer les patients des cohortes CO12 CirVir et CO23 CUPILT dans HEPATHER. Cette vaste cohorte, une des plus importantes au monde pour cette infection virale, a obtenu le label « Équipement d'excellence » dans le cadre du programme national « Investissement d'avenir de l'ANR ». Les patients atteints d'hépatite C ou B en phase chronique ou guéris seront suivis pendant environ huit ans. Ceci représente une source de données unique sur les hépatites virales. Elle fait l'objet d'un partenariat public-privé avec plusieurs entreprises de l'industrie pharmaceutique sous l'égide d'Inserm Transfert. Les données de cette cohorte ont été analysées par les agences sanitaires françaises pour avoir une évaluation de l'efficacité de la tolérance de ces nouvelles molécules hors essais thérapeutiques. Un partenariat avec la CNAM va permettre de répondre aux questions médico-économiques posées par les traitements.



## 3<sup>e</sup> ligne: une cohorte évaluant le renforcement de l'observance

Lancée en avril 2013, la cohorte thérapeutique ANRS 12269 THILAO (Third Line Antiretroviral Optimization) vise à évaluer le renforcement de l'observance chez des patients en échec recevant une 2<sup>e</sup> ligne d'antirétroviraux. En cas de nouvel échec malgré l'intervention, ils reçoivent une 3<sup>e</sup> ligne à base de darunavir et raltégravir. Le recrutement de 201 patients au Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Mali et Sénégal s'est terminé en mai 2015. L'analyse des données recueillies est en cours.

### LES BIOTHÈQUES DE L'ANRS

Principale biobanque opérationnelle française dans le domaine de la santé, la biobanque de l'ANRS compte plus d'1,8 million d'échantillons biologiques. Elle constitue un véritable capital pour les recherches de nouveaux marqueurs ou de nouveaux concepts. La collaboration avec l'EFS (Établissement français du sang) étant arrivée à son terme, l'ANRS a mis en place en 2015 un appel d'offres pour identifier un nouveau lieu de stockage des échantillons. Le Centre de ressources biologiques du CHU de Bordeaux a été retenu. Il centralise depuis avril 2016 la biobanque informatisée et physique de tous les échantillons des études cliniques de l'ANRS, la gestion logistique restant confiée à l'Inserm SC10 US019. Cette biobanque est par sa taille unique en France.

La seule exception concerne la cohorte ANRS CO22 HEPATHER. La gestion, la coordination et le stockage de sa biobanque ont été confiés à la société Cell & Co Bioservices, à Pont-du-Château (Puy de Dôme). Les biobanques des cohortes ANRS CO12 CIRVIR et ANRS CO23 CUPILT intègrent progressivement la structure Cell & Co depuis la fin 2016.

## Un observatoire des résistances aux AAD

Bien qu'elles soient relativement rares, des résistances aux antiviraux à action directe (AAD) sont observées dans environ 5 à 8 % des cas. Afin de mieux les caractériser et d'en mesurer l'incidence, un observatoire des résistances aux AAD a été lancé en août 2015 au sein de la cohorte nationale des hépatites HEPATHER. Cet observatoire concerne les patients en échec d'un traitement par AAD ou qui ont interrompu prématurément ce type de traitement quelle qu'en soit la raison (observance, effets indésirables, etc.).

### **Co-infection VIH-tuberculose : une alternative thérapeutique en phase III**

L'essai de phase II ANRS 12180 REFLATE TB avait montré une efficacité équivalente du raltégravir et de l'efavirenz, au sein d'une trithérapie, chez les patients co-infectés par le VIH et la tuberculose et a permis de déterminer la dose de raltégravir la mieux adaptée à ce contexte. Ce résultat nécessitait toutefois d'être confirmé par un essai plus large. L'agence a donc lancé en septembre 2015 l'essai de phase III ANRS 12300 REFLATE TB-2 qui compare les deux mêmes trithérapies chez des patients également co-infectés. Il est prévu d'inclure 460 patients au Brésil, en Côte d'Ivoire, Mozambique et Vietnam.

### **UNE COOPÉRATION RENFORCÉE AVEC UNITAID**

En 2016, deux importants partenariats ont été établis entre l'ANRS et Unitaid, qui se concrétisent par un soutien financier important à deux projets de recherche. Lancé en juillet 2016 au Cameroun, l'essai ANRS 12313 NAMSAL vise à déterminer si un traitement antirétroviral simple et relativement peu coûteux, à base de dolutégravir, peut être utilisé efficacement dans les pays à ressources limitées. Le second partenariat porte sur la prolongation pour trois ans du projet OPP-ERA dont l'objectif est d'élargir l'accès à des tests de charge virale performants et à coût abordable en Afrique de l'Ouest et Centrale.

### **Hépatites : deux essais innovants**

L'agence a lancé en 2016 le premier essai sur un antiviral à action directe (AAD) anti-VHC en Afrique Centrale et de l'Ouest ANRS 12311 TAC. Réalisé au Cameroun, en Côte d'Ivoire et au Sénégal, l'essai évalue la combinaison sofosbuvir + ledipasvir chez 80 patients naïfs présentant une hépatite C chronique de génotype 1 ou 4, et les patients de génotype 2 reçoivent sofosbuvir + ribavirine. Parallèlement, l'ANRS a démarré l'étude ANRS 12303 TOK dans un district du Cameroun. Celle-ci a pour objectif d'évaluer rétrospectivement l'efficacité d'une vaccination systématique contre l'hépatite B réalisée dès la naissance chez les enfants nés de mères dépistées positives pour l'antigène HBs.

### **Lancement de la 2<sup>e</sup> phase du projet OPP-ERA**

La mesure de la charge virale est essentielle pour le suivi des patients sous antirétroviraux. Le projet OPP-ERA vise à favoriser l'accès à des tests de charge virale performants et à coût abordable dans quatre pays d'Afrique de l'Ouest et Centrale: Burundi, Cameroun, Côte d'Ivoire et Guinée. Une première phase du projet a permis de réaliser 76 000 tests. Fort de ce succès, une seconde phase est depuis l'automne 2016 progressivement mise en œuvre afin de développer à plus large échelle l'accès à la charge virale dans les quatre pays concernés par le projet.





# Les publications



**La recherche clinique et thérapeutique sur le VIH et les hépatites, au Nord comme au Sud, a abouti à des publications scientifiques marquantes ces deux dernières années. Certaines ont servi de socle à des modifications de recommandations pour la prise en charge des patients.**

## **Un réservoir viral bas favorise le contrôle virologique à l'arrêt des antirétroviraux**

Le taux d'ADN viral dans le sang au moment de l'arrêt d'un traitement antirétroviral est-il un bon prédicteur du contrôle du VIH par la suite? C'est ce qu'a étudié l'essai ANRS 116 SALTO, qui a concerné 95 patients ayant été traités précocement et présentant une charge virale inférieure à 400 copies/mL au moment de l'arrêt du traitement antirétroviral.

Conclusion: les patients possédant un taux d'ADN-VIH bas au moment de l'interruption de leur traitement seraient plus à même de contrôler la progression de la maladie sur une longue période.

*Assoumou L, Weiss L, Piketty C et al. A low HIV-DNA level in peripheral blood mononuclear cells at antiretroviral treatment interruption predicts a higher probability of maintaining viral control. AIDS 2015; 29 (15): 2003-7. doi: 10.1097/QAD.0000000000000734.*



## **Les variants minoritaires résistants ont un impact limité sur la réponse virologique dans le cadre d'une trithérapie chez les patients lourdement pré-traités**

L'essai ANRS 139 TRIO s'est intéressé à la prévalence des variants résistants minoritaires (MRVs) à jour zéro de l'essai et leur impact sur la réponse virologique. La combinaison de raltégravir, étravirine et darunavir, associée à un traitement optimisé, a été testée chez des patients porteurs de multiples résistances virales, mais naïfs à ces trois molécules. Un taux élevé de MRVs a été détecté chez ces patients, mais l'étude n'a cependant pas montré que leur présence était associée à un risque accru d'échec virologique, en dehors d'une tendance pour le groupe de patients montrant des MRVs à l'étravirine.

*Charpentier C, Lee GQ, Rodriguez C et al. Highly frequent HIV-1 minority resistant variants at baseline of the ANRS139 TRIO trial had a limited impact on virological response. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2090-6. doi: 10.1093/jac/dkv048.*

## **Cinq molécules en primo-infection ont un intérêt limité**

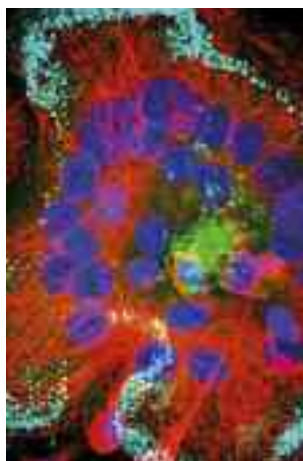
L'utilisation d'un traitement antirétroviral combiné (cART) est recommandée en France dans les cas de primo-infection par le VIH, au moment où les réservoirs de virus s'établissent. L'essai ANRS 147 OPTIPRIM a entrepris de tester l'efficacité d'un cART renforcé avec deux autres molécules, le raltégravir et le maraviroc, et de le comparer à celle d'une cART standard utilisant trois molécules. Après 24 mois d'étude, cette trithérapie utilisée en primo-infection, qui agit déjà puissamment sur les réservoirs de virus, n'a pas montré de bénéfice supplémentaire lorsqu'elle est utilisée en pentathérapie incluant les deux nouvelles molécules.

*Chéret A, Nembot G, Mélard A et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2015; 15: 387 - 96. doi: 10.1016/S1473-3099 (15) 70021-6.*

## Traiter tard entraîne des dysfonctionnements métaboliques et inflammatoires durables

L'immunodéficience induite par le VIH est associée à des dysfonctionnements métaboliques et une inflammation systémique. Une thérapie antirétrovirale (ART) peut-elle agir sur ces paramètres? Le statut immunologique, métabolique et inflammatoire de 208 patients issus de la cohorte ANRS CO9 COPANA a été suivi à l'initiation du traitement et trois ans plus tard. Conclusion: un faible taux de CD4 + au moment de l'initiation de l'ART, signe d'un traitement tardif, est associé à des taux d'insuline, de triglycérides, d'IL-6 et de hsCRP élevés, lesquels peuvent contribuer à un risque accru de maladies cardiovasculaires et métaboliques.

Ghislain M, Bastard JP, Meyer L et al. Late antiretroviral therapy (ART) initiation is associated with long-term persistence of systemic inflammation and metabolic abnormalities. *PLoS ONE* 2015; 10 (12): e0144317. doi: 10.1371/journal.pone.0144317.



## Thérapie intermittente: influence sur l'immunité, l'inflammation et le réservoir

L'essai ANRS 141 TIPI, qui a porté sur des patients infectés par le virus mais n'ayant encore pas reçu d'ART et présentant un taux basal de CD4  $\geq$  500/mm<sup>3</sup>, a étudié les changements cliniques et biologiques induits par une thérapie antirétrovirale intermittente (I-ART). Les deux années de I-ART (alternant 6 mois avec ART et 6 mois sans) ont permis de maintenir le nombre de CD4 au-dessus du seuil de 500/mm<sup>3</sup>, sans que le réservoir viral augmente. L'activation immunitaire semble quant à elle liée à la réplication du virus, tandis que l'inflammation est apparue comme évoluant indépendamment des autres paramètres, nécessitant une attention spécifique.

Piroth L, Moinot L, Yéni P et al. Immunity, inflammation and reservoir in patients at an early stage of HIV infection on intermittent ART (ANRS 141 TIPI Trial). *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 490 – 6. doi: 10.1093/jac/dkv369.

## Réplication du VIH-1 dans le tractus génital masculin

Les associations antirétrovirales combinées (cART) peuvent réduire significativement le risque de transmission sexuelle du VIH. Mais, malgré le contrôle de la charge virale dans le plasma par une cART, de l'ARN viral peut être détecté au niveau séminal chez des hommes. Pour comprendre les mécanismes sous-jacents, le sperme d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes infectés, bénéficiant d'une cART et inclus dans l'essai ANRS EP49 EVARIST, ont été analysés: la présence d'ADN viral dans les cellules spermatiques était prédictive de la détection d'ARN viral dans le liquide séminal, suggérant une réplication locale du VIH avec production de particules virales via les cellules séminales infectées.

Gantner P, Assoumou L, Leruez-Ville M et al. HIV-1-RNA in seminal plasma correlates with detection of HIV-1-DNA in semen cells, but not with CMV shedding, among MSM on successful antiretroviral regimens. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3202 – 3205. doi: 10.1093/jac/dkw271.

## Rémission après interruption de traitement chez un enfant traité dès la naissance

Une rémission après l'arrêt d'un traitement antirétroviral instauré dès la primo-infection par le VIH a été observée chez des adultes dits contrôleurs après traitement (PTC). Pour la première fois, la cohorte ANRS CO10 a identifié une telle rémission à long terme chez un enfant infecté en période périnatale et traité précocement. La multithérapie antivirale a été débutée à 3 mois puis interrompue par la famille entre 5,8 et 6,8 ans. La virémie restant indétectable, le traitement n'a pas été repris. Douze ans plus tard, la rémission virologique se poursuit. L'adolescent présente des caractéristiques immunologiques similaires à celles des adultes PTC.

Frangé P, Faye A, Avettand-Fenoël V et al. HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report. *Lancet HIV* 2016; 3 (1): e49-54. doi: 10.1016/S2352-3018 (15) 00232-5.





## Les publications



### Risque de cancer chez les enfants exposés à la didanosine *in utero*

Les enfants exposés *in utero* aux antirétroviraux ont-ils un plus fort risque de cancer? Grâce au croisement des données d'une enquête ANRS et du registre des cancers de l'enfant, 21 cas de cancers ont été identifiés parmi 1 5163 enfants dont la mère avait reçu un traitement durant la grossesse. Ce nombre total n'est pas significativement plus élevé que celui observé dans la population générale. Toutefois lorsque le traitement incluait la didanosine, le risque était significativement plus élevé, justifiant l'attention particulière à avoir sur cette famille de molécule durant la grossesse.

Hleyhel M, Goujon S, Delteil C et al. Risk of cancer in children exposed to didanosine *in utero*. *AIDS* 2016; 30: 1245-56. doi: 10.1097/QAD.0000000000001051.

### L'exposition *in utero* à la zidovudine liée à des anomalies cardiaques

Les thérapies antirétrovirales administrées pendant la grossesse sont très efficaces pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Mais des cardiopathies congénitales ont été observées chez les enfants non infectés exposés à la zidovudine. Cette association a été explorée dans le cadre de l'Enquête Périnatale Française de l'ANRS et de l'essai ANRS 135 PRIMEVA. Un lien a été confirmé entre l'exposition *in utero* à la zidovudine et les cardiopathies congénitales, ainsi qu'un remodelage cardiaque post-natal durable chez les filles. Un mécanisme potentiel, impliquant un dysfonctionnement mitochondrial, devrait être étudié.

Sibiude J, Le Chenadec J, Bonnet D et al. *In utero* exposure to zidovudine and heart anomalies in the ANRS French perinatal cohort and the nested PRIMEVA randomized trial. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (2): 270-80. doi: 10.1093/cid/civ260.1.

### Prévalence et facteurs de risque d'infections anales par les HPV à haut risque oncogène

Les données sur les caractéristiques et les facteurs de risque d'infection anale par les papillomavirus humains (HPV) chez les femmes infectées par le VIH sont rares. L'étude ANRS CO17 ICUBE, portant sur 311 femmes, montre qu'une infection anale par les HPV à haut risque oncogène a été observée presque deux fois plus souvent dans le canal anal que dans le col de l'utérus (47,6 % et 26,4 %, respectivement). Un taux de CD4 + inférieur à 350/ $\mu$ L, la présence d'une lésion cervicale ou d'une infection par les HPV à haut risque oncogène sont les facteurs associés à un fort risque d'infection anale.

Heard I, Poizot-martin I, Potard V et al. Prevalence of and risk Factors for anal oncogenic human papillomavirus infection among HIV-infected women in France in the combination antiretroviral therapy Era. *J Infect Dis* 2016; 213: 1455 - 61. doi: 10.1093/infdis/jiv751.

### Le dépistage par TDM faible dose du cancer broncho-pulmonaire chez des PVVIH à risque est faisable et efficace

L'étude ANRS EP48 HIV-CHEST, menée dans 14 centres français chez des fumeurs suivis pour une infection par le VIH de plus de 40 ans, a révélé grâce à la tomodensitométrie thoracique (TDM) une image significative, permettant d'engendrer une procédure de suivi ou de diagnostic chez 21 % des personnes. Seuls 3,4 % des sujets ont dû subir une procédure invasive, sans effets indésirables sérieux. Un cancer du poumon a été diagnostiqué chez dix patients, dont neuf dépistés par TDM et six à des stades précoces, potentiellement guérissables. Huit des patients avec un cancer pulmonaire avaient moins de 55 ans. Le dépistage du cancer pulmonaire pourrait donc être proposé aux personnes vivant avec le VIH, à des âges plus jeunes qu'il ne l'est aujourd'hui en population générale.

Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F et al. Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. *AIDS* 2016; 30: 573 - 81. doi: 10.1097/QAD.0000000000000943.



## Maladie de Kaposi: le lénalidomide peu efficace

La lénalidomide, un agent immunomodulateur, a montré des perspectives prometteuses pour traiter les personnes infectées par le VIH et présentant une maladie de Kaposi. L'essai ANRS 154 Lenakap s'est intéressé à l'efficacité et à la sûreté de cette molécule utilisée chez des patients VIH + atteints d'une maladie de Kaposi évolutive, malgré des chimiothérapies antérieures. Sur les critères d'évaluation choisis, aucune amélioration n'a été notée par les investigateurs de l'étude, ni par les patients eux-mêmes, même si d'autres critères (ACTG) suggèrent une amélioration partielle de 40 % des patients à la semaine 48.

*Pourcher V, Desnoyer A, Assoumou L et al. Phase II trial of lenalidomide in HIV-infected patients with previously treated Kaposi's sarcoma: results of the ANRS 154 Lenakap Trial. AIDS Res Hum Retrov 2016. doi: 10.1089/aid.2016.0069.*



## Échec de la combinaison maraviroc/raltégravir en stratégie d'allègement

L'essai ROCnRAL ANRS 157 a évalué le changement de traitement antirétroviral pour une thérapie combinant le maraviroc et le raltégravir chez 44 patients infectés par le VIH-1 avec une charge virale < 50 copies/mL depuis au moins 12 mois et présentant une lipohypertrophie. Cette stratégie thérapeutique a échoué à maintenir la suppression virologique. Ni la présence de variants résistants minoritaires dans le gène de l'intégrase ou indiquant un tropisme X4, ni la virémie ultrasensible qui n'a pas évolué pendant les 24 mois de l'essai ne se sont révélées capables de prédire un rebond de la charge virale VIH ou un échec virologique.

*Soulié C, Assoumou L, Darty M et al. Virological factors associated with outcome of dual maraviroc/raltegravir therapy (ANRS-157 trial). J Antimicrob Chemother 2015; 70: 3339-44. doi: 10.1093/jac/dkv280.*

## VIH: efficacité de trois combinaisons innovantes de 2<sup>e</sup> ligne en Afrique

L'essai ANRS 12169 2LADY a comparé en Afrique trois combinaisons d'antirétroviraux de 2<sup>e</sup> ligne chez 451 patients en échec d'un premier traitement: ténofovir/emtricitabine + lopinavir/ritonavir (recommandé par l'OMS), abacavir + didanosine + lopinavir/ritonavir et ténofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir. Les résultats obtenus montrent une efficacité virologique semblable et satisfaisante des trois combinaisons (83,2 % des patients avec une charge virale inférieure à 200 copies/ml à 48 semaines) et valide le traitement recommandé par l'OMS.

*Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo A et al. Efficacy and safety of three second-line antiretroviral regimens in HIV-infected patients in Africa. AIDS 2015; 29 (12): 1473-81. doi: 10.1097/QAD.0000000000000709.*

## ANRS Temprano a fait modifier les recommandations de l'OMS

L'essai ANRS Temprano visait à comparer, chez des adultes séropositifs ayant plus de 800 CD4/mm<sup>3</sup>, le bénéfice à débiter un traitement antirétroviral soit immédiatement (traitement précoce), soit en fonction des critères fixés par l'OMS (traitement différé). Les participants recevaient également ou non un traitement préventif contre la tuberculose. Les résultats indiquent que le risque de morbidité sévère est diminué de 44 % avec le traitement précoce et de 35 % avec la prophylaxie de la tuberculose. Le bénéfice du traitement précoce dans les pays à ressources limitées est donc démontré.

*Temprano ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. N Engl J Med 2015; 373 (9): 808-22. doi: 10.1056/NEJMoa1507198.*



# questions à...

**Pr Serge Eholié,**  
Service des Maladies  
Infectieuses et  
Tropicales, CHU de  
Treichville, Abidjan,  
Côte d'Ivoire, co-  
investigateur  
principal de l'essai  
ANRS Temprano.



## « IL FAUT RENFORCER L'OFFRE DE DÉPISTAGE DANS LES PAYS DU SUD »

### Quels étaient les objectifs de l'essai ANRS 12136 TEMPRANO et quels ont été les principaux résultats obtenus ?

Cet essai, qui a été conduit entre mars 2008 et janvier 2015 dans neuf centres de soins en Côte d'Ivoire, visait à comparer l'initiation différée du traitement antirétroviral selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), c'est-à-dire en fonction d'un seuil de lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> ou d'événements cliniques, à un traitement immédiat des personnes séropositives pour le VIH. Il avait également pour but d'évaluer l'intérêt d'une chimioprophylaxie antituberculeuse de six mois par rapport à l'absence de ce traitement préventif. 2 056 patients ont été inclus et ont été suivis pendant environ trois ans. Les résultats obtenus montrent tout d'abord que le traitement immédiat diminue de 44 % le risque de mortalité et de morbidité par rapport au traitement différé. Ensuite, il a été observé un bénéfice supplémentaire de la chimioprophylaxie, indépendamment des antirétroviraux, avec une réduction de 35 % de la morbidité sévère, en particulier liée à la tuberculose et aux infections bactériennes invasives qui sont fréquentes dans les pays du Sud. Cet essai a donc apporté la preuve scientifique de l'intérêt à traiter dès que possible les personnes infectées par le VIH et à leur proposer un traitement préventif de la tuberculose.

### À la suite de ces résultats, les recommandations OMS et les pratiques ont-elles évolué dans les pays du Sud ?

Les résultats de l'essai TEMPRANO, corroborés par ceux de deux autres grands essais – HPTN 05 et START –, ont conduit l'OMS à réviser ses recommandations en juin 2015. Depuis, dans les pays du Sud comme dans ceux du Nord, il est recommandé de débiter le traitement antirétroviral dès le diagnostic de l'infection par le VIH. Ces recommandations ont été progressivement adoptées par les pouvoirs publics nationaux. Désormais, nous sommes désormais confrontés à ce que j'appelle des défis programmatiques opérationnels.

### Quels sont ces défis ?

Aujourd'hui, l'objectif dans les pays du Sud n'est plus uniquement de traiter les personnes diagnostiquées séropositives. Il faut aller les chercher, c'est-à-dire réaliser un dépistage le plus précoce possible du plus grand nombre de personnes possible. Par conséquent, il est nécessaire d'augmenter l'offre de dépistage, ce qui nécessite davantage de moyens financiers, matériels et humains. Il faut également renforcer la délégation des tâches et ne plus limiter le dépistage aux seuls médecins. C'est d'une approche communautaire du dépistage dont nous avons besoin désormais. Maintenant que la démonstration scientifique est apportée, c'est aux politiques et aux bailleurs de fonds de mettre en place les stratégies de santé publique nécessaires à une couverture la plus universelle possible des antirétroviraux.



### L'impact de la stratégie de TasP sur l'incidence

Avec la stratégie utilisée dans l'étude ANRS TasP de dépistage répété à domicile et de prise en charge rapide par les antirétroviraux dans les cliniques mobiles dans la région de l'étude (KwaZulu-Natal), on n'observe pas d'impact sur l'incidence du VIH dans cette population. Ces résultats ont été communiqués en communication orale à la 21<sup>e</sup> Conférence internationale sur le sida à Durban, en 2016.



### Dépistage à domicile: une stratégie bien acceptée en Afrique du Sud

Les résultats de la phase pilote de l'essai ANRS TasP montrent qu'une proposition répétée de dépistage du VIH et de traitement précoce en cas de séropositivité est bien acceptée par une population rurale d'Afrique du Sud. En deux années, 77 % de la population ciblée a pu être contactée à domicile au moins une fois; 80 % des femmes et 75 % des hommes ont accepté le test rapide. Parmi les personnes séropositives connaissant leur statut, 70 % ont bénéficié d'une prise en charge. Toutefois, seulement la moitié des personnes nouvellement diagnostiquées a fait la démarche de recours aux soins.

*Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Larmarange J et al. Uptake of home-based HIV testing, linkage to care, and community attitudes about ART in rural KwaZulu-Natal, South Africa: descriptive results from the first phase of the ANRS 12249 TasP cluster-randomised trial. PLoS Med 2016; 13 (8): e1002107. doi: 10.1371/journal.pmed.1002107.*

### Traitement immédiat du VIH: une bonne acceptabilité

Dans le cadre de la phase pilote de l'essai ANRS TasP une analyse portant sur 514 patients ayant accédé aux soins en clinique mobile ou gouvernementale a montré que l'acceptabilité globale du traitement immédiat était élevée, quatre patients sur cinq débutant les antirétroviraux au cours des trois premiers mois de leur prise en charge. Ce sont toutefois les patients avec les CD4 les plus bas qui débutent le plus rapidement leur traitement, les équipes soignantes continuant certainement à leur donner la priorité.

*Boyer S, Iwuji C, Gosset A et al. Factors associated with antiretroviral treatment initiation amongst HIV-positive individuals linked to care within a universal test and treat programme: early findings of the ANRS 12249 TasP trial in rural South Africa. AIDS Care 2016; 28 (3): 39-51. doi: 10.1080/09540121.2016.1164808.*

### Tester et traiter: un accès volontaire aux soins insuffisant

L'essai ANRS TasP vise à évaluer si la mise sous trithérapie antirétrovirale dès le diagnostic de séropositivité permet de diminuer la transmission du VIH dans la population. Dans le cadre de la phase pilote de l'essai, une analyse portant sur 1 222 personnes vivant avec le VIH non encore traitées indique que seulement 37 % d'entre elles se sont rendues dans un centre de soins dans les trois mois suivant leur dépistage. Ce résultat témoigne de la nécessité de mettre en place des stratégies d'intervention innovantes pour engager rapidement les personnes séropositives dans le soin.

*Plazy M, Farouki KE, Iwuji C et al. Access to HIV care in the context of universal test and treat: challenges within the ANRS 12249 TasP cluster-randomized trial in rural South Africa. J Int AIDS Soc 2016; 19 (1): 20913. doi: 10.7448/IAS.19.1.20913.*





## Les publications



### Améliorer le diagnostic et le traitement précoces des enfants infectés par le VIH

La cohorte ANRS PEDIACAM au Cameroun visait à proposer un traitement antirétroviral immédiat pour tout nourrisson infecté par le VIH. Elle montre qu'une telle démarche est possible dans les pays à ressources limitées (PRL), puisque 90 % des enfants inclus étaient traités avant sept mois de vie. Cependant, dans un tiers des cas, le début du traitement a été retardé, en raison des délais nécessaires pour établir le diagnostic et des procédures de mise sous antirétroviraux. Une amélioration des recommandations pédiatriques pour le traitement précoce du VIH dans les PRL apparaît ainsi nécessaire.

*Tejiokem MC, Warszawski J, Ateba Ndongo F et al. Feasibility of routinely offering early combined antiretroviral therapy to HIV-infected infants in a resource-limited country: The ANRS-PediaCAM study in Cameroon. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34 (10): e248-53. doi: 10.1097/INF.0000000000000815.*



### Bonne performance des tests sur papier buvard pour la primo-infection

Les tests de dépistage de quatrième génération sur papier buvard sont performants pour détecter l'infection par le VIH en phase de primo-infection. Faciles à utiliser, conserver et transporter, ce type de test peut ainsi être utile lorsqu'une primo-infection est suspectée, alors que les tests rapides sont peu adaptés dans cette situation. Leur utilisation pourrait s'avérer particulièrement intéressante au sein des populations difficiles à toucher ou vivant dans des régions reculées.

*Kania D, Truong TN, Monoya A et al. Performances of fourth generation HIV antigen/antibody assays on filter paper for detection of early HIV infections. *J Clin Virol* 2015; 62/92-7. doi: 10.1016/j.jcv.2014.11.005.*

### Premier cas décrit de transmission d'un VIH-1 recombinant M/O

Quelques cas de recombinaisons de VIH-1 des groupes O et M avaient été jusqu'à présent décrits. Pour la première fois, la transmission d'un tel virus recombinant a été observée chez un couple camerounais dans le cadre de l'étude ANRS RECAMO. Cela démontre la viabilité et la transmissibilité de cette forme recombinante de VIH-1, ainsi que son potentiel de diffusion au sein des populations.

*Ngoupo PA, Sadeuh-Mba SA, de Oliveira F et al. First evidence of transmission of an HIV-1 M/O intergroup recombinant virus. *AIDS* 2016; 30 (1): 1-8. doi: 10.1097/QAD.0000000000000880.*



### Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant VIH: test moléculaire et prélèvements alternatifs

Le diagnostic de la tuberculose (TB) est compliqué chez l'enfant par la difficulté des prélèvements pulmonaires et la faible quantité de bacilles. L'étude ANRS 12229 PAANTHER 01, réalisée en Afrique et en Asie, a démontré l'efficacité du test moléculaire Xpert MTB/RIF sur des prélèvements peu invasifs (aspiration nasopharyngées et selles) pour le diagnostic de TB chez des enfants vivant avec le VIH (EVVIH). Simple, rapide et de sensibilité équivalente aux méthodes plus invasives, cette combinaison Xpert MTB/RIF et prélèvements alternatifs pourrait faciliter le diagnostic chez les EVVIH.

*Marcy O, Ung V, Goyet S et al. Performance of Xpert MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (9): 1161-8. doi: 10.1093/cid/ciw036.*



## Impact positif du traitement antirétroviral sur l'infection à HSV-2

Le traitement à long terme par antirétroviraux s'accompagne d'une diminution de l'excrétion génitale du HSV-2 (herpes simplex virus type 2) chez les femmes co-infectées par ce virus et par le VIH. C'est ce que montre le suivi prospectif pendant huit ans de 236 femmes de la cohorte YERELON au Burkina Faso. Il a été également observé une réduction du nombre d'ulcérations génitales chez ces femmes. Cet effet positif se maintient dans le temps et est d'autant plus prononcé que la suppression virale du VIH est importante.

*Low AJ, Nagot N, Weiss HA et al. Herpes simplex virus type-2 cervicovaginal shedding among women living with HIV-1 and receiving antiretroviral therapy in Burkina Faso: an 8-year longitudinal study. J Infect Dis 2016; 213 (5): 731-7. doi: 10.1093/infdis/jiv495.*



## Efficacité spectaculaire des AAD sur les hépatites fibrosantes cholestatiques

Le traitement à base de deux antiviraux à action directe (AAD), le sofosbuvir et le daclatasvir, et celui associant le sofosbuvir à un analogue nucléosidique, la ribavirine, permettent d'obtenir une éradication virale chez des patients atteints d'hépatite fibrosante cholestatique, une récurrence particulière d'hépatite C après transplantation du foie dont la mortalité à court terme est très élevée. Ainsi 96 % des 23 patients sélectionnés parmi la cohorte ANRS CO23 CUPILT présentaient une réponse virologique soutenue douze semaines après l'arrêt du traitement. De plus, leur état clinique s'est amélioré de manière spectaculaire et ils étaient tous en vie à la fin de l'étude. La tolérance au traitement s'est révélée satisfaisante et aucune interaction significative des AAD n'a été observée avec les immunosuppresseurs utilisés pour prévenir le rejet du greffon.

*Leroy V, Dumortier J, Coilly A et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13 (11): 1993 – 2001.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.030.*



## L'éradication du virus réduit les risques des complications en cas de cirrhose

Chez les patients présentant une cirrhose compensée due à une infection chronique par le VHC, l'éradication du virus est associée à un risque moindre de complications graves, qu'elles soient liées au foie ou non. C'est le résultat d'une étude ancillaire de la cohorte prospective ANRS CO12 CirVir à laquelle participaient 1 323 patients. Les 668 d'entre eux qui ont présenté une réponse virologique soutenue au cours du suivi de 58 mois en moyenne présentaient en effet moins de carcinomes hépatocellulaires et de décompensations hépatiques mais aussi moins d'infections bactériennes et d'événements cardiovasculaires que les patients avec une virémie persistante.

*Nahon P, Bourcier V, Layese R et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. Gastroenterol 2016; 152 (1): 142 – 156.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.009*

## Les infections bactériennes, mauvais signe en cas de cirrhose compensée

Les infections bactériennes (IB) précèdent généralement un premier épisode de décompensation hépatique chez les patients infectés par les virus de l'hépatite B et/ou C présentant une cirrhose compensée. Ces infections, plus nombreuses chez les porteurs du VHC que du VHB, ont un impact important sur leur pronostic en augmentant le risque de décès à court et à long terme. Ces résultats proviennent d'une étude ancillaire de la cohorte prospective ANRS CO12 CirVir qui a rapporté 234 IB affectant 171 des 1 672 patients suivis pendant 43 mois en moyenne. Cette étude a aussi permis d'identifier plusieurs facteurs de risque des IB: l'âge élevé, un faible taux sérique d'albumine, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) contre l'acidité gastrique et une absence de contrôle virologique.

*Nahon P, Lescat M, Layese R et al. Bacterial infection in compensated viral cirrhosis impairs 5-year survival (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). Gut 2015; 0:1-12. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310275.*



## Les publications



### **Patients cirrhotiques : trop d'effets indésirables pour la trithérapie avec bocéprévir**

La combinaison thérapeutique comprenant un interféron pégylé, la ribavirine et le bocéprévir est très mal tolérée chez les patients ayant une hépatite C chronique au stade de la cirrhose en attente de greffe du foie. C'est un des principaux résultats de l'étude pilote de phase deux ANRS HC29 BOCEPRETRANSPLANT portant sur 51 patients. Des effets indésirables graves ont ainsi été observés chez 84 % d'entre eux. Le risque d'infection sévère est particulièrement important. Trois décès causés par des chocs et complications septiques ont d'ailleurs été attribués à ce traitement. De plus, la faible efficacité virologique de cette trithérapie confirme l'intérêt des nouveaux traitements exempts d'interféron pour ce type de patients.

Fontaine H, Maynard M, Brouix C et al. *Efficacy and safety of boceprevir-based triple therapy in HCV cirrhotic patients awaiting liver transplantation (ANRS HC29 BOCEPRETRANSPLANT)*. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016; doi: 10.1016/j.clinre.2016.06.006.

### **Pas d'effet des AAD sur la récurrence des cancers du foie**

Le traitement de l'hépatite C par des antiviraux à action directe (AAD) n'occasionnerait pas d'augmentation du risque de récurrence des carcinomes hépatocellulaires. C'est ce que suggère l'analyse de données de 660 patients enrôlés dans trois cohortes prospectives de l'ANRS (CO22 HEPATHER, CO12 CirVir et CO23 CUPILT) et ayant suivi un traitement curatif de leur cancer du foie: radio-ablation, transplantation ou résection hépatique. Les taux de récurrence de ces patients traités ou non par des AAD sont en effet comparables dans les cohortes HEPATHER et CirVir. (0,7 et 1 % respectivement). Quant aux transplantés de CUPILT, tous traités par AAD, leur taux de récurrence est de 2,2 % après 70 mois de suivi de moyenne. Ces résultats contrastent avec les hauts taux de récurrence d'environ 8 à 20 % rapportés récemment.

Groupe d'étude ANRS sur le carcinome hépatocellulaire. *Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts*. Journal of Hepatology 2016; 65 (4): 734 – 40. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.045.



### **Bénéfice des AAD contre les lymphomes non-hodgkiniens**

Les antiviraux à action directe (AAD) induisent non seulement une réponse virologique soutenue chez des patients affectés par des lymphomes B non hodgkiniens associés à une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) mais aussi, fréquemment, une réponse hématologique. Le taux le plus élevé, 73 %, a été observé parmi les patients présentant un lymphome B de la zone marginale, une entité fortement associée au VHC. Ces données encourageantes obtenues sur 42 patients invitent à la mise en place d'essais cliniques prospectifs sur le bénéfice des AAD sur les lymphomes B associés au VHC. En revanche, aucune réponse hématologique n'a été observée chez quatre patients présentant une leucémie lymphoïde chronique qui n'est pas connue pour être associée au VHC.

Arcaini L, Besson C, Frigeni M et al. *Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection*. Blood 2016; 128 (21): 2527 – 32. doi: 10.1182/blood-2016-05-714667.



### **Efficacité majeure des AAD sur la récurrence du VHC après transplantation**

La récurrence de l'hépatite virale C après transplantation du foie peut être traitée par la combinaison de deux antiviraux à action directe (AAD) de deuxième génération: le daclatasvir et le sofosbuvir. Ainsi 96 % des 137 transplantés du foie de la cohorte ANRS CO23 CUPILT présentant une récurrence du VHC ont guéri après 12 ou 24 semaines de traitement, avec ou sans ribavirine, quel que soit le génotype du virus et le stade de fibrose du foie. De plus, le taux d'effet indésirable grave est resté modéré et aucune interaction d'intérêt clinique n'a été relevée entre les AAD et les immunosuppresseurs utilisés pour prévenir le rejet de la greffe.

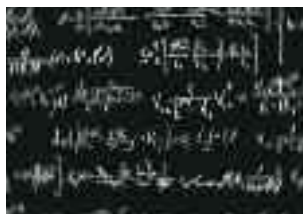
Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V et al. *Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence – The ANRS CUPILT study*. J Hepatol 2016; 65 (4): 711 – 8. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.039.

## Efficacité majeure de l'association daclatasvir-sofosbuvir

La combinaison d'antiviraux à action directe (AAD) daclatasvir-sofosbuvir est associée à un taux d'éradication de 95 % du virus de l'hépatite C de génotype 1 (VHC-1).

Ce résultat se base sur l'analyse de données de 768 participants de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER infectés par un VHC-1 et qui ont initié un tel traitement, avec ou sans l'addition de ribavirine, un analogue nucléosidique. Le temps idéal de traitement de la combinaison daclatasvir-sofosbuvir sans ribavirine est de 12 semaines pour les patients sans cirrhose et de 24 semaines pour ceux qui en sont affectés.

*Pol S, Bourlière M, Lucier S et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. J Hepatol 2016; doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.021.*



## L'algorithme CUPIC prédit la RVS sous IFN + RIBA + BOC/TEL

L'éradication du virus de l'hépatite C par des trithérapies à base d'interférons pégylés et de ribavirine, un analogue nucléosidique, associés à des inhibiteurs de protéase comme le bocéprévir et le télaprévir peut être pronostiquée grâce à l'algorithme CUPIC.

Paramétré à partir de données clinico-biologiques recueillies à l'amorce et lors de la quatrième semaine de traitement antiviral chez 484 patients de la cohorte ANRS CO20 CUPIC, cet algorithme prédit les chances pour un patient d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) avec ces trithérapies. Cet outil permet donc de déterminer quels patients bénéficieraient au mieux de cette longue thérapie associée à un risque majeur de complications; information particulièrement utile dans les pays où les nouveaux traitements de l'hépatite C chronique ne sont pas (encore) disponibles.

*Boursier J, Ducancelle A, Vergniol J et al. The CUPIC algorithm: an accurate model for the prediction of sustained viral response under telaprevir or boceprevir triple therapy in cirrhotic patients. J Viral Hepat 2015; 22 (12); 1002 – 10. doi: 10.1111/jvh.12433.*

## Le système immunitaire réagit aux interférons pégylés

L'interféron pégylé alpha-2a en complément d'analogues nucléos (t) idiques affecte l'immunité innée et adaptative de patients souffrant d'une infection chronique par le VHB. Les 48 semaines d'administration d'interféron pégylé ont en effet un impact sur l'activation des cellules dendritiques et les fonctionnalités des lymphocytes NK des neuf participants de l'étude pilote de phase 3 randomisée de l'étude ANRS HB06 PEGAN. Ce traitement provoque aussi des réponses spécifiques de la part des lymphocytes T. Pourtant aucune séroconversion des antigènes de surface du virus de l'hépatite B n'a été relevée jusqu'à deux ans après l'arrêt de l'interféron. Cette étude remet donc en question le bénéfice de l'addition de ce type d'interféron aux traitements des hépatites B chroniques.

*Bruder Costa J, Dufeu-Duchesne T, Leroy V et al. Pegylated interferon  $\alpha$ -2a triggers NK-cell functionality and specific T-cell responses in patients with chronic HBV infection without HBsAg seroconversion. PLoS ONE 2016; 11 (6): e0158297. doi: 10.1371/journal.pone.0158297.*

## Insuffisance des traitements anti-VHB au Sud comme au Nord

La clairance de l'antigène HBs est un marqueur de guérison fonctionnelle et donc l'objectif thérapeutique principal au cours de l'hépatite B chronique. L'étude ANRS VarBVA réalisée en Côte d'Ivoire chez des patients co-infectés VIH/VHB sous antirétroviraux comprenant un anti-VHB (lamivudine ou ténofovir/emtricitabine) montre que le taux de clairance de l'HBs (6,6 %) est similaire à ce qui est observé dans les pays industrialisés (5-8 %). Cela souligne le besoin de maintenir à long terme une multithérapie antirétrovirale comprenant un anti-VHB chez les patients co-infectés d'Afrique subsaharienne.

*Boyd A, Maylin S, Moh R et al. Hepatitis B surface antigen quantification as a predictor of seroclearance during treatment in HIV-hepatitis B virus coinfecting patients from Sub-Saharan Africa. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31 (3): 634-44. doi: 10.1111/jgh.13156.*



## Les publications



### Ténofovir : atouts et limites chez les patients co-infectés

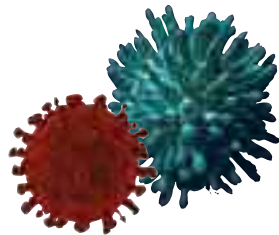
Le virus VHB est la cause d'hépatite chronique et persistante, grâce à son ADNccc présent dans le foie qui échappe aux traitements antiviraux existants. Mesurer la présence virale intrahépatique reste donc l'indicateur le plus fiable pour mesurer le degré d'infection. Or, même sous traitement de longue durée au ténofovir, il a été démontré que les patients co-infectés par le VHB et le VIH présentent une charge virale résiduelle au niveau du foie, qui pourrait être liée à un déficit des réponses immunes anti-VHB et à une virosuppression insuffisante permettant de maintenir le pool d'ADNccc. Ceci justifie le développement de nouveaux traitements anti-VHB qui ciblent le cycle de réplication virale et/ou la réponse immunitaire pour accélérer les cinétiques d'élimination de l'ADNccc.

Boyd A, Lacombe K, Lavocat F et al. Decay of ccc-DNA marks persistence of intrahepatic viral DNA synthesis under tenofovir in HIV-HBV co-infected patients. *J Hepatol* 2016; 65 (4): 683-91. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.014. Epub 2016 May 19.

### Les AAD bien tolérés et efficaces chez les patients cirrhotiques co-infectés VIH-VHC

Les personnes co-infectées par le VIH et le VHC et présentant une cirrhose ont longtemps été considérées comme difficiles à traiter. L'efficacité et la tolérance des nouveaux antiviraux d'action directe (AAD) ont été étudiées par la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH. Ces traitements se sont révélés être bien tolérés et associés à une efficacité virologique élevée chez les patients cirrhotiques co-infectés VIH-VHC. Ces observations positives ne doivent cependant pas entraîner un allègement de la surveillance du foie chez ces patients.

Sogni P, Gilbert C, Lacombe K et al. All-oral direct-acting antiviral regimens in HIV/hepatitis C virus – coinfecting patients with cirrhosis are efficient and safe: real-life results from the prospective ANRS CO13 – HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (6): 763-70. doi: 10.1093/cid/ciw379.



### Le télaprévir aggrave les anémies causées par la ribavirine

L'addition de télaprévir à la bithérapie comprenant un interféron pégylé et un analogue nucléosidique, la ribavirine, s'est traduite par une anémie sévère chez 45 % des 67 patients co-infectés VIH/VHC participant à l'essai clinique de phase 2 de l'étude ANRS HC26 TelapreVIH. Bien que cet inhibiteur de protéase du VHC provoque une réponse virologique soutenue chez 80 % des patients, le télaprévir diminue aussi le débit de filtration glomérulaire, le volume de liquide filtré par le rein. En conséquence, la concentration de ribavirine augmente dans le sang ce qui renforce son effet anémiant. Ce résultat souligne donc l'importance de surveiller étroitement la fonction rénale des patients durant ce type de traitement.

Cotte L, Barrail-Tran A, Vincent C et al. Telaprevir enhances ribavirin-induced anaemia through renal function impairment. *Antiviral Therapy* 2015; 20 (5): 479 – 86. doi: 10.3851/IMP2929.

### La vaccination renforcée contre l'hépatite B validée en cas de VIH

Chez des personnes vivant avec le VIH, la vaccination renforcée contre le virus de l'hépatite B est le schéma de vaccination le plus efficace à court et long terme parmi ceux que l'essai clinique de phase 3 ANRS HB03 VIH-VAC-B a comparé. Comprenant quatre injections intramusculaires de doubles doses du vaccin sur 24 semaines, ce schéma renforcé provoque en effet une réponse immunitaire protectrice chez un pourcentage plus important de patients (71 %) que le schéma standard de trois injections intramusculaires (41 %) et que le schéma allégé consistant en quatre injections intradermiques de faibles doses du vaccin (44 %). Obtenus environ trois ans après les premières injections, ces résultats confirment les données récoltées quatre semaines après la dernière dose.

Launay O, Rosenberg AR, Rey D et al. Long-term immune response to hepatitis B virus vaccination regimens in adults with human immunodeficiency virus 1. *JAMA Internal Med* 2016; 176 (5): 603 – 10. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.0741.

## Les variants génétiques de la résistance au VHC

Quatre mutations génétiques ont été pour la première fois mises en évidence dans trois gènes codant pour des corécepteurs de l'entrée du VHC dans les cellules du foie (CLDN6, OCLN et SCARB1) par séquençage génomique lors d'une étude cas-témoin. Des mutations au niveau de ces corécepteurs peuvent procurer, *in vitro*, une résistance à l'infection par le VHC. Ces variants, absents d'un groupe témoin constitué de 121 patients co-infectés VIH/VHC, ont été identifiés chez seulement deux des 22 patients séropositifs pour le VIH n'ayant pas contracté d'hépatite C malgré une exposition répétée au risque d'être infecté (UDVI). Ce résultat suggère, qu'à l'image du VIH, la résistance au VHC n'implique pas seulement les corécepteurs mais aussi d'autres facteurs génétiques complexes.

Fouquet B, Ghosn J, Quertainmont Y et al. Identification of variants of hepatitis C virus (HCV) entry factors in patients highly exposed to HCV but remaining uninfected: an ANRS case-control study. *PLoS ONE* 2016; 10 (11): e0142698. doi: 10.1371/journal.pone.0142698.



## Mauvais pronostics du cancer du foie pour les patients co-infectés VIH/VHC

Le risque de décès des patients présentant un carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose secondaire à une infection chronique au virus de l'hépatite C est bien plus élevé s'ils sont aussi co-infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). L'analyse rétrospective de données d'imagerie récoltées lors du diagnostic du CHC de tels patients participant à deux cohortes de l'ANRS (CO13 HEPAVIH et HC EP25 PRETHEVIC) montre en effet qu'ils sont plus souvent affectés – 23 % des cas – par un CHC de type infiltrant associé à une thrombose porte tumorale que les patients qui ne sont pas infectés par le VIH. Leur espérance de vie en est grandement amoindrie avec une moyenne de 17 mois de vie contre 55 dans le groupe contrôle.

Lewin M, Gelu-Simeon M, Ostos M et al. Imaging features and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis who are coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Gastrointestinal Imaging* 2015; 277 (2): 443 – 53. doi: 10.1148/radiol.2015141500.



## Le bocéprévir efficace en cas de rechute de l'hépatite C

L'addition d'un antiviral à action directe, le bocéprévir, à la bithérapie comprenant un interféron pégylé et un analogue nucléosidique, la ribavirine, permet de mieux traiter l'hépatite C de patients aussi infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) en échec thérapeutique vis-à-vis de cette bithérapie. C'est ce que montre l'essai clinique de phase 2 HC27 BOCEPREVIH de l'ANRS comprenant 64 patients. Cette trithérapie est tout particulièrement efficace sur les vingt patients présentant une rechute de leur hépatite C. 90 % d'entre eux atteignent en effet une réponse virologique soutenue 24 semaines après l'arrêt du nouveau traitement contre 53 % pour l'ensemble des patients.

Poizot-Martin I, Bellissant E, Garraffo R et al. Addition of boceprevir to PEG-interferon/ribavirin in HIV/HCV-genotype-1-coinfected, treatment-experienced patients: efficacy, safety, and pharmacokinetics data from the ANRS HC27 study. *HIV Clinical Trials* 2016; 17 (2): 63 – 71. doi: 10.1080/15284336.2015.1135553.

## L'effet des interférons pégylés sur les lymphocytes B

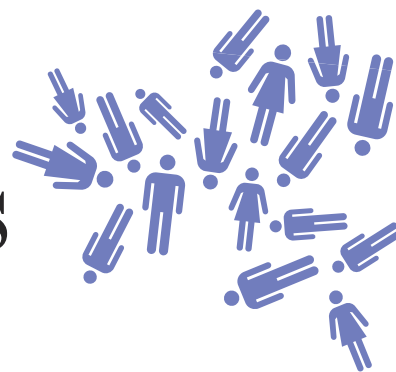
L'interféron pégylé alpha-2a en complément d'analogues nucléos(t)idiques module les différentes populations de lymphocytes B de patients affectés d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B. Lors des 48 semaines de traitement, le nombre de plasmoblastes et de progéniteurs de lymphocytes B, des neuf participants de l'étude pilote de phase 3 randomisée ANRS HB06 PEGAN, ont ainsi augmenté par rapport à ceux des quatorze patients du groupe contrôle. Inversement, leurs populations de lymphocytes B mémoire, naïfs et post-centre germinatif ont diminué par rapport au groupe contrôle. Jusqu'à deux ans après l'arrêt de l'interféron, aucune séroconversion des antigènes de surface du VHB n'a pourtant été observée. Ces résultats questionnent donc la pertinence de ce type d'interférons dans le traitement des hépatites B chroniques.

Aspord C, Bruder Costa J, Jacob MC et al. Remodeling of B-cell subsets in blood during pegylated IFN $\alpha$ -2a therapy in Patients with chronic hepatitis B infection. *PLoS ONE* 2016; 11 (6): e0156200. doi: 10.1371/journal.pone.0156200.

# Recherches **santé publique et prévention**



# Les temps forts



## Migrants, PrEP : deux symposiums internationaux

En 2016, l'agence a organisé deux symposiums satellites à l'occasion de conférences internationales. Le premier s'est déroulé le 21 avril lors de 8<sup>e</sup> Conférence de l'AFRAVIH à Bruxelles. Il a été consacré aux politiques migratoires actuelles et à leur impact sur les infections du VIH et des hépatites virales pour les migrants d'Afrique subsaharienne. Le second s'est tenu le 19 juillet, durant la 21<sup>e</sup> Conférence internationale sur le sida en Afrique du Sud. Il a porté sur la prophylaxie pré-exposition (PrEP) « à la demande ». C'est durant cette conférence qu'ont été présentés les derniers résultats de la dernière phase de l'essai ANRS IPERGAY montrant l'efficacité de cette stratégie à la demande de prévention du risque d'infection par le VIH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et déclarant des comportements à haut risque.

## Nouvelle étude PREVAGAY

En 2009, l'étude PREVAGAY avait montré la forte incidence du VIH (3,8 pour 100 personnes par an) parmi les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) qui fréquentent des établissements de convivialité gay à Paris. L'ANRS a décidé de renouveler cette enquête, cette fois dans cinq villes : Lille, Lyon, Montpellier, Nice et Paris. L'enquête de terrain a été réalisée fin 2015. Elle a permis d'inclure 2658 HSH (886 en 2009). L'analyse des données sur la séroprévalence du VIH, du VHC et du VHB, ainsi que sur les pratiques, est en cours.



## La notification des partenaires est-elle possible ?

L'ANRS a lancé une étude pour évaluer la notification des partenaires (NP) des personnes découvrant leur séropositivité au VIH en France. La NP consiste à permettre, sur une base volontaire, aux personnes récemment diagnostiquées d'identifier et d'informer leur(s) partenaire(s) sexuel(s) et/ou de consommation de drogues, puis de les inciter à se faire dépister. Cette recherche vise à étudier l'acceptabilité de la NP dans le contexte français, ainsi que sa faisabilité opérationnelle et éthique.

## Poursuivre l'identification des besoins en Guyane française

La Guyane est le département français où l'épidémie d'infection par le VIH est la plus active et la plus généralisée. Dans ce contexte, il est essentiel d'améliorer les connaissances afin de parfaire la planification des interventions de santé publique. L'ANRS a ainsi lancé une étude épidémiologique sur les hépatites virales B, C et D et sur le VIH auprès des populations du fleuve Maroni, frontière entre la Guyane française et le Suriname. Les données fiables de prévalence pour ces virus font défaut dans ces populations qui sont isolées, mobiles et vulnérables. Une autre étude soutenue par l'agence concerne les personnes infectées par le VIH ayant connu un ou plusieurs épisodes de détention. Il s'agit d'identifier les obstacles au suivi post-carcéral de ces personnes.

# Recherches en santé publique et prévention

## Renforcer la prévention du VHC dans les populations-clés

L'épidémie d'infection par le VHC reste très active parmi les usagers de drogues et les détenus. C'est pourquoi l'ANRS a décidé de financer trois nouvelles études sur cette thématique. Le projet OUTSIDER vise à évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un programme de prévention de proximité, reposant sur des séances personnalisées d'accompagnement et d'éducation, auprès des injecteurs de drogues difficiles à atteindre en France. La seconde étude a pour objectif l'évaluation de l'efficacité de la buprénorphine injectable chez les usagers de drogues sous traitement de substitution mais qui continuent à s'injecter des opiacés. Ces deux recherches sont menées avec l'association Aides. De son côté, l'étude PRIDE a pour but d'évaluer l'acceptabilité sociale en milieu carcéral des mesures de réduction des risques recommandées (préservatifs, traitements de substitution aux opiacés, échanges de seringues notamment), sachant qu'elles sont encore peu implantées dans les prisons françaises.



## Dépistage et soins en Afrique

Deux projets de recherches en sciences sociales promus par l'ANRS ont débuté en 2015 et 2016 en Afrique. L'étude ANRS 12323 DOD-CI est conçue pour décrire la structure de l'offre et de la demande de dépistage du VIH et des hépatites virales en Côte d'Ivoire. Elle vise aussi à identifier les obstacles actuels au dépistage et les conditions nécessaires pour tendre vers un accès universel à celui-ci. Pour sa part, l'étude ANRS 12354 ENTRAIDE a pour but de mesurer l'accès aux antirétroviraux, l'incidence du VIH et la cascade de soins dans quatre pays: Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Mali et Togo.



## Sciences sociales en Afrique subsaharienne et pistes d'avenir

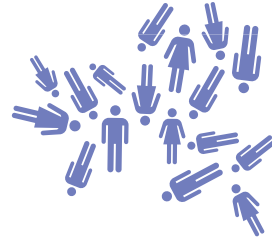
Après plus de 25 ans de recherches en sciences sociales sur le VIH/sida en Afrique subsaharienne, les quatre sites ANRS d'Afrique de l'Ouest et centrale ont organisé un colloque pour faire le bilan des connaissances acquises, déterminer comment ces disciplines se sont positionnées et renouvelées face aux enjeux de l'épidémie, et proposer de nouvelles pistes de réflexion. Ce colloque s'est tenu du 12 au 14 décembre 2016 à Abidjan (Côte d'Ivoire) et a réuni de nombreux chercheurs. Les débats vont nourrir les réflexions de la recherche en sciences sociales en Afrique pour les prochaines années.

## HSH en Afrique et prévention

La cohorte ANRS CohMSM a été mise en place en 2015. Elle permettra, à terme, de déterminer les actions de prévention les plus efficaces, et les conditions du succès, pour une population particulièrement exposée au VIH, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. Mise en place dans quatre pays d'Afrique de l'Ouest, elle est à ce titre très originale et a d'ores et déjà abouti à considérer la PrEP comme un outil de prévention pour cette population. Une étude co-financée par l'initiative 5 %.



# Les publications



Ces deux dernières années, l'ANRS, engagée dans la recherche en prévention sur le VIH et les hépatites, a apporté des résultats majeurs qui ont abouti à de nouvelles recommandations et à promouvoir de nouvelles pratiques.

## L'efficacité majeure de la PrEP à la demande

Lancée en 2012, la première phase de l'essai ANRS IPERGAY a mis en évidence l'efficacité de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) « à la demande » pour la prévention du risque d'infection par le VIH, chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et déclarant des comportements à haut risque. Comparativement à un placebo, la prise d'un antirétroviral associant TDF-FTC (Truvada®) au moment des périodes d'activité sexuelle diminue de 86 % le risque d'être infecté par le VIH. Confirmés par la suite, ces résultats ont conduit à l'autorisation et au remboursement de la PrEP en France.

*Molina JM, Capitant C, Spire B et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. N Engl J Med 2015; 373 (23): 2237-46. doi: 10.1056/NEJMoa1506273.*



## SHS: renforcer les démarches de prévention

L'enquête « Presse Gays et lesbiennes » de 2011 montre que la fréquence des pratiques sexuelles à risque est encore élevée parmi les homosexuels masculins. Une analyse en fonction du statut sérologique indique que 45 % des séropositifs avec une infection contrôlée, 55 % des séropositifs avec une infection non contrôlée, 21 % des séronégatifs et 34 % des hommes non testés n'ont adopté aucune pratique de prévention. Il apparaît donc nécessaire de renforcer les démarches de prévention auprès de cette population au sein de laquelle la prévalence de l'infection par le VIH reste particulièrement élevée.

*Velter A, Saboni L, Sommen C et al. Sexual and prevention practices in men who have sex with men in the era of combination HIV prevention: results from the Presse Gays et lesbiennes survey, France, 2011. Euro Surveill 2015; 20 (14): pii = 21090.*

## Usagers de drogues: la prévention par AAD

En France, près de 60 % des usagers de drogues par voie injectable (UDI) seraient infectés par le VHC. Selon une étude de modélisation, la possibilité d'initier le traitement des UDI par des antiviraux d'action directe (AAD) à un stade précoce de l'hépatite C (stade FO de fibrose), permettrait une nette diminution de la prévalence de l'infection, en réduisant le risque de transmission. Surtout lorsque la mesure s'accompagne d'une amélioration du dépistage, de la prise en charge et du suivi. Néanmoins, appliqué pendant dix ans, l'accès généralisé aux AAD chez les UDI ne semble pas être un moyen de prévention suffisant pour venir à bout de l'infection dans cette population.

*Cousin A, Chi Tran V, Deuffic-Burban S et al. Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. Hepatology 2016; 63 (4): 1090-101. doi: 10.1002/hep.28227.*

# Recherches en santé publique et prévention

## Prévention insuffisante du VIH et du VHC dans les prisons en Europe

Peu de prisons européennes ont mis en place les mesures de prévention des maladies infectieuses selon les modalités recommandées notamment par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), telles que le dépistage ou la mise à disposition de préservatifs. C'est le constat d'une étude menée dans cinq pays (Autriche, Belgique, Danemark, France et Italie) auprès des établissements pénitentiaires. Sur un score maximum de 9, le score moyen des mesures implantées se situe entre 1,5 et 3,5. Les prisons constituent ainsi un environnement où le risque infectieux reste particulièrement élevé.

Michel L, Lions C, Van Malderen S et al. *Insufficient access to harm reduction measures in prisons in 5 countries (PRIDE Europe): a shared European public health concern.* BMC Public Health 2015; 15: 1093. doi: 10.1186/s12889-015-2421-y.

## Traitement par méthadone et usage de cocaïne

Si la prise en charge de la dépendance aux opiacés par méthadone (traitement de substitution) permet aussi de réduire la consommation occasionnelle de cocaïne parmi les usagers de drogues, une partie d'entre eux continue à en consommer régulièrement (6,5 % après 12 mois de suivi). Ces usagers ayant une consommation persistante de cocaïne présentent plus de symptômes dépressifs et de troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité. Le dépistage de ces troubles est donc crucial, sachant que la cocaïne diminue l'efficacité du traitement par méthadone et augmente le risque d'overdose.

Roux P, Lions C, Vilotitch A et al. *Correlates of cocaine use during methadone treatment: implications for screening and clinical management (ANRS Methaville study).* Harm Reduct J 2016; 13:12. doi: 10.1186/s12954-016-0100-7.



## Intérêt d'un accompagnement individualisé chez les usagers de drogue

Proposer des sessions d'éducation délivrées notamment par des pairs aux consommateurs de drogues par voie intraveineuse permet de réduire significativement les pratiques à risque de transmission du VIH et du VHC. Évaluée par l'étude ANRS AERLI, cette intervention communautaire est également associée à une diminution des complications au site d'injection, ainsi qu'une augmentation de l'accès au dépistage du VHC. Facilement transposable et peu coûteuse, cette stratégie de réduction des risques s'avère ainsi intéressante pour une population difficile à toucher au sein du système de soins.

Roux P, Le Gall JM, Debrus M et al. *Innovative community-based educational face-to-face intervention to reduce HIV, hepatitis C virus and other blood-borne infectious risks in difficult-to-reach people who inject drugs: results from the ANRS-AERLI intervention study.* Addiction 2016; 111 (1): 94-106. doi: 10.1111/add.13089.

Roux P, Rojas Castro D, Ndiaye K et al. *Increased uptake of HCV testing through a community-based educational intervention in difficult-to-reach people who inject drugs: results from the ANRS-AERLI study.* PLoS One. 2016; 11 (6): e0157062.

## Autotest VIH : plus de 250 recommandations

Depuis 2015, la France dispose de l'autotest de dépistage du VIH. Avant sa mise sur le marché, 72 experts du dépistage en population générale et auprès des populations les plus exposées ont été interrogés pour produire des recommandations de bonnes pratiques. Au total, 263 recommandations ont été émises pour accompagner le bon usage de l'autotest, selon les besoins et les préférences des utilisateurs potentiels dans chaque groupe. La qualité de l'information concernant l'utilisation du test et l'accès aux soins en cas de résultat positif figuraient parmi les principales préoccupations. Ces recommandations ont été transmises aux pouvoirs publics, afin de favoriser l'accès à ce nouveau moyen de dépistage.

Greacen T, Kersaudy-Rahib D, Le Gall JM et al. *Comparing the information and support needs of different population groups in preparation for 2015 government approval for HIV self-testing in France.* Plos One 2016; 11 (3): e015256. doi: 10.1371/journal.pone.0152567.



**Bruno Spire,**  
directeur de  
recherche à l'Inserm  
et co-président de  
l'action coordonnée  
n° 18 de l'ANRS



# questions à...

## «ÉVALUER LES NOUVEAUX OUTILS DE PRÉVENTION À L'ÉCHELLE POPULATIONNELLE»

### Quelles sont à l'heure actuelle les grandes questions de recherche en prévention ?

La principale question, dont découlent toutes les autres, est de savoir comment il est aujourd'hui possible d'avoir un impact sur l'épidémie avec les nouveaux outils dont nous disposons désormais, que sont la PrEP (prophylaxie pré-exposition) et le TasP (Treatment as Prevention), dont il a été désormais démontré qu'ils sont efficaces à l'échelon individuel. L'épidémie touche des populations différentes avec pour chacune des barrières et des leviers potentiels d'accès spécifiques. L'objectif est donc de mettre en place des projets de recherche qui permettent de déterminer comment ces nouveaux outils peuvent être fonctionnels sur le plan collectif et permettre d'enrayer l'épidémie du VIH.

### Dans cette perspective, quelles sont les recherches en cours ou en projet ?

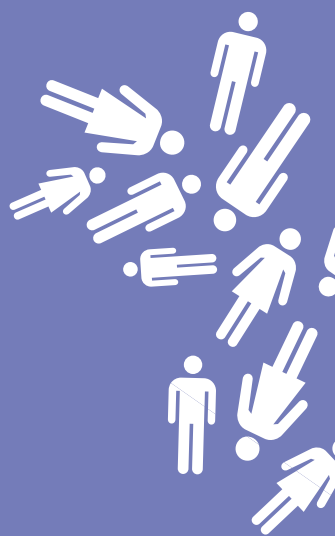
Le dépistage est la porte d'entrée vers ces outils. Par conséquent, les projets mis en œuvre par l'ANRS visent essentiellement à améliorer le dépistage et l'accès à la PrEP dans les différentes populations les plus exposées. Un de nos axes de travail porte ainsi sur les auto-tests, dont il a été montré qu'ils pouvaient répondre à un besoin de dépistage pour des personnes qui ne s'identifient pas dans les groupes à risque classiques mais qui sont néanmoins concernées par des pratiques à risque. Nous avons également engagé un travail de réflexion sur la notification des partenaires qui consiste à informer les partenaires sexuels des personnes récemment diagnostiquées séropositives de leur possible exposition au VIH. Ceci, afin de les encourager à se faire dépister. Ce type d'approche s'est révélé efficace dans plusieurs pays. Nous explorons donc les différentes modalités d'une telle notification qui seraient acceptables en France, tout en étant éthiques.

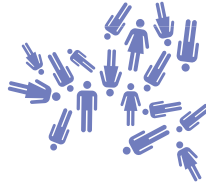
Par ailleurs, nous sommes engagés dans un vaste projet qui s'inscrit dans «Vers Paris sans sida» et «La région Ile-de-France sans sida», baptisé PRÉVENIR, visant à évaluer la mise en place de la PrEP à large échelle. Le but est de montrer qu'une stratégie de prévention globale basée sur le dépistage et la PrEP permet de limiter la diffusion du VIH parmi les personnes les plus exposées. Cette étude est réalisée en Ile-de-France et va concerner au moins 3 000 personnes qui seront suivies pendant trois ans.

Enfin, nous avons différents projets de recherche ciblés sur les migrants. Par exemple, une recherche va être lancée pour déterminer si des entretiens motivationnels visant à renforcer les capacités des migrants leur permettent d'accepter et d'utiliser la PrEP. Nous déclinons ainsi de façon spécifique aux différentes populations les plus exposées des recherches opérationnelles pour déterminer comment leur faire adopter les nouveaux outils de prévention. J'ajoute que nous nous efforçons d'intervenir de la même manière dans les pays du Sud. Plusieurs recherches, directement inspirées de nos projets au Nord, sont ainsi en cours dans des pays d'Afrique sub-saharienne auprès des différentes populations clés.

### Quelle est la place des associations dans ces recherches ?

Elle est de plus en plus importante. Je crois qu'il est possible de dire que la démarche de recherche communautaire est désormais comprise au sein de l'agence pour les recherches en prévention. Il est clairement plus facile de mener ces recherches en impliquant les personnes concernées plutôt que de façon purement académique. Cela facilite énormément l'accès au terrain et l'adaptation des outils de recherche. Parallèlement, les représentants associatifs se forment aux problématiques de recherche et deviennent des chercheurs à part entière. AIDES, par exemple, est co-investigateur de l'étude PRÉVENIR. La participation des associations constitue donc un enrichissement permanent et mutuel dans l'intérêt de la recherche.





### Vers un dépistage ciblé aux urgences ?

En France, entre 15 000 à 30 000 personnes ignorent leur séropositivité. Pour les identifier et les prendre en charge, un dépistage généralisé par test rapide du VIH a d'abord été envisagé. Le dépistage ciblé pourrait être plus approprié, puisqu'il est apparu que les personnes concernées appartiennent, en majorité, aux groupes les plus exposés à l'infection. Cette nouvelle stratégie a été évaluée dans huit services des urgences d'Île-de-France. Tous les patients admis étaient invités à remplir un questionnaire, portant notamment sur le pays de naissance et l'orientation sexuelle. Les personnes identifiées comme à risque se sont vues proposer par un infirmier un test rapide. L'étude a tenté également de définir le rôle des infirmiers dans ce dépistage.

Leblanc J, Rousseau A, Hejblum G et al. *The impact of nurse-driven targeted HIV screening in 8 emergency departments: study protocol for the DICI-VIH cluster-randomized two-period crossover trial.* BMC Infect Dis 2016; 16:51. doi: 10.1186/s12879-016-1377-6



### Migrants subsahariens: près de 50 % des infections surviennent en France

En France, un quart des cas de VIH/sida concernent des migrants originaires d'Afrique subsaharienne. Selon une analyse de l'étude ANRS PARCOURS, entre 35 et 49 % d'entre eux ont été infectés par le VIH après leur arrivée en France. Conduite en Île-de-France, l'étude a porté sur un échantillon représentatif de 898 patients séropositifs, d'origine subsaharienne, séjournant en France depuis 12 ans en médiane. L'estimation s'est basée sur une combinaison entre informations sur le parcours de vie et modélisation du déclin des lymphocytes T CD4 +. Elle montre la nécessité de mettre en place pour cette population une stratégie spécifique de prévention et de réduction des risques, en plus du dépistage et de la mise sous traitement.

Desgrées-du-Loû A, Pannetier J, Ravalihasy A et al. *Sub-Saharan African migrants living with HIV acquired after migration, France, ANRS PARCOURS study, 2012 to 2013.* Eurosurveillance 2015; 20 (46): pii = 30065. doi: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.46.30065>

### Migrants subsahariens: une précarité à risque

Chez les migrants d'origine subsaharienne vivant en France, une situation de précarité augmente le risque d'infection par le VIH. C'est ce que souligne l'étude ANRS PARCOURS, qui s'est appuyée sur une enquête menée auprès de 2 468 migrants, dont 926 séropositifs pour le VIH et 779 avec une hépatite B chronique. Plus de 40 % des personnes interrogées ont vécu au moins un an sans titre de séjour et 20 % sans logement stable. Des situations qui favorisent les relations sexuelles occasionnelles ou concomitantes, par ailleurs plus fréquemment rapportées par les personnes infectées par le VIH. La précarité apparaît alors, pour cette population, comme un déterminant indirect de l'infection par le VIH.

Desgrées-du-Loû A, Pannetier J, Ravalihasy A et al. *Is hardship during migration a determinant of HIV infection? Results from the ANRS PARCOURS study of sub-Saharan African migrants in France.* AIDS 2016; 30 (4): 645-56. doi: 10.1097/QAD.0000000000000957



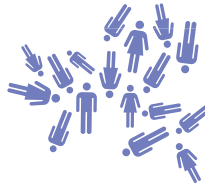
### Chômage des personnes vivant avec le VIH en hausse

Entre 2003 et 2011, le taux de chômage des personnes infectées par le VIH est passé de 12,6 % à 15,8 %, soit une hausse relative de 25 %, contre 8 % dans la population générale. C'est ce qui ressort des enquêtes ANRS VESPA, réalisées auprès d'environ 3 000 patients, suivis à l'hôpital. Après prise en compte des différences en termes sociodémographiques, l'écart avec la population générale persiste et est même accentué. De plus, comparativement à 2003, les patients séropositifs accédaient plus difficilement à un travail, en 2011, après le diagnostic. Des résultats qui montrent que, malgré l'amélioration des traitements et de la prise en charge, les personnes infectées par le VIH ont toujours plus de difficultés à s'insérer sur le marché de l'emploi.

Annequin M, Lert F, Spire L et al. *Has the employment status of people living with HIV changed since the early 2000s?* Aids 2015; 29: 1537-47. doi: 10.1097/QAD.0000000000000722.



## Les publications



### Estimations erronées de l'incidence du VIH

En 2014 et 2016, le Global Burden of Disease a publié des estimations de l'incidence du VIH par pays. Des chercheurs européens, notamment français, ont montré que ces estimations étaient sous-estimées et irréalistes, car reposant uniquement sur des données de mortalité. En effet, dans les pays riches tout du moins, les antirétroviraux ont considérablement modifié l'histoire naturelle de l'infection. La mortalité liée au sida ne permet pas à elle seule de rendre compte du nombre de nouvelles infections. Les systèmes de surveillance du VIH, tels ceux en France, le démontrent aisément.

Supervie V, Archibald CP, Costagliola D et al. *GBD 2013 and HIV incidence in high income countries*. *Lancet* 2015; 385 (9974): 1177. doi: 10.1016/S0140-6736 (15) 60626-2.

Supervie V, Costagliola D. *Time for a revolution in tracking the HIV epidemic*. *Lancet HIV* 2016; 3 (8): e337-9. doi: 10.1016/S2352-3018 (16) 30089-3.

### Approche générationnelle des pratiques sexuelles des HSH

Une analyse longitudinale des enquêtes « Presse gays » de 1985 à 2011 montre une évolution des pratiques sexuelles commune à chaque génération d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. Le réengagement dans la sexualité, depuis le milieu des années 90, concerne ainsi autant les anciennes que les nouvelles générations. L'adaptation des pratiques au regard de l'épidémie du VIH semble ainsi davantage influencée par le contexte du présent que par l'expérience vécue propre à chaque génération.

Méthy N, Velter A, Semaille C, Bajos N. *Sexual behaviours of homosexual and bisexual men in France: a generational approach*. *PLoS One* 2015; 10 (3): e0123151. doi: 10.1371/journal.pone.0123151.

### La réalité du risque de transmission sous antirétroviraux

Si le risque de transmission du VIH avec une charge virale bien contrôlée sous antirétroviraux est à l'évidence faible, peut-il être considéré pour autant comme nul? Une revue des études réalisées chez des couples sérodifférents montre qu'au plus un cas de transmission est survenu. Pour les auteurs, il est préférable de considérer que le risque de transmission est inférieur à un seuil, estimé entre 5 et 8 cas pour 100 000 rapports sexuels chez les couples hétérosexuels. Ils remarquent que les données actuelles sont insuffisantes pour estimer ce risque chez les couples homosexuels.

Supervie V, Viard JP, Costagliola D, Breban R. *Risk of HIV transmission under combined antiretroviral therapy: toward risk zero?* *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 68 (3): e41-2. doi: 10.1097/QAI.0000000000000471.

### Les ressorts de l'observance chez les adolescents séropositifs au Brésil

Une équipe soutenue par l'ANRS a suivi de façon longitudinale pendant un an une cohorte de 268 adolescents brésiliens infectés par le VIH par voie périnatale et sous antirétroviraux afin de déterminer les ressorts de leur observance thérapeutique. Environ un tiers des adolescents ne sont pas observants. Les deux facteurs associés à une bonne observance sont le sentiment d'efficacité personnelle à prendre son traitement et un faible nombre d'effets indésirables. Cette étude souligne ainsi la nécessité d'améliorer l'observance chez les adolescents brésiliens et met en évidence des moyens possibles d'intervention.

Côté J, Delmas P, de Menezes Succi RC et al. *Predictors and Evolution of Antiretroviral Therapy Adherence Among Perinatally HIV-Infected Adolescents in Brazil*. *J Adolesc Health*. 2016. 59 (3): 305-10. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.05.004.



### L'effet préventif du traitement ARV précoce peut être contrebalancé par une hausse des comportements à risque

Réalisé en Côte d'Ivoire, l'essai ANRS 12136 TEMPRANO a mis en évidence le bénéfice d'un traitement antirétroviral précoce et a confirmé son effet préventif sur le risque de transmission du VIH aux partenaires sexuels. L'équipe a également cherché à savoir si cet effet préventif ne risquait pas d'être contrebalancé par une augmentation des comportements sexuels à risque des patients. La modélisation réalisée indique que des modifications très importantes, donc peu probables, des comportements à risque seraient nécessaires pour annihiler la diminution du risque de transmission du VIH. Les auteurs considèrent dès lors que l'élargissement du traitement précoce devrait conduire à une réduction de la transmission du VIH, et ce même dans le contexte d'une recrudescence des comportements à risque.

Jean K, Boily MC, Danel C et al. *What level of risk compensation would offset the preventive effect of early antiretroviral therapy? Simulations from the TEMPRANO trial*. *Am J Epidemiol*. 2016.

# Recherches en santé publique et prévention

## HSH co-infectés : des risques persistants

L'arrivée des nouvelles thérapies contre le VHC offre la possibilité de contrôler l'infection. Ce qui implique d'identifier au mieux les facteurs de risque d'infection/transmission du VHC dans les populations les plus exposées. Selon l'enquête ANRS VESPA2, il existe une persistance des facteurs et comportements à risque d'infection par le VHC chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH) traités et guéris du VHC : infections sexuellement transmissibles (ISTs), participation à des sex parties, utilisation non systématique du préservatif, pratique du fist fucking, consommation de drogues pendant les rapports sexuels. D'où la nécessité d'adapter les messages de prévention accompagnant les traitements anti-VHC.

Marcellin F, Demoulin B, Suzan-Monti M et al. *Risk factors for HCV reinfection or transmission in HIV-HCV coinfecting MSM (ANRS-VESPA2 French national survey)*. JAIDS 2015; 70 (5): e179-82. doi: 10.1097/QAI.0000000000000836.



## Cannabis et insulino-résistance chez les patients VIH/VHC

Parmi les 703 patients porteurs du VIH et du VHC, suivis dans la cohorte ANRS HEPAVIH CO-13, 45 % ont déclaré avoir consommé du cannabis dans les six mois qui ont précédé la première visite. Le suivi montre que les participants qui en ont utilisé ont un risque d'insulino-résistance réduit de 60 %, par rapport à ceux qui n'en consomment pas. Déjà observé en population générale dans des études transversales, cet effet préventif du cannabis est d'autant plus intéressant que les patients co-infectés ont un risque accru de développer une insulino-résistance ou un diabète. Des essais cliniques devraient être envisagés pour évaluer le bénéfice du cannabis sous formulation pharmaceutique chez les co-infectés VIH/VHC.

Carrieri P, Serfaty L, Vilotitch A et al. *Cannabis use and reduced risk of insulin resistance in HIV-HCV infected patients: a longitudinal analysis (ANRS CO13 HEPAVIH)*. Clin Infect Dis 2015; 61 (1): 40 – 8. doi: 10.1093/cid/civ217.

## La fin de l'épidémie du VIH parmi les usagers de drogues au Vietnam est-elle possible ?

Des résultats de la cohorte ANRS DRIVE-IN, en collaboration avec le NIDA américain, à Hai Phong indiquent qu'il est possible de mettre fin à l'épidémie du VIH parmi les usagers de drogues injectables. Dans cette cohorte, la prévalence du VIH est de 25 % (5 % parmi les nouveaux injecteurs). En 2006 et 2009, les prévalences étaient de 66 % et 48 %. Un déclin de l'épidémie est donc clairement observé dans cette population. Le renforcement du dépistage et du traitement des usagers séropositifs est cependant nécessaire pour accélérer ce déclin, sachant que, dans le même temps, l'épidémie liée au VHC reste particulièrement active.

Des Jarlais DC, Thi Huong D, Thi Hai Oanh K et al. *Prospects for ending the HIV epidemic among persons who inject drugs in Haiphong, Vietnam*. Int J Drug Policy 2016; 32: 50-6. doi: 10.1016/j.drugpo.2016.02.021.



## Consommateurs de drogues injectables au Sénégal: une population mieux connue

L'enquête ANRS UDSEN a permis de mieux cerner la situation des usagers de drogues injectables dans la région de Dakar. Il s'agit d'une population majoritairement masculine, socialement précaire et peu insérée dans le système de santé. Les prévalences du VIH (5,2 %) et du VHC (23,3 %) y sont 7 et 40 fois plus élevées qu'en population générale. Ces résultats ont conduit à l'ouverture, au sein de l'hôpital Fann de Dakar, du CEPIAD, premier centre consacré aux addictions en Afrique de l'Ouest incluant un programme méthadone.

Leprêtre A, Ba I, Lacombe K et al. *Prevalence and behavioural risks for HIV and HCV infections in a population of drug users of Dakar, Senegal: the ANRS 12243 UDSEN study*. J Int AIDS Soc 2015; 18: 19888. doi: 10.7448/IAS.18.1.19888.

# Recherches **vaccinales**



# Les temps forts



**L'Institut de recherche vaccinale (VRI) a été établi par l'ANRS et l'Université Paris-Est Créteil afin d'accélérer le développement de vaccins contre le VIH/sida.**

## **Fin des études précliniques**

Le VRI a achevé les études précliniques de différents candidats vaccins chez les primates non-humains. Trois études ont été réalisées, deux sur une approche de vaccin préventif, une sur une approche de vaccin thérapeutique. Les résultats obtenus ont permis de montrer que la stratégie ciblant les cellules dendritiques présente une bonne innocuité et induit une bonne immunogénicité, à la fois cellulaire et humorale. Ces études ont également permis de sélectionner l'anticorps monoclonal, l'adjuvant et le vaccin de prime-boost associés à la meilleure réponse immunitaire pour chacune des deux approches vaccinales.



## **Sélection de deux candidats vaccins**

Suite aux résultats obtenus en phase préclinique, le VRI a procédé à la sélection des meilleurs candidats vaccins pour la poursuite de leur développement et leur production. Les vaccins sélectionnés sont basés sur un anticorps recombinant anti-CD40 qui a été humanisé et fusionné à des antigènes du VIH-1. Ils ont pour objectif de cibler et d'activer les cellules dendritiques. Selon la nature des antigènes du VIH-1 utilisés, les candidats vaccins sont destinés à des essais préventifs ou thérapeutiques de l'infection par le VIH.

# Recherches vaccinales

## Partenariat pour la production de candidats vaccins

Le VRI et l'ANRS ont signé en novembre 2016 un accord de partenariat avec la société de services de bioproduction Novasep, alliée à la société GTP Technology. Cet accord porte sur la production de deux candidats vaccins préalalement sélectionnés par le VRI. Ceux-ci seront produits en 2017-2018 dans des conditions conformes aux bonnes pratiques de fabrication (cGMP). Le lancement d'essais cliniques de phase I/II (VRI06 et VRI07) évaluant ces deux candidats vaccins chez l'homme, dans une approche préventive et thérapeutique, est prévu en 2019.

## Lancement d'une alliance européenne

À l'initiative du Pr Yves Lévy et du Pr Giuseppe Pantaleo, le consortium « European HIV Vaccine Alliance » (EHVA) a été lancé en janvier 2016. Réunissant 39 partenaires de 15 pays, il a pour objectif de développer une plateforme vaccinale pluridisciplinaire afin d'évaluer de nouveaux candidats vaccins anti-VIH préventifs et thérapeutiques. Il bénéficie d'un financement européen à hauteur de 22 millions d'euros, auxquels s'ajoutent 6 millions d'euros de la part du gouvernement suisse. Le Pr Lévy assure la coordination du consortium EHVA.



## Une évaluation globale

Le VRI bénéficie du label « Laboratoire d'excellence » (Labex) dans le cadre de l'appel d'offres des « Programmes d'Investissements d'Avenir » (PIA1). Ce label, décerné pour dix ans, prévoyait une évaluation à mi-parcours. Diligenté par l'agence nationale de la recherche, un jury international a ainsi procédé à une évaluation du VRI en juin 2015, à la fois sur des critères scientifiques, de gouvernance, d'organisation, d'avancée des recherches et de valorisation. Au terme de son évaluation, le jury a émis un avis très élogieux sur l'Institut qui devrait donc être renouvelé sur une plus longue période.



# Les publications



**La production scientifique 2015-2016 témoigne de la pluralité et de la qualité des équipes impliquées dans le programme du VRI.**

## **L'inflammasome, à l'origine de la réponse innée et adaptative**

L'inflammasome est activé en réponse à une variété de pathogènes, jouant ainsi un rôle essentiel dans les réponses immunitaires innées et adaptatives. L'injection *in vivo* du MVA HIV-B (virus recombinant modifié Ankara codant des antigènes du VIH) a entraîné l'activation de l'inflammasome dans les macrophages sous-capsulaires des ganglions lymphatiques, immédiatement suivie par la mort des cellules. Celles-ci relâchent alors des ASC specks, lesquels élargissent la portée de la réaction immunitaire. Un afflux de cellules pro-inflammatoires et la mobilisation de lymphocytes T circulants augmentent alors la magnitude de la réponse des LT. Une mise en lumière intéressante dans l'optique de développement de stratégies vaccinales activant la voie de l'inflammasome.

Sagoo P, Garcia Z, Breart B et al. *In vivo imaging of inflammasome activation reveals a subcapsular macrophage burst response that mobilizes innate and adaptive immunity.* Nat Med 2016; 22 (1): 64-71. doi: 10.1038/nm.4016.



## **La cytométrie de masse révèle l'impact de la vaccination sur les proportions des différentes sous-populations de cellules B**

Mieux connaître l'abondance et le phénotype des lymphocytes B induits ou perturbés par l'injection de vaccins devrait améliorer leur évaluation. Une étude menée chez les singes cynomolgus utilisant la cytométrie de masse a permis de décrire finement les sous-populations de lymphocytes B présentes dans le sang avant toute vaccination, puis 1 semaine et 1 mois après deux injections d'un vaccin MVA-HIV-B (virus recombinant modifié Ankara codant des antigènes du VIH). Cette étude a révélé la diversité et la complexité phénotypique des cellules B. Elle a également identifié quelles sont les sous-populations de lymphocytes B dont les proportions sont modifiées significativement par la vaccination et qui corrélerent en fréquence avec l'intensité de la réponse anticorps dirigée contre le vaccin.

Pejoski D, Tchitchek N, Rodriguez Pozo A et al. *Identification of vaccine-altered circulating B cell phenotypes using mass cytometry and a two-step clustering analysis.* J Immunol 2016; 196: 4814-31. doi: 10.4049/jimmunol.1502005.

## **Les lymphocytes T répondent à un vaccin combinant HIV-Lipo-5 et rMVA-HIV**

Des chercheurs ont testé chez les macaques cynomolgus l'immunogénicité de différentes stratégies vaccinales associant des lipopeptides (HIV-Lipo-5) et le MVA-HIV-B (virus recombinant modifié Ankara codant des antigènes du VIH), utilisé comme vecteur d'antigènes vaccinaux, tous deux pouvant déclencher des réponses immunitaires lymphocytaires face au VIH. Résultats: l'induction la plus efficace d'une réponse par les lymphocytes T requièrent tout d'abord une stimulation par les HIV-Lipo-5, suivie d'une injection de MVA-HIV-B. Une chronologie qui pourrait être utilisée dans de futures approches prophylactiques contre le virus.

Dereuddre-Bosquet N, Baron ML, Contreras V et al. *HIV specific responses induced in nonhuman primates with ANRS HIV-Lipo-5 vaccine combined with rMVA-HIV prime or boost immunizations.* Vaccine 2015; 33: 2354-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.032.

## L'adressage de Gagp24 aux cellules dendritiques induit une forte réponse humorale

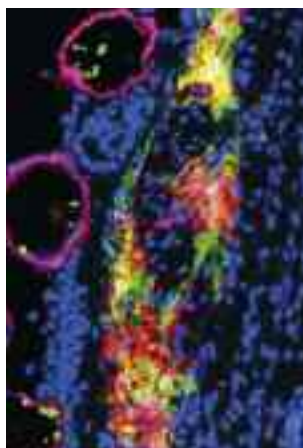
Cibler les récepteurs endocytiques des cellules dendritiques, comme le DCIR, grâce à des anticorps monoclonaux fusionnés à des antigènes spécifiques est une approche vaccinale développée pour contrer la faible immunogénicité des vaccins à base de protéines. Des chercheurs du « Vaccine Research Institute » (LabEx VRI) ont fabriqué un anticorps humanisé recombinant anti-DCIR, capable de réaction croisée avec le récepteur du macaque cynomolgus, et l'ont fusionné avec la protéine Gagp24 du VIH. L'administration *in vivo* de cette construction a induit une réponse humorale importante via la production d'anticorps anti-Gag, révélant ainsi l'intérêt à développer davantage des vaccins ciblant les récepteurs des cellules dendritiques, tels que DCIR.

Flamar AL, Contreras V, Zurawski S et al. *Delivering HIV Gagp24 to DCIR induces strong antibody responses in vivo*. PLoS ONE 2015; (9): e0135513. doi: 10.1371/journal.pone.0135513.

## Suivi *in vivo* d'un vaccin ciblant les cellules de Langerhans

Une protéine de fusion, composée d'antigènes du VIH et d'un anticorps monoclonal ciblant la Langerin, un récepteur des cellules épidermiques de Langerhans, a permis de suivre, *in vivo*, les cellules visées par ce vaccin chez des primates non-humains. Des changements rapides dans le réseau des cellules de Langerhans ont été observés, dont leur activation et leur migration hors de l'épiderme. Une vaccination ciblant ces cellules améliore une réponse immune anti-VIH. D'autre part, bien que la co-injection de resiquimod, un ligand modulant la réponse immunitaire, n'ait pas amélioré significativement la réponse des anticorps, elle a tout de même stimulé le recrutement de cellules inflammatoires HLA-DR +.

Salabert N, Todorova B, Martinon F et al. *Intradermal injection of an anti-Langerin-HIVGag fusion vaccine targets epidermal Langerhans cells in nonhuman primates and can be tracked in vivo*. Eur. J. Immunol 2016; 46: 689-700. doi: 10.1002/eji.201545465.



## Un vaccin ciblant LOX-1 induit des réponses immunitaires anti-VIH chez le macaque Rhésus

Pour parvenir à induire, grâce aux vaccins, une immunité protectrice contre le VIH-1, il est nécessaire d'améliorer l'antigénicité de la protéine d'enveloppe du VIH-1. Pour cela, la protéine de l'enveloppe gp140 du VIH-1 a été fusionnée avec un anticorps recombinant humanisé anti-LOX-1, un récepteur exprimé par les cellules dendritiques, afin de permettre ainsi de cibler les antigènes du VIH-1 spécifiquement aux cellules dendritiques présentant LOX-1. Les premiers tests menés chez des primates non-humains ont montré que cette stratégie vaccinale de ciblage des cellules dendritiques a induit des réponses cellulaires et humorales solides quand elle était utilisée pour amorcer les processus immunitaires (stratégie de prime) et pour les renforcer (boost). Ces résultats appellent à explorer davantage cette approche vaccinale ciblant les cellules dendritiques.

Zurawski G, Flamar AL, Richert L et al. *Targeting HIV-1 Env gp140 to LOX-1 Elicits Immune Responses in Rhesus Macaques*. PLoS ONE 2016; 11 (4): e0153484. doi: 10.1371/journal.pone.0153484.

## La TcGSA suit la dynamique de l'expression génique au cours d'un essai vaccinal

Les méthodes consistant à réaliser des analyses génomiques de groupes de gènes prédéfinis peuvent inclure la donnée temporelle: on parle alors d'analyse par groupe de gènes de données d'expression génique au cours du temps (TcGSA pour Time Course GeneSet Analysis), permettant de suivre les gènes dont l'expression n'est pas stable au cours du temps. Cette méthode a été appliquée à l'essai thérapeutique vaccinal DALIA-1 et a révélé, lors de la vaccination, des changements significatifs au cours du temps de 69 groupes de gènes. Alors que des méthodes plus classiques d'analyses d'expression géniques avaient toutes échoué à mettre en évidence ces changements, la TcGSA apparaît comme un outil de choix pour analyser les dynamiques de l'expression génique.

Hejblum BP, Stinner J, Thiebaut R et al. *Time-course gene set analysis for longitudinal gene expression data, gene expression data*. PLoS Comput Biol 2015; 11 (6): e1004310. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004310.



## Les publications



### Des variantes à la méthode statistique PLS appliqué à un contexte omique

L'association de deux blocs de données omiques génère des difficultés de traitement en bioinformatique du fait de leur taille et de leur complexité. Ce travail s'est intéressé aux performances de la méthode statistique de la régression des moindres carrés partiels (Partial Least Square PLS) afin d'étudier le lien entre deux jeux de données de grande dimension tout en sélectionnant simultanément les variables les plus contributives. Les deux extensions de PLS proposées, gPLS (group PLS) et sgPLS (sparse group PLS), ont permis d'étudier la relation de deux différents types de données omiques (par ex. le SNP et l'expression génique) ou entre des données omique et des phénotypes multivariés, montrant que ces outils pouvaient être utilisés pour révéler la relation entre l'abondance de gènes et une réponse immunologique à un vaccin.

Liquet B, Micheaux PL, Hejblum BP et al. *Group and sparse group partial least square approaches applied in genomics context*. *Bioinformatics* 2016; 32 (1); 35-42. doi: 10.1093/bioinformatics/btv535.

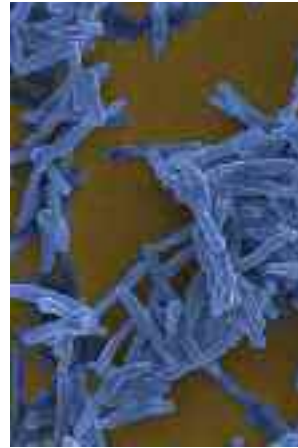
### Des cycles répétés d'administration de r-hIL-7 parviennent à restaurer un taux élevé de lymphocytes T CD4

Les essais de phase I et II chez des patients infectés par le VIH ont montré qu'une immunothérapie basée sur un cycle de trois semaines d'injections sous-cutanées d'interleukine 7 humaine recombinante (r-hIL-7) est bien tolérée et améliore la restauration des lymphocytes T CD4. Les essais de phase II INSPIRE-2 et INSPIRE-3 se sont intéressés aux effets de cycles répétés de r-hIL-7. Conclusions: la répétition des traitements a été bien tolérée par les 107 patients concernés et a permis de restaurer chez la majorité d'entre eux un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 500/mL.

Thiébaud R, Jarne A, Routy JP et al. *Repeated cycles of recombinant human interleukin 7 in HIV-infected patients with low CD4 T-cell reconstitution on antiretroviral therapy: results of 2 phase II multicenter studies*. *Clin Infect Dis* 2016;62. doi: 10.1093/cid/ciw065.

### Microbiome et infection par le VIH, un sujet encore à explorer

Que se passe-t-il au niveau du microbiome intestinal, lequel interagit avec les mécanismes immunitaires, lors de l'infection par le VIH? Lors d'une revue des études menées en la matière, des manifestations variées ont été relevées, comme des changements de la diversité microbienne suivant le statut sérologique, des modifications délétères de populations selon les personnes infectées ou encore l'influence des trithérapies sur la restauration du microbiome. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués, notamment de l'influence des microorganismes sur la réplication virale,



permettrait de proposer des adjuvants thérapeutiques aidant au contrôle du développement de la maladie par le microbiome.

Dubourg G, Surenaud M, Lévy Y et al. *Microbiome of HIV-infected people*. *Microb. Pathog* 2016; pii: S0882-4010 (16) 30045-6. doi: 10.1016/j.micpath.2016.05.015.

### Recherche vaccinale: développements récents des essais cliniques

Malgré le nombre important de candidats vaccins, la sélection d'une stratégie vaccinale contre le VIH reste un challenge pour ce qui est d'évaluer leur efficacité clinique. Malgré de récents efforts à ce sujet, le passage d'essais d'immunogénicité de phase 2 à des essais d'efficacité de phase 2b est toujours un point critique. Les critères pour décider de ce passage doivent en effet prendre en compte un large spectre de variables d'immunogénicité. Le développement de méthodes statistiques capables de prendre en charge ces variables semble donc incontournable pour aider au processus de décision et, *in fine*, au développement de vaccins contre le VIH.

Richert L, Lhomme E, Fagard C et al. *Recent developments in clinical trial designs for HIV vaccine research*. *Hum Vac Immuno* 2015; 11 (4): 1022-29. doi: 10.1080/21645515.2015.1011974.

### L'initiation précoce d'une cART préserve l'immunité du tube digestif

L'infection par le VIH se caractérise par une déplétion profonde des lymphocytes T CD4+ de la muqueuse intestinale. L'altération résultante de la barrière intestinale permet le passage de produits microbiens (translocations microbiennes) dans la circulation sanguine, ce qui aboutit à l'activation de nouvelles cibles pour le virus, et *in fine*, à la progression de la maladie. L'analyse de l'expression des gènes chez des patients ayant débuté une thérapie antirétrovirale rapidement après l'infection a révélé que les structures lymphoïdes intestinales sont préservées et/ou restaurées, limitant les translocations microbiennes. Ces données offrent un argument supplémentaire pour une initiation précoce de traitement chez les personnes infectées par le VIH.

Kök A, Hocqueloux L, Hocini H et al. *Early initiation of combined antiretroviral therapy preserves immune function in the gut of HIV-infected patients*. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 127-40. doi: 10.1038/mi.2014.50.

# Valorisation et transfert



# Communiquer et transmettre

**Les échanges avec la communauté scientifique, les partenaires institutionnels de l'agence et les médias ont permis de mettre en valeur l'actualité scientifique. L'agence, qui s'est vue confier par l'IAS l'organisation de la 9<sup>e</sup> Conférence « IAS 2017 », a mobilisé la communauté dans ce projet qui se déroulera à Paris, en juillet 2017.**

## **Mise à jour des rapports de recommandations**

Réalisés sous l'égide de l'ANRS et du Conseil national du sida (CNS), les rapports de recommandations pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH d'une part, et des personnes infectées par le virus de l'hépatite C d'autre part ont été actualisés.

Concernant l'infection par le VIH, le groupe, présidé par le Pr Philippe Morlat (CHU de Bordeaux), a procédé en 2015 à l'actualisation de trois chapitres des précédentes recommandations (datant de 2013), consacrés à l'optimisation du traitement antirétroviral en situation de succès virologique, à la prise en charge des enfants et des adolescents, et au désir d'enfant et grossesse (incluant la prise en charge du nouveau-né de mère vivant avec le VIH). Ce même groupe a dans le même temps rédigé des recommandations concernant la prophylaxie pré-exposition (PrEP). En 2016, plusieurs autres chapitres ont été actualisés, notamment ceux concernant l'initiation d'un premier traitement antirétroviral, la prise en charge des situations d'échec virologique chez l'adulte, la résistance aux antirétroviraux, et la primo-infection.

L'ANRS et le CNS ont par ailleurs confié au Pr Daniel Dhumeaux, à la demande de la ministre de la Santé et des Affaires sociales qui avait annoncé en mai 2016 un accès universel au traitement de l'hépatite C, la responsabilité de la mise à jour du rapport sur « Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C ». La version actualisée du rapport a été remise en octobre 2016 à la ministre. Le rapport s'est notamment attaché à émettre des recommandations pour que les personnes les plus vulnérables ou éloignées des systèmes de santé puissent être dépistées et bénéficier d'une prise en charge thérapeutique de leur hépatite C.

## **Un numéro spécial « France » du Lancet**

La revue scientifique médicale britannique The Lancet a publié, le 2 mai 2016, un numéro spécial intitulé « France: de la sécurité sociale à la santé globale ». Il interroge la contribution du système de santé français à l'avènement d'une couverture sociale universelle et le rôle de la France dans la diplomatie sanitaire. Le directeur de l'agence, le Pr Delfraissy, a contribué à deux articles de ce dossier, dont l'un présente REACTing, une plateforme de réponse de la recherche aux crises sanitaires, en particulier infectieuses, mise en place sous l'égide de l'Inserm.



## **« PARIS 2017 : TOUS UNIS CONTRE LE VIH »**

Deux événements majeurs se déroulent en 2017 à Paris :

- le lancement du programme de la Mairie de Paris « Vers Paris sans sida », initié dans le cadre des grandes villes du monde engagées à mettre fin à l'épidémie et auquel l'ANRS est associée par son projet de recherche PRÉVENIR.

- la 9<sup>e</sup> conférence IAS 2017 « HIV Science », organisée conjointement par l'International AIDS Society et l'ANRS à Paris.

Un effort particulier a été entrepris pour mieux intégrer les recherches en sciences fondamentales, aboutissant à une représentation accrue des chercheurs à la conférence.

Dans le cadre du programme « HIV Cure », un symposium aura lieu à l'Institut Curie en partenariat avec des équipes de cancérologie françaises et étrangères. L'agence a préparé l'organisation d'une série d'actions afin de mobiliser la communauté scientifique, associative et institutionnelle. L'objectif est de réunir tous les acteurs impliqués dans la réponse globale au VIH et de sensibiliser le public. Un programme de bourses aux jeunes chercheurs a été mis en place et un stand France rassemblera tous les acteurs. Différents outils de communication ont été par ailleurs élaborés et des actions de sensibilisation du public sont programmées.



## Deux sites ANRS à l'honneur

Le programme PAC-CI, site ANRS de Côte d'Ivoire, a fêté ses 20 ans à l'occasion de ses journées scientifiques des 16 et 17 mars 2015. Grâce à son partenariat avec les institutions de recherche et d'enseignement de Bordeaux, ce programme a permis de former de très nombreux chercheurs et de réaliser un grand nombre de recherches sur le VIH. Certains essais ont été déterminants pour l'établissement des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé et pour l'amélioration universelle de la prise en charge des patients. Par ailleurs le site ANRS du Cameroun a de son côté fêté ses dix ans d'existence officielle en janvier 2016. 75 projets de recherche y ont été financés par l'ANRS au cours de cette période, autant sur la prévention que la prise en charge et l'origine du virus.

## Vietnam et Sénégal: l'agence mise en avant

Les conseils scientifiques des sites ANRS du Vietnam et du Sénégal, qui ont eu lieu respectivement en novembre 2015 et 2016, se sont tenus l'un et l'autre lors des journées scientifiques des programmes nationaux de lutte contre le sida de ces deux pays. Cela souligne bien la place occupée par l'agence au sein de ces programmes et auprès des autorités nationales. Cela témoigne également de l'intégration croissante des deux sites dans le réseau universitaire de ces pays, objectif recherché par l'ANRS.

### UN NOUVEAU PRÉSIDENT POUR L'AC12

L'action coordonnée 12 de l'agence, consacrée aux « Recherches dans les pays à ressources limitées », a changé de président en novembre 2015. C'est le Pr Pierre-Marie Girard qui assure cette fonction, en remplacement du Pr François Dabis. Chef du service des maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital Saint-Antoine à Paris, le Pr Girard est impliqué de longue date dans les activités de l'ANRS. Il a notamment été coordinateur Nord du site ANRS du Sénégal jusqu'en 2014.

### TROIS NOUVEAUX GROUPES DE TRAVAIL

Trois nouveaux groupes de travail ont été créés au sein de l'AC12 autour de thématiques de recherches jugées prioritaires. Un premier est consacré aux hépatites virales, notamment l'hépatite B. Il s'intéresse en particulier à la transmission materno-fœtale du VHB, aux nouveaux outils de diagnostic et à la recherche d'algorithmes de décision thérapeutique dans le contexte des pays du Sud. Le second porte sur les populations clés, notamment sur l'implémentation de la prophylaxie pré-exposition (PreP) parmi les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et les travailleurs (euses) du sexe dans les pays du Sud. Enfin, le troisième est dédié aux stratégies innovantes de prise en charge des patients VIH dans ces pays, au regard des traitements antirétroviraux et des modalités de suivi.

## L'apport du comité scientifique

Le rôle du comité scientifique de l'ANRS est déterminant au regard des grandes orientations scientifiques portées par l'agence. Présidé par le Pr Françoise Barré-Sinoussi et co-présidé par le Pr Stefano Vella, ce comité réunit des personnalités de haut niveau scientifique, reconnues par la communauté internationale. Ses membres incarnent ainsi collectivement une expertise pointue. Ils se réunissent une fois par an et l'agence leur présente à chaque fois une thématique transversale, avec les dimensions Nord/Sud, VIH/hépatites et la participation de l'ensemble des disciplines de recherche impliquées. En 2015, la réunion du conseil scientifique a permis de dresser une vision panoramique des essais cliniques et des cohortes de l'ANRS, ainsi que du programme de recherche vaccinale VRI/ANRS. En 2016, elle a été consacrée à la recherche en virologie. À l'issue de chaque réunion, le Conseil élabore un rapport de recommandations. Ces rapports sont particulièrement utiles pour valider les orientations scientifiques de l'ANRS et définir de nouvelles perspectives.

# Communiquer et transmettre

## Une mobilisation exemplaire des sites ANRS sur Ebola

Les équipes engagées de longue date dans la recherche sur le VIH sur les sites ANRS ont été fortement impliquées dans la réponse à l'épidémie d'Ebola. Bénéficiant d'une très grande expérience de la recherche clinique et d'une approche pluridisciplinaire, les équipes se sont impliquées en 2015-2016 dans des programmes de recherche clinique et vaccinale, en Guinée, dans le cadre du programme REACTing Inserm. Plusieurs études en sciences humaines et sociales ont également été mises en place.

## Des coopérations internationales renforcées

L'agence a de longue date établi des liens et des coopérations avec des institutions de recherche (NIH, NIAID, MRC, NIDA, DZIF, etc.) et des organisations de santé publiques internationales (Fonds Mondial, Unitaïd, OMS, Unaiids, etc.). C'est l'un des socles de fonctionnement de l'ANRS et du développement de ses actions, avec un objectif de mutualisation des ressources et des expertises. C'est une option incontournable afin de faciliter et d'accélérer la mise en place de politiques publiques fondées sur des résultats scientifiques. C'est également le vecteur d'un positionnement de la recherche française dans le monde, qu'il faut davantage promouvoir. C'est pourquoi la direction de l'agence y accorde une importance toute particulière. A titre d'exemple ces dernières années, des partenariats avec Unitaïd ont été consolidés pour mener des recherches opérationnelles dans les pays à ressources limitées. Dans le même temps, une collaboration institutionnelle a été mise en place avec le réseau allemand de recherche sur les maladies infectieuses, notamment sur les programmes HIV Cure et HBV Cure.



## L'ANRS agitateur de recherches



### 7 COLLOQUES DE L'ANRS

- » réunions annuelles du réseau national Hépatites virales de l'ANRS
- » séminaire de recherche clinique ANRS
- » séminaire de recherche fondamentale ANRS
- » ANRS Workshop HBV Cure

### 5 SYMPOSIA SATELLITE

- » dans les conférences internationales de l'IAS
- » dans les conférences francophones de l'AFRAVIH
- » dans les journées de l'AFEF

### 3 SOIRÉES POUR LA COMMUNAUTÉ FRANÇAISE

- » dans les conférences internationales CROI et EASL



### 3400 CHERCHEURS, MÉDECINS, PARTENAIRES

- » rassemblés par l'ANRS en 2015 et 2016

### 2 OUVRAGES CO-ÉDITES

- » Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (avec le CNS et le concours de l'AFEF, 2016, Éditions EDP Sciences)
- » Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH (avec le CNS, 2016, Éditions La Documentation Française)

## L'ANRS soutien important des événements scientifiques

### 34 COLLOQUES

- » soutenus par l'ANRS (412 258 €)

### 6 PUBLICATIONS

- » soutenues par l'ANRS (36 500 €)

# L'ANRS sur tous les fronts de l'actualité

## 30 COMMUNIQUÉS DE PRESSE

- une couverture médiatique des grands événements scientifiques: CROI, IAS, EASL, AASLD...
- une veille des publications scientifiques et des équipes
- des rencontres régulières avec les journalistes
- des voyages de presse sur le terrain

### Le 25 février 2015

#### VIH et tuberculose: une remise en question des schémas actuels

En Côte d'Ivoire, chez des adultes infectés par le VIH, l'administration d'un traitement antirétroviral précoce accompagné d'un traitement préventif de 6 mois de la tuberculose permet de diminuer significativement le risque de morbidité sévère. Les résultats finaux de l'essai ANRS 12136 TEMPRANO sont présentés à la CROI, en 2015.



### Le 1<sup>er</sup> décembre 2015

#### La PrEP à la demande permet de diminuer de près de 90 % le risque d'être infecté par le VIH

Selon l'étude ANRS IPERGAY, la PrEP prise au moment des rapports sexuels diminue de 86 % le risque d'être infecté par le VIH chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. L'étude est publiée dans la *New England Journal of Medicine* en décembre 2015, alors que vient d'être rendue publique la décision du ministère de la santé d'autoriser ce nouvel outil de prévention en France.

### Le 19 juillet 2016

#### Allègement thérapeutique: 4 jours/7

Une trithérapie antirétrovirale de maintenance thérapeutique prise seulement quatre jours dans la semaine au lieu de sept a permis de maintenir une charge virale inférieure à 50 copies chez 96 des 100 patients de l'étude ANRS 162-4D. Ces résultats sont présentés à la Conférence AIDS 2016, à Durban.

### Le 20 juillet 2016

#### L'entrée dans les soins, le défi de « Test and Treat »

Les résultats de l'essai ANRS 12249 TasP montrent qu'une proposition répétée de dépistage du VIH à domicile est bien acceptée par une population rurale d'Afrique du Sud. Cependant, l'entrée dans le système de soins n'est pas suffisamment fréquente et rapide pour qu'une telle démarche puisse réduire la transmission du VIH au niveau de la population. Les résultats sont présentés à la Conférence AIDS 2016, à Durban.

### Le 20 juillet 2015

#### Premier cas de rémission prolongée chez un enfant

Suivie dans le cadre de la cohorte pédiatrique française de l'ANRS, une jeune femme aujourd'hui âgée de 18 ans et demi, infectée par le VIH dès sa naissance par voie materno-fœtale, est en rémission virologique alors qu'elle ne prend plus de traitement antirétroviral depuis 12 ans.

Ce premier cas mondial est présenté à la 8<sup>e</sup> Conférence scientifique de l'IAS, à Vancouver.

### Le 1<sup>er</sup> décembre 2015

#### Migrants africains: plus d'un tiers des infections ont lieu après l'arrivée en France

Selon l'étude ANRS PARCOURS, entre 35 % et 49 % de migrants d'Afrique subsaharienne séropositifs pour le VIH et résidant en Ile-de-France ont été infectés après leur arrivée en France.

### Le 21 juillet 2016

#### Afrique de l'Ouest: la prévention contre le VIH chez les HSH est prioritaire

Confrontés à un risque élevé de contamination par le VIH, les hommes d'Afrique de l'Ouest ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) pourraient bénéficier d'une prévention renforcée incluant la prophylaxie pré-exposition (PrEP). Les premières données de l'étude ANRS CohMSM sont présentées à la Conférence AIDS 2016, à Durban.



La production scientifique 2015-2016 issue de projets financés par l'ANRS et réalisés par les équipes d'organismes de recherche, universitaires ou hospitalières, est stable.

En 2016, 5,9 % des publications issues de l'ANRS se situent dans «le top 1 % d'excellence», ce qui est supérieur à la moyenne nationale dans les disciplines biomédicales. Plus de 58 % des publications ont un Impact Factor supérieur à 5. En 2015-2016, on peut noter les publications suivantes: *New England Journal of Medicine* (2), *Lancet* (6), *Science* (3), *Séries des Nature* (5), *Cell* (4), *Immunity* (2), *Journal of Clinical Investigation* (3), *JAMA* (4), *PNAS* (4), *Blood* (7), *PLoS Medicine/Pathogens* (14). Parmi les journaux de spécialité: *Gastroenterology* (9), *Journal of Hepatology* (16), *AIDS* (34), *Journal of Infectious Diseases* (27). Enfin, plusieurs présentations plénières ont été réalisées par des chercheurs français dans les grands congrès internationaux VIH ou hépatites.

Au niveau national, dans le domaine du VIH, 12 grands sites de recherche clinique et/ou fondamentale sont à l'origine de 70 % des publications. 61 % des publications sont réalisées par des équipes de la région parisienne, 39 % par des équipes en région<sup>1</sup>.

Dans le domaine des hépatites, la répartition est plus équilibrée entre région parisienne et province. Durant cette période, les équipes françaises ont largement participé aux grands essais cliniques de phase 3, démontrant l'efficacité des nouveaux médicaments anti VHC à action directe.

Au niveau international, l'étude bibliométrique montre que la France continue à se situer au second ou au troisième rang mondial, selon les années, dans le domaine du VIH (8,4 % des publications mondiales) et au second rang dans le domaine des hépatites (9,4 % de la part mondiale).

RECHERCHES	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Fondamentale VIH	119	110	135	123	159	131	150	131	143	139	118	122	117
Vaccin	19	15	21	11	3	4	12	10	12	24	23	21	38
Santé publique, sciences humaines et sociales	21	24	40	36	47	48	34	36	40	36	41	38	44
Pays à ressources limitées	57	52	44	53	56	110	100	105	100	88	86	92	88
Clinique VIH	72	64	79	118	84	111	145	118	106	102	94	92	94
Hépatites virales	18	28	34	89	77	76	147	148	131	127	116	123	144
<b>Total</b>	<b>306</b>	<b>293</b>	<b>353</b>	<b>430</b>	<b>426</b>	<b>480</b>	<b>588</b>	<b>548</b>	<b>532</b>	<b>516</b>	<b>478</b>	<b>488</b>	<b>525</b>

<sup>1</sup> En particulier à Lyon, Montpellier, Bordeaux, Lille.

# Les moyens humains et financiers

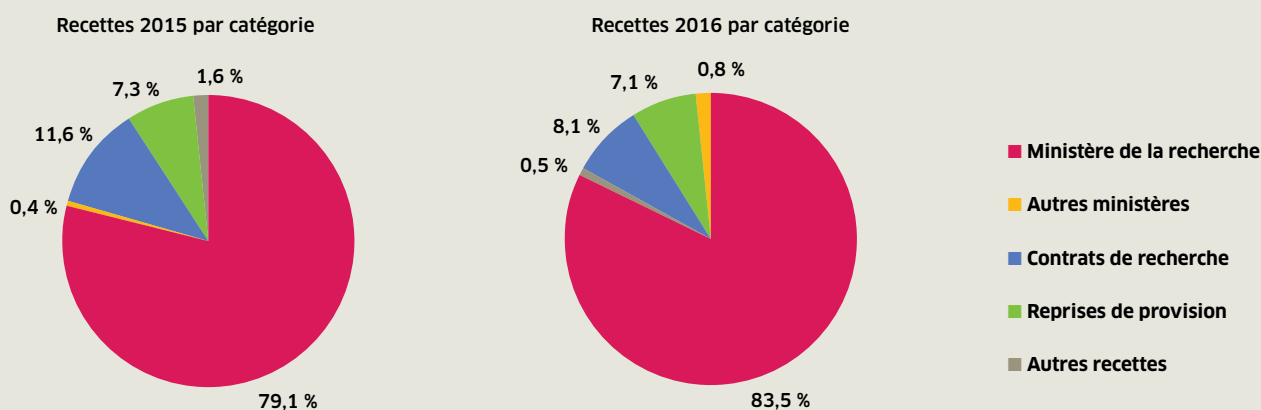
The background features a collection of faint, light-colored icons. At the top, there are several stylized human figures of various sizes and orientations, representing a diverse group of people. Below these, there are several circular pie charts and a bar chart, all rendered in a light gray tone, symbolizing financial data and analysis.

## Les ressources de l'ANRS

Les ressources de l'ANRS sont principalement constituées du soutien récurrent apporté par les ministères représentés au sein de son conseil d'orientation, complété par des ressources contractuelles perçues dans le cadre de partenariats de recherche conclus avec des tiers publics ou privés pour la réalisation des programmes scientifiques de l'agence.

**En 2015 : 48,358 M€ de recettes**

**En 2016 : 45,480 M€ de recettes**



L'ANRS est très majoritairement financée par des fonds publics, en lien avec la mission de service public dont elle est chargée concernant l'animation et le financement de la recherche sur le VIH et les hépatites virales. Ce soutien de l'État représente de manière constante environ 80 % du budget de l'agence, principalement par le biais de la subvention récurrente du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche qui s'est élevée à 38,3 M€ en 2015 comme en 2016. Le ministère de la Santé apporte également un soutien régulier de l'ordre de 0,2 à 0,4M€ par an, en fonction des projets financés par l'agence sur les thèmes de santé publique prioritaires de ce ministère. Enfin, le ministère des Affaires étrangères contribue aux actions de l'ANRS par la mise à disposition de 5 postes d'experts techniques internationaux sur les sites de recherche de l'agence au Sud.

Les moyens procurés par le biais de contrats de recherche conclus avec des partenaires publics ou privés permettent la réalisation de certains projets dont l'ANRS ne peut assurer seule le financement. Ils représentent, selon les années, entre 8 et 12 % des moyens de l'agence et demeurent essentiels à la mise en œuvre des programmes de grande envergure tels que le consortium RHIVIERA ou la cohorte HEPATHER, ainsi que pour la réalisation des essais cliniques dont l'ANRS est promoteur, pour lesquels des partenariats avec l'industrie pharmaceutique doivent être maintenus.

Enfin, le budget de l'agence a été abondé en 2015 comme en 2016 par le recours aux réserves précédemment constituées à hauteur de 3,5 et 3,3 M€ respectivement. Les autres recettes correspondent aux produits des dons et legs, aux produits de gestion courante tels que les remboursements de reliquats de subventions, et représentent 1 à 2 % de l'ensemble des moyens.

Au total, les différentes ressources constatées chaque année, augmentées des crédits qui ont pu être reportés d'un exercice sur l'autre, ont permis à l'ANRS de disposer d'un montant total de crédits ouverts pour ses dépenses à hauteur de 51,668 M€ en 2015 et de 50,176 M€ en 2016.

## 94 % des moyens pour la recherche

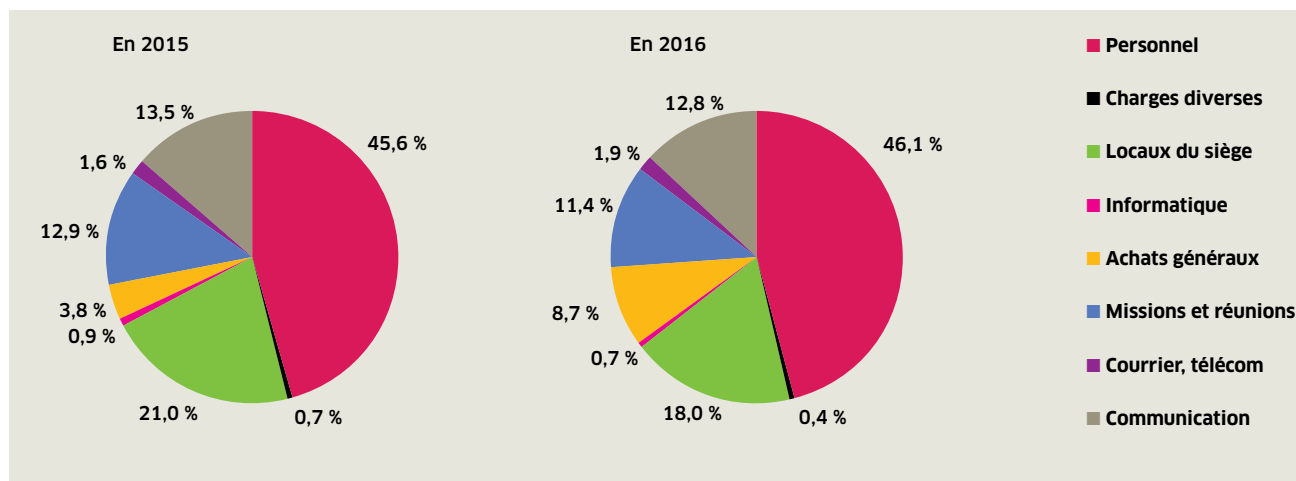
Les moyens dont dispose l'ANRS sont répartis chaque année, après approbation de son conseil d'orientation, entre ceux dédiés directement au financement de la recherche conformément aux missions de l'agence, et ceux qui sont nécessaires à son fonctionnement propre.

Le budget dédié aux actions de recherche est réparti par l'agence entre les différents opérateurs de recherche et prestataires mettant en œuvre ses programmes scientifiques, en France et dans les pays du Sud, tandis que le budget nécessaire au fonctionnement de l'agence est utilisé au niveau de son siège parisien.

En 2015, les dépenses de fonctionnement propre de l'ANRS ont représenté 2,838 M€ (soit 6 % du budget total) et 2,768 M€ en 2016 (soit 6,3 %). Leur montant a été diminué de 5,6 % par rapport à la période 2013-2014, augmentant d'autant les moyens bénéficiant directement à la recherche.

Près de 94 % du budget de l'agence sont ainsi directement consacrés à la recherche.

### Répartition des dépenses de fonctionnement de l'agence



Les dépenses du fonctionnement propre de l'agence couvrent pour l'essentiel les dépenses de personnel à la charge de l'ANRS, les frais liés aux locaux du siège de l'ANRS et à leur bon fonctionnement (informatique, télécoms, courrier, fournitures diverses), aux réunions des différents comités scientifiques et missions des experts, ainsi qu'aux actions d'information scientifique et de communication.

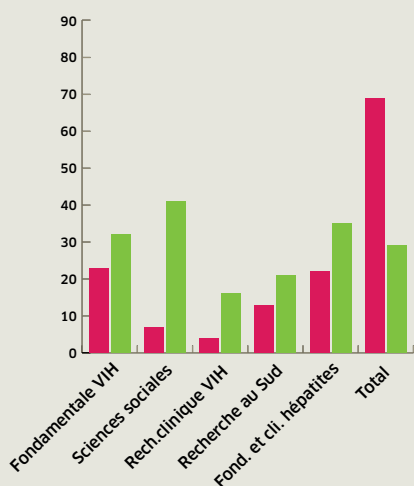
Avec 1,30 M€ par an en moyenne, les frais de personnel constituent le principal poste de dépenses des 2,8 M€ consacrés chaque année au fonctionnement de l'agence, soit 46 % de ce budget. Ils permettent la rémunération de 22 ETP sur les 52 ETP de moyens humains employés au siège pour le suivi scientifique et financier des programmes de recherche, l'information scientifique et la communication ainsi que l'administration générale de l'agence. Les 30 ETP restant sont mis à la disposition de l'ANRS par les organismes siégeant au sein de son conseil d'orientation, ce qui contribue à son fonctionnement pour un montant estimé à 1,9M€ par an. S'agissant d'une contribution non financière, elle n'est pas valorisée au budget de l'agence. Si toutefois on la prend en compte, cela porte à 4,7 M€ par an le montant réellement nécessaire au fonctionnement de l'ANRS, soit un peu moins de 10 % du total des moyens dont elle dispose.

### Les dépenses de financement de la recherche

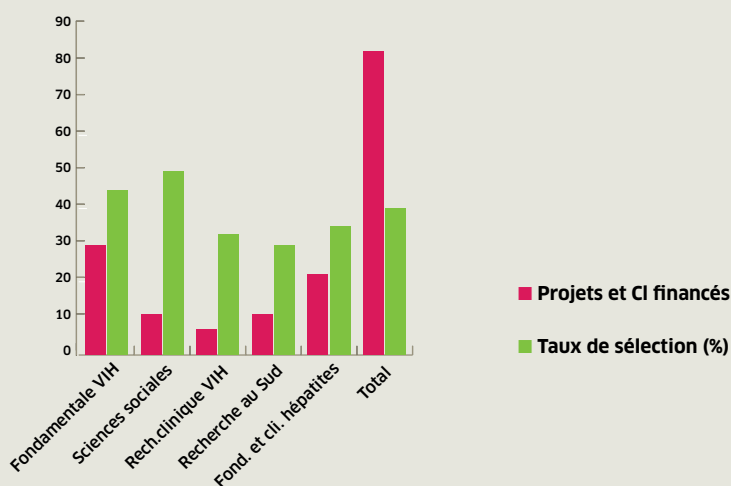
Le financement de la recherche, qui mobilise près de 94 % des moyens de l'agence, s'effectue selon le principe de l'appel à projets. Chaque année, l'ANRS ouvre deux appels à projets visant à sélectionner des projets de recherche et des contrats d'initiation d'une recherche, ainsi que des allocations pour de jeunes chercheurs. L'agence intervient en outre en tant que promoteur de recherches biomédicales. Les projets d'essais cliniques et de cohortes sont évalués tout au long de l'année dans le cadre des actions coordonnées de l'agence.

### Projets et contrats d'initiation (CI) lauréats des appels à projets 2015 et 2016

Nouveaux projets de recherche et CI financés en 2015



Nouveaux projets de recherche et CI financés en 2016



En 2015, l'ANRS a financé 69 nouveaux projets de recherche et contrats d'initiation sur 239 déposés, soit un taux de sélection de 29 %. En 2016, 83 nouveaux projets de recherche et contrats d'initiation ont été financés pour 205 déposés, soit un taux de sélection de 40 %.

Pour la plupart, il s'agit de projets pluriannuels de sorte que chaque appel à projets engage l'agence sur au moins quatre exercices pour un montant total de 5 à 6 M€, soit entre 10 et 12 M€ d'engagements supplémentaires contractés chaque année. Plus de 400 projets et allocations étaient ainsi en cours de financement durant l'année 2015 et ce nombre a atteint 503 durant l'année 2016, dont 382 directement issus des appels à projets.

## Répartition du financement de la recherche entre VIH et hépatites

Pathologies	2013		2014		2015		2016	
Recherches sur le VIH-sida	73,7 %	32,476 M€	69,7 %	32,315 M€	71,3 %	31,469 M€	74,9 %	30,975 M€
Recherches sur les hépatites	26,3 %	11,565 M€	30,3 %	14,026 M€	28,7 %	12,667 M€	25,1 %	10,394 M€
<b>Total</b>	<b>100 %</b>	<b>44,041 M€</b>	<b>100 %</b>	<b>46,340 M€</b>	<b>100 %</b>	<b>44,135 M€</b>	<b>100 %</b>	<b>41,369 M€</b>

La part croissante prise par les hépatites virales dans le budget de l'agence jusqu'en 2014 se stabilise en 2015 pour revenir à son niveau habituel, autour de 25 %, à partir de 2016. Le pic constaté entre 2013 et 2015 est imputable principalement au lancement de la cohorte ANRS HEPATHER qui a recruté près de 20 000 patients sur cette période et a nécessité pour cela un niveau de soutien particulièrement élevé. La cohorte bénéficie toutefois de nombreuses ressources propres sans lesquelles ce niveau de financement n'aurait pas pu être assuré.

## Répartition par grands domaines de recherche

Domaines de recherches	2013		2014		2015		2016	
Recherches fondamentale	24,7 %	10,871 M€	24,4 %	11,300 M€	21,4 %	9,457 M€	23,2 %	9,600 M€
Recherches cliniques	64,0 %	28,188 M€	61,7 %	28,606 M€	64,1 %	28,281 M€	66,6 %	27,545 M€
Recherche SHS santé publique	11,3 %	4,983 M€	13,9 %	6,435 M€	14,5 %	6,397 M€	10,2 %	4,223 M€
<b>Total</b>	<b>100 %</b>	<b>44,041 M€</b>	<b>100 %</b>	<b>46,340 M€</b>	<b>100 %</b>	<b>44,135 M€</b>	<b>100 %</b>	<b>41,369 M€</b>

En 2016, la répartition des moyens par grands domaines, indépendamment de la pathologie concernée, confirme la tendance observée les années précédentes avec une part prépondérante pour les recherches cliniques qui continuent de mobiliser les deux tiers du budget de l'agence avec 66,6 % des soutiens alloués.

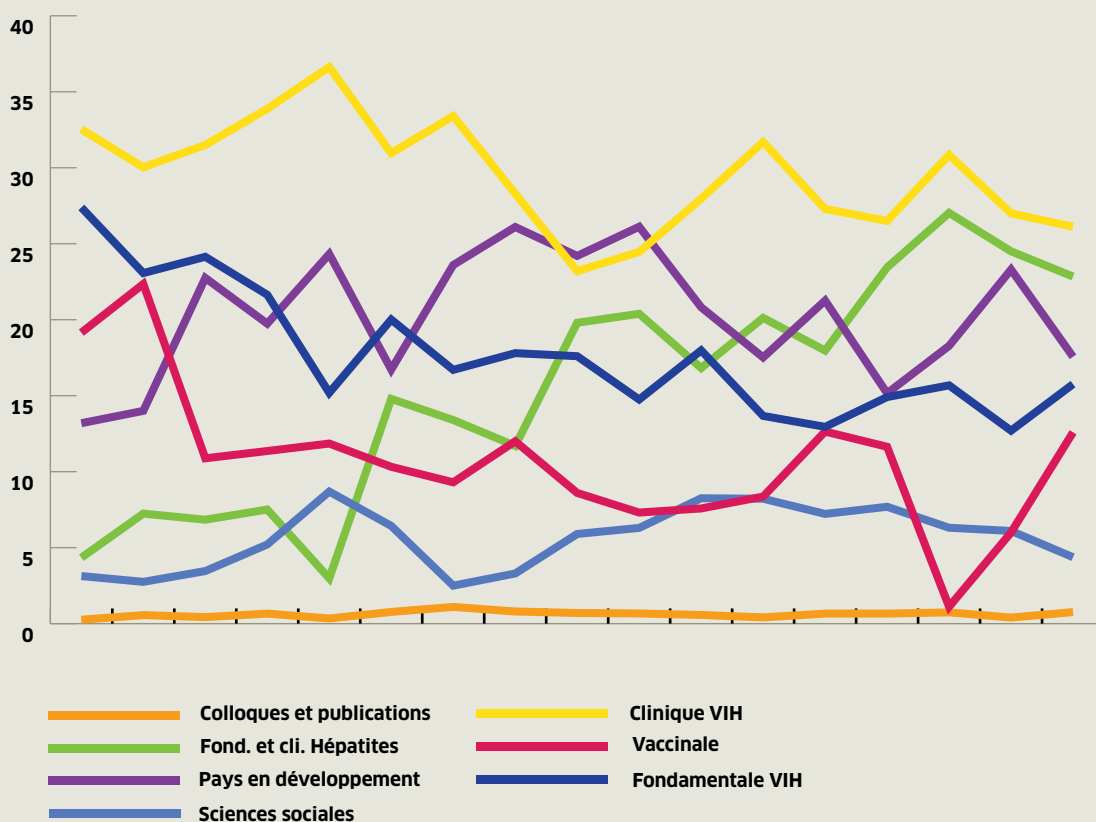
La progression des recherches en santé publique et en sciences humaines et sociales marque le pas à partir de 2016 avec une part revenant autour des 10 %, en lien avec la fin de l'étude ANRS Ipergay. En 2016, plus de la moitié des dépenses dans ce domaine concernaient des projets dans les pays en développement.

Enfin, en 2016 la part des recherches fondamentales se rapproche de son niveau antérieur après un exercice 2015 qui avait été marqué par une diminution ponctuelle du nombre de projets proposés et retenus dans le cadre des appels à projets.

## Répartition selon les 7 thématiques scientifiques de l'ANRS

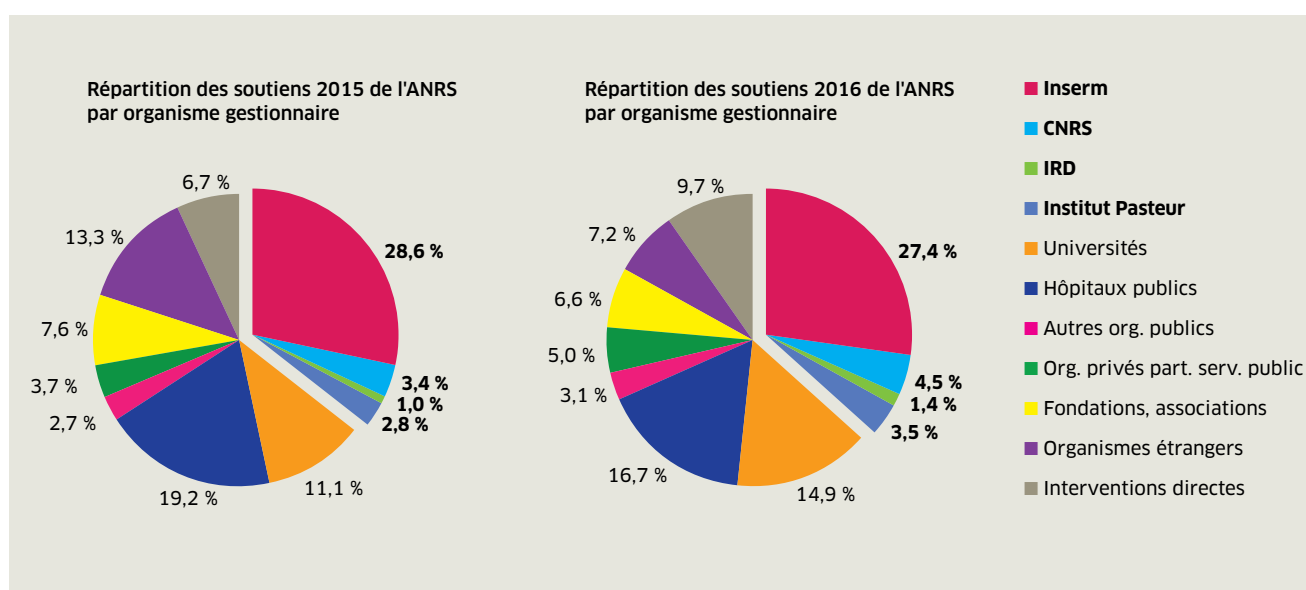
Sur le plan opérationnel, les moyens alloués par l'ANRS se répartissent de manière plus spécifique entre les six thématiques scientifiques structurant ses principaux champs d'intervention, auxquelles s'ajoute la thématique « soutiens à colloques et publications » qui bénéficie d'une enveloppe budgétaire séparée. Cette subdivision par thématique permet également l'orientation des moyens lors du vote du budget; elle correspond également aux services scientifiques selon lesquels l'agence est organisée.

Évolution de la part de chaque thématique dans les dépenses effectives de l'ANRS entre 2000 et 2016



## Organismes bénéficiaires des soutiens de l'ANRS

L'ANRS ne réalisant pas elle-même les programmes de recherche qu'elle finance, elle répartit chaque année la majeure partie de ses moyens entre les principaux organismes de recherche, en France et à l'étranger, qui sont les opérateurs effectifs de ces projets.



En 2015 comme en 2016, les quatre organismes partie prenante de l'ANRS, soit l'Inserm, le CNRS, l'IRD et l'Institut Pasteur, ont bénéficié de plus de 36 % des soutiens de l'agence, avec une prépondérance marquée de l'Inserm qui recueille à lui seul 28 % du total des aides allouées. Ces proportions sont cohérentes avec le rôle de premier plan que jouent ces organismes dans le domaine de la recherche en santé. Elles demeurent globalement stables dans le temps y compris pour ce qui concerne la part représentée par l'Inserm, qui n'a pas été modifiée de manière notable lors de l'intégration de l'ANRS en tant qu'agence autonome au sein de cet organisme.

Les universités et les hôpitaux publics constituent la seconde catégorie importante de bénéficiaires, réunissant chacune un peu plus de 15 % des soutiens versés chaque année. Les soutiens alloués à des organismes étrangers représentent en moyenne 10 % du total et correspondent pour l'essentiel aux interventions de l'ANRS en direction des pays à ressources limitées. Les soutiens versés aux fondations et associations, soit 7 % en moyenne, concernent eux aussi les recherches menées au Sud ainsi qu'au Nord, la recherche communautaire, notamment dans le domaine de la prévention.

Enfin, avec près de 10 % du total en 2016, il faut noter la part non négligeable des soutiens dits « d'intervention directe » qui correspondent aux dépenses exposées directement par l'ANRS pour la réalisation des projets de recherche, en lieu et place des organismes lorsque ceux-ci ne peuvent pas effectuer eux-mêmes ces dépenses. Il s'agit notamment des dépenses liées à la qualité de promoteur de l'ANRS : surcoûts hospitaliers, maintenance des biobanques centralisant les échantillons, prestataires pharmaceutiques ; ainsi que des dépenses nécessaires à la production de vaccins expérimentaux, dans le cadre du VRI (voir page 56) dont le développement est directement piloté par l'agence.

## Appels à projets de l'année 2015

THÉMATIQUES DE RECHERCHE	PROJETS DE RECHERCHE ET CONTRATS D'INITIATION										ALLOCATIONS DE RECHERCHE	
	Déposés			Retenus			% sélection			Déposées	Retenues	% sélection
	Projets	CI	Total	Projets	CI	Total	Projets	CI	Total			
Recherches fondamentales sur le VIH	65	7	72	18	5	23	28 %	71 %	32 %	63	19	30 %
Recherches en santé publique, sciences humaines et sociales	12	5	17	4	3	7	33 %	60 %	41 %	15	5	33 %
Recherches cliniques sur le VIH	22	3	25	4	0	4	18 %	0 %	16 %	6	2	33 %
Recherches dans les Pays à ressources limitées	47	15	62	7	6	13	15 %	40 %	21 %	22	4	18 %
Recherches sur les hépatites virales	56	7	63	17	5	22	30 %	71 %	35 %	34	11	32 %
Total des appels à projets 2015	202	37	239	50	19	69	25 %	51 %	29 %	140	41	29 %

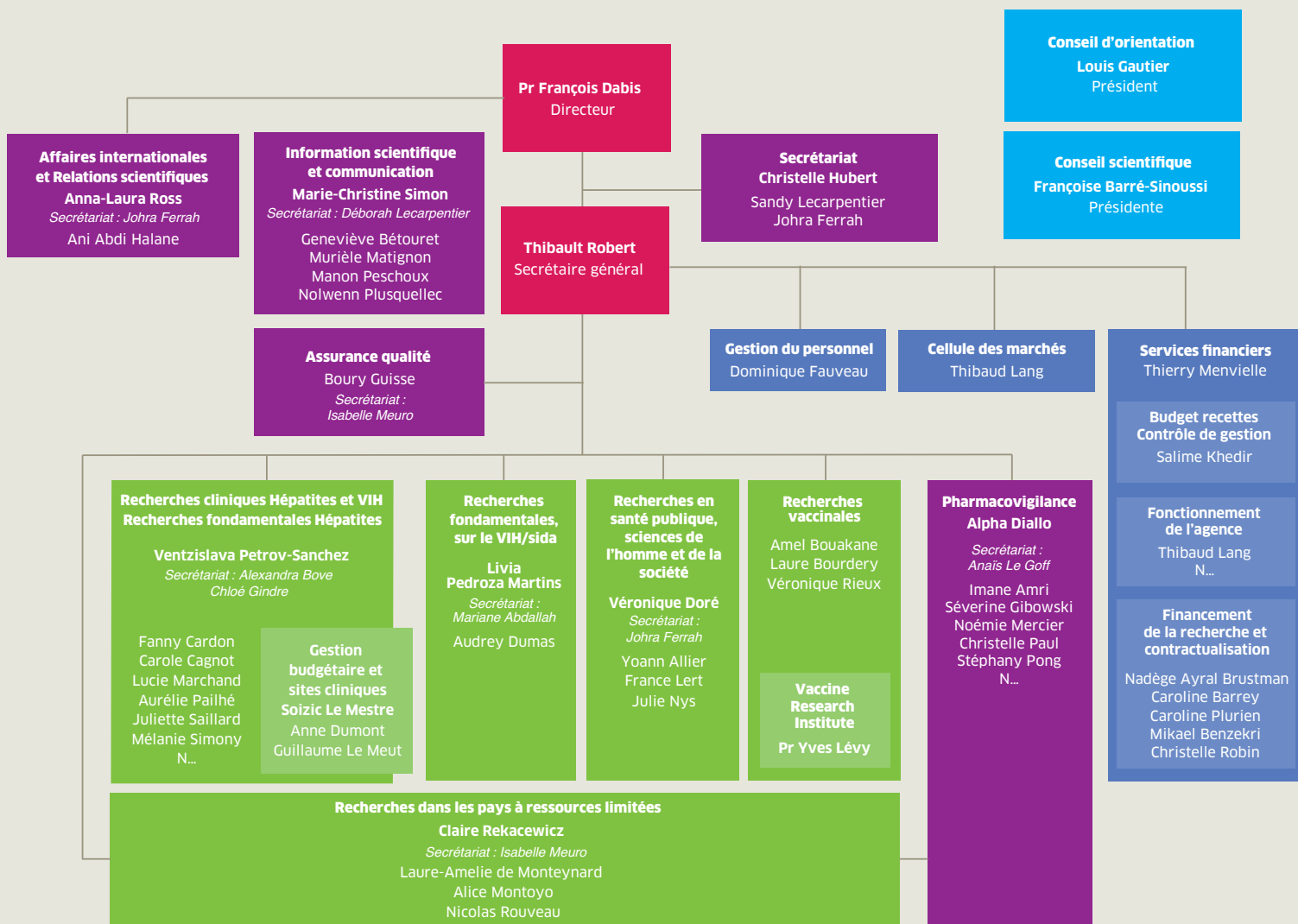
## Appels à projets de l'année 2016

THÉMATIQUES DE RECHERCHE	PROJETS DE RECHERCHE ET CONTRATS D'INITIATION										ALLOCATIONS DE RECHERCHE	
	Déposés			Retenus			% sélection			Déposées	Retenues	% sélection
	Projets	CI	Total	Projets	CI	Total	Projets	CI	Total			
Recherches fondamentales sur le VIH	58	9	67	24	6	30	41 %	67 %	45 %	53	19	36 %
Recherches en santé publique, sciences humaines et sociales	18	4	22	7	4	11	39 %	100 %	50 %	10	2	20 %
Recherches cliniques sur le VIH	19	2	21	5	2	7	26 %	100 %	33 %	7	2	29 %
Recherches dans les Pays à ressources limitées	31	6	37	9	2	11	29 %	33 %	30 %	14	4	29 %
Recherches sur les hépatites virales	49	9	58	23	1	24	47 %	11 %	41 %	35	13	37 %
Total des appels à projets 2016	175	30	205	68	15	83	39 %	50 %	40 %	119	40	34 %





# L'organisation de l'ANRS



## Conseil d'orientation

### Président

Louis Gautier, *secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale, Paris*

### Membres

Jean-Michel Heard, *direction générale de la recherche et de l'innovation, ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, Paris*

Jean-Christophe Comborouze, *direction générale de la santé, ministère des Affaires sociales et de la Santé, Paris*

Alexandre Foulon, *sous-direction de l'enseignement et de la recherche, ministère des Affaires étrangères, Paris*

Yves Lévy, *président-directeur général de l'Inserm, Paris*

Bruno Lucas, *CNRS, Paris*

Yves-Martin Prével, *IRD, Paris*

Félix Rey, *Institut Pasteur, Paris*

Gilles Raguin, *Expertise France, Paris*

Marianne L'Hénaff, *Association VIH*

Yann Mazens, *Association hépatites*

Françoise Brun-Vézinet, *CHU Bichat-Claude Bernard, Paris*

Hakima Himmich, *Association de lutte contre le sida, Casablanca, Maroc*

Georges-Philipp Pageaux, *CHU Saint-Eloi, Montpellier*

Eric Preiss, *contrôleur général, ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, Paris*

Françoise Barré-Sinoussi, *Prix Nobel de médecine 2008, Institut Pasteur, Paris*

François Dabis, *directeur de l'ANRS, Paris*

Thibault Robert, *ANRS, Paris*

Thierry Menvielle, *ANRS, Paris*

## Conseil scientifique

### Présidente

Françoise Barré-Sinoussi, *Prix Nobel de médecine 2008, Institut Pasteur, Paris*

### Vice-président

Stefano Vella, *Istituto superiore di sanita, Rome, Italie*

### Membres

Jose Alcamí, *Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Espagne*

Andrew Ball, *OMS, Genève, Suisse*

Stephan de Wit, *Hôpital Saint-Pierre, Bruxelles, Belgique*

Daniel Douek, *NIAID/NIH, Bethesda, États-Unis*

Massimo Levrero, *Sapienza University, Rome, Italie*

France Lert, *Inserm, Villejuif*

Souleymane M'Boup, *University Cheikh Anta Diop, CHU le Dantec, Dakar, Sénégal*

Jacques Normand, *NIDA, Bethesda, États-Unis*

Peter Reiss, *Academic Medical Center, Amsterdam, Pays-Bas*

Guido Silvestri, *Emory University of Medicine, Atlanta, États-Unis*

Christian Trépo, *Hôpital Hôtel-Dieu, Lyon*

### Membres observateurs

Hugues Fischer, *Act Up-Paris, Paris*

Michelle Sizorn, *SOS Hépatites*

## Comités scientifiques sectoriels

### **CSS1 « INTERACTIONS HÔTE-VIRUS DANS L'INFECTION A VIH »**

**Président:** Francis Barin, *Université François Rabelais, CHRU Bretonneau, Tours*

**Vice-président:** Monsef Benkirane, *CNRS UPR 1142, Montpellier*

### **CSS2 « BIOLOGIE STRUCTURALE ET GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DU VIH »**

**Président:** Monsef Benkirane, *CNRS UPR 1142, Montpellier*

**Vice-président:** Francis Barin, *Université François Rabelais, CHRU Bretonneau, Tours*

### **CSS3 « RECHERCHES CLINIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES DANS L'INFECTION A VIH »**

**Président:** Olivier Lambotte, *Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre*

### **CSS4 « RECHERCHES FONDAMENTALES DANS LES HÉPATITES VIRALES »**

**Président:** Jean-Michel Pawlotsky, *Hôpital Henri Mondor, Créteil*

### **CSS5 « RECHERCHES EN SANTÉ PUBLIQUE ET EN SCIENCES DE L'HOMME ET DE LA SOCIÉTÉ »**

**Président:** Guillaume Lachenal, *Université Paris Diderot*

### **CSS6 « RECHERCHES DANS LES PAYS À RESSOURCES LIMITÉES »**

**Présidente:** Alexandra Calmy, *Hôpital cantonal universitaire, Genève, Suisse*

### **CSS7 « RECHERCHES CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES DANS LES HÉPATITES VIRALES »**

**Président:** Fabien Zoulim, *InsermU1052, Hospices civils de Lyon*



## Actions coordonnées

**AC5 « ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DANS L'INFECTION A VIH »**

**Président:** Jean-Michel Molina, *Hôpital Saint-Louis, Paris*

**AC7 « COHORTES »**

Présidence en cours de nomination

**AC11 « VIH, ANTIRETROVIRAUX, INNOVATIONS BIOTECHNOLOGIQUES »**

**Président:** Vincent Calvez, *Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris*

**AC12 « RECHERCHES DANS LES PAYS À RESSOURCES LIMITÉES »**

**Président:** Pierre-Marie Girard, *Hôpital Saint-Antoine, Paris*

**AC18 « RECHERCHES EN PRÉVENTION DU VIH/SIDA »**

**Présidents:** Annabel Desgrées du Loû, *IRD* et Bruno Spire, *Inserm U912, Marseille*

**AC23 « DYNAMIQUE DES ÉPIDÉMIES A VIH, VHC ET VHB »**

**Présidente:** Dominique Costagliola, *Inserm U943, Paris*

**AC24 « ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DANS LES HÉPATITES VIRALES »**

**Président:** Marc Bourlière, *Hôpital Saint-Joseph, Marseille*

**AC25 « RECHERCHES EN SANTÉ PUBLIQUE DANS LE DOMAINE DES HÉPATITES »**

**Présidente:** Patrizia Carrieri, *Inserm U912, Marseille*

**AC27 « RECHERCHES EN ÉCONOMIE DE LA SANTÉ »**

**Président:** Pierre-Yves Geoffard, *École d'économie de Paris et EHESS, Paris*

**AC31 « CELLULES DENDRITIQUES, IMMUNITÉ INNÉE ET PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE »**

**Présidente:** Anne Hosmalin, *Institut Cochin, Paris*

**AC32 « RÉSERVOIRS VIRAUX: FORMATION ET CONTRÔLE »**

**Présidents:** Christine Rouzioux, *Hôpital Necker-Enfants malades, Paris* et  
Asier Saez-Cirion, *Institut Pasteur, Paris*

**AC33 « VIROLOGIE DES HÉPATITES ET INNOVATIONS BIOTECHNOLOGIQUES »**

**Présidents:** Jean-Michel Pawlotsky, *Hôpital Henri-Mondor, Créteil* et  
Fabien Zoulim, *Inserm U1052, hospices civils de Lyon*

**AC34 « HBV CURE »**

**Président:** Fabien Zoulim, *Inserm U1052, hospices civils de Lyon*

