

ANRS

Rapport d'activité
2017-2018

anRS France
REcherche
Nord & sud
Sida-hiv
Hépatites

Agence autonome de l'Inserm

AMIRS

Rapport d'activité
2017-2018

L'ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales) a été créée en 1988 sur décision gouvernementale, dans un contexte d'urgence scientifique et de santé publique. Elle mobilise les chercheurs du Nord et du Sud, de toutes disciplines, et quelle que soient leurs appartenances, autour de questions scientifiques identifiées comme prioritaires et pour lesquelles la production de résultats est susceptible de contribuer :

- à une meilleure compréhension des mécanismes biologiques (recherche fondamentale)
- au développement de nouveaux moyens et stratégies diagnostiques et thérapeutiques (recherche clinique)
- à l'analyse des enjeux en population (recherche en sciences humaines et sociales et en épidémiologie)
- au développement et à l'évaluation de stratégies de prévention (recherche vaccinale et recherche en santé publique).

L'ANRS finance les projets de recherche après qu'ils ont été évalués par les 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

4

ÉDITORIAL

8

CHIFFRES-CLÉS 2018

10

RECHERCHES FONDAMENTALES

Les temps forts
Les publications

20

RECHERCHES CLINIQUES

Les temps forts
Les publications

34

RECHERCHES EN SANTÉ PUBLIQUE, SCIENCES DE L'HOMME ET DE LA SOCIÉTÉ

Les temps forts
Les publications

44

RECHERCHES VACCINALES

Les temps forts
Les publications

50

VALORISATION

Information scientifique et communication
Les associations et l'ANRS
L'ANRS à l'international
Étude bibliométrique

62

LES MOYENS

Les moyens humains et financiers
L'organisation de l'ANRS
Les instances

3

ÉDITORIAL

2017 les deux années
2018 couvertes par ce rapport d'activité ont été fertiles en transformations pour l'agence, riches en événements médiatiques que nous sommes fiers d'avoir pu organiser; enfin, elles ont été émaillées d'une production scientifique qui n'a jamais fléchi. L'ensemble atteste de l'incroyable vitalité de notre communauté de recherche tant sur le VIH que sur les hépatites virales, en France et dans nos pays partenaires.



dente conférence de l'IAS à Paris. Ce fut aussi pour moi l'occasion de mesurer l'engagement total de nos instances et des personnels de l'agence au service de la recherche que nous animons, coordonnons et finançons en France et à l'étranger.

À l'automne 2017, j'ai proposé une stratégie scientifique pour l'ANRS autour de cinq objectifs distincts mais complémentaires:

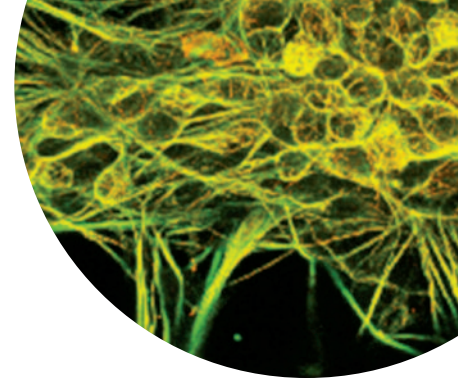
1. Mieux contrôler les épidémies de VIH et de VHB;
2. Prévenir la transmission du VIH par un vaccin;
3. Mieux prendre en charge l'infection à VHB, du traitement jusqu'à la guérison;
4. Optimiser la vie avec le VIH;
5. Maîtriser la maladie à VHC à l'ère de la guérison virale.

Au total, un beau succès collectif et médiatique, une formidable reconnaissance internationale pour notre communauté, 14 ans après la précédente conférence de l'IAS à Paris.

Au total, un beau succès collectif et médiatique, une formidable reconnaissance internationale pour notre communauté, 14 ans après la précé-

6 000 participants autour de 1 700 communications scientifiques et de multiples autres événements. La «Déclaration de Paris: Le VIH, pas sans la recherche» a été lancée par l'IAS et l'ANRS.

J'ai également décidé à la même période de renouveler nos instances scientifiques: actions coordonnées (AC) pour l'animation, comités scientifiques sectoriels (CSS) pour l'évaluation, conseil scientifique international (SAB) et comité stratégique pour m'accompagner dans mes choix. Dans toutes ces instances, j'ai veillé à la bonne représentation et à l'intégration des représentants des communautés d'utilisateurs vivant avec le VIH et les hépatites et de tous les groupes vulnérables. Je me félicite notamment que l'agence continue



sa collaboration très fructueuse avec le TRT-5¹. La réorganisation des instances scientifiques de l'agence s'est étalée tout au long de l'année 2018, pour plus de simplicité, de lisibilité, de performance et d'adaptation aux enjeux qui sont les nôtres. Je suis conscient du fort investissement que j'ai demandé aux services de l'agence et à une nouvelle génération de leaders scientifiques français et francophones pour aboutir à une meilleure cohérence au sein de chaque instance et entre instances, notamment en acceptant la stratégie que je proposais et qui vise à renforcer la transversalité Nord-Sud et l'alignement des agendas France/international.

Afin de disposer d'éléments objectifs d'aide au pilotage de la stratégie de l'agence, il m'est apparu nécessaire en 2018 de m'appuyer sur un bilan bibliométrique précis et actualisé. Nous avons ainsi réalisé avec le concours des services scientifiques de l'agence et du Département d'Évaluation du Suivi des Programmes (DESP) de l'Inserm une étude bibliométrique portant sur la période 2013-2017. Principal constat issu de cette étude: la recherche

La recherche française est toujours dans le peloton de tête de la compétition internationale.

française est toujours dans le peloton de tête de la compétition internationale. La France est le deuxième pays européen en nombre de publications scienti-

ifiques dans le domaine du VIH/sida et le quatrième au niveau mondial pour la part des publications figurant dans le top 1 %. Pour les hépatites virales, la France bénéficie d'une excellente reconnaissance internationale puisqu'elle occupe la première place mondiale du classement des pays pour les publications figurant dans les top 1 % et top 10 % mondiaux. Et l'ANRS finance 90 % de ces recherches menées par les équipes françaises.

En octobre 2018 la première réunion de notre nouveau conseil scientifique désormais présidé par les Professeurs Guido Silvestri (*Emory University, Atlanta, USA*) et Fabien Zoulim (Inserm, Hospices Civils de Lyon), a marqué une nouvelle étape dans l'évolution de l'agence. Les recommandations qui ont en effet été formulées à cette occasion permettront un pilotage encore plus fin de la stratégie de l'agence, mieux adapté aux contextes national et international de notre recherche. J'ai ainsi retenu trois enseignements qui vont guider nos actions en 2019 et 2020 :

1. Notre recherche fondamentale VIH est forte mais peut et doit encore être encouragée et soutenue car une bonne partie des solutions du futur sont encore à trouver «à la paillasse».
2. En matière d'hépatites virales, le tournant doit s'opérer en faveur d'une recherche translationnelle sur l'hépatite B sans oublier le champ de l'élimination de l'hépatite C qui pose d'autres questions translationnelles elles aussi mais cette fois entre la recherche clinique et la recherche opérationnelle et de santé publique.
3. Le savoir-faire de l'agence et de ses acteurs peut être mis au service de nouvelles priorités de recherche en santé.

Sur ce dernier point, j'ai mené tout au long de l'année 2018 un dialogue avec notre conseil d'orientation et tout particulièrement avec les ministères de tutelle de l'agence, ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et ministère des Solidarités et de la Santé. Des pistes d'élargissement possibles des missions de l'agence ont été retenues et

l'ANRS finance 90 % des recherches menées par les équipes françaises.

1. Le TRT-5 est un groupe inter-associatif qui rassemble onze associations de lutte contre le sida; ce groupe a été créé en 1992 dans un contexte d'urgence médicale pour les personnes vivant avec le VIH, afin de se doter d'un outil commun d'action sur les questions thérapeutiques et liées à la recherche clinique. Ces associations sont Acceptess-T, Actions Traitements, Act Up-Paris, Act Up Sud-Ouest, AIDES, Arcat, Dessine-Moi Un Mouton, Envie, Nova Dona, Sida Info Service et SOLENSI.

Les cohortes sont une de nos richesses scientifiques pour les années à venir tant pour le VIH que pour les hépatites B et C.

feront l'objet dès 2019 d'une part d'une nouvelle organisation conjointe avec l'Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) Immunologie, Inflammation, Infectiologie et Microbiologie (I3M) pour la tuberculose et d'autre part d'une préfiguration interne à l'ANRS pour les infections sexuellement transmissibles (IST) afin de déterminer le cadre précis, les moyens nécessaires et les sujets prioritaires en regard de l'état des connaissances et des possibilités des équipes françaises et partenaires.

En 2018, l'ANRS a une nouvelle fois soutenu et pris part à des événements scientifiques d'envergure. La conférence AFRAVIH 2018 que j'ai eu le plaisir de présider à bordeaux du 4 au 7 avril a été un temps fort de l'année (plus de 1000 participants), auquel l'ANRS a pris part en tant que partenaire privilégié. La « Déclaration de Bordeaux » en faveur de la lutte contre les hépatites, initiée par les membres de l'AFRAVIH, a recueilli plus de 1700 signatures. Le symposium ANRS sur l'éthique de la recherche au Sud a été particulièrement apprécié, faisant suite à la publication, en 2017, de la version réactualisée de la « Charte éthique de la recherche dans les pays en développement ».

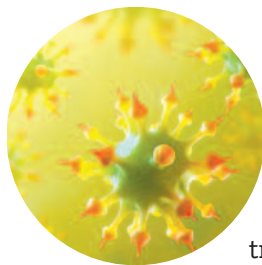
L'IDMIT (*Infectious Disease Models and Innovative Therapies*), infrastructure nationale pour la biologie et la santé, dédiée aux recherches précliniques via le développement de nouveaux modèles animaux a été inaugurée sur le campus du Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives (CEA) à Fontenay-aux-Roses en juin 2018 et je me réjouis que nous disposions ainsi grâce, entre autres à l'investissement de l'ANRS, d'une plateforme unique en France et probablement en Europe pour de nombreux projets translationnels.

En 2018, j'ai fait procéder à une évaluation internationale indépendante des cohortes de l'ANRS. Sur

cette base, j'ai appuyé ma décision de reconduire l'ensemble de ces plateformes, dont certaines comme la cohorte ANRS CO22 HEPATHER dédiée aux hépatites virales B et C peuvent fonctionner selon un modèle de partenariat public privé associant l'ANRS, les Programmes d'Investissement d'Avenir via l'ANR et les industriels. Les cohortes sont une de nos richesses scientifiques pour les années à venir tant pour le VIH que pour les hépatites B et C. Plusieurs d'entre elles disposent de biobanques très précieuses dont j'attends beaucoup en matière de valorisation.

Quels faits scientifiques marquants peut-on retenir de 2018 ? Je n'en citerai que quelques-uns, le rapport détaillant les nombreux exemples de succès scientifiques de 2017 et 2018 :

- Les premiers résultats de l'étude ANRS Prévenir, communiqués lors de la 22^e conférence internationale sur le sida à Amsterdam en juillet 2018 constituent des signaux très encourageants, même s'il est encore trop tôt pour parler d'impact de la prophylaxie pré-exposition (PreP) sur la dynamique de l'épidémie à VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes en Ile-de-France. Le groupe de recherche multidisciplinaire en prévention animé par Jean-Michel Molina, Jade Ghosn et Daniela Rojas doit être félicité pour ce programme de recherche de longue haleine.
- Le groupe Pasteur-Inserm animé par Asier Sáez-Cirión a montré dans la revue *Cell Metabolism* que ses travaux sur les réservoirs menés dans le cadre du consortium ANRS RHIVIERA pouvaient désormais permettre d'explorer des hypothèses sur l'action d'inhibiteurs de l'action métabolique des lymphocytes CD4.
- Au Cameroun, les chercheurs de l'IRD coordonnés par Éric Delaporte ont terminé avec succès la première étude clinique menée en Afrique avec un antirétroviral de nouvelle génération, le dolutégravir, dans le cadre de l'essai ANRS 12313 NAMSAL co-fi-



nancé par UNITAID, étude présentée au Congrès européen de Glasgow à l'automne.

- En matière de recherche vaccinale, l'Alliance Européenne (EHVA) coprésidée par Yves Lévy à la tête du *Vaccine Research Institute*, le VRI, a annoncé fin novembre 2018 le lancement à Lausanne de l'essai EHVA T01/ANRS VRI05 d'un vaccin thérapeutique, les autres pays dont la France devant suivre en 2019.
- Sylvie Deuffic-Burban et Yazdan Yazdanpanah ont publié en juillet 2018 les résultats de leur modèle montrant le caractère coût-efficace d'un dépistage universel de l'hépatite C en France. Cette publication est intervenue deux mois après que le ministre des Solidarités et de la Santé a fixé l'objectif de l'élimination de cette infection en France d'ici 2025 et en a fait la mesure 15 du volet «Prévention de la Stratégie Nationale de Santé».
- Enfin, plusieurs équipes de recherche regroupées à Lyon continuent à défricher les mécanismes de réplication du virus de l'hépatite B en publiant des résultats importants dans le *FASEB Journal*.

L'ANRS, associée au Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS) a rendu en mai 2018 à la ministre des Solidarités et de la Santé le rapport «Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – recommandations du groupe d'experts», coordonné par le Pr Philippe Morlat. L'ANRS et le CNS se sont vu confier en décembre 2018 la mission de réactualiser ces recommandations françaises sur la période 2019-2021 sous la forme d'un rapport unique regroupant le VIH, les hépatites virales B et C ainsi que les IST.

Les nombreux temps forts scientifiques détaillés dans les pages suivantes montrent combien les équipes françaises ont avancé sur des fronts différents et de manière importante au cours de ces deux années, au Nord comme au Sud. Il s'agit d'une nouvelle illustration de la grande efficacité et de la faculté de mobilisation de nos équipes sur des enjeux de recherche majeurs à l'échelle internationale, qu'il s'agisse de la prévention biomédicale, de la recherche fondamentale, clinique, en santé publique, ou en matière de vaccin.

L'ANRS va poursuivre ses missions en adaptant ses programmes à la dynamique changeante des épidémies de VIH et d'hépatites virales et à leur contrôle, encore trop partiel, tout en s'élargissant progressivement à d'autres thématiques. Préciser le cadre de cet élargissement, et les moyens qui lui seront nécessaires, en regard de l'état des connaissances et du paysage scientifique français et international, constituera un des objectifs prioritaires de l'agence en 2019 avec le soutien de nos tutelles.

Préciser le cadre de cet élargissement, et les moyens qui lui seront nécessaires constituera un des objectifs prioritaires de l'agence en 2019 avec le soutien de nos tutelles.

Professeur François Dabis
Directeur de l'ANRS

CHIFFRES CLÉS 2018

BUDGET

45,6 millions d'euros de crédits ouverts
92 % du budget est dédié au financement de la recherche
11 millions d'euros de soutien en personnel correspondant à
243 postes de doctorants et post-doctorants, de moniteurs d'études cliniques, biologiques, en sciences sociales, et de personnel des CMG

PERSONNEL

55 personnes au siège de l'ANRS

ANRS EN TANT QUE PROMOTEUR DE RECHERCHES EN FRANCE

32 études impliquant la personne humaine dont l'ANRS est promoteur sont en cours, parmi lesquelles **8** essais cliniques, **14** cohortes, **7** études physiopathologiques et études assimilées, multicentriques pour la plupart d'entre elles
Près de **35 000** patients inclus dans ces études, dont **21 300** dans la cohorte ANRS C022 HEPATHER
1 réseau global de plus de **250** services hospitaliers, dont **40** assurent **70 %** de l'activité
6 centres de méthodologie et de gestion
1 bibliothèque centralisée conservant les prélèvements :
1 400 000 échantillons stockés
1 bibliothèque spécifique dédiée à la cohorte ANRS C022 HEPATHER : **900 000** échantillons stockés

PUBLICATIONS

342 articles scientifiques publiés en 2018 et issus de projets financés par l'ANRS

APPELS À PROJETS 2018	155 projets de recherche déposés, dont 80 nouveaux projets retenus 90 allocations de recherches déposées, dont 51 retenues 350 projets et allocations issus des appels à projets sont en cours en 2018, en incluant ceux des précédents appels à projets qui se poursuivent
RECHERCHES FONDAMENTALES SUR LE VIH/SIDA	16,1 % des dépenses 127 projets et allocations en cours
RECHERCHES VACCINALES SUR LE VIH/SIDA	13 % des dépenses 16 projets et allocations en cours
RECHERCHES CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES SUR LE VIH/SIDA	23,7 % des dépenses 41 projets et allocations en cours
RECHERCHES FONDAMENTALES ET CLINIQUES SUR LES HÉPATITES VIRALES	17 % des dépenses 111 projets et allocations en cours
RECHERCHES EN SANTÉ PUBLIQUE ET EN SCIENCES DE L'HOMME ET DE LA SOCIÉTÉ	8,2 % des dépenses 37 projets et allocations en cours
RECHERCHES DANS LES PAYS À RESSOURCES LIMITÉES	20,8 % des dépenses 48 projets et allocations en cours

RECHERCHES FONDAMENTALES

Le soutien de l'ANRS en faveur de la recherche fondamentale sur le VIH/sida et les hépatites virales reste, année après année, très appuyé tant cette recherche est essentielle pour produire de nouvelles connaissances scientifiques et élaborer des approches préventives et thérapeutiques.

Les travaux soutenus par l'agence portent en particulier sur les interactions hôte-virus sur les plans moléculaire, cellulaire, virologique, immunologique et physiopathologique.

Dans le domaine des hépatites, avec l'arrivée particulièrement efficace des antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement du VHC, l'ANRS a souhaité désormais accorder un soutien prioritaire à la recherche sur les hépatites B et E.

17^e ET 18^e RÉUNION DU RÉSEAU NATIONAL HÉPATITES DE L'ANRS (RRNH) – 2-3 MARS 2017 ET 12-13 MARS 2018, PARIS

Organisée par l'ANRS chaque année à Paris, la réunion du réseau national des hépatites réunit chercheurs et médecins pour discuter des dernières avancées françaises en matière de recherche fondamentale et translationnelle sur les hépatites virales. Le programme a notamment été consacré à l'actualité des recherches sur les traitements, sur les étapes d'entrée et d'assemblage du cycle infectieux du VHB et du VHC, sur la réplication de ces virus et sur les interactions virus-hôte. Le succès de cette réunion témoigne de la vitalité de la recherche française.

Temps



4^e ET 5^e WORKSHOP ANRS HBV CURE – 16 MAI 2017 ET 10 AVRIL 2018, PARIS

Ce workshop international dresse un état des lieux des connaissances et des recherches sur les grandes questions fondamentales, translationnelles et cliniques que posent l'infection par le VHB et sa guérison. En 2018, les présentations et les discussions ont notamment porté sur les nouveaux biomarqueurs de l'infection, les nouveaux antiviraux en cours de développement, les combinaisons thérapeutiques et les approches d'immunothérapie.

Focus



9^e CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE SUR LE VIH (IAS 2017) – 23-26 JUILLET, PARIS

25^e conférence sur les rétrovirus
et les infections opportunistes
(CROI 2018) – 4-7 mars, Boston

UN VIH MUTÉ CAPABLE DE SE RÉPLIQUER SANS INTÉGRATION DE SON GÉNOME

En étudiant un virus résistant à un inhibiteur d'intégrase, des chercheurs menés par Olivier Delelis (CNRS) et Isabelle Malet (Inserm) ont constaté que celui-ci est capable de se répliquer sans intégrer son ADN à celui de sa cellule hôte. L'intégration était jusqu'à présent considérée comme une étape indispensable à la réplication du VIH. Le virus concerné présente une série de mutations dans l'extrémité 3' de son génome. Les chercheurs ont observé que, mis en présence d'inhibiteur d'intégrase, ce virus muté continue de se répliquer sans s'intégrer, avec une forte accumulation d'ADN viral circulaire. C'est à partir de cet ADN viral circularisé que ce VIH parvient à se répliquer sans être obligé de passer par l'étape d'intégration. C'est la première fois qu'un tel mécanisme de résistance aux inhibiteurs d'intégrase est décrit.

Malet I, Subra F, Leh H *et al.* Unintegrated viral DNA involved in dolutegravir resistance.

Du nouveau sur les mécanismes de l'infection et de son contrôle

■ Morgane Bomsel et son équipe ont, grâce à un modèle d'épithélium comparable à celui de l'urètre humain, apporté de nouvelles connaissances sur les mécanismes de la transmission sexuelle du VIH. Ces chercheurs ont ainsi montré que des synapses virales se forment à la surface des muqueuses et conduisent à l'infection des macrophages. Des réservoirs viraux se constituent ainsi très rapidement dans les tissus de l'urètre. Des travaux complémentaires, réalisés à partir de tissus humains, montrent que ces réservoirs persistent même sous traitement antirétroviral efficace.

Real F, Sennepin A, Ganor Y *et al.* Virological synapses formed between HIV-1-infected CD4+ T-cells and mucosal epithelium promote macrophage infection followed by reservoir formation in reconstructed urethral tissues.

Ganor Y, Sennepin A, Dutertre CA *et al.* Urethral tissue macrophages are genuine viral reservoirs in HIV-1-infected individuals under suppressive anti-retroviral therapy.

■ De son côté, une équipe menée par Maria-Izabel Thououze a identifié la capacité du VIH à pousser les lymphocytes infectés à former un maillage protecteur extra-cellulaire où se logent les particules virales.

Inizan C, Derames A, Caillet M *et al.* HIV-1 concentrates and shelters cell-associated infectivity a « viral biofilm ».

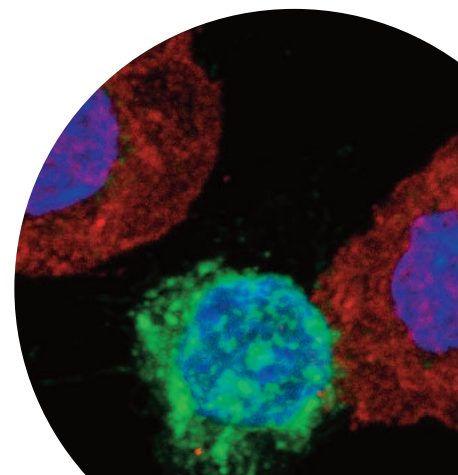
■ Ce « biofilm viral » rend le VIH beaucoup plus infectieux, réduit l'efficacité des antirétroviraux et limite l'action des anticorps. Il constitue par conséquent une nouvelle cible thérapeutique. Enfin, deux études menées par Asier Sáez-Cirión et Bruno Vaslin et leurs équipes ont concerné les mécanismes du contrôle viral chez les patients « contrôleurs ».

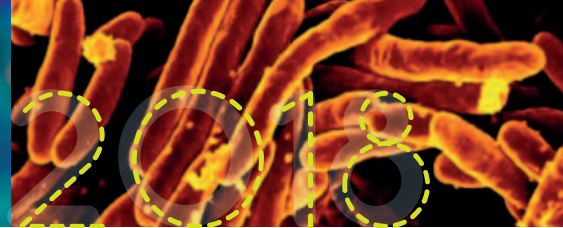
Passaes C, Millet A, Madelain V *et al.* Early anti-SIV CD8 + T-cell antiviral activity is associated with durable elite control of SIV infection in macaques carrying or not protective MHC alleles – the ANRS SIC study.

Angin M, Volant S, Lecuroux C *et al.* HIV-specific CD8 + T cells from natural HIV-1 controllers have a distinct signature associated with enhanced metabolic plasticity and antiviral function. ANRS C021 CODEX.

Elles ont notamment mis en évidence les caractéristiques des lymphocytes T CD8 + associés au contrôle de l'infection.

ANRS 2017-2018





**22^e conférence internationale
sur le VIH (AIDS 2018)
– 23-27 juillet, Amsterdam**

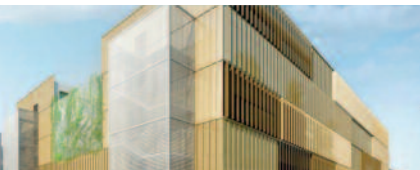
**SYMPOSIUM SATELLITE ANRS
À L'IAS 2018 « HOW FAR ARE WE
FROM HIV REMISSION ? »**

L'AC41 de l'ANRS a organisé une réunion satellite internationale à Amsterdam, afin de faire un bilan sur les avancées ainsi que les obstacles à surmonter pour définir les conditions de traitement qui permettraient d'obtenir la rémission de l'infection par le VIH de façon durable et atteignable. Dans un premier temps, ce symposium a permis de présenter les nouveaux résultats de l'étude ANRS EP63 VISCONTI portant sur les rares patients en rémission prolongée après l'arrêt

Temps



d'un traitement antirétroviral. Il a notamment été question des travaux sur les mécanismes du contrôle de la virémie observé chez ces patients. Depuis 2013, date à laquelle les premiers résultats de l'étude française ont été rapportés, des nouveaux cas ont été identifiés et la plupart des patients est toujours en rémission. Dans la seconde partie du symposium, les intervenants ont discuté des stratégies visant à obtenir, soit la rémission après un traitement très précoce, soit la cure de l'infection par le VIH. Les essais européens de transplantation de cellules-souches défectueuses pour l'entrée du VIH, le potentiel des anticorps neutralisants à large spectre et le point de vue des personnes infectées par le VIH ont été présentés. Le symposium a été conclu par le Pr Françoise Barré-Sinoussi, ancienne présidente du Comité scientifique international de l'ANRS, initiatrice de « IAS Towards a Cure » et Prix Nobel de médecine 2008.



INAUGURATION DU NOUVEAU BÂTIMENT DE L'IDMIT

■ Créé en 2012, l'IDMIT (Infectious Diseases Models for Innovative Therapies) est une infrastructure nationale de recherche préclinique sur les maladies infectieuses issue du Programme d'investissement d'avenir (PIA). Son objectif est de favoriser le transfert d'innovations de la recherche fondamentale vers la clinique, en faisant appel à une plateforme d'imagerie adaptée à l'étude de maladies infectieuses comme le sida et la tuberculose. L'IDMIT est désormais implanté dans un bâtiment spécialement conçu sur le site de Fontenay-aux-Roses (92) du centre CEA Paris-Saclay. L'ANRS est l'un des membres fondateurs de l'IDMIT, en partenariat avec le CEA, l'Institut Pasteur, l'Université Paris-Sud/Paris Saclay, l'Inserm et la société Oncodesign. L'IDMIT est aujourd'hui la plus importante structure européenne de recherche préclinique sur les maladies infectieuses humaines. Ses équipes mènent des projets de recherche sur une variété de maladies infectieuses, majoritairement l'infection à VIH.

PUBLICATIONS

issues de travaux soutenus par l'agence

Découverte d'un marqueur des réservoirs du VIH

Même sous traitement antirétroviral efficace, le VIH persiste dans des cellules infectées latentes qui constituent ce que l'on appelle les réservoirs viraux. Des équipes du CNRS, de l'Université de Montpellier, de l'Inserm, de l'Institut Pasteur, de l'hôpital Henri-Mondor (Créteil), de l'hôpital Gui de Chauliac (Montpellier) et de l'Institut de Recherche Vaccinale (VRI) ont identifié, à partir d'un modèle d'infection, une protéine particulière appelée CD32a. Présente uniquement à la surface des cellules infectées, elle permet de distinguer celles-ci des cellules saines. Cette découverte a ensuite été confirmée sur des cellules issues de patients sous traitement. L'identification de ce marqueur ouvre des perspectives très intéressantes pour l'étude des réservoirs viraux qui peuvent désormais être isolés facilement. À plus long terme, elle pourrait conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à éliminer les réservoirs de VIH latents.

Descours B, Petitjean G, López-Zaragoza JL *et al.* CD32a is a marker of a CD4 T-cell HIV reservoir harbouring replication-competent proviruses. *Nature*. 2017 Mar 23; 543 (7646): 564-567. doi: 10.1038/nature21710.

VIH Identification d'une nouvelle fonction des cellules NK

Une équipe de l'Institut Pasteur, dirigée par Michaela Müller-Trutwin et le VRI, a découvert une nouvelle fonction des cellules « natural killer » (NK) du système immunitaire, en étudiant l'infection par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) chez les

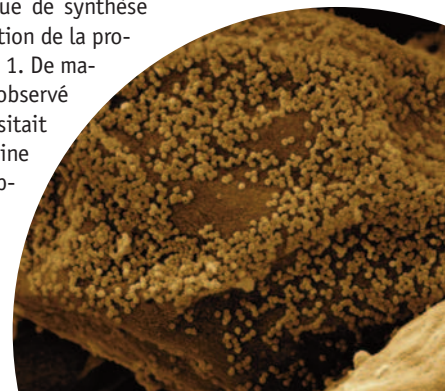
singes verts africains. Elle a en effet montré que les cellules NK sont capables de migrer dans les follicules des ganglions lymphatiques, le réservoir tissulaire viral le plus important, et de s'y accumuler. De plus, elles sont capables d'y contrôler efficacement le virus. Cette découverte ouvre un nouveau pan dans la compréhension de la biologie du système immunitaire.

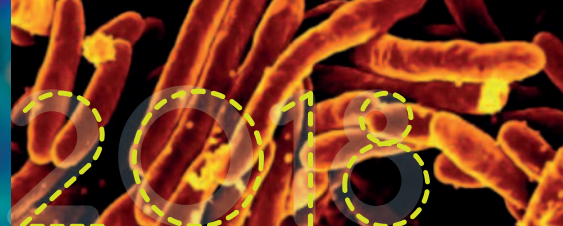
Huot N, Jacquelin B, Garcia-Tellez T *et al.* Natural killer cells migrate into and control simian immunodeficiency virus replication in lymph node follicles in African green monkeys. *Nat Med*. 2017 Nov; 23 (11): 1277-1286. doi: 10.1038/nm.4421.

VIH Récepteur CXCR4 : un modulateur potentiel de l'activité des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) sont spécialisées dans la sécrétion d'interférons de type 1 en réponse aux pathogènes. Une étude internationale pilotée depuis la France a mis en évidence que les amines (petites molécules ayant des fonctions physiologiques très variées) inhibent la production d'interférons de type I des pDC lorsque ces dernières sont exposées aux virus à ARN tels que le virus de la grippe ou du VIH. Les scientifiques ont ainsi pu montrer dans un modèle murin infecté par le virus de la grippe que l'histamine et un antihistaminique de synthèse induisaient une nette réduction de la production d'interféron de type 1. De manière surprenante, ils ont observé que ce mécanisme ne nécessitait pas les récepteurs à l'histamine mais se faisait *via* le récep-

ANRS17-2018





ANRS



teur aux chimiokines CXCR4 exprimés à la surface des pDC. Cette étude permet d'identifier le récepteur CXCR4 comme un modulateur potentiel de l'activité des pDC par le biais des amines et ainsi comme une cible thérapeutique prometteuse dans les maladies auto-immunes et infections virales chroniques.

Smith N, Pietrancosta N, Davidson S *et al.* Natural amines inhibit activation of human plasmacytoid dendritic cells through CXCR4 engagement. *Nat Commun.* 2017 Feb 9; 8: 14253. doi: 10.1038/ncomms14253.

VIH IFITM, le VIH montre l'exemple: une double protection antivirale conservée contre de nombreux virus

Les *Interferon-induced transmembrane proteins* (IFITM) sont des facteurs antiviraux capables de bloquer l'entrée de différents virus dans les cellules cibles. Dans le cas de l'infection par le VIH, des études ont mis en évidence l'existence d'un mécanisme antiviral supplémentaire grâce auquel les IFITM étaient capables aussi d'interférer avec la production de nouvelles particules virales dans une cellule infectée, en les rendant moins infectieuses. Une équipe de chercheurs du Centre International de recherche en Infectiologie de Lyon (Inserm, Université Claude Bernard de Lyon, ENS Lyon, CNRS) a voulu savoir si ce second mécanisme était propre au VIH où s'il était également conservé avec d'autres virus. Elle a pour cela analysé l'action des IFITM pour un large éventail de virus. Ainsi, pour la plupart des virus analysés, les IFITM bloquaient non seulement l'entrée du virus dans les cellules cibles mais altéraient bien également la production de particules virales infectieuses. Les IFITM sont ainsi des

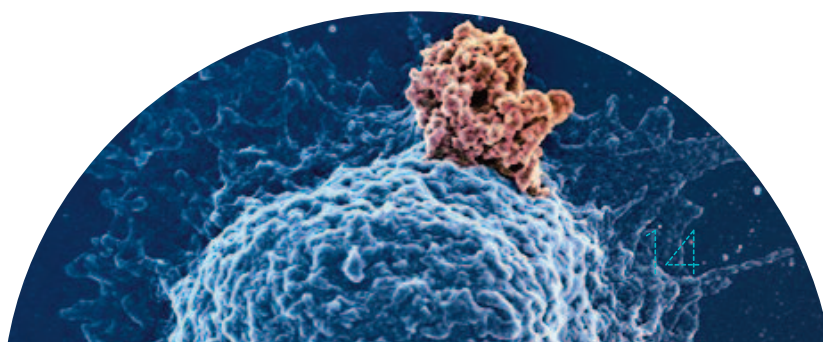
facteurs de restriction particuliers, capables d'interférer avec plusieurs virus lors de deux phases distinctes de leur cycle. Le VIH a ainsi permis de mettre en évidence un mécanisme viral extrêmement conservé dans le monde des virus.

Tartour K, Nguyen XN, Appourchaux R *et al.* Interference with the production of infectious viral particles and bimodal inhibition of replication are broadly conserved antiviral properties of IFITMs. *PLoS Pathog.* 2017 Sep; 13 (9): e1006610. doi: 10.1371/journal.ppat.1006610.

Protéines Argonaute et modulation de la réplication du VIH

Les protéines Argonaute s'associent à des microARNs, pour former un complexe appelé RISC (*RNA-induced silencing complex*). RISC peut se fixer sur des ARNs cellulaires et moduler la production des protéines. Il est ainsi impliqué dans de nombreux processus biologiques. Une équipe de chercheurs de l'Institut Cochin à Paris (Inserm, CNRS, Université Paris Descartes) a montré que les protéines Argonaute pouvaient cibler l'ARN du VIH. Par des techniques de biochimie et de séquençage haut-débit, ils ont identifié les différents sites de liaisons des protéines Argonaute à l'ARN viral. De façon surprenante, ils ont montré que ces liaisons pouvaient se faire en l'absence de microARN. Ils ont ensuite montré qu'en l'absence de protéine Argonaute, la maturation de l'ARN du virus était altérée, que la production de particules virales était diminuée et que ces dernières étaient dix fois moins infectieuses. Les travaux de cette équipe révèlent ainsi que les protéines Argonaute jouent un rôle dans la réplication du VIH.

Eckenfelder A, Segeal E, Pinzon N *et al.* Argonaute proteins regulate HIV-1 multiply spliced RNA and viral production in a Dicer independent manner. *Nucleic Acids Res.* 2017 Apr 20; 45 (7): 4158-4173. doi: 10.1093/nar/gkw1289.



VIH Immunité adaptative : l'activation de la protéine STING inhibe la prolifération lymphocytaire

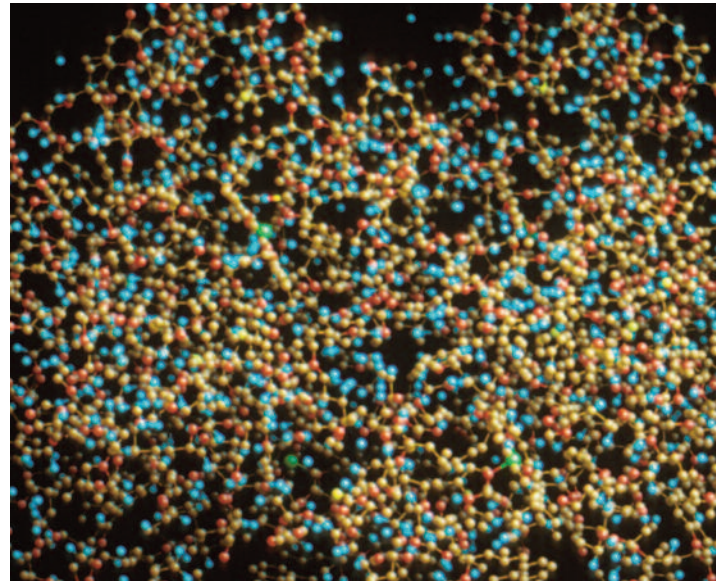
L'infection de macrophages ou de cellules dendritiques par le VIH peut conduire, dans certaines conditions, à l'activation de la voie cGAS-STING, ce qui permet d'induire une réponse antivirale efficace. Lors de ce mécanisme, la protéine STING s'active et se déplace alors de son état stationnaire dans le réticulum endoplasmique de la cellule à son état activé dans l'appareil de Golgi et induit ainsi la production d'interférons. Si le rôle de la protéine STING est connu dans ce mécanisme de l'immunité innée, l'activation de STING par le VIH dans les lymphocytes T de l'immunité adaptative, et sa fonction dans ces cellules, sont très mal connues. Une équipe de chercheurs de l'Institut Curie, d'Université PSL et de l'Inserm s'est penchée dans un premier temps sur la fonction de STING. Ils ont pour cela étudié une mutation activatrice du gène codant pour STING, TMEM173. En présence de cette mutation, la protéine STING est déjà située dans l'appareil de Golgi. Les chercheurs ont observé chez les patients présentant cette mutation la présence d'interférons circulant ainsi que de cytokines inflammatoires révélant ainsi une activation constante de STING. Plus surprenant, ils ont également montré que les patients atteints de cette mutation présentaient une prolifération altérée et un nombre réduit de lymphocytes T mémoires. Cette découverte a permis de mettre en lumière un nouveau mécanisme par lequel la protéine STING joue un rôle dans l'immunité adaptative en inhibant la prolifération des lymphocytes T mémoires lorsqu'elle est activée. Ceci ouvre la voie pour comprendre le rôle de STING lorsque les cellules sont infectées par le VIH.

Carboni S, Jeremiah N, Gentili M *et al.* Intrinsic antiproliferative activity of the innate sensor STING in T lymphocytes. *J Exp Med.* 2017 Jun 5; 214 (6): 1769 – 1785. doi: 10.1084/jem.20161674.

VIH Un ciblage cellule par cellule pour garder un œil sur le réservoir viral

La persistance d'un réservoir viral chez les patients infectés par le VIH et prenant un traitement antirétroviral représente l'obstacle majeur vers la guérison. Les mé-

ANRS



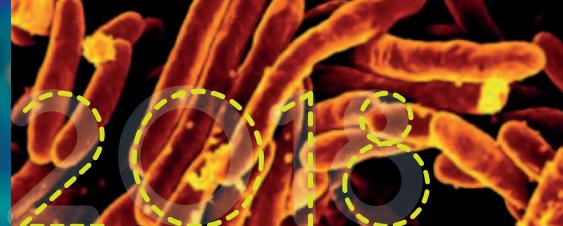
thodes de quantification du réservoir viral sont importantes notamment pour détecter une éventuelle réactivation virale chez les patients sous antirétroviraux. Cependant, les techniques utilisées présentent plusieurs limites, telles que la nécessité d'étudier un grand nombre de cellules ou la non différenciation de virus infectieux ou défectueux. Des équipes de chercheurs de l'Institut Pasteur ont mis au point une technique permettant une évaluation très sensible du réservoir viral. Cette méthode ultrasensible se base sur une reconnaissance de la protéine p24 (protéine de capside du VIH), molécule par molécule. Cette approche permet une détection et quantification très précise des virus produits par un seul lymphocyte T infecté.

Passaes CP, Bruel T, Mie RJ *et al.* Ultrasensitive HIV-1 p24 assay detects single infected cells and differences in reservoir induction by latency reversal agents. *J Virol.* 2017 Feb 28; 91 (6). pii: e02296-16. doi: 10.1128/JVI.02296-16.

Re-caractérisation du cycle cellulaire de lymphocytes T CD4+ infectés ou non par le VIH

La cytométrie de masse est une technique permettant une analyse cellulaire selon de nombreux paramètres. Une équipe de chercheurs a voulu re-caractériser le cycle cellulaire de lymphocytes T CD4+ de patients infectés par le VIH et prenant un traitement

ANRS 2017



ANRS 2017-2018

antirétroviral comparé à des LT CD4+ de volontaires sains. Ils ont pour cela ciblé différents marqueurs intracellulaires caractérisant la différenciation, la quiescence, l'activation et l'épuisement. Cette analyse leur a permis de mettre en avant l'activité cellulaire de cellules d'une population de lymphocytes T infectées que l'on pensait jusqu'alors « en repos ». Cette découverte ouvre la voie à une redéfinition de l'état de cette population cellulaire.

Corneau A, Cosma A, Even S *et al.* Comprehensive mass cytometry analysis of cell cycle, activation, and coinhibitory receptors expression in CD4 T cells from healthy and HIV-infected individuals. *Cytometry B Clin Cytom.* 2017 Jan; 92 (1): 21-32. doi: 10.1002/cyto.b.21502.

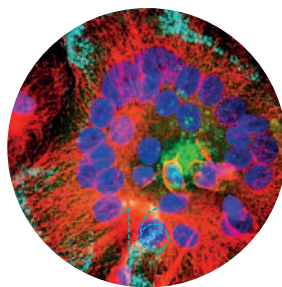
VIH Contrôle de l'infection par le SIV chez des macaques grâce à un inhibiteur des caspases

Mireille Laforge (CNRS, Université Paris Descartes) de l'équipe dirigée par Jérôme Estaquier (CNRS, Université Paris Descartes, Université de Laval, Québec) a ciblé une voie cellulaire et a pu obtenir le contrôle de l'infection par le SIV chez des macaques. Cherchant à enrayer la déplétion en lymphocytes T CD4+ induite par le SIV, cette équipe a utilisé un inhibiteur de caspases, le Q-VD-OPH, sélectionné après des travaux *in vitro*. Les caspases interviennent dans la signalisation cellulaire menant à l'apoptose. La molécule a été administrée en l'absence de toute autre thérapie antirétrovirale chez des macaques en phase de primo-infection. Les chercheurs ont observé une diminution de l'apoptose des LT CD4+ et de la réplication virale. De plus, le contrôle viral s'est maintenu après l'arrêt du traitement. L'équipe prévoit désormais d'évaluer l'efficacité du Q-VD-OPH à un stade plus tardif de l'infection par le SIV.

Laforge M, Silvestre R, Rodrigues V *et al.* The anti-caspase inhibitor Q-VD-OPH prevents AIDS disease progression in SIV-infected rhesus macaques. *J Clin Invest.* 2018; 128 (4): 1627-1640. doi: 10.1172/JCI95127.

ANRS

RE
P
E
R
T
A
T
I
O
N
S



VIH Élimination partielle des CD4 infectés avec un traitement à base d'IL-7

Entre 15 % à 30 % des patients avec une charge virale contrôlée sous antirétroviraux présentent une mauvaise récupération immunitaire. Celle-ci est associée à une diminution de l'espérance de vie. Une équipe Inserm de l'Institut Cochin, dirigée par Rémi Cheyrier, a évalué la dynamique des réservoirs viraux chez ces patients dits faibles répondeurs immunologiques après un traitement par interleukine 7 (IL-7). De précédents travaux ont montré que l'IL-7 permet d'augmenter le nombre de lymphocytes T CD4+ chez ces patients. L'équipe a observé que l'IL-7 induit, dans un premier temps, une augmentation du taux d'ADN viral dans les cellules sanguines. Trois mois après le traitement, le taux d'infection des LT CD4+ diminue, pour atteindre un niveau inférieur à ce qu'il était avant la thérapie. Cependant, le nombre total de cellules infectées reste augmenté. Ces résultats suggèrent ainsi une élimination spécifique des cellules infectées par le VIH suite à une thérapie par IL-7.

Logerot S, Rancez M, Charmeteau de Muylde B *et al.* HIV reservoir dynamics in HAART-treated poor immunological responder patients under IL-7 therapy. *AIDS* 2018 Mar 27; 32 (6): 715-720. doi: 10.1097/QAD.0000000000001752.

Visualisation en temps réel de l'infection de la muqueuse génitale par le VIH

En cas d'infection par le VIH par voie sexuelle, le virus présent dans les sécrétions génitales traverse les barrières épithéliales de la muqueuse génitale pour infecter des cellules immunitaires. Une équipe de chercheurs de l'Inserm, du CNRS et de l'Université Paris Descartes à l'Institut Cochin, dirigée par Morgane Bomsel, a observé le processus d'infection d'une muqueuse par le VIH-1 *in vitro*. Grâce à une technique de visualisation dynamique, cette équipe a pu observer pour la première fois en temps

ANRS



réel la formation de synapses virologiques, ces zones de contact entre les cellules infectées et les cellules épithéliales de la muqueuse génitale. Cette observation apporte des clés pour comprendre les phases très précoces de l'infection par le VIH par voie sexuelle.

Real F, Sennepin A, Ganor Y *et al.* Live imaging of HIV-1 transfer across T cell virological synapse to epithelial cells that promotes stromal macrophage infection. *Cell Rep.* 2018 May 8; 23 (6): 1794-1805. doi: 10.1016/j.celrep.2018.04.028.

VIH Une nouvelle piste de thérapie cellulaire

De rares patients infectés par le VIH contrôlent spontanément la réplication du virus en l'absence de traitement. Des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, dirigés par Lisa Chakrabarti ont découvert que les lymphocytes T CD4+ de ces patients « contrôleur du VIH » ont la capacité de reconnaître des quantités minimes de virus. Cette détection très sensible dépend de l'expression de récepteurs T (TCR) spécifiques situés à la surface des LT CD4+. Après avoir déterminé la structure tridimensionnelle de ces récepteurs, ils ont retrouvé des TCR identiques chez plusieurs patients contrôleurs ayant pourtant des caractéristiques génétiques différentes. Ils ont également observé que ces TCR, transférés à des cellules de donneurs sains, confèrent aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ la capacité de tuer les cellules infectées par le VIH chez des individus génétiquement différents. Cela ouvre la piste d'un traitement par transfert de ces TCR.

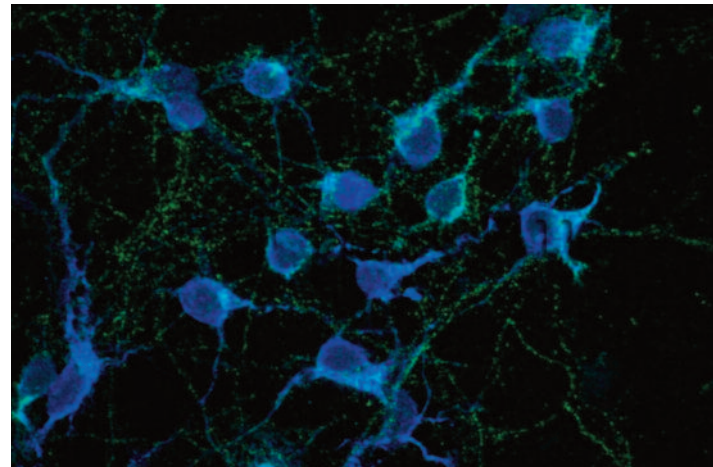
Galperin M, Farenc C, Mukhopadhyay M *et al.* CD4+ T cell-mediated HLA class II cross-restriction in HIV controllers. *Sci Immunol.* 2018 Jun 8; 3 (24). pii: eaat0687. doi: 10.1126/sciimmunol.aat0687.

VIH Découverte d'un nouveau rôle de la protéine virale Vpx

Spécifique de la lignée VIH-2/SIVsmm et absente chez le VIH-1, la protéine virale Vpx joue un rôle important dans la pathogenèse virale. Une équipe du laboratoire de Florence Margottin-Goguet de l'Institut Cochin, en collaboration avec Lucie Etienne du Centre international de recherche en infectiologie de Lyon, a découvert que Vpx est également capable de dégrader le com-

plexe cellulaire HUSH (*Human Silencing Hub*). Ce complexe a pour rôle de réprimer l'expression des gènes de rétrovirus endogènes et de certains rétrotransposons dans la cellule hôte. En interagissant avec le complexe HUSH et en le dégradant, Vpx permet le « réveil » du VIH-1 dans un modèle de latence. Cette étude suggère que HUSH fait partie des facteurs de restriction (APOBEC3G, Tetherin/BST-2 et SAMHD1) dégradés par les protéines virales (respectivement par Vif, Vpu et Vpx) et qu'il serait impliqué dans le phénomène de latence virale. Cibler ce complexe pourrait ainsi représenter une perspective thérapeutique intéressante.

Chougui G, Munir-Matloob S, Matkovic R *et al.* HIV-2/SIV viral protein X counteracts HUSH repressor complex. *Nat Microbiol.* 2018 Aug; 3 (8): 891-897. doi: 10.1038/s41564-018-0179-6.

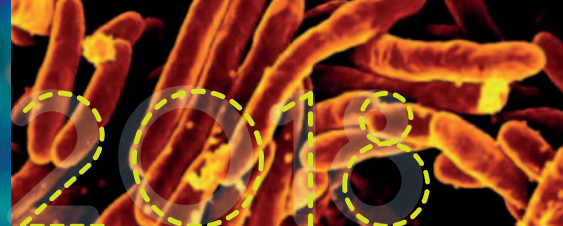


VIH NONO, une protéine « lanceuse d'alerte »

Les patients infectés par le VIH-2 présentent un meilleur contrôle naturel de ce virus par leur système immunitaire. Une équipe de l'Inserm et de l'Institut Curie, dirigée par Nicolas Manel, a montré en 2010 que les cellules dendritiques sont capables de détecter le VIH-2 bien plus efficacement que le VIH-1. Partant de ce constat, cette même équipe a cherché à comprendre les mécanismes moléculaires de cette reconnaissance et les raisons de son efficacité. Cette équipe a ainsi découvert que la protéine NONO, située au sein des cellules dendritiques, agit comme un détecteur capable de reconnaître la capsid



ANRS 2017-2018



ANRS



du VIH-2 bien mieux que celle du VIH-1, et de déclencher en conséquence une réaction immunitaire contre le virus. Cette découverte ouvre la voie à de nouvelles recherches vaccinales : développer une nouvelle génération de vaccin capable de « mimer » la capsid du VIH-2 et d'entraîner en réaction une réponse immunitaire chez les personnes infectées par le VIH-1.

Lahaye X, Gentili M, Silvin A *et al.* NONO detects the nuclear HIV capsid to promote cGAS-Mediated innate immune activation. *Cell*. 2018 Oct 4; 175 (2): 488-501.e22. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.062.

VIH La plasticité du récepteur CCR5 mise en lumière

Située à la surface des globules blancs, la molécule CCR5 régule les réponses immunitaires contre les pathogènes. Elle sert aussi de porte d'entrée au VIH pour infecter les cellules immunitaires. Il existe différentes populations de récepteurs CCR5 dont la nature et les propriétés sont encore mal connues. Une équipe dirigée par Bernard Lagane, chercheur Inserm à l'Institut Pasteur de Paris et au Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan, a apporté de nouvelles connaissances sur CCR5, dont il existe différentes populations. Ces travaux montrent notamment que la susceptibilité au VIH d'une personne dépend non seulement des souches de virus auxquelles elle est confrontée, mais aussi de la nature des molécules CCR5 exprimées à la surface de ses cellules immunitaires. La plasticité de CCR5 apparaît ainsi être un nouvel élément susceptible de réguler la capacité du VIH à infecter l'organisme. Cela ouvre de nouvelles perspectives pour le développement d'inhibiteurs de CCR5.

Colin P, Zhou Z, Staropoli I *et al.* CCR5 structural plasticity shapes HIV-1 phenotypic properties. *PLoS Pathog*. 2018 Dec 6; 14 (12): e1007432. doi: 10.1371/journal.ppat.1007432.

Variabilité du VIH : deux conséquences identifiées

L'instabilité génétique du VIH est connue depuis longtemps. Elle entraîne une grande diversité de la population virale chez les personnes infectées. Une équipe de chercheurs de l'Inserm, du CHRU de Tours, de l'Université de Tours, coordonnée par Francis Barin a étudié deux aspects de cette variabilité virale. L'analyse des virus lors de la primo-infection, chez des patients de la cohorte ANRS CO6 PRIMO, confirme qu'il se produit une sélection d'un variant viral au moment de la transmission chez le « receveur ». Ce travail suggère que cette sélection n'est pas due au hasard mais est très probablement liée à des spécificités biologiques conférant un avantage au variant transmis. Cette même équipe a par ailleurs étudié l'évolution de la sensibilité des variants viraux transmis aux anticorps monoclonaux humains dits à large spectre. Elle a pour cela étudié des variants transmis de différentes régions du monde, échantillonnés sur une période de 15 ans. Les résultats obtenus confirment la dérive du VIH-1 vers une plus grande résistance à la neutralisation à l'échelle populationnelle.

Beretta M, Moreau A, Bouvin-Pley M *et al.* Phenotypic properties of envelope glycoproteins of transmitted HIV-1 variants from patients belonging to transmission chains. *AIDS*. 2018 Sep 10; 32 (14): 1917-1926. doi: 10.1097/QAD.0000000000001906.

Une piste vers l'élimination des réservoirs du VIH

En décembre 2018, des chercheurs de l'Institut Pasteur sont parvenus à identifier les caractéristiques des lymphocytes T CD4 qui se font préférentiellement infecter par le virus : c'est leur activité métabolique (ou énergétique) qui permet au virus de se multiplier. Ainsi, grâce à des inhibiteurs de l'activité métabolique, les chercheurs ont réussi *ex vivo* à détruire ces cellules infectées, dites « réservoirs ». Ces résultats, issus du groupe animé par Asier Sáez-Cirión et publiés dans *Cell Metabolism* ont été

possibles grâce aux travaux antérieurs sur les réservoirs menés dans le cadre du consortium ANRS RHIVIERA

Valle-Casuso JC, Angin M, Saez-Cirion A *et al.* Cellular metabolism is a major determinant of HIV-1 reservoir seeding in CD4+ T cells and offers an opportunity to tackle infection. *Cell Metabol.* 2019 Dec 20; 29 (3). doi: 10.1016/j.cmet.2018.11.015.

VHB Hépatite B: un récepteur des sels biliaires contrôle la réplication virale

Des chercheurs du Centre international de recherche en infectiologie de Lyon coordonnés par le Pr Patrice André ont mis en évidence le lien entre l'activation d'un récepteur des sels biliaires présent dans les cellules du foie et la diminution de la réplication du VHB chez des souris infectées par ce virus. En étudiant le rôle du récepteur Farnesoid X (FXR), ces chercheurs ont tout d'abord montré *in vitro* que ce dernier favorise la réplication du VHB. Puis, dans un modèle de souris, ils ont évalué les effets d'un traitement par agonistes afin d'activer le récepteur FXR. Ils ont alors constaté que la réplication du VHB était moins active chez les souris traitées que chez les souris contrôles. Ce résultat montre pour la première fois *in vivo* que l'activation du récepteur FXR par une molécule agoniste peut mener à la répression de la réplication du VHB. Les agonistes de FXR sont ainsi susceptibles de constituer une nouvelle approche thérapeutique contre le VHB.

Mouzannar K, Fusil F, Lacombe B *et al.* Farnesoid X receptor- α is a proviral host factor for hepatitis B virus that is inhibited by ligands *in vitro* and *in vivo*. *FASEB J.* 2018 Oct; 33 (2): 2472-2483. doi: 10.1096/fj.201801181R.

VHB mise au point d'un modèle murin humanisé

Une équipe de l'Inserm et de l'Institut Pasteur a mis au point un modèle de souris humanisé qui permet d'étudier l'interaction entre le système immunitaire et le foie lors de l'infection par le virus de l'hépatite B. Le modèle HIS-HUHEP est obtenu grâce à une double greffe avec un système immunitaire humanisé et un foie repeuplé par des hépatocytes humains. Les réponses physiologiques de ces souris lors d'une infection par le VHB se sont révélées comparables à

ANRS



celles observées chez l'homme. Ce modèle vient combler un véritable manque et ouvre la voie à une meilleure compréhension de la réponse immunitaire développée contre le VHB, puis à l'expérimentation de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le but d'éliminer le virus de l'organisme des personnes infectées.

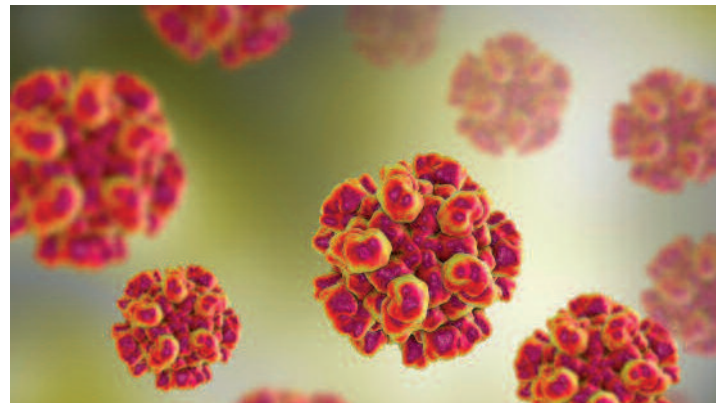
Dusséaux M, Masse-Ranson G, Darche S *et al.* Viral load affects the immune response to HBV in mice with humanized immune system and liver. *Gastroenterology.* 2017 Dec; 153 (6): 1647-1661.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.034.

VHE Hépatite E: un virus qui se révèle

L'hépatite E est un problème majeur de santé publique: elle touche plus de 20 millions de personnes chaque année dans le monde et est responsable de 44 000 décès annuels. Une équipe du CIL de Lille (Université de Lille, Institut Pasteur Lille, CHU Lille et CNRS) a découvert l'existence de différentes formes de la protéine de capsid ORF2, une protéine qui protège le génome du virus de l'hépatite E (VHE). Cette découverte ouvre la voie au développement d'un nouveau test de dépistage de l'hépatite E.

Parallèlement, la même équipe de chercheurs est parvenue pour la première fois à visualiser le VHE au microscope électronique. Cette observation a été rendue possible grâce à des techniques de capture du virus récemment mises au point. On pourra désormais étudier plus en détail l'ultrastructure du VHE.

Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM *et al.* Hepatitis E virus lifecycle and identification of 3 forms of the ORF2 capsid protein. *Gastroenterology.* 2018 Jan; 154 (1): 211-223.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.020.



RECHERCHES CLINIQUES

Que ce soit sur les hépatites virales ou le VIH, la recherche clinique promue par l'ANRS au Nord comme au Sud, contribue de manière significative à l'amélioration des connaissances et des modalités de prise en charge des patients.

En 2017, plusieurs résultats de recherche menées au Sud ont connu une forte visibilité internationale.

En outre, deux essais VIH portant sur l'allègement thérapeutique et l'impact des trithérapies sur les réservoirs viraux ont été lancés. En 2018, l'évaluation très positive par un comité international *ad hoc* des 14 cohortes de l'ANRS a conduit le directeur de l'agence à prolonger son soutien à ces instruments scientifiques indispensables à l'acquisition de connaissances au long cours.

DÉVELOPPEMENT D'UN LOGICIEL DE GESTION POUR LA BIOBANQUE ANRS

La biobanque ANRS réunit tous les échantillons biologiques des études cliniques de l'ANRS. Elle constitue un véritable capital et un outil pour la communauté scientifique afin de répondre aux nouveaux enjeux scientifiques.

En 2017 le développement d'un logiciel de gestion de la biobanque a été finalisé et cet outil informatique a été déployé dans les laboratoires, les Centres de méthodologie et de gestion (CMG) et le Centre de ressources biologiques (CRB) de Bordeaux. Ce nouveau logiciel permet une gestion facilitée des échantillons entre les

Temps



différentes équipes concernées. Avec 1,8 million d'échantillons biologiques, elle constitue la plus grande biobanque opérationnelle française dans le domaine des sciences du vivant.

LANCEMENT D'UN NOUVEL ESSAI DE TRAITEMENT EN PRIMO-INFECTION

En 2015, l'essai ANRS 147 OPTIPRIM avait mis en évidence une décroissance profonde et rapide des réservoirs viraux chez des patients traités par multithérapie antirétrovirale au cours de la primo-infection. Ce résultat a conduit l'agence à lancer en avril 2017 l'essai ANRS 169 OPTIPRIM2. L'objectif est de

comparer l'impact sur les réservoirs de VIH de deux trithérapies initiées durant la primo-infection. Les deux trithérapies évaluées dans cet essai randomisé *sans insu* sont : ténofovir/emtricitabine et dolutégravir, d'une part, ténofovir/emtricitabine et darunavir/cobicistat, d'autre part. Ces trithérapies présentent l'avantage d'être simples (deux comprimés en une prise par jour) tout en étant hautement actives. Les résultats sont attendus courant 2020.

SUCCÈS DU RECRUTEMENT D'UN ESSAI D'ALLÈGEMENT THÉRAPEUTIQUE

Lancé en septembre 2017, l'essai ANRS 170 QUATUOR a recruté les 640 patients attendus en l'espace de seulement quatre mois. Cet essai multicentrique, ouvert, randomisé en deux groupes parallèles, évalue la non-infériorité d'un traitement antirétroviral intermittent (4 jours consécutifs sur 7) en comparaison avec un traitement pris en continu (7 jours sur 7). Cet essai inclut des patients sous antirétroviraux et en succès virologique depuis au moins un an. Les patients poursuivent leur traitement selon l'un des deux schémas (intermittent ou continu) pendant 48 semaines. Puis, les patients toujours en succès virologique qui le souhaitent, passent en traitement intermittent. L'analyse finale est prévue en 2021.

25^e conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI 2018) – 4-7 mars, Boston

LES AAD SONT AUSSI EFFICACES DANS LES PAYS DU SUD

Les antiviraux à action directe (AAD) ont révolutionné la prise en charge de l'hépatite C chronique, permettant une guérison chez plus de 90 % des patients. Lancé en 2015 dans trois pays

(suite page 22)



9^e CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE SUR LE VIH (IAS 2017) – 23-26 JUILLET, PARIS

VHC au Sud, ARV au Nord

■ Trois communications présentées lors de la 9^e conférence scientifique sur le VIH, organisée par l'IAS et l'ANRS en juillet 2017 à Paris, ont permis de présenter les résultats d'études cliniques menées par l'agence. La première a concerné le traitement de l'hépatite C chronique par les antiviraux à action directe (AAD) dans les pays du Sud [1]. Réalisé dans trois pays d'Afrique de l'Ouest, l'essai ANRS 12311 TAC a concerné 120 patients atteints d'hépatite C chronique naïfs de traitement. Les premiers résultats présentés lors de la conférence de Paris montrent que le traitement par AAD dans les pays du Sud permet d'obtenir une efficacité très proche de celle observée dans les pays du Nord. Cela plaide en faveur d'un large accès à ces médicaments au Sud.

■ La seconde étude a concerné les usagers de drogues injectables (UDI), la population la plus touchée par le VIH et l'hépatite C au Vietnam. Les résultats de l'étude ANRS 12299/NIDA P30DA011041 DRIVE-IN ont permis d'établir deux constats [2]: d'une part, une réduction importante de l'incidence du VIH parmi les UDI, grâce à un programme de réduction des risques et d'accès aux antirétroviraux; d'autre part, la persistance d'une épidémie très active du VHC, malgré une large couverture

des interventions de réduction des risques. Cette étude montre ainsi qu'un accès large aux traitements contre le VHC, encore peu disponibles dans les pays du Sud, est indispensable pour espérer enrayer l'hépatite C parmi les UDI.

■ La troisième étude a permis de battre en brèche une idée reçue sur les traitements antirétroviraux. Contrairement à ce qui a été souvent suggéré, les antirétroviraux (ARV) et en particulier le ténofovir ne sont pas associés à un sur-risque de fracture osseuse chez les personnes vivant avec le VIH. Une étude cas-témoins a été menée sur 861 patients de la cohorte ANRS CO4 FHDH [3]. L'analyse des données recueillies montre une absence d'association entre le risque de fracture, le type de traitement antirétroviral ou la durée d'exposition au traitement.

[1] **Lacombé K, Moh R, Chazallon C et al.** Treatment of chronic hepatitis C genotype 1, 2 and 4 in patients with or without HIV and living in Central or West Africa: the TAC ANRS 12311 trial.

[2] **M.K. Pham, J.P. Moles, H. Duong Thi et al.** Low HIV incidence but high HCV incidence among people who inject drugs in Haiphong, Vietnam: Results of the ANRS 12299/NIDA P30DA011041 DRIVE-IN study.

[3] **Costagliola D, Potard V, Lang S et al.** Impact of exposure to each antiretroviral treatment (ARV) on the risk of fracture in HIV-1 infected individuals, an analysis from FHDH ANRS CO4.

(suite de la page 21)

d'Afrique de l'Ouest (Cameroun, Côte d'Ivoire et Sénégal), l'essai ANRS 12311 TAC visait à évaluer l'efficacité et la tolérance de ces traitements dans le contexte des pays du Sud. Après la présentation des premiers résultats à Paris en juillet 2017 (page 21), les résultats définitifs mettent en évidence une efficacité similaire à celle observée dans les pays du Nord. Parmi les 120 participants inclus, 90 % d'entre eux ont présenté une réponse virologique soutenue à 24 semaines, quel que soit le génotype du VHC. L'essai ANRS 12311 TAC est un plaidoyer essentiel pour l'accès aux AAD dans les pays du Sud.

Lacombe K, Moh R, Chazallon C *et al.* Treatment of chronic hepatitis C GT1,2,4 in Africa: final results of ANRS TAC trial.

TUBERCULOSE: LE DÉPISTAGE INTENSIF ÉQUIVALENT AU TRAITEMENT SYSTÉMATIQUE

Chez les patients infectés par le VIH et sévèrement immunodéprimés au moment de leur entrée dans le système de soins, un dépistage intensif de la tuberculose est aussi efficace qu'une mise systématique sous traitement antituberculeux pour réduire la mortalité liée à la tuberculose. Telle est la conclusion des premiers résultats de l'essai ANRS 12290 STATIS. Cet essai, coordonné par le Pr François-Xavier Blanc (CHU de Nantes) et le Pr Serge Domoua (Programme PAC-CI, CHU de Treichville, Abidjan), a été mené chez 1047 patients adultes naïfs de traitement antirétroviral et présentant un taux de CD4 < 100/mm³, au Cambodge, en Côte d'Ivoire, en

Temps



Ouganda et au Vietnam. Les résultats obtenus après 24 semaines de suivi ne montrent en effet pas de différence entre les deux stratégies évaluées sur la mortalité et la morbidité. Ces deux stratégies sont particulièrement adaptées au contexte des pays à ressources limitées.

Blanc FX, Badje AD, Maryline Bonnet M *et al.* Systematic vs test-guided tuberculosis treatment: data of the STATIS randomized trial.

9^e conférence internationale francophone VIH/hépatites (AFRAVIH 2018) – 4-7 avril, Bordeaux

ABSENCE DE SUR-RISQUE DE CANCER DU FOIE À DEUX ANS CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR AAD

Réalisée par le Pr Fabrice Carrat (Hôpital Saint-Antoine, APHP), une analyse des données recueillies auprès de 8 155 patients atteints d'une hépatite C chronique inclus dans la cohorte ANRS CO22 HEPATHER ne met pas en évidence d'augmentation du risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients traités par antiviraux à action directe (AAD) en comparaison avec les patients non traités après un suivi médian de 20 mois. 169 cas de CHC *de novo* ont été diagnostiqués parmi les patients suivis depuis leur inclusion dans la cohorte. Après analyse pondérée, le risque de CHC ne s'avère pas différent entre les patients traités par AAD et ceux non traités. Il n'a pas été constaté de modification dans le temps de cette observation, en particulier il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de CHC pendant les six premiers

mois suivant l'initiation du traitement par AAD. Un suivi à plus long terme est désormais nécessaire pour confirmer ce résultat rassurant.

Carrat F, Pol S. Absence d'augmentation à deux ans du risque de survenue de carcinome hépatocellulaire après un traitement antiviral oral contre l'hépatite C dans la cohorte ANRS CO22 HEPATHER.

Conference HIV Drug Therapy (Glasgow 2018) - 28-31 octobre, Glasgow



**PAYS DU SUD:
LE DOLUTÉGRAVIR,
UNE ALTERNATIVE POUR
LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE
INTENTION DU VIH**

Réalisé au Cameroun et coordonné par le Dr Charles Kouanfack (Hôpital Central Yaoundé) et le Pr Éric Delaporte (TransVIHMI, Université Montpellier, IRD et Inserm), ANRS 12313 NAMSAL (*New Antiretroviral and Monitoring Strategies in HIV-infected Adults in Low-income countries*) est le premier essai qui compare le dolutégravir et l'éfavirenz dans le contexte des pays à ressources limitées. L'OMS recommande depuis juillet 2018 un traitement de première intention de l'infection par le VIH à base de l'un de ces deux antirétroviraux. Les premiers résultats de l'essai, présentés lors du congrès *HIV Drug Therapy 2018*, montrent la non-infériorité du dolutégravir par rapport à l'éfavirenz, pour une tolérance similaire. Ces résultats confirment ainsi que le dolutégravir est bien une alternative de choix pour le traitement de première intention des personnes infectées par le VIH dans les pays du Sud. Un suivi à long terme des patients inclus dans cet essai est en cours.

Cournil A, Kouanfack C, S Eymard-Duvernay S *et al.* Dolutegravir- versus an efavirenz 400 mg-based regimen for the initial treatment of HIV-infected patients in Cameroon: 48-week efficacy results of the NAMSAL ANRS 12313 trial.

Focus



**22^e CONFÉRENCE INTERNATIONALE
SUR LE VIH (AIDS 2018)
- 23-27 JUILLET, AMSTERDAM**

**Bénéfice d'un traitement
antirétroviral très précoce
chez les nourrissons
infectés par le VIH**

■ Les premiers résultats de l'étude ANRS EP59 CLEAC « Étude physiopathologique de l'évolution immunovirologique des enfants infectés par le VIH-1 en période périnatale en fonction de l'instauration précoce (avant six mois) ou tardive (après deux ans) du traitement antirétroviral », coordonnée par le Dr Pierre Frange (Hôpital Necker, APHP) montrent pour la première fois que l'initiation d'un traitement antirétroviral avant l'âge de six mois chez les nourrissons infectés par le VIH présente des bénéfices virologiques et immunitaires. Ceux-ci persistent jusqu'à la fin de l'enfance, voire à l'âge adulte. Cette étude physiopathologique porte sur 46 enfants (5-12 ans) et 30

adolescents (13-18 ans). Parmi eux, 36 ont débuté un traitement antirétroviral avant l'âge de six mois, 40 après l'âge de deux ans. Tous sont en succès virologique. L'étude de leur statut immunologique et virologique indique qu'un traitement précoce est associé à un réservoir viral significativement plus réduit, ceci y compris chez les adolescents, ce qui témoigne d'un effet persistant. Par ailleurs, il est retrouvé davantage de lymphocytes T naïfs chez les enfants traités précocement (mais pas chez les adolescents). L'étude se terminera en 2019.

Frange P, Avettand-Fenoel V, Le Chenade J *et al.* Impact of late versus early antiretroviral therapy on PBMC-associated HIV-1-DNA levels and the percentage of naïve T lymphocytes in HIV-1 infected children and adolescents – The ANRS-EP59-CLEAC study.



ANRS 2017-2018

IVISCONTI: VERS LA CONSTITUTION D'UNE BASE DE DONNÉES INTERNATIONALE DES PATIENTS CONTRÔLEURS POST-TRAITEMENT

Certains patients dits « contrôleurs post-traitement » (PTC) contrôlent leur infection VIH après arrêt du traitement antirétroviral mis en place dès la primo-infection. Ils sont extrêmement rares : on en compte 19 actuellement en France, tous inclus dans la cohorte ANRS CO21 CODEX « Cohorte des Extrêmes ». Afin de disposer de données sur un grand nombre de ces patients, l'agence a décidé, à l'automne 2017, d'engager des collaborations avec des centres étrangers dans le cadre du projet iVISCONTI (*international-Viro-Immunologic Sustained CONTROL after Treatment Interruption*). L'objectif est de constituer une base de données plus large et ainsi de répondre plus aisément aux nombreuses questions de recherche concernant ces patients. En 2018, les premiers transferts de données issues de centres mexicains, espagnols et canadiens ont été réalisés. Les collaborations se poursuivent avec l'Allemagne, l'Afrique du Sud et le Royaume-Uni.

LANCEMENT D'UNE ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE SUR LES RÉSERVOIRS DU VIH

L'agence a lancé en 2018 l'étude ANRS EP63 Resta 32a, « Étude chronologique de la constitution du réservoir cellulaire du VIH à travers les marqueurs membranaires exprimés par les lymphocytes T CD4 + dont CD32a ».

Temps



L'objectif de cette étude physiopathologique est d'analyser les séquences virales du VIH présentes dans les lymphocytes T CD4 CD32a +. Elle concerne des patients ayant participé à l'essai ANRS 139 TRIO, toujours suivis et en succès virologique, qui sont porteurs de virus multi-résistants archivés dans le réservoir cellulaire du VIH. L'étude vise à reconstruire la chronologie de l'installation de ce réservoir. Le premier patient a été inclus en juin 2018. Les résultats sont attendus en 2019.

ÉVALUATION DES COHORTES DE L'ANRS

Depuis sa création, l'ANRS a souhaité s'investir dans les cohortes de personnes vivant avec le VIH et/ou les hépatites virales. Ces projets sur le long terme sont internationalement reconnus. Début 2018, l'ensemble des cohortes de l'ANRS a été réévalué par un comité international d'experts indépendants (la précédente évaluation datait de 2015). De façon globale, ce comité a reconnu l'activité scientifique importante de chaque cohorte et a émis un avis favorable général pour leur prolongation. Il a également souligné la nécessité d'accentuer les collaborations entre les cohortes de l'agence (notamment entre le Nord et le Sud) et mieux exploiter la bibliothèque de l'ANRS que ces cohortes ont générée. Sur l'avis du comité, le suivi des cohortes de l'ANRS a donc été prolongé par la direction de l'ANRS jusqu'en 2022. Parmi les 14 cohortes actuelles, sept concernent les adultes



vivant avec le VIH, quatre sont des cohortes pédiatriques/adolescentes, une porte sur les patients co-infectés par le VIH et le VHC, et deux sur les patients vivant avec les virus des hépatites virales (voir page 26).

DÉMARRAGE DE LA COHORTE ANRS CO24 ONCOVIHAC

Initiée en janvier 2018, la cohorte¹ multicentrique ANRS CO24 OncoVIHAC vise à évaluer la tolérance clinique et biologique des immunothérapies par inhibiteurs de checkpoints immunitaires chez des patients infectés par le VIH et atteint d'un cancer. Elle concerne des patients traités depuis moins d'un mois ou devant être traités pour leur cancer. Cette cohorte observationnelle permettra de déterminer la sécurité de ces nouveaux médicaments anticancéreux. Il est prévu d'y inclure 100 patients d'ici janvier 2020.

1. Une cohorte a pour but de répondre à plusieurs questions de recherche épidémiologique, clinique, biologique ou de santé publique. Elle est constituée d'un ensemble de personnes (un ou plusieurs groupes) suivies pendant plusieurs années, ayant une ou plusieurs caractéristiques communes (maladie et/ou âge et/ou sexe etc.). L'étude de ces cohortes contribue à l'amélioration des connaissances notamment sur l'histoire naturelle des infections, sur l'impact des stratégies thérapeutiques. Ces cohortes constituent une « colonne vertébrale » sur laquelle peuvent venir se greffer des études physiopathologiques.

Raltégravir au cours de la grossesse: une adaptation posologique n'est pas nécessaire

■ Coordonné par le Dr Jade Ghosn (hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP), l'essai ANRS 160 RalFE avait pour objectif de quantifier, chez des femmes enceintes infectées par le VIH et prenant un traitement antirétroviral à base de raltégravir, la fraction libre de ce médicament (la fraction libre est un indicateur de l'activité du médicament). Des échantillons sanguins ont été obtenus chez les 43 femmes qui ont participé à cet essai lors de la grossesse, à l'accouchement, et après la naissance de l'enfant. Les analyses ont été réalisées par l'équipe de Jean-Marc Tréluyer (Pharmacologie et Recherche Clinique Paris Descartes Necker Cochin). Les données recueillies indiquent que la fraction libre diminue légèrement (de l'ordre de 16 %) lors du troisième trimestre de la grossesse et qu'il existe une grande variabilité interindividuelle. Cependant, cette diminution n'a pas d'impact clinique et ne justifie pas d'augmenter la dose de raltégravir durant la grossesse. Par ailleurs, le traitement s'avère efficace, aucun enfant n'ayant été contaminé par le VIH. Ces résultats sont très encourageants quant à l'utilisation du raltégravir chez les femmes enceintes infectées par le VIH.

Zheng Y, Hirt D, Benaboud S *et al.*
Effect of pregnancy on raltegravir free concentrations.

Accès à la charge virale dans les pays du Sud: un symposium satellite sur le projet OPP-ERA

■ Un symposium satellite organisé par Solthis, l'ANRS et Expertise France le 24 juillet 2018 a permis aux différents intervenants de discuter des ressources, en personnels, formation et logistique nécessaires à un accès de plus en plus large à la charge virale dans les pays du Sud.

Porté notamment par l'ANRS et UNITAID, le projet OPP-ERA vise à faciliter l'accès à la mesure de la charge virale dans les pays à ressources limitées. Cet accès est primordial pour évaluer l'efficacité des traitements antirétroviraux et optimiser la prise en charge des patients. Pour cela, OPP-ERA propose l'utilisation de plateformes ouvertes et polyvalentes en opposition aux systèmes fermés qui lient les laboratoires à un seul fournisseur. Il s'agit d'équiper les laboratoires avec des machines pouvant être utilisées avec des réactifs de différents fournisseurs et dont les procédures sont adaptables pour la réalisation de tests diagnostiques et de suivi pour plusieurs pathologies (VIH, tuberculose, hépatites B et C). Cette approche flexible vise à permettre aux laboratoires d'accéder à une plus grande autonomie, réduire le coût des tests et à terme assurer un meilleur suivi des patients.

ANRS 2017-2018

LES 14 COHORTES ANRS

COHORTES D'ADULTES VIVANT AVEC LE VIH

La plus ancienne cohorte généraliste de l'ANRS: ANRS C03 Aquitaine

Initiée en 1987, elle a inclus à ce jour, 10418 patients infectés par le VIH-1 et suivis en milieu hospitalier dans le sud-ouest de la France. Son objectif principal est d'étudier les tendances temporelles de l'histoire naturelle et sous traitement de l'infection par le VIH en région Aquitaine. Cette cohorte généraliste dispose d'une bibliothèque.

Investigateur coordonnateur: F Bonnet

La plus importante base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH: ANRS C04 FHDH

La base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH a été initiée en 1989. Elle a inclus à ce jour, 183422 participants et comprend les données de 125 centres hospitaliers. Les objectifs principaux portent sur l'étude des stratégies thérapeutiques (évaluation clinique à moyen et long terme), de la morbi-mortalité sévère SIDA et non SIDA, de l'impact de l'infection et/ou des traitements.

Investigateur coordonnateur: D Costagliola

Note: Les cohortes ANRS C03 et C04 constituent la principale source de données hospitalières pour le rapport d'experts sur la prise en charge du VIH.

Recherche sur le VIH-2 en France: cohorte ANRS C05 VIH-2

La cohorte ANRS C05 VIH-2 a pour objectif principal d'étudier l'infection par le VIH-2 et notamment la progression de cette infection et ses caractéristiques immuno-virologiques, épidémiologiques et cliniques ainsi que la réponse au traitement antirétroviral. Cette cohorte a été initiée en 1994

et a inclus, à ce jour 1123 patients.

Investigateur coordonnateur: S Matheron

Patients pris en charge dès la primo-infection: cohorte ANRS C06 PRIMO

Initiée en 1996, elle a inclus à ce jour, 2232 patients vivant avec le VIH-1 depuis moins de trois mois. Son objectif principal est d'améliorer les connaissances physiopathologiques sur la primo-infection VIH. Elle permet désormais d'apporter des informations sur l'impact des traitements précoces dès la primo-infection, transitoires ou prolongés, par rapport à un traitement différé sur le pronostic à long terme; sont ainsi étudiés des marqueurs de l'inflammation et la baisse des réservoirs viraux.

Investigateurs coordonnateurs: C Goujard, L Meyer

Patients ayant un profil immunologique/virologique particulier (asymptomatiques à long terme, contrôleurs spontanés, contrôleurs post-traitement): cohorte ANRS C021 CODEX comprenant l'étude iVISCONTI

La cohorte ANRS C021 Codex a pour objectif principal d'étudier l'évolution clinique et immuno-virologique et de définir les paramètres du virus et de l'hôte associés à la non-progression de l'infection chez les patients VIH-1 asymptomatiques depuis au moins 5 ans après l'infection par le VIH en absence de traitement antirétroviral. Ces patients peuvent répondre aux définitions de patients ALT (asymptomatiques à long terme) et/ou HIC (HIV contrôleurs) ainsi que chez les patients sous traitement antirétroviral et en « contrôle après arrêt de traitement antirétroviral » (PTC).

À ce jour, la cohorte a inclus 219 patients toujours contrôleurs spontanés (HIC), 100

patients ALT et 19 PTC dans l'étude iVISCONTI.

Investigateurs coordonnateurs: O Lambotte, B Aufran

Responsables de l'étude iVISCONTI: A Sáez-Cirión, L Hocqueloux

VIH et Cancer: cohorte ANRS C024 OncoVIHAC

Initiée en janvier 2018, son objectif est d'évaluer la tolérance clinique et biologique de l'utilisation des anticorps inhibiteurs des check-points (ICP) immunitaires chez des patients vivant avec le VIH et ayant un cancer traité par des anticorps anti-ICP. Elle prévoit d'inclure 100 patients d'ici janvier 2020.

Investigateurs coordonnateurs: JP Spano, O Lambotte

COHORTES PÉDIATRIQUES

Enfants infectés par le VIH au Cameroun: cohorte ANRS PEDIACAM

Menée dans la continuité de l'étude clinique du même nom initiée en 2007, ANRS PEDIACAM a inclus à ce jour 210 enfants infectés par le VIH-1 et suivant un traitement antirétroviral initié avant leur premier anniversaire ainsi que 205 enfants non infectés nés de mères séropositives pour le VIH et 196 enfants non-infectés nés de mères séronégatives. Cette cohorte a pour particularité de disposer de groupes de comparaisons. Elle a pour objectif d'évaluer le suivi à long terme des enfants infectés par le VIH et traités précocement, tant sur le plan du contrôle immuno-virologique que sur le plan de l'impact des ARV et/ou du VIH sur le métabolisme, le développement neuro-développemental, la croissance et la puberté et ce, avant leur passage à l'âge adulte.

Investigateurs coordonnateurs: M Tejiokem, A Faye, J Warszawski

Enquête Périnatale Française volet femmes enceintes: cohorte ANRS C01/C011

La cohorte ANRS C01 EPF (Enquête Périnatale Française) a pour objectif de décrire l'évolution au cours du temps du taux de transmission mère-enfant du VIH et de sa prévention, d'identifier les facteurs de risque de transmission et les situations de vulnérabilité ainsi que d'identifier la tolérance des stratégies de prévention de la transmission mère-enfant pour les mères. Cette cohorte initiée en 1997, a été complétée depuis 2005 par la cohorte ANRS C011 qui inclut des couples mères enfants dans des maternités plus petites ou non volontaires pour la cohorte EPF. Au total, dans ces deux cohortes, plus de 24 182 grossesses ont déjà été notifiées.

Investigateur coordonnateur: J Warszawski

Enquête Périnatale Française volet enfants: cohorte ANRS C010

La cohorte ANRS C010 Enfants Infectés a été initiée en octobre 2014 et a inclus à ce jour 780 enfants vivant avec le VIH. Elle a pour objectif d'étudier l'évolution à court, moyen et long terme des enfants infectés par le VIH-1 ou le VIH-2 et pris en charge avant l'âge de 15 ans.

Cette cohorte est connectée avec la cohorte ANRS C019 Coverte et la cohorte ANRS C01EPF en termes d'inclusion et de suivi.

Investigateur coordonnateur: J Warszawski

Devenir des jeunes infectés pendant l'enfance: cohorte ANRS C019 Coverte

La cohorte ANRS C019 Coverte évalue la transition vers l'âge adulte et le devenir à long terme de jeunes infectés pendant l'enfance (principalement par voie périnatale). Cette

cohorte a été initiée en 2010 et compte à ce jour 388 patients en France et Belgique ainsi que 66 sujets volontaires sains.

Investigateurs coordonnateurs: J Warszawski, JP Viard

COHORTE DE PATIENTS CO INFECTÉS par le VIH et le VHC

Cohorte ANRS C013 HEPAVIH

Initiée en 2005, la cohorte ANRS C013 HEPAVIH a inclus 1859 patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C (VHC), les inclusions sont désormais clôturées. Cette cohorte vise à préciser l'histoire naturelle de la co-infection et à mieux comprendre les interactions entre les deux virus et leurs traitements. Les patients inclus sont suivis tous les six ou douze mois, selon l'évolution de leur hépatite C et de leurs traitements. La cohorte ANRS C013 HEPAVIH a ainsi permis de recueillir un ensemble de données très riches sur la co-infection VIH/VHC et sa prise en charge à l'ère des traitements à action directe sur le VHC (AAD).

Investigateurs coordonnateurs: D Salmon, P Sogni, L Wittkop

COHORTES DE PATIENTS VIVANT AVEC LES VIRUS DES HEPATITES VIRALES

Une des plus importantes cohortes sur le VHC et le VHB au niveau international: cohorte ANRS C022 HEPATHER

La cohorte ANRS C022 HEPATHER compte à ce jour plus de 21 000 patients (6 300 patients infectés par le VHB, 14 600 par le VHC et 100 co-infectés par ces deux virus). L'objectif principal de cette cohorte, initiée en 2012, est de mesurer les bénéfices et risques associés aux différentes modalités de prise en charge thérapeutique des hé-

patites B et C et en identifier les déterminants individuels, virologiques, environnementaux et sociaux. Au-delà des objectifs généraux, la cohorte est aussi une plateforme ouverte à la communauté scientifique pour poser des questions de recherche sur les hépatites dans de multiples domaines, de la biologie fondamentale aux sciences économiques. Les inclusions de patients vivant avec le VHB se poursuivent.

Investigateurs coordonnateurs: S Pol, H Fontaine

Patients transplantés hépatiques, infectés par le VHC: cohorte ANRS C023 CUPILT


Initiée en 2013, elle a inclus 699 patients transplantés hépatiques ayant une récurrence virale C chronique active. Son objectif principal est d'évaluer l'efficacité, définie par l'obtention d'une réponse virologique soutenue à 12 semaines après l'arrêt du traitement, des agents antiviraux directs (AAD) avec ou sans association à un traitement par peginterféron et/ou ribavirine chez ces patients. Les inclusions sont clôturées.

Investigateurs coordonnateurs: GP Pageaux, JC Duclos-Vallée



PUBLICATIONS

issues de travaux soutenus par l'agence

 **VIH une nouvelle avancée thérapeutique importante pour les pays du Sud**

Un essai mené par l'ANRS au Cameroun, au Burkina Faso et au Sénégal a validé l'intérêt d'une bithérapie antirétrovirale de seconde ligne. L'essai ANRS 12286 MOBIDIP a en effet montré l'efficacité et la bonne tolérance d'un traitement associant la lamivudine et un inhibiteur de protéase boosté chez des patients infectés par le VIH et présentant des mutations de résistance. Après 96 semaines de traitement, un échec virologique a été observé chez seulement 3 % d'entre eux. La bithérapie évaluée présente plusieurs intérêts : c'est un traitement allégé, qui ne nécessite pas de renforcer le suivi virologique, qui expose à moins d'effets indésirables que les trithérapies, et qui est moins cher. Elle apparaît ainsi bien adaptée au contexte des pays du Sud.

Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB *et al.* Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV*. 2017 Sep; 4 (9): e384-e392. doi: 10.1016/S2352-3018 (17) 30069-3.

Coinfection VIH/VHC: l'effet protecteur du café

Le café présente des propriétés anti-inflammatoires et hépato-protectrices. Dans la population générale, une consommation quotidienne d'au moins trois tasses est associée à une réduction de 14 % de mortalité toutes causes confondues. Une équipe a cherché à déterminer si un tel effet était également observé chez les patients coin-

fectés par le VIH et le VHC. Leur étude a été menée sur 1 028 patients de la cohorte ANRS C013 HEPAVIH suivis pendant cinq ans. Un quart d'entre eux consommaient au moins trois tasses de café par jour. Les analyses réalisées montrent qu'une telle consommation est associée à une diminution de 50 % de la mortalité toutes causes confondues. Les auteurs concluent que des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer plus avant cet effet bénéfique du café dans cette population de patients.

Carrieri MP, Protopopescu C, Marcellin F *et al.* Protective effect of coffee consumption on all-cause mortality of French HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol*. 2017 Dec; 67 (6): 1157-1167. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.005.

L'impact négatif de la coinfection VHB/VHC

Au sein de la cohorte ANRS C022 HEPATHER, une étude a été menée sur l'impact de la coinfection par le VHB et le VHC sur la maladie hépatique en comparaison avec la mono-infection par l'un ou l'autre de ces virus. Celle-ci montre qu'une coinfection est associée à une accélération de la maladie hépatique et à une augmentation du risque de carcinome hépatocellulaire. La coinfection paraît accélérer l'évolution de l'hépatite B, mais pas celle de l'hépatite C. Ces données plaident en faveur d'un traitement prioritaire de l'hépatite C chronique chez les patients coinfectés, selon les recommandations en vigueur pour les patients mono-infectés par le VHC.

Pol S, Haour G, Fontaine H *et al.* The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Dec; 46 (11-12): 1054-1060. doi: 10.1111/apt.14352.

ANRS 2017-2018

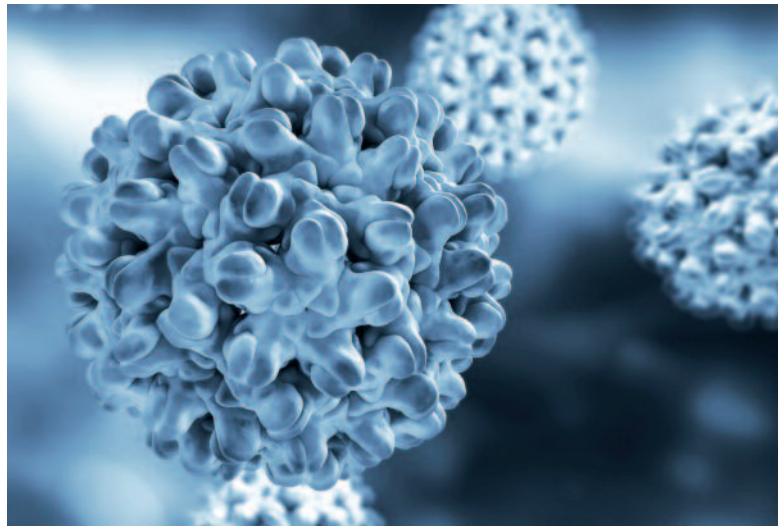
VHB Traitement de l'hépatite B : absence de bénéfice de l'ajout du Peg-IFN

L'essai ANRS HB06 PEGAN visait à évaluer un traitement par Peg-Interféron alfa-2a (Peg-IFN) pendant 48 semaines chez des patients atteints d'une hépatite B chronique (AgHBe-) et présentant une charge virale indétectable sous analogues nucléosidiques ou nucléotidiques depuis au moins 12 mois. 185 patients ont été randomisés en deux groupes : poursuite de leur traitement par analogues seuls ou ajout à ce dernier du Peg-IFN. Les résultats définitifs ne montrent pas d'augmentation significative de la perte de l'AgHBs, sauf chez quelques patients ayant de faibles taux d'AgHBs à l'inclusion. De plus, le Peg-IFN est souvent mal toléré. La stratégie thérapeutique évaluée par cet essai n'est donc bénéfique que pour un petit nombre de patients ayant de faibles taux d'AgHBs à l'inclusion.

Bourlière M, Rabiéga P, Ganne-Carrie N *et al.* Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy *versus* nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar; 2 (3): 177-188. doi: 10.1016/S2468-1253 (16) 30189-3.

Efficacité des AAD en cas de récurrence du VHC après une double transplantation

Après une double transplantation rein-foie en raison d'une hépatite C chronique, la réinfection du greffon par le VHC est systématique chez les patients présentant une charge virale positive. Jusqu'à présent, les options thérapeutiques étaient limitées pour les patients présentant une telle récurrence de leur hépatite C, sachant que celle-ci évolue généralement rapidement. Des résultats de l'étude de cohorte ANRS C023 CUPILT montrent que les antiviraux à action directe (AAD) sont particulièrement efficaces chez cette population de patients.



Après un traitement avec au moins un AAD, 96 % des 23 patients double-transplantés ont présenté une réponse virologique soutenue à 12 semaines, avec une bonne tolérance. Pour les patients en récurrence après une double transplantation, les AAD sont désormais le traitement de référence.

Dharancy S, Coilly A, Fougere-Leurent C *et al.* Direct-acting antiviral agent-based regimen for HCV recurrence after combined liver-kidney transplantation: Results from the ANRS C023 CUPILT study. *Am J Transplant.* 2017 Nov; 17 (11): 2869-2878. doi: 10.1111/ajt.14490.

VHC Carcinome hépatocellulaire : le dépistage est coût-efficace

Chez les patients atteints d'une cirrhose, il est recommandé de pratiquer une surveillance semestrielle par échographie. Celle-ci permet de détecter une majorité de carcinomes hépatocellulaires (CHC) à un stade curable. Cependant, dans les faits, moins de 20 % des patients atteints d'une cirrhose bénéficient d'une telle surveillance. Une équipe s'est attachée à évaluer le rapport coût-efficacité de ce dépistage en France et aux États-Unis, dans le cadre des cohortes française ANRS C012 CIRVIR et américaine CHANGH. L'étude montre que le

ANRS



suivi des recommandations de dépistage est non seulement coût-efficace, mais qu'il est associé à une amélioration de l'espérance de vie; la détection précoce du CHC permettant en effet un traitement curatif plus fréquent.

Cadier B, Bulsei J, Nahon P *et al.* Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology*. 2017 Apr; 65 (4): 1237-1248. doi: 10.1002/hep.28961.

VIH Allègement thérapeutique: résultats encourageants de deux essais

Deux essais ANRS évaluant des stratégies d'allègement thérapeutique chez des patients vivant avec le VIH en succès virologiques ont abouti à des résultats positifs.

L'essai ANRS 167 LAMIDOL « Essai pilote évaluant un traitement de maintenance par lamivudine et dolutégravir chez les personnes vivant avec le VIH-1 en succès thérapeutique sous trithérapie antirétrovirale », coordonné par le Dr Véronique Joly (Hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP) visait à évaluer l'efficacité et la tolérance d'une bithérapie de maintenance chez des patients infectés par le VIH présentant un bon contrôle virologique (charge virale ≤ 50 copies/mL) depuis au moins deux ans sous trithérapie antirétrovirale. Dans cet essai non comparatif, 104 patients ont remplacé leur traitement initial par une bithérapie associant un inhibiteur de l'intégrase (dolutégravir) et un INNTI (lamivudine) en une prise par jour. Après un suivi de 48 semaines, le contrôle virologique s'est maintenu chez 97 % des patients [1].

De son côté, l'essai ANRS 163 ETRAL, coordonné par le Pr Christine Katlama (Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP) concernait des patients âgés d'au moins 45 ans, longuement prétraités par INTI et IP boostés, et en succès virologique depuis plus de deux ans. Les 165 patients inclus ont pris une bithérapie associant un inhibiteur d'intégrase (raltégravir) et un INNTI (étravi-

rine), deux molécules pour lesquelles ils étaient naïfs et auxquelles leur VIH était sensible. L'analyse des données recueillies montre que près de 99 % des patients ont conservé une charge virale indétectable après deux ans de suivi. De plus, un bénéfice sur les paramètres métaboliques a été observé [2].

[1] Joly V, Burdet C, Landman R *et al.* Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother*. 2018 Nov 23. doi: 10.1093/jac/dky467.

[2] Reynes J, Assoumou L, Valantin MA *et al.* Maintien de l'efficacité de la bithérapie raltégravir + étravirine après switch d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase boosté chez des patients âgés d'au moins 45 ans: résultats à 96 semaines de l'essai ANRS 163 ETRAL. *Conférence AFRAVIH 2018, Bordeaux, 4-7 avril 2018.*

Efficacité et sécurité du vaccin contre la fièvre jaune chez les patients VIH

La vaccination contre la fièvre jaune est bien tolérée et est efficace chez les patients infectés par le VIH-1 ayant plus de 350 CD4/mm³ et une charge virale indétectable. Telle est la conclusion de l'essai prospectif ANRS EP46 NOVAA, coordonné par le Pr François Simon (Hôpital Saint-Louis, APHP). Ce dernier a inclus 40 patients VIH+ et 31 personnes non infectées. Tous ont reçu une injection du vaccin. À un an de suivi, il est observé une bonne immunogénicité induite par la vaccination, ainsi qu'une bonne tolérance; aucun rebond de la charge virale n'a été constaté. Toutefois, l'immunogénicité obtenue est plus faible chez les patients infectés par le VIH par rapport aux participants séro-négatifs.

Colin de Verdiere N, Durier C, Samri A *et al.* Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2018 Oct 23; 32 (16): 2291-2299. doi: 10.1097/QAD.0000000000001963.

VIH Dépistage des lésions anales: premiers résultats de l'étude ANRS EP57 APACHES

Lancée fin 2014 et coordonnée par le Dr Isabelle Etienney, proctologue (Groupe hospitalier Diaconesse Croix Saint-Simon, Paris), l'étude ANRS EP57 APACHES vise à décrire l'histoire naturelle de l'infection anale par les papillomavirus humains (HPV) et des pathologies associées chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes vivant avec le VIH et âgés de 35 ans et plus. Dans cette population, le risque de cancer anal est particulièrement élevé. Mais les modalités de dépistage et de traitement ne sont pas consensuelles. Cette étude prospective, toujours en cours, a inclus 513 patients. Ceux-ci font l'objet d'un suivi régulier avec anoscopie de haute résolution, biopsie des lésions suspectes, cytologie et recherche d'HPV. Les données au moment de l'inclusion montrent une prévalence de lésions de haut grade confirmées histologiquement de 10,4 %. Cette prévalence ne diffère pas selon l'âge, les pratiques sexuelles, le nadir de CD4 ou la durée du suivi. Elle est en revanche plus élevée chez les patients fumeurs, ainsi qu'en cas d'antécédents de lésions anales notamment de haut grade, d'infection par HPV16 et de cytologie anormale. L'étude suggère un effet-centre, soulignant la nécessité de davantage standardiser les modalités de l'anoscopie de haute résolution. L'étude se terminera en 2021 et les patients auront au minimum cinq ans de suivi proctologique.

Clifford GM, Siproudhis L, Piroth L *et al.* Determinants of high-grade anal intraepithelial lesions in HIV-positive MSM. *AIDS*. 2018 Oct 23; 32 (16): 2363-2371. doi: 10.1097/QAD.0000000000001947.

ANRS



Efficacité d'une nouvelle combinaison antirétrovirale contre le VIH-2

L'infection par le VIH-2 évolue plus lentement que celle à VIH-1, avec une moindre réplication virale. Cependant, les options thérapeutiques sont plus limitées en raison d'une résistance naturelle à deux classes d'antirétroviraux (INNTI et inhibiteurs de fusion) et une sensibilité variable aux inhibiteurs de protéase. L'essai ANRS 159 VIH-2, coordonné par le Pr Sophie Matheron (Hôpital Bichat-Claude Bernard, APHP) a évalué entre 2012 et 2015 l'association d'un inhibiteur de l'intégrase et de deux INTI en traitement de première ligne de l'infection par le VIH-2 chez 30 patients naïfs. À 48 semaines de suivi, le traitement s'est avéré efficace chez 40 % des patients, ce qui est comparable à l'efficacité observée avec les inhibiteurs de protéase, et bien toléré. La combinaison évaluée apparaît être ainsi une option thérapeutique possible en première ligne pour les patients vivants avec le VIH-2.

Matheron S, Descamps D, Gallien S *et al.* First-line raltegravir/emtricitabine/tenofovir combination in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection: a phase 2, noncomparative trial (ANRS 159 HIV-2). *Clin Infect Dis*. 2018 Sep 28; 67 (8): 1161-1167. doi: 10.1093/cid/ciy245.

ANRS 2017-2018



VHC un traitement validé en cas d'échec thérapeutique

Les antiviraux à action directe (AAD) permettent d'obtenir une guérison de l'hépatite C chronique chez une grande majorité des patients, mais pas chez tous. Souvent, l'échec thérapeutique est corrélé à l'émergence de virus résistants. L'essai ANRS HC34 REVENGE a permis de démontrer l'efficacité d'un traitement par AAD de deuxième ligne pour des patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4 et en échec d'un premier traitement par AAD. Réalisé chez 26 patients sous traitement pendant 16 ou 24 semaines par sofosbuvir, grazoprevir/elbasvir et ribavirine, cet essai a permis d'observer une réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin de ce traitement chez 25 d'entre eux. Le 26^e patient est décédé de sa maladie hépatique en cours d'essai. Il présentait au moment de son décès une charge virale VHC négative. Ces résultats valident ainsi la combinaison évaluée comme traitement de seconde ligne de l'hépatite C chronique.

De Lédighen V, Laforest C, Hézode C *et al.* Retreatment with sofosbuvir plus grazoprevir/elbasvir plus ribavirin of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed an NS5A- or NS3-containing regimen: The ANRS HC34 REVENGE study. *Clin Infect Dis.* 2018 Mar 19; 66 (7): 1013-1018. doi: 10.1093/cid/cix916.

VHC Cirrhose virale C guérie: le dépistage du cancer du foie reste nécessaire

Les patients atteints d'une cirrhose compensée liée au virus de l'hépatite C et guéris de cette infection doivent être maintenus dans les programmes de dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC). Des données issues de la cohorte ANRS CO12 CirVir, dans laquelle 1 353 patients atteints d'une cirrhose non compliquée provoquée par le VHC sont inclus, montrent en effet, avec un recul médian de cinq ans, que si l'éradication virale sous traitement divise par quatre le risque de CHC, ce risque persiste néanmoins. Pour ces patients, une échographie régulière du foie reste donc indispensable. Cette étude, coordonnée par le Pr Pierre Nahon (Hôpital Jean-Verdier, APHP) et le Pr Etienne Audureau (Hôpital Henri-Mondor, APHP) apporte par ailleurs des éléments rassurants concernant le risque de CHC sous antiviraux à action directe (AAD): ce risque n'apparaît pas augmenté par rapport à la période précédant l'arrivée des AAD.

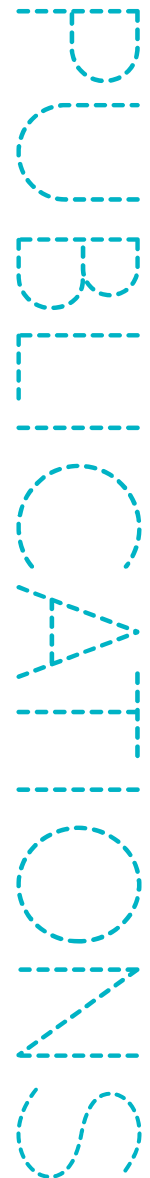
Nahon P, Layese R, Bourcier V *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma after direct antiviral therapy for HCV in patients with cirrhosis included in surveillance programs. *Gastroenterology.* 2018 Nov; 155 (5): 1436-1450.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.015.



VIH/TUBERCULOSE Tuberculose: confirmation du bénéfice à long terme de la prophylaxie

Les premiers résultats de l'essai ANRS 12136 TEMPRANO, publiés en 2015, avaient démontré qu'un traitement prophylactique de la tuberculose par isoniazide pendant six mois permet de réduire la morbidité sévère chez les patients infectés par le VIH et traités par ailleurs par antirétroviraux. Le suivi à long terme (quatre ans en moyenne) des patients inclus dans cet essai a confirmé ce bénéfice. Les résultats mettent également en évidence une réduction de la mortalité. Ce bénéfice est indépen-

ANRS



dant et complémentaire de celui des traitements antirétroviraux. Les résultats de cet essai apportent ainsi des arguments irréfutables en faveur du traitement prophylactique de la tuberculose tel que recommandé par l'OMS chez les patients infectés par le VIH, y compris ceux traités précocement par antirétroviraux.

Badje A, Moh R, Gabillard D *et al.* Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in West African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health.* 2017 Nov; 5 (11): e1080-e1089. doi: 10.1016/S2214-109X (17) 30372-8.

VIH/TUBERCULOSE Suspicion de tuberculose chez l'enfant: une mise sous traitements rapide est nécessaire

L'étude ANRS 1229 PAANTHER 01 avait pour objectif d'améliorer le diagnostic de la tuberculose chez les enfants infectés par le VIH dans les pays à ressources limitées présentant une forte prévalence de tuberculose. Le suivi des enfants naïfs d'antirétroviraux (ART) inclus dans cette étude montre une forte mortalité dans les six premiers mois qui suivent la suspicion de tuberculose. Ceci, malgré l'accès aux ART et aux antituberculeux. En revanche, la survie est très significativement améliorée lorsque ces traitements sont introduits au cours du premier mois de suivi, que la tuberculose soit ou non confirmée. Les décisions thérapeutiques doivent donc être rapides pour ces enfants.

Marcy O, Tejiokem M, Msellati P *et al.* Mortality and its determinants in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected children with suspected tuberculosis: an observational cohort study. *Lancet HIV.* 2018 Feb; 5 (2): e87-e95. doi: 10.1016/S2352-3018 (17) 30206-0.



ANRS



VIH/Cryptococcose neuroméningée: validation de nouveaux schémas thérapeutiques

Promu par le *Medical Research Council* (MRC) et l'ANRS, l'essai ACTA a démontré la supériorité de nouveaux schémas thérapeutiques mieux adaptés pour les pays du sud par rapport au traitement jusqu'alors de référence chez les patients infectés par le VIH et présentant une cryptococcose neuroméningée. Cette infection fongique sévère est fréquente chez les personnes immunodéprimées. Elle est responsable de plus de 180 000 décès par an dans le monde. L'essai a mis en évidence une diminution de la mortalité avec un traitement d'induction d'une semaine combinant une perfusion quotidienne d'amphotéricine B et la flucytosine orale, suivie de deux semaines de fluconazole et flucytosine. Les résultats de cet essai coordonné par le Pr Thomas Harrison (Saint Georges University de Londres) et sur le site ANRS du Cameroun par le Pr Olivier Lortholary (Institut Pasteur, Hôpital Necker) et le Pr Charles Kouanfack (Hôpital central de Youndé) ont contribué aux modifications des recommandations internationales de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). En cas de non-disponibilité de l'amphotéricine B, l'OMS préconise le fluconazole à posologie élevée associé à la flucytosine par voie orale.

Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS *et al.* Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med.* 2018 Mar 15; 378 (11): 1004-1017. doi: 10.1056/NEJMoa1710922.



RECHERCHES EN SANTÉ PUBLIQUE, SCIENCES DE L'HOMME ET DE LA SOCIÉTÉ

Les sciences humaines et sociales sont essentielles pour adapter les politiques de santé publique aux spécificités médicales et sociales des maladies transmissibles, aux besoins des populations, et pour définir les stratégies d'intervention les plus adéquates. La recherche en santé publique permet, en particulier, de comprendre et d'agir sur les ressorts des épidémies liées au VIH et aux hépatites virales, dans leurs multiples dimensions: épidémiologiques, sociales, comportementales. En témoignent, notamment, les travaux issus de l'enquête ANRS Parcours sur les migrants originaires d'Afrique subsaharienne et ceux menés sur la prophylaxie pré-exposition (PrEP) dans la population d'Île-de-France, avec le lancement de l'étude ANRS Prévenir, qui fait suite à l'essai ANRS Ipergay.

PRÉVENTION: LANCÉMENT DE L'ÉTUDE ANRS PRÉVENIR

À la suite de la démonstration de l'efficacité de la PrEP à la demande par l'essai ANRS Ipergay, l'agence a lancé en mai 2017 l'étude ANRS Prévenir. Ce programme de recherche en prévention combinée vise à évaluer l'impact d'une stratégie globale de prévention du VIH centrée sur la PrEP auprès des personnes à haut risque de contamination. Il a ainsi pour objectif de déterminer si le déploiement de la PrEP, associée aux dépistages répétés des personnes à risque et au traitement immédiat des personnes identifiées séropositives permet de

Temps



diminuer les nouvelles contaminations et donc de réduire l'épidémie à l'échelle de la population. L'étude ANRS Prévenir prévoit d'inclure 3 000 personnes volontaires, séronégatives, mais présentant un risque élevé d'infection par le VIH en Ile-de-France. Ces volontaires seront suivis pendant trois ans dans 27 centres hospitaliers et non-hospitaliers. Des représentants associatifs, des cliniciens, des virologues et des chercheurs en SHS participent au projet. Une composante du projet investigate des essais plus spécifiquement sur les autres infections sexuellement transmissibles (IST) que le VIH.



UN OUVRAGE SUR LE PARCOURS DES IMMIGRÉS AFRICAINS EN FRANCE

« Parcours de vie et de santé des Africains immigrés en France » est un ouvrage dirigé par Annabel Degrées du Loû et France Lert et publié aux éditions La Découverte en juillet 2017, soutenu par l'ANRS. Ce livre rend compte des résultats de l'enquête ANRS PARCOURS, la première étude quantitative d'ampleur menée en 2012 et 2013 auprès des immigrés d'Afrique subsaharienne en France. Celle-ci met au jour les facteurs structurels qui pèsent, souvent de façon durable, sur l'installation des immigrés en France et accroissent leurs risques d'être infectés par le VIH. Elle souligne combien la lutte contre le VIH/sida, véritable maladie de la précarité, passe par la réduction des inégalités de santé.

Parcours de vie et de santé des Africains immigrés en France, sous la direction d'Annabel Degrées du Loû et France Lert, Collection Recherches, Éditions La Découverte, juillet 2017.



9^e CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE SUR LE VIH (IAS 2017) – 23-26 JUILLET, PARIS

Une forte présence des sciences sociales

Les travaux en SHS soutenus par l'ANRS ont été particulièrement présents lors de la conférence. Le service Recherches en santé publique, sciences de l'homme et de la société de l'agence a coordonné la conception de « La Déclaration de Paris sur le VIH : pas sans la recherche ». Une déclaration qui plaide notamment pour un soutien sans faille à la recherche et des investissements pérennes « pour continuer à construire la réponse au VIH et mettre fin à l'épidémie ». Un éditorial a également été publié à cette occasion dans la revue *Science* [1]. Parallèlement, plusieurs travaux importants ont été présentés durant la conférence. L'une des sous-études de l'essai ANRS Ipergay sur la PrEP a porté sur les déterminants de la notification des partenaires chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) [2]. Une deuxième a montré que la PrEP est également efficace chez les HSH ayant des rapports sexuels peu fréquents et prenant donc peu la prophylaxie antirétrovirale à la demande [3]. Enfin, une troisième a rapporté que les HSH pratiquant le « chemsex », c'est-à-dire le sexe sous influence de drogues, semblent

conscients des risques et sont enclins à recourir à la PrEP [4]. Par ailleurs, les résultats de l'étude ANRS Coquelicot auprès des usages de drogues (UDI) en France montrent notamment que, dans cette population, la prévalence du VIH reste élevée, avec une incidence qui ne faiblit pas. Ils mettent également en évidence un diagnostic souvent tardif de l'infection et la situation particulièrement précaire des UDI [5].

[1] Dabis F, Bekker LG. We still need to beat HIV. *Science* July 28; 357 (6349): 335. doi: 10.1126/science.aa04197.

[2] Suzan-Monti M, Cotte L, Fressard L *et al.* Partner notification of sexually transmitted infections among MSM on PrEP: a sub-study of the ANRS-IPERGAY trial.

[3] Antoni G, Tremblay C, Charreau I *et al.* On-Demand PrEP with TDF/FTC remains highly effective among MSM with infrequent sexual intercourse: a sub-study of the ANRS IPERGAY trial.

[4] Roux P, Fressard L, Suzan-Monti M *et al.* Is on-demand HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) a suitable tool for men who have sex with men (MSm) who participate in chemsex? Results from a sub-study of the ANRS-IPERGAY trial.

[5] Jauffret-Roustide M, Pillonel J, 2, Lot F *et al.* Critical situation concerning HIV exposure among people who inject drugs in France: results from ANRS-Coquelicot surveys and HIV monitoring system.

UNE MONOGRAPHIE SUR LES VOLONTAIRES DANS LES ESSAIS DE PRÉVENTION

L'ANRS et le *Vaccine Research Institute* (VRI) ont publié en avril 2018, sous la direction de Caroline Ollivier-Yaniv et de Mathilde Couderc, l'ouvrage « Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention. Contextes, logiques sociales et médiations » dans la collection Sciences sociale et sida de l'ANRS. Qu'est-ce qui rend possibles les recrutements d'individus sains pour des essais en prévention du VIH ? Quelles sont les logiques sociales et les médiations qui participent à la fabrication de l'entente entre un acteur social et un investigateur ? Telles sont les questions auxquelles répondent les auteurs réunis dans cet ouvrage, dans une perspective pluridisciplinaire et diachronique. Cet ouvrage a constitué la base d'un numéro spécial de la revue scientifique *JAIDS* en octobre 2018. Il a également conduit l'ANRS et le VRI à organiser un symposium satellite sur le même thème lors de la conférence *HIV Research for Prevention* qui s'est tenue à Madrid du 21 au 25 octobre 2018.

Ollivier-Yaniv C et Couderc M, Eds. *Recrutement-engagement dans des essais cliniques en prévention. Contextes, logiques sociales et médiations*. ANRS, Collection Sciences sociales et sida, Paris, 2018.

Volunteers for HIV Trial: A Social Science Approach. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 Oct; 79: S1-S2.

Temps



UN SÉMINAIRE SUR L'ÉTHIQUE ET LA RECHERCHE TRANSNATIONALE

Le réseau des jeunes chercheurs en sciences sociales de l'ANRS a organisé le 27 mars 2018 à Paris un séminaire interdisciplinaire sur le thème « Éthique et recherche transnationale en santé publique ». Ce séminaire a permis d'explorer et discuter les défis éthiques qui se posent aux chercheurs dans le cadre de projets de recherche transnationaux, notamment Nord-Sud (voir site ANRS Burkina: 10^{es} journées scientifiques, page 59). Au travers des interventions de chercheurs impliqués dans de tels partenariats et de retours d'expérience d'acteurs de terrain, le séminaire a permis de formuler des pistes de réflexion sur des questions telles que le poids des institutions locales dans la prise en compte des questions éthiques, le consentement éclairé des populations lors des recherches Nord-Sud, ou encore la place des questions éthiques dans un contexte d'urgence sanitaire.



Focus



UN BILAN DES RECHERCHES ANRS SUR LA PRÉVENTION DU VIH CHEZ LES HOMOSEXUELS

L'agence a dressé un bilan de ses recherches sur la prévention du VIH chez les homosexuels masculins en France au cours des 30 dernières années. Sous la forme d'un article de Gabriel Girard et Véronique Doré dans la revue *Archives of Sexual Behavior*. Les deux auteurs y tracent les contours des différentes séquences historiques qui jalonnent les recherches menées, en analysant leurs ressorts contextuels. Ils estiment que les recherches françaises sur la prévention du VIH ont permis de développer un vaste champ de recherche sur les sexualités minoritaires et les mobilisations sociales liées au VIH/sida. Les principales thématiques et approches de recherche se sont adaptées aux évolutions médicales, sociales et politiques de l'épidémie. Le regard des sciences sociales demeure ainsi incontournable pour accompagner et comprendre ces évolutions.

Girard G, Doré V. Thirty years of research on gay men and HIV prevention in France: a narrative review of the literature. *Arch Sex Behav*. 2018 Jul; 47 (5): 1341-1349. doi: 10.1007/s10508-018-1163-1.

22^e CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LE VIH (AIDS 2018) - 23-27 JUILLET, AMSTERDAM

PrEP en population : premiers résultats positifs de l'étude Prévenir

Lancée en mai 2017, l'étude ANRS Prévenir vise à évaluer une stratégie globale de prévention de l'infection par le VIH, chez des personnes séronégatives à haut risque d'infection par le VIH en Ile-de-France. Cette stratégie comprend un renforcement du dépistage, une offre d'accompagnement, un traitement précoce des infections VIH et la PrEP à la demande ou en continu. Les premiers résultats de cette étude ont été rapportés par le Pr Jean-Michel Molina (Hôpital Saint-Louis, APHP). Ils portent sur les 1435 premiers volontaires séronégatifs. Parmi eux, 44 % prennent la PrEP quotidiennement et 53 % l'utilisent à la demande au moment des périodes d'activité sexuelle à risque. À la date de l'analyse des données, aucun cas de contamination par le VIH n'avait été observé, quel que soit le mode d'utilisation de la PrEP. Ces résultats confirment l'efficacité de cette stratégie de prévention auparavant démontrée notamment par l'essai ANRS Ipergay. Il s'agit là d'une des toutes premières études sur la PrEP menées à cette échelle et sur une base populationnelle.

Molina JM, Ghosn J, Béniguel L *et al*. Incidence of HIV-infection in the

ANRS Prevenir study in Paris region with daily or on-demand PrEP with TDF/FTC.

Migrants : une majorité des infections VIH surviennent au cours des six premières années de vie en France

Les premiers résultats de l'enquête ANRS Parcours auprès des personnes originaires d'Afrique subsaharienne résidant en France avaient révélé qu'entre 35 % et 45 % de ceux vivant avec le VIH avaient été infectés après leur arrivée en France. Une nouvelle analyse, menée par l'équipe d'Anne Gosselin (IRD) et portant sur 277 personnes immigrées vivant en région parisienne depuis 21 ans en médiane, précise la temporalité de ces infections. Elle montre que 58 % d'entre elles sont survenues durant les six premières années de vie en France. Ces six années correspondent au délai médian nécessaire pour obtenir un logement, une activité rémunératrice et un titre de séjour stable. Cette observation confirme le lien entre risque d'infection par le VIH et situation de grande précarité chez les personnes immigrées. Elle souligne la nécessité de réduire la période de précarité des nouveaux arrivants et de mettre en place des stratégies de prévention et de dépistage adaptées.

(suite page 39)

ANRS 2017-2018

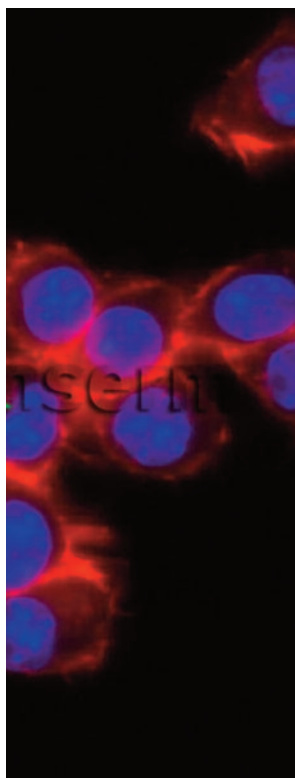
UN ATELIER D'ÉCRITURE SCIENTIFIQUE POUR LES JEUNES CHERCHEURS À ABIDJAN

Le réseau jeunes chercheurs en sciences sociales de l'ANRS, en collaboration avec le programme PAC-CI/site ANRS de Côte d'Ivoire et l'Institut de recherche pour le développement (IRD), a organisé un atelier d'écriture scientifique à Abidjan, du 9 au 13 octobre 2017. Réunissant 18 participants aux profils variés venus de six pays, cet atelier a permis d'aborder les différents

Temps



aspects de la rédaction scientifique : le processus de l'écriture, les techniques rédactionnelles, la soumission aux revues. Dans le cadre de sessions plénières et d'ateliers de relectures croisées, les participants ont ainsi pu acquérir au fil de cette semaine de formation de nouvelles compétences pour mieux partager le fruit de leurs recherches et travaux. L'expérience ayant été unanimement jugée fructueuse, il est prévu de renouveler ce type d'atelier dans les prochaines années.



TB-SPEED: UN PROJET DE RECHERCHE POUR RENFORCER LA PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE PÉDIATRIQUE ET AMÉLIORER SON DÉPISTAGE PRÉCOCE

■ Le projet TB-Speed met en œuvre des activités de recherches visant à réduire la mortalité infantile due à la tuberculose en évaluant des approches diagnostiques novatrices et coût-efficaces dans des pays à revenus limités. Cette recherche est organisée autour de deux thématiques majeures :

- La décentralisation du diagnostic de la tuberculose pédiatrique dans les hôpitaux de district et les centres de santé primaires.
- La détection systématique de la tuberculose chez les enfants infectés par le VIH, les enfants présentant une pneumonie sévère, ou ceux souffrant de malnutrition sévère.

Ce projet de recherche a été lancé début 2018; il est mis en œuvre sur une durée de quatre ans dans sept pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est (Cameroun, Côte d'Ivoire, Mozambique, Ouganda, Sierra Leone, Zambie et Cambodge).

Son consortium pluridisciplinaire est coordonné par l'Université de Bordeaux.

Le projet est financé par UNITAID et l'Initiative 5 %, en partenariat avec l'ANRS.

SYMPOSIUM EUROPÉEN « FROM MATHEMATICAL MODELLING ESTIMATES TO INNOVATIVE HIV TESTING INTERVENTIONS: EXPERIENCES FROM THE HERMETIC PROJECT »

Le projet HERMETIC¹ a été financé par des fonds européens de 2015 à 2018 (HIVERA and EC FP7 Health). Il a associé huit équipes de recherche, incluant des ONG, issues de quatre pays : la France, la Belgique, l'Estonie et la Lettonie et a fait l'objet d'une journée de restitution à Paris, le 16 octobre 2018, au cours de laquelle les résultats du projet ont été présentés devant des autorités nationales, des chercheurs et des organisations communautaires. Les équipes françaises étaient soutenues par l'ANRS, les équipes belges par VLAIO, les équipes de Lettonie par LAS, et les chercheurs estoniens par le National Institute for Health Development. Au sein de ce projet, des données de modélisation statistiques et de surveillance ont été rassemblées pour estimer l'incidence du HIV, le temps écoulé entre l'infection et le diagnostic et le nombre d'individus vivant avec le VIH non diagnostiqués aux niveaux national et sub-national dans les pays partenaires du projet. Les données de cette modélisation ont été ensuite recoupées et corroborées avec d'autres sources disponibles pour servir à la mise au point d'études pilotes innovantes proposant des services de dépistages dans des lieux et auprès de groupes prioritaires.

1. HIV European Research on Mathematical modelling and Experimentation of HIV Testing In hidden Communities

Focus



(suite de la page 37)

Gosselin A, Ravalihasy A, Pannetier J *et al.* When and why? Timing and determinants of post-migration HIV acquisition among Sub-saharan immigrants in France.

Essai TasP : bénéfique de la stratégie *Universal Test and Treat*

Mené dans une région rurale d'Afrique du Sud particulièrement touchée par le VIH et coordonné par le Pr François Dabis (Université de Bordeaux) et les Pr Marie-Louise Newell et Deenan Pillay (AHRI Africa Health Research Institute), l'essai ANRS 12249 TasP (*Treatment as Prevention*) vise à augmenter la proportion des personnes vivant avec le VIH qui

sont diagnostiquées, mises sous traitement et présentent une charge virale indétectable. Cet essai n'a pas montré d'impact de cette stratégie sur la transmission du VIH à l'échelle de la population (cf. page 42). Une analyse plus détaillée montre toutefois une augmentation significative du nombre de personnes présentant une charge virale indétectable au sein de la population de personnes infectées suivies. Cette évolution est principalement associée à la mise en place du dépistage répété à domicile et de cliniques de proximité. L'essai montre ainsi que la stratégie évaluée permet d'améliorer la cascade de soins.

Larmarange J, Diallo MH, McGrath N *et al.* Temporal trends of population viral suppression in the context of universal test and treat: results from the ANRS 12249 TasP trial in rural South Africa.



PUBLICATIONS

issues de travaux soutenus par l'agence

VIH Confirmation de l'efficacité de la PrEP à la demande

Une première phase, contre placebo, de l'essai ANRS Ipergay avait mis en évidence l'efficacité de la PrEP « à la demande » pour la prévention du risque d'infection par le VIH, chez les HSH et déclarant des comportements à haut risque. Comparativement à un placebo, la prise d'une association de deux médicaments antirétroviraux TDF-FTC (Truvada®) au moment des périodes d'activité sexuelle diminue de 86 % le risque d'être infecté par le VIH. Les résultats de la seconde phase, ouverte cette fois (sans placebo), publiés dans *The Lancet HIV*, ont confirmé le bénéfice de cette modalité de PrEP. Ils montrent en effet une efficacité de 97 % de cette stratégie de prévention du VIH après un suivi médian de 18 mois des 361 volontaires inclus.

Molina JM, Charreau I, Spire B *et al.* Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017 Sep; 4 (9): e402-e410. doi: 10.1016/S2352-3018 (17) 30089-9.

VIH Comportements sexuels chez les HSH: absence d'un effet générationnel

Il n'existe pas d'effet générationnel dans l'évolution des comportements sexuels chez les HSH, indique une analyse réalisée à partir de l'ensemble des « Enquêtes Presse Gay » conduites entre 1991 et 2011. Cette étude montre que les comportements, notamment au regard des pratiques de prévention, évoluent de façon similaire quel que soit l'âge des HSH, à la fois chez les séropositifs et les séronégatifs. Pour les

auteurs, cela indique que les comportements sexuels sont davantage influencés par des facteurs contextuels (sociaux notamment) que générationnels. Ils estiment dès lors que la PrEP pourrait être acceptée par les différentes générations de HSH exposées au risque de transmission du VIH. Méthy N, Meyer L, Bajos N, *et al.* Generational analysis of trends in unprotected sex in France among men who have sex with men: The major role of context-driven evolving patterns. *PLoS One*. 2017 Feb 7; 12 (2): e0171493. doi: 10.1371/journal.pone.0171493.

VIH Essais de guérison (« cure »): quelles sont les conditions d'une participation des patients ?

Une équipe a déterminé selon quelles conditions les patients infectés par le VIH sont susceptibles de s'engager dans des essais cliniques visant à obtenir une éradication du VIH ou une rémission fonctionnelle. Aujourd'hui envisageable, ce type d'essai pose en effet des questionnements éthiques au regard des risques potentiels pour les patients (perte possible du contrôle de leur infection, risque de transmission accru du VIH, risque d'effets indésirables supplémentaires) et d'une éventuelle absence de bénéfice direct pour eux. Sur la base d'une étude qualitative (ANRS APSEC), les chercheurs montrent que les essais « cure » sont perçus comme risqués, car susceptibles de remettre en cause les habitudes associées à la chronicisation de l'infection telle que beaucoup des patients la vivent aujourd'hui. Le moteur principal de ces derniers, ainsi que des médecins, à s'engager dans ce type d'essais est la dimension militante – au sens de l'engagement pour la communauté – qui est pré-

ANRS



sation des professionnels de santé vis-à-vis de leur statut sérologique. En dehors du VIH, la non acceptation par certains professionnels de santé des dispositifs d'accès aux soins des personnes démunies ou en situation irrégulière (CMU, CMU-C et AME) constitue le principal motif de refus de soins. Ces derniers concernent également 10 % des personnes vivant avec le VHB. Ces derniers travaux montrent que les refus de soins à l'encontre des migrants sont plus fréquents chez les médecins libéraux ou en pharmacie que dans les hôpitaux. [2]

[1] Vignier N, Desgrées du Loû A, Pannetier J *et al.* Access to health insurance coverage among sub-Saharan African migrants living in France: Results of the ANRS-Parcours study. *PLoS One*. 2018 Feb 15; 13 (2): e0192916. doi: 10.1371/journal.pone.0192916.

[2] Vignier N, Dray Spira R, Pannetier J *et al.* Refusal to provide healthcare to sub-Saharan migrants in France: a comparison according to their HIV and HBV status. *Eur J Public Health*. 2018 Oct 1; 28 (5): 904-910. doi: 10.1093/eurpub/cky118.

VIH Publication des résultats de l'essai TasP

L'essai ANRS 12249 TasP est l'un des cinq essais randomisés internationaux visant à évaluer l'efficacité de la stratégie UTT (*Universal Test and Treat*) dans la réduction de la transmission du VIH au sein de populations fortement touchées [1]. Il a été mené entre 2012 et 2016 dans une région rurale du KwaZulu-Natal en Afrique du Sud, qui présente l'une des plus fortes prévalences du VIH au monde. Ses résultats, publiés dans *Lancet HIV* en 2018 [2], montrent qu'une proposition répétée de dépistage est bien acceptée par la population. La mise immédiate sous antirétroviraux des personnes découvertes séropositives et prises en charge permet de contrôler leur infection. Cependant, l'entrée dans le

système de soins des personnes diagnostiquées séropositives n'est pas suffisamment fréquente et rapide pour qu'une telle démarche puisse réduire la transmission du VIH au niveau de la population. Des innovations pour améliorer l'accès aux soins sont indispensables pour espérer obtenir une diminution de l'incidence du VIH avec la stratégie UTT. C'est ce qu'ont confirmé depuis, les autres essais internationaux menés sur ce sujet.

[1] Perriat D, Balzer L, Hayes R *et al.* Comparative assessment of five trials of universal HIV testing and treatment in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc*. 2018 Jan; 21 (1). doi: 10.1002/jia2.25048.

[2] Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Larmarange J *et al.* Universal test and treat and the HIV epidemic in rural South Africa: a phase 4, open-label, community cluster randomised trial. *Lancet HIV*. 2018 Mar; 5 (3): e116-e125. doi: 10.1016/S2352-3018 (17) 30205-9.

VHC Le dépistage universel est coût-efficace en France

Sachant qu'environ 75 000 personnes seraient infectées par le virus de l'hépatite C sans en avoir connaissance, une équipe dirigée par Sylvie Deuffic-Burban (Inserm, Université Paris Diderot, Université Paris 13) s'est attachée à évaluer l'efficacité et le ratio coût-efficacité de différentes stratégies de dépistage de ce virus. Réalisée à partir d'une modélisation mathématique, cette étude démontre que le dépistage universel est associé à la meilleure espérance de vie ajustée sur la qualité de vie pour la population française, comparé à des stratégies de dépistage ciblées en fonction du risque d'infection par le VHC (comme c'est actuellement recommandé) ou de tranches d'âges. De plus, le dépistage universel s'avère coût-efficace si les patients dépistés pour l'infection par le VHC sont pris en charge et traités



rapidement après le diagnostic. Les résultats de cette étude plaident ainsi en faveur d'un dépistage universel du VHC en France.

Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A *et al.* Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol.* 2018 Oct; 69 (4): 785-792.
doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.027.

 **VHC/VHB Données de prévalence du VHB et du VHC au Burkina Faso**

Une équipe de chercheurs du Burkina Faso (Centre MURAZ, Institut National des Statistiques et de la Démographie, Centre National de Transfusion Sanguine) et de Montpellier (Unité Mixte de Recherche 1058), a réalisé une étude de la prévalence des hépatites B et C au Burkina Faso. Réalisée à partir de 15 000 prélèvements sanguins représentatifs de la population obtenus en 2011 dans le cadre de l'Enquête Démographique en Santé (EDS), cette étude montre une prévalence nationale de 9,1 % pour le VHB et de 3,6 % pour l'hépatite C. La prévalence du VHB est élevée de manière uniforme dans le pays. En revanche, la prévalence du VHC varie selon le sexe, l'âge, le niveau d'éducation et de revenu, l'ethnie, le statut sérologique des partenaires, et surtout la région de résidence. Les disparités significatives de prévalence entre régions n'avaient jusqu'alors jamais été observées. Ainsi, la région sud-ouest du Burkina Faso présente une très forte prévalence d'infection par le VHC (13,2 %), y compris chez les jeunes de 15 à 19 ans (12,9 %), signe d'un foyer infectieux actif. Afin de mieux comprendre les déterminants de cette épidémie localisée et proposer un accompagnement vers les soins et une évaluation des traitements, une nouvelle étude (ANRS Reverso) devrait démarrer en 2019.

Meda N, Tuillon E, Kania D *et al.* Hepatitis B and C virus seroprevalence, Burkina Faso: a cross-sectional study. *Bull World Health Organ.* 2018 Nov 1; 96 (11): 750-759.
doi: 10.2471/BLT.18.208603.

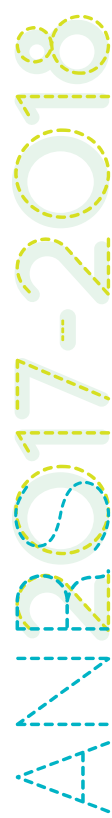
ANRS



VIH/HÉPATITES Éduqués pour mieux s'injecter: comment améliorer les pratiques d'usagers de drogues

Si l'injection de drogues présente toujours un risque de transmission de maladies, l'injection en elle-même peut présenter des risques pour la santé. L'étude ANRS-AERLI, portant sur 78 patients répartis dans 17 centres interventionnels de réduction des risques en France de 2011 à 2013, mesurait l'efficacité d'interventions éducationnelles en face à face sur les pratiques dangereuses d'injection. Les plus présentes sont l'absence de lavage de mains et de la zone d'injection, léchage de seringue et « *booting* » (aspiration de sang dans la seringue pour réinjection). Cette étude montre que les pratiques à risque peuvent être diminuées efficacement à partir d'une seule intervention, ce qui en fait une méthode aussi efficace que simple à mettre en œuvre et peu coûteuse.

Mezaache S, Protopopescu C, Roux P *et al.* Changes in supervised drug-injecting practices following a community-based educational intervention: A longitudinal analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 2018 Nov 1; 192: 1-7.
doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.028.



RECHERCHES VACCINALES

Inauguré en janvier 2012, le *Vaccine Research Institute* (VRI) est le fer de lance de la recherche vaccinale française contre le VIH, le VHC et les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes. Ses travaux, à la croisée de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique, s'appuient sur une expertise pluridisciplinaire, en réseau et des plateformes technologiques innovantes. En 2017 et 2018, le VRI a notamment poursuivi la production en lots cliniques de ses vaccins innovants ciblant les cellules dendritiques (DC) et lancé un nouvel essai clinique.

9^e conférence scientifique sur le VIH (IAS 2017) – 23-26 juillet, Paris

UNE FORTE PRÉSENCE DU VRI

Le VRI a été largement représenté durant la 9^e conférence scientifique sur le VIH, organisée par l'IAS et l'ANRS en juillet 2017 à Paris. L'institut a en effet présenté plus de 15 communications orales et posters au cours de la conférence. Son directeur général, le Pr Yves Lévy, est également intervenu en séance plénière sur le thème « Exploiter le système immunitaire pour prévenir et contrôler l'infection par le VIH ». À cette occasion, il a passé en revue les nouveaux concepts et connaissances sur les mécanismes de l'immunologie et de l'immunogénicité car « ils apportent de nouveaux outils pour reprogrammer le système immunitaire et améliorer les stratégies vaccinales et immunitaires pour combattre le VIH ».

Temps



PRODUCTION DE VACCINS CIBLANT LES CELLULES DENDRITIQUES

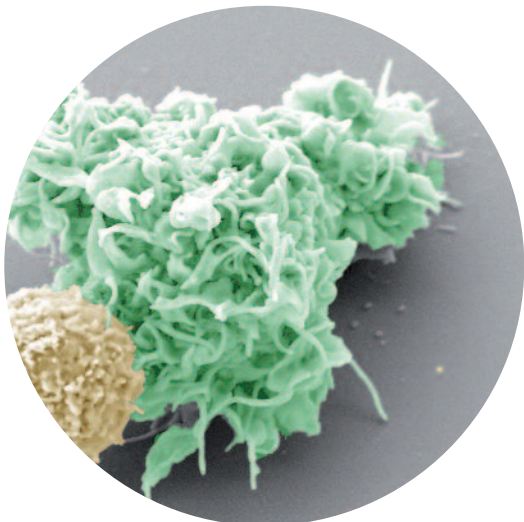
Suite à des travaux extensifs, *in vitro* et *in vivo*, deux candidats vaccins ciblant le récepteur CD40 des cellules dendritiques ont été sélectionnés pour un développement clinique planifié en 2019. L'un est à visée thérapeutique, l'autre à visée prophylactique. Les lignées cellulaires de fabrication de ces deux vaccins ont été transférées à une société sous contrat (CDMO), en vue de la production des lots cliniques dans des conditions conformes aux bonnes pratiques de fabrication (cGMP). Le VRI devrait alors disposer de lots pour mener des études de toxicologie, prérequis exigé par l'ANSM. En 2019, les lots cliniques devraient être libérés pour démarrer les essais cliniques chez l'homme.

LANCEMENT D'UN ESSAI DE VACCINATION THÉRAPEUTIQUE

Un essai de vaccination thérapeutique, baptisé EHVA T01 ANRS VRI05, a été lancé fin 2018. Promu par l'ANRS, il est réalisé dans le cadre du consortium « *European HIV Vaccine Alliance* » (EHVA) qui réunit 39 partenaires de 15 pays. Cet essai international vise à évaluer une stratégie de vaccination « *prime/boost* » (DNA/MVA), avec ou sans vedolizumab (un anticorps monoclonal anti $\alpha4\beta7$). Cet essai concerne des patients présentant une charge virale indétectable sous multithérapie antirétrovirale commencée soit durant la primo-infection, soit au cours de la phase chronique de l'infection. À l'issue de la période de vaccination, les antirétroviraux sont interrompus pendant au maximum six mois.

UNE NOUVELLE IDENTITÉ VISUELLE POUR LE VRI

Le VRI s'est doté d'une nouvelle identité visuelle et d'une nouvelle plaquette de présentation. Cette dernière a été largement diffusée lors



Temps



de la 9^e conférence de l'IAS à Paris en 2017 et a permis de mieux faire connaître l'institut à l'international. Un nouveau site internet a également été lancé en 2017. Il s'inscrit dans un cadre plus large de communication institutionnelle à destination des décideurs, des associations et du grand public, dans la perspective des essais cliniques planifiés pour 2019 et au-delà.

PRÉPARATION EN BONNE VOIE D'UN VACCIN PROPHYLACTIQUE

Le VRI a disposé à partir de la mi-2018 des lots dits « *engineering* » du vaccin prophylactique anti-VIH ciblant les cellules dendritiques, en cours de fabrication. Ces lots sont destinés aux études de toxicologie, prérequis exigé par l'ANSM pour le dossier réglementaire d'autorisation des essais cliniques. La CRO anglaise *Charles River Laboratories* a été sélectionnée pour réaliser ces études qui ont débuté en octobre 2018 et seront finalisées en juin 2019. En parallèle, la production des lots cliniques de ce vaccin prophylactique innovant, conformes aux bonnes pratiques de fabrication (cGMP) avec la CDMO partenaire Novasep, progresse conformément au planning. Les lots cliniques seront libérés au printemps 2019, avec un démarrage des essais cliniques chez l'homme planifié pour la fin 2019/début 2020.

DES PROGRAMMES DE RECHERCHE EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

Le VRI développe des recherches en sciences sociales sur la communication et les aspects sociaux et anthropologiques du recrutement de volontaires sains et de patients participant à des essais cliniques de vaccins. Des études quantitatives et qualitatives concernant les attentes, les motivations et l'expérience des patients sont ainsi prévues dans le cadre de l'essai clinique thérapeutique ANRS VRI05/EHVA-T01, en collaboration avec l'équipe du Dr Bruno Spire (Inserm, SESSTIM, Marseille). En 2018, le VRI a été impliqué dans la publication d'un ouvrage collectif sur le recrutement et l'engagement de volontaires sains pour les essais cliniques de prévention, et l'organisation d'un symposium sur ce thème (voir page 36).

UNE PLATEFORME EUROPÉENNE POUR LUTTER CONTRE LA DÉFIANCE VACCINALE

Afin de lutter contre la réémergence de maladies évitables grâce aux vaccins, une plateforme européenne conjointe (*European Joint Action on Vaccination*), coordonnée par l'Inserm, a été lancée le 4 septembre 2018 avec 19 autres pays européens. L'objectif est de restaurer la confiance des populations

Temps



et de mettre en place des mesures efficaces pour rétablir une couverture vaccinale suffisante dans tous les pays impliqués. Cette action sera financée pendant trois ans grâce à un budget de 5,8 millions d'euros, dont 3,5 millions d'euros par le Programme de Santé de l'Union européenne.

Le Pr Jean-Daniel Lelièvre, du VRI, a été nommé à la tête du groupe de travail 7 « Recherche et développement de vaccins : définir les priorités ».

RÉUNION ANNUELLE DU VRI

La réunion annuelle du VRI s'est tenue le 14 juin 2018 au Biopark à Paris. Yves Lévy, directeur du Labex, a présenté à cette occasion les temps forts et les réalisations de l'année, ainsi que les perspectives à venir. Mary Suzan (Inserm UMR1252, SESSTIM Méditerranée) a été la conférencière d'honneur de cette réunion. Elle a présenté une communication sur le thème : « La recherche en sciences sociales et le VIH : de la prévention aux essais de traitement du VIH et des rapports d'expérience des patients à la recherche communautaire ». Cette réunion a également permis de présenter les dernières données en date sur les mécanismes d'action des vaccins, sur les stratégies vaccinales combinatoires, sur de nouveaux outils d'*immunomonitoring*, et sur l'accès aux réservoirs du VIH.

PUBLICATIONS

issues de travaux soutenus par l'agence

VIH Les bNabs, des anticorps très performants

Deux études soutenues par l'ANRS ont souligné le rôle des anticorps neutralisants à large spectre (bNabs), des anticorps anti-VIH très performants, dans la protection contre le virus. Au sein des divisions « *Basic* » et « *Correlates of Protection* » du VRI, l'équipe d'Olivier Schwartz (Institut Pasteur) a montré que ces anticorps peuvent reconnaître les cellules infectées par le VIH, ce qui conduit à leur destruction par le système immunitaire. De plus, l'équipe d'Hugo Mouquet (Institut Pasteur) a montré que si les bNabs ne bloquent pas la transcytose du VIH-1 au travers de la muqueuse épithéliale, les virus ainsi transportés liés aux bNab ne sont plus infectieux après la transcytose.

Bruel T, Guivel-Benhassine F, Lorin V *et al.* Lack of ADCC Breadth of Human Nonneutralizing Anti-HIV-1 Antibodies. *J Virol.* 2017 Mar 29; 91 (8). pii: e02440-16. doi: 10.1128/JVI.02440-16.
Lorin V, Malbec M, Eden C *et al.* Broadly neutralizing antibodies suppress post-transcytosis HIV-1 infectivity. *Mucosal Immunol.* 2017 May; 10 (3): 829. doi: 10.1038/mi.2017.39.

VIH Corrélats de protection, immunologie des cellules B et immunité des muqueuses

Afin de mieux comprendre les réponses immunitaires au niveau des muqueuses, en particulier la réponse cellulaire B, et de définir les corrélats de protection pour un vaccin efficace contre le VIH, différentes stratégies de « *prime/boost* » ont été évaluées chez les primates non humains. Cela

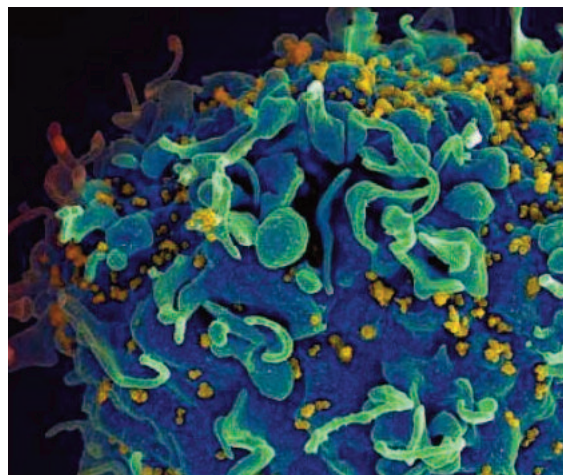
concerne notamment la durée optimale entre un « *prime* » et un « *boost* ». Dans ce cadre, l'équipe d'Élisabeth Menu (Inserm) a caractérisé la réponse immunitaire cellulaire et anticorps induite par le candidat vaccin ANRS MVA-HIV-B au niveau de la muqueuse vaginale après une immunisation systémique.

Marlin R, Nugeyre MT, Tchitchek N *et al.* Modified Vaccinia Virus Ankara Vector Induces Specific Cellular and Humoral Responses in the Female Reproductive Tract, the Main HIV Portal of Entry. *J Immunol.* 2017 Sep 1; 199 (5): 1923-1932. doi: 10.4049/jimmunol.1700320.

VIH Un modèle de souris humanisées pour le système immunitaire mis en place au VRI

Le VRI a développé une expertise préclinique complète sur des modèles de primates non humains mais également, depuis

ANRS 2017-2018



2016, sur des souris humanisées pour le système immunitaire (souris HIS). Cela permet d'étudier l'immunogénicité des vaccins développés par l'institut, ainsi que des stratégies de «prime/boost» combinant différents vaccins. Les souris HIS sont développées avec Jim di Santo (Institut Pasteur), qui travaille sur la synergie entre différentes immunothérapies avec des souris infectées par le VIH. Des résultats intermédiaires prometteurs en termes de contrôle de la charge virale ont été présentés à la 9^e conférence scientifique sur le VIH en 2017. Ces souris HIS contribuent également à l'évaluation des vaccins ciblant les cellules dendritiques en combinaison «prime/boost» avec d'autres vaccins anti-VIH. Ces travaux sont menés avec Lishan Su (North Carolina University-NCU, USA) pour la partie thérapeutique et Véronique Godot (UPEC) pour la partie prophylactique.

Cheng L, Zhang Z, Li G *et al.* Human innate responses and adjuvant activity of TLR ligands *in vivo* in mice reconstituted with a human immune system. *Vaccine*. 2017 Oct 27; 35 (45): 6143-6153.
doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.052.

VIH Vaccin thérapeutique: une étude préclinique clé

Une étude préclinique clé a été menée au sein du VRI dans le cadre du programme vaccinal de l'ANRS sur les vaccins thérapeutiques anti-VIH-1 qui ciblent les cellules dendritiques (DC) *via* le CD40. Ces vaccins visent à renforcer l'immunité anti-VIH-1 et à réduire les réservoirs de VIH-1 chez les personnes vivant avec le VIH-1. Cette étude a été réalisée chez des souris humanisées pour le système immunitaire (souris HIS), infectées par le VIH-1 et sous traitement antirétroviral. Elle montre que l'immunisation avec un vaccin ciblant les DC anti-CD40.HIV5pep, co-administré avec du poly (I: C), permet d'induire une réponse T CD8 + spécifique du VIH-1 capable de produire de l'IFN γ et du TNF α , et de réduire la taille des réservoirs de VIH-1 (*cell-*

ANRS



associated DNA) dans les tissus lymphoïdes. De plus, la vaccination retarde de manière significative le rebond du VIH-1 après l'arrêt du traitement antirétroviral chez les souris HIS.

Cheng L, Wang Q, Li G *et al.* TLR3 agonist/CD40-targeting vaccination induces T cell response and reduces HIV-1 reservoirs. *J Clin Invest* 2018; 128 (10): 4387-96.
doi: 10.1172/JCI99005.

VIH Vaccin thérapeutique: données complémentaires chez le macaque

L'approche de vaccination thérapeutique ciblant les cellules dendritiques (DC) consiste à diriger les antigènes du VIH spécifiquement vers ces cellules, afin d'obtenir une immunité basée sur les cellules T. Le VRI développe, au sein du programme vaccinal de l'ANRS, plusieurs vaccins comprenant cinq régions riches en épitopes T du VIH-1 Gag, Nef et Pol (HIV5pep), fusionnées à des anticorps monoclonaux qui se lient soit à CD40, soit à DCIR. Ces vaccins ont été administrés à des macaques Rhésus par injection intradermique avec un adjuvant poly-ICLC. Les animaux étaient soit naïfs, soit préalablement vaccinés avec le vaccin MVA développé par l'ANRS. Les résultats montrent que ces vaccins sont bien tolérés et qu'ils induisent de fortes réponses cellulaires T CD4+ et CD8+ spécifiques des antigènes viraux. Des réponses plus robustes et détectables chez tous les animaux ayant été obtenues avec le vaccin ciblant CD40, le développement clinique de ce vaccin est désormais privilégié.

Flamar AL, Bonnabau H, Zurawski S *et al.* HIV-1 T cell epitopes targeted to Rhesus macaque CD40 and DCIR: A comparative study of prototype dendritic cell targeting therapeutic vaccine candidates. *PLoS one*. 2018; 13 (11): e0207794.
doi: 10.1371/journal.pone.0207794.



VIH Impact du timing du traitement antirétroviral sur la réponse B mucoale

Une équipe du VRI avait montré en 2015 que le démarrage du traitement antirétroviral au cours de la phase de primo-infection empêche partiellement les lésions muqueuses et la dérégulation immunitaire induites par le VIH-1. Cette équipe a publié en 2018, dans le cadre du programme vaccinal de l'ANRS, de nouveaux résultats montrant que l'initiation précoce du traitement antirétroviral chez les personnes vivant avec le VIH permet de préserver les cellules B mémoires et les cellules T follicular helper intestinales réactives au VIH-1, cellules dont le rôle est crucial dans le développement d'anticorps neutralisants. L'équipe étudie actuellement l'influence de l'initiation du traitement antirétroviral sur les réponses B et anticorps (répertoire et réactivité) dans l'intestin chez les personnes vivant avec le VIH. Elle développe ainsi de nouvelles technologies pour l'analyse des réponses des lymphocytes B, qui bénéficieront à tous les autres projets liés.

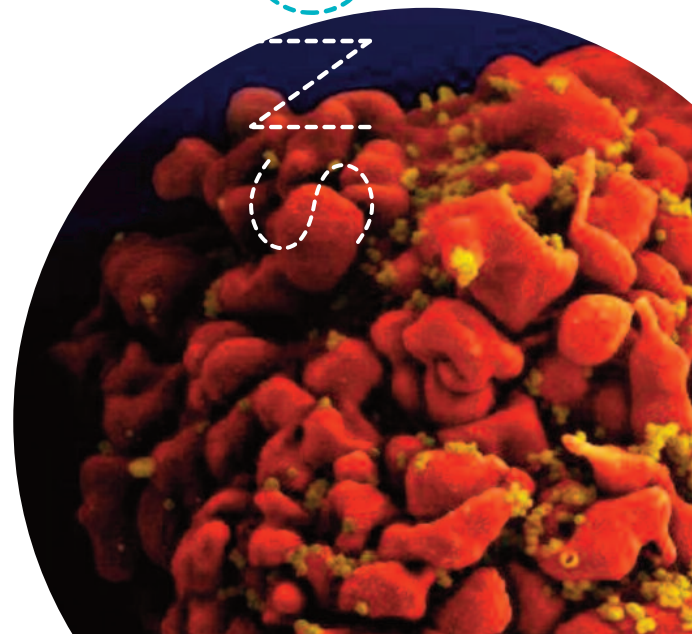
Planchais C, Hocqueloux L, Ibanez C *et al.* Early Antiretroviral Therapy Preserves Functional Follicular Helper T and HIV-Specific B Cells in the Gut Mucosa of HIV-1-Infected Individuals. *J Immunol.* 2018 May 15; 200 (10): 3519-3529.
doi: 10.4049/jimmunol.1701615.


Développement de nouvelles méthodes d'analyse des données

Les données générées au cours des essais cliniques et des différentes expérimentations réalisées par le VRI sont massives, hétérogènes et complexes. En raison de l'augmentation du nombre de marqueurs utilisés pour identifier et mesurer différentes sous-populations cellulaires à l'aide de la cytométrie en flux ou de la spectrométrie de masse, l'efficacité des méthodes manuelles d'analyse peut s'avérer complexe et longue. L'analyse de telles données nécessite de nouvelles méthodes pour extraire les connaissances pertinentes. Dans ce cadre, la division *Data Science* du VRI a développé et amélioré de nombreux pipelines pour l'analyse des données immunologiques et transcriptomiques. Ainsi, différentes approches ont été développées pour l'automatisation des analyses basées sur une classification non supervisée, disponibles sous forme de package R dans la bibliothèque CRAN.

Commenges D, Alkassim C, Gottardo R *et al.* Cytometree: A binary tree algorithm for automatic gating in cytometry analysis. *Cytometry A.* 2018 Nov; 93 (11): 1132-1140.
doi: 10.1002/cyto.a.23601.

ANRS





ANRS 2017-2018

VALORISATION

INFORMATION SCIENTIFIQUE ET COMMUNICATION

LE MOMENT FORT DE L'ANNÉE 2017

La 9^e conférence scientifique sur le VIH (IAS 2017) organisée à Paris par l'*International Aids Society* du 23 au 26 juillet et dont l'ANRS était co-organisateur, a été, incontestablement, le moment fort de l'année 2017.

L'ANRS a assuré le rôle de partenaire scientifique local en charge notamment du *fundraising* et de la mobilisation des acteurs français.

DE NOMBREUX ÉVÉNEMENTS ORGANISÉS À L'OCCASION DE L'IAS 2017 À PARIS

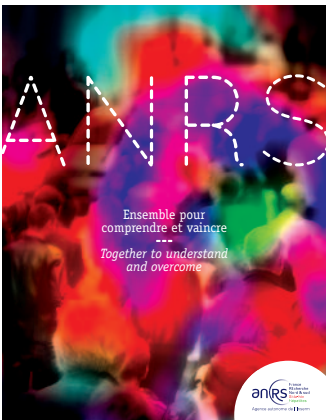
Autour de cette manifestation scientifique, le service information scientifique et communication de l'ANRS a mobilisé les ministères, organismes et institutions pour élaborer un stand France ouvert, organisé sur le lieu de la conférence, inauguré par les ministres de la Santé et de la Recherche. Des rencontres avec le grand public ont également été montées par le ser-

vice de communication de l'ANRS ; en partenariat avec les Solidays, lors du Festival au cours de la même période et avec l'Académie des Sciences pour deux sessions de débats.

Pour les participants à la conférence, une projection en avant-première du film « 120 battements par minute » a été proposée. Une soirée dans les salons de l'Hôtel de ville de Paris en partenariat avec l'association « Vers Paris sans sida » (350 personnes) et une visite privée du musée du Quai Branly en partenariat avec Sidaction ont également été organisées par le service de communication.

Lors de la conférence de l'IAS, une quinzaine de communiqués de presse ont été diffusés en trois jours et mis en ligne sur le site web et les réseaux sociaux, des points quotidiens avec la presse francophone ont aussi été proposés aux journalistes présents. Le nouveau site web de l'agence a été lancé en juin.





D'AUTRES ÉVÉNEMENTS

L'ANRS a également organisé la 17^e Réunion du Réseau national Hépatites qui a réuni 170 participants en mars et la 4th ANRS HBV Cure Workshop, en mai, qui a accueilli quelque 208 participants internationaux.

Le 1^{er} décembre 2017, Journée mondiale de lutte contre le sida, l'agence a été associée à la visite du président de la République à l'hôpital Delafontaine (Seine-Saint-Denis). Pendant cette visite, le président Emmanuel Macron et sa femme ont pu échanger avec le Pr François Dabis, directeur de l'agence ainsi que deux experts, Annabel Desgrées du Loû (IRD) et le Pr Jean-Michel Molina (Hôpital Saint-Louis, AP-HP) sur les progrès scientifiques récents et les perspectives de recherche sur le VIH/sida (voir photo).

DES PUBLICATIONS

Le service information scientifique et communication a édité :

- la nouvelle version de la charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement de l'ANRS
- la plaquette de présentation bilingue (français/anglais) de l'agence a été réactualisée.



L'ouvrage «*Parcours de vie et de santé des Africains immigrés en France*», dirigé par Annabel Degrées du Loû et France Lert est paru aux éditions la Découverte en juillet 2017, avec le concours de l'ANRS. Il est basé sur une étude menée entre 2012 et 2013 auprès de 2 500 immigrés d'Afrique subsaharienne en France : ANRS PARCOURS. Le service communication en a assuré une large promotion auprès des publics de l'agence.



L'ANNÉE 2018

Cette année a été marquée par de nombreuses actions de communication scientifique, renforçant la visibilité de l'agence en France comme à l'international. De nouveaux ou-

tils de communication au service de la communauté et des nouvelles instances, renouvelées fin 2017, ont également été développés et mis en place.

ANRS 2017



VALORISATION

LES ÉVÉNEMENTS

Les deux temps forts scientifiques internationaux de l'année 2018 sur lesquels l'agence a été présente sont la 9^e conférence internationale francophone VIH/hépatites (AFRAVIH 2018), à Bordeaux en avril et la 22^e conférence internationale sur le VIH (AIDS 2018), en juillet à Amsterdam.

Un stand ANRS à l'AFRAVIH a permis d'organiser des signatures avec les auteurs de l'ouvrage « *Recrutement-engagement dans les essais cliniques en prévention. Contextes, logiques sociales et médiations* ». (collection de l'ANRS Science sociales et sida), et d'accueillir de nombreuses rencontres entre le directeur de l'agence, les équipes, et les chercheurs. Un symposium satellite organisé par l'agence « De l'éthique de la recherche à l'éthique du soin : quel continuum ? » a accueilli plus de 250 personnes.

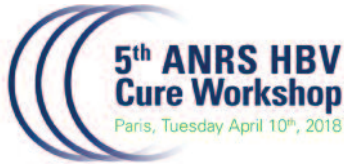


Lors d'AIDS 2018 à Amsterdam, l'ANRS a organisé un symposium satellite « *How far are we from HIV Remission ?* » avec les interventions de chercheurs reconnus au plan international. Cet événement a réuni quelque 130 participants à la conférence.

L'agence, partenaire du stand France, a organisé une table ronde, permettant un dialogue entre le public de la conférence et les investigateurs de l'étude ANRS Prévenir, dont les premiers résultats ont été présentés en session orale, et au cours d'une conférence de presse de l'IAS (organisateur de la conférence mondiale). De nombreuses retombées médiatiques en France comme à l'étranger en ont découlé.

L'ANRS a également organisé un symposium en octobre lors du congrès HIVR4P à Madrid « *Social Sciences in Vaccine Trials: a Booster to Recruit Volunteers* » qui a réuni quelque 100 personnes, cliniciens et spécialistes de sciences sociales.

En France, la 18^e Réunion du réseau national hépatites a réuni 155 jeunes



chercheurs en février 2018 à Paris et le « 5th ANRS HBV Cure Workshop », organisé en avril, en ouverture de l'EASL a accueilli quelque 250 participants internationaux.

À l'occasion du 1^{er} décembre 2018 (journée mondiale de lutte contre le VIH/sida), l'ANRS a pris part à deux initiatives « grand public ». L'agence a en effet été partenaire de la programmation d'une série de quatre conférences organisées la dernière semaine de novembre en Ile-de-France par l'Inserm autour de quatre laboratoires différents. De même, un partenariat a été construit avec le site très grand public d'information médicale www.doctissimo.fr (8 millions visiteurs uniques/mois) entre le 26 novembre et le 9 décembre, et avec le concours de deux présidents et une présidente d'actions coordonnées de l'ANRS. Au cours de cette



quinzaine, 21 messages ont été postés chaque jour en moyenne par les internautes (34 entre le 26 novembre et le 1^{er} décembre) sur le fil de discussion du forum intitulé « VIH/SIDA : pour en finir avec les fake news ». Près de 5 000 (4 937) visiteurs uniques se sont rendus sur le fil de discussion. Les experts de l'ANRS ont posté 126 messages.

Ces deux initiatives ont répondu à un besoin de certaines équipes de recherche (sensibilisation à la participation à des recherches cliniques, etc.) et permis de faire connaître l'agence, ses missions, à un public large (scolaires, étudiants). À l'avenir, les modalités de l'engagement de l'agence dans d'autres partenariats de ce type pourraient être redéfinies, compte tenu des enseignements et retours de ces initiatives.

LA NEWSLETTER ET LE SITE WWW.ANRS.FR

La newsletter électronique de l'agence est devenue mensuelle à partir de mars 2018 (elle était ponctuelle jusqu'alors). Les contenus de cette newsletter sont une sélection des actualités de l'ANRS, toutes accessibles sur le site www.anrs.fr. Principalement destinée aux communautés proches de l'agence (scientifiques, partenaires, associations), la newsletter recense les dernières actualités diffusées par l'agence (communiqués, actualités) les manifestations scientifiques à venir (colloques d'importance) en France et à l'étranger, et

VALORISATION

ANRS 2017-2018



relate les évolutions dans l'organisation de l'agence.

On comptait 3 400 abonnés en décembre 2018. Quelque 25 % des destinataires consultent la newsletter chaque mois. Une refonte de celle-ci et une version anglaise sont prévues en 2019.

Trente-deux actualités (de nature institutionnelle ou scientifique) ont été rédigées et mises en ligne sur le site web www.anrs.fr qui a subi plusieurs évolutions techniques en 2018, notamment pour satisfaire aux exigences de navigation mobile.

L'introduction de formats graphiques et de courtes vidéos, amorcées en 2018, se poursuivra en 2019.



LES ACTIONS VERS LES MÉDIAS ET MÉDIAS SOCIAUX

Vingt-cinq documents destinés aux médias (dont six dossiers) ont été diffusés par le service de communication de l'ANRS aux rédactions françaises et internationales, souvent en association avec les opérateurs de recherche français dont les chercheurs sont issus.

À un mois de l'ouverture de la conférence mondiale AIDS 2018, un point presse du directeur de l'ANRS a été organisé afin de mobiliser les journalistes français sur les sujets phares. Puis, en temps réel, l'ANRS a assuré la visibilité des projets soutenus par l'agence, présentés en sessions, *via* l'envoi de communiqués ciblés. Ce dispositif a permis d'obtenir une couverture médiatique très importante.

Au total, entre le 19 et le 30 juillet, 36 articles ont été publiés dans la presse écrite ou les agences de presse françaises, qui mentionnaient des travaux de l'ANRS dans le contexte de la conférence mondiale, et quatre reportages sur des radios nationales et internationales (Europe 1, France Inter, France Info et RFI).

Les interventions du directeur de l'agence sur les médias à fortes audiences (France Inter, Europe 1, Libération, Le Monde, RFI) ont amplifié la visibilité de l'ANRS à cette occasion.

L'agence a également été davantage présente sur les réseaux sociaux et en particulier sur Twitter en 2018.

On comptait fin 2018 quelque 1000 abonnés au compte @agence_ANRS, soit un accroissement de 30 % en un an. L'audience du compte de l'ANRS est clairement une audience concernée et attentive à la production scientifique et à son impact en matière de soins et de politique de santé.

On note par exemple des « pics » d'audience au moment de la diffusion par l'agence de ses communiqués de presse portant sur des publications ou communications scientifiques majeures : en janvier 2018 autour des résultats de l'étude ANRS PARCOURS (*The Lancet Public Health*) ; en mars autour des travaux présentés à la CROI (virus muté du VIH capable de se répliquer sans intégrer son ADN dans les chromosomes de la cellule immunitaire qu'il a infectée), ou encore en mai sur les résultats et les images permettant de visualiser l'infection de la muqueuse génitale par le VIH en temps réel (*Cell Reports*).



CHIFFRES 2017-2018 COMMUNICATION

- Une** conférence mondiale IAS 2017 (Paris) co-organisée avec l'*International AIDS Society* (IAS) et de multiples rencontres grand public organisées à Paris autour de cet événement
- 4** Colloques (*Workshop HBV Cure*, Réunion du réseau national hépatites) organisés à Paris en 2017 et 2018
- 5** Symposia satellites ANRS organisés en 2018 dans des grands événements scientifiques (IAS, AFRAVIH, HIVR4P, AFEF)
- 3** Ouvrages publiés
 - en co-édition : Parcours, Édition La Découverte
 - numéro spécial *JAIDS*
 - édition ANRS : *Recrutement-engagement dans les essais cliniques* : collection science sociales et sida
- 20** Colloques soutenus et **5** publications soutenues dans le cadre de l'appel à projets « colloques et publications »

VALORISATION

ANRS 2017-



VALEURS ASSOCIATION

TRT-5-CHV LES ASSOCIATIONS AU CŒUR DE LA STRATÉGIE DE RECHERCHE DE L'ANRS

■ Dans le champ du VIH et des hépatites virales, l'implication associative au sein des dispositifs et projets de recherche est très ancienne, a accompagné la plupart des avancées thérapeutiques et a permis l'accès précoce des patients aux molécules et stratégies efficaces. La connaissance des essais cliniques en discussion et de ceux en cours de réalisation étant un enjeu primordial, le TRT-5 et le Collectif Hépatites Virales sont vite devenus des interlocuteurs réguliers de l'ANRS.

Au fil des ans, les membres de ces collectifs ont ainsi participé à l'orientation de la recherche et ont investi de nombreux mandats de représentants des usagers dans une centaine de conseils scientifiques et de comités indépendants d'essais et de cohortes. En 2017 et 2018, nous nous sommes inscrits dans la continuité de ce travail, encouragés par le Professeur François Dabis, qui a su renforcer cette politique volontariste de représentation des personnes concernées au sein des dispositifs de recherche de l'ANRS. Aujourd'hui, le collectif TRT-5-CHV est non seulement présent dans les instances de gouvernance de l'agence mais également dans les comités scientifiques sectoriels chargés de l'évaluation des appels à projets et dans toutes les actions coordonnées.

L'intérêt de cette participation associative pugnace est double. Dans un premier temps, faire sienne l'information, pour la retransmettre au mieux aux personnes. Dans ce souci de favoriser la participation éclairée, ce ne sont pas moins de cinquante notes d'information à destination des participants qui ont été relues par le TRT-5 ces deux dernières années.

Et dans un second temps, faire valoir avec force les besoins et les attentes des personnes. Aujourd'hui, avec les molécules hautement actives dont nous disposons aussi bien pour le VIH que pour les hépatites virales, les enjeux ont évolué. Ainsi ce sont maintenant l'épargne de la toxicité, l'optimisation du traitement, la qualité de vie, le parcours de soins et le diagnostic qui sont au cœur de nos revendications. À ces nouveaux paradigmes s'ajoute l'arrivée de la prévention biomédicale déterminante pour le contrôle des épidémies. Nous saluons les orientations prises par l'agence à l'instar des programmes de recherche sur la guérison (cure) de l'hépatite virale B, de recherche vaccinale VIH et de l'ouverture aux projets internationaux qui présagent d'une recherche clinique et interventionnelle active en 2019.

Cette collaboration montre que notre communauté est toujours aussi forte et que les principes de Denver « Rien pour nous sans nous » restent encore et toujours le leitmotiv de la lutte contre le VIH en France. Ce travail mené en commun avec l'ANRS montre que la sphère du VIH continue de préfigurer tous les possibles en termes de démocratie sanitaire. Aujourd'hui, nous souhaitons ardemment que cette position, acquise à force d'une lutte sans relâche et aujourd'hui légitimée, inspire d'autres pathologies.

Texte proposé par le TRT-5-CHV



L'ANRS À L'INTERNATIONAL



Consciente des enjeux globaux de la lutte contre le VIH à l'échelle de la planète, l'ANRS a depuis sa création toujours mené une importante activité de recherche dans les pays du Sud, dans le cadre de collaborations et de partenariats avec des institutions nationales et des équipes locales.

Il s'agit, au travers de la recherche, d'identifier des modalités d'intervention adaptées aux priorités de santé publique de ces pays. L'ANRS reste très présente sur ses huit sites historiques (Brésil, Burkina Faso, Cambodge, Cameroun, Côte d'Ivoire, Égypte, Sénégal, Vietnam), tout en développant de plus en plus de projets multi-pays. Pour la période 2017-2018, l'ANRS a financé des projets hors sites ANRS dans 12 pays.

ANRS 2017



UNE COLLABORATION RENFORCÉE DE L'ANRS AVEC LE VIETNAM ET LE CAMBODGE

Deux accords de collaboration ont été signés les 18 et 19 janvier 2018 par l'ANRS avec les autorités vietnamiennes. L'accord de collaboration de partenariat scientifique avec le ministère de la Santé a été renouvelé et élargi aux recherches sur les hépatites virales et les partenariats étendus aux universités et organisations communautaires notamment. Un accord avec l'université de médecine et de pharmacie de Haiphong vient consolider le partenariat universitaire après la signature d'un accord avec l'Université d'Hanoï en 2014. Ces deux accords permettent de renforcer les échanges et le partage d'expertise de l'agence.

Le directeur de l'ANRS a par ailleurs accompagné le Premier ministre, Monsieur Édouard Philippe et la ministre des Solidarités et de la Santé, Madame Agnès Buzyn, à Hanoï et Hô-Chi-Minh-Ville, du 1^{er} au 4 novembre 2018 (voir photo). Les accords passés par l'ANRS se sont inscrits dans le partenariat plus global entre la France et le

Vietnam, dont on a alors célébré le 45^e anniversaire.

Les 22 et 23 janvier, les journées scientifiques du site ANRS au Cambodge ont été organisées à Phnom Penh, en partenariat avec le ministère de la Santé, les programmes nationaux de lutte contre le VIH et la tuberculose, l'Université des Sciences de la Santé (UHS) et l'Institut Pasteur du Cambodge. Ces journées ont réuni environ 150 participants venus de la région, mais aussi du Japon, des Philippines et d'Europe. Elles ont permis de dresser un bilan des travaux en cours et de mener une réflexion conjointe sur les priorités de santé publique et les perspectives de recherche.

BRÉSIL-FRANCE, UN NOUVEL ÉLAN

La 6^e journée scientifique du site ANRS Brésil et le 25^e séminaire technique et scientifique Brésil-France ont eu lieu début mai 2018 à São Paulo. Le 2 mai, responsables institutionnels, autorités de santé, chercheurs et membres de la société civile ont fait le point sur l'avancement des recherches en cours sur le site ANRS et envisagé de nouvelles collaborations. Diverses thématiques ont ainsi été discutées telles que les infections opportunistes, les hépatites virales B, D et E, ou encore la PrEP à la demande et les études sur les populations transgenres.

Le lendemain, le séminaire technique et scientifique « Diagnostic tardif de

VALORISATION

l'infection VIH et mortalité liée au sida» a réuni 150 participants venus du Brésil, de France et de Guyane. Ce séminaire a été l'occasion de mettre en parallèle les recherches française et brésilienne dans le domaine des ISTs, du VIH et des hépatites. La présence de représentants de Guyane française a permis d'intéressants échanges sur les problématiques transfrontalières.

un atelier de réflexion éthique inscrit dans le cadre de la démarche entamée par l'agence et ses partenaires il y a plusieurs années et formalisée dans un document, la «Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement». L'objectif de cet atelier a été de mettre en regard la charte d'éthique et la pratique de terrain, au travers des expériences vécues par les



SITE ANRS BURKINA : 10^{es} JOURNÉES SCIENTIFIQUES

Les 10^{es} journées scientifiques du site de l'ANRS au Burkina Faso se sont déroulées du 5 au 7 novembre 2018 à Ouagadougou et ont été ouvertes par une conférence du directeur de l'agence sur le thème «La recherche face aux défis de l'élimination du VIH et des hépatites dans le contexte burkinabè». Elles ont notamment permis de discuter des recherches et projets en cours autour de trois axes: la prévention, la prise en charge du VIH et la problématique des hépatites virales. En marge de ces journées s'est tenu

personnes en charge de projets ANRS, mais aussi les participants aux recherches autour de deux projets ANRS au Burkina Faso considérés comme «sensibles»: un essai de traitement antirétroviral chez les enfants en bas âge (ANRS 12206 MONOD) et un projet de prévention chez les HSH (ANRS 12280 CohMSM). Les échanges ont mis en évidence les difficultés éthiques que posent ces projets telles que l'obtention du consentement du père ou la non-inclusion des HSH mineurs. La réflexion menée pendant cet atelier doit conduire à améliorer la conduite de la recherche au sein de ces populations vulnérables.



UNE NOUVELLE VERSION DE LA CHARTE D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DANS LES PAYS EN DÉVELOPPEMENT

Une nouvelle version de la charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement a été éditée en 2017 pour la 9^e conférence scientifique sur le VIH. Cette charte est le résultat de consultations multiples, échanges sur les sites ANRS avec les différents partenaires de la recherche du nord comme du sud, collaboration avec des experts extérieurs. Elle développe à la fois une conception de l'éthique du partenariat nord-sud et un ensemble de propositions visant à protéger les personnes qui se prêtent aux recherches sur le VIH/sida et les hépatites virales soutenues par l'ANRS.

VALORISATION

UN PRIX POUR LE SITE ANRS SÉNÉGAL

À l'occasion des 2^{es} journées scientifiques au Sénégal, qui se sont tenues du 3 au 5 décembre 2018 à Diamniadio, le site ANRS Sénégal a reçu un prix pour « sa contribution à la lutte contre le sida, le Sénégal reconnaissant ». Lors de la remise de ce prix, la secrétaire exécutive du Conseil national de lutte contre le sida du Sénégal, le Dr Safiatou Thiam, a adressé des remerciements très chaleureux pour la contribution de l'ANRS au site pour les recherches sur le VIH/sida menées au Sénégal.



Figure 6 : Les 10 premiers pays partenaires des publications financées par l'ANRS



ÉTUDE BIBLIOMÉTRIQUE

Début 2018 a été confiée au service information scientifique et communication la responsabilité de colliger et coordonner un travail de bibliométrie sur les champs soutenus par l'agence. Avec le concours du département de l'évaluation et du suivi des programmes (DESP) de l'Inserm et des services scientifiques de l'ANRS, une analyse bibliométrique portant sur la période 2013-2017 a été produite et diffusée aux instances de l'agence (comités scientifiques, actions coordonnées), tutelles et médias à l'occasion du 1^{er} décembre¹.

Afin d'apprécier la visibilité de la recherche française dans les domaines du VIH/sida et des hépatites virales et en particulier la contribution de l'ANRS à ce positionnement mondial, l'agence a souhaité disposer d'une étude détaillée comportant des informations quantitatives et qualitatives relatives aux publications scientifiques françaises sur le VIH/sida et les hépatites virales sur la période 2013-2017. Cette étude a été réalisée entre mai et septembre 2018. Comparé à la dernière étude similaire réalisée en 2006, le paysage de la recherche mondiale sur

le VIH/sida et les hépatites virales a substantiellement changé tant en matière de priorités, de programmes ou de résultats. Ce paysage est marqué par l'arrivée de nouveaux pays tels que l'Afrique du Sud, la Chine ou l'Inde.

Cependant, tout comme dans l'étude de 2006, la France reste le deuxième pays européen en nombre de publications scientifiques produites dans le domaine VIH/sida (4^e pays au monde en nombre de publications particulièrement visibles au plan international, figurant parmi les 1 % des publications de publications les plus citées au monde).

La production française dans les domaines VIH/sida et hépatites virales a accru sa visibilité au plan international : 3,5 % de ses publications se positionnent parmi les 1 % de publications les plus citées au monde (Top 1 %) contre 1,8 % dans l'étude de 2006 (qui ne concernait, pour les hépatites virales, que l'hépatite C).

Dans le domaine des hépatites virales, on note sur la période 2013-2017 que la France bénéficie d'une excellente reconnaissance internationale, basée sur le nombre de ses publications les plus citées au monde : elle occupe en effet la première place mondiale du classement des 10 pays les plus impliqués dans cette thématique de recherche.

Sur la base de l'analyse qualitative d'un échantillon aléatoire de 265 pu-

blications françaises, on estime que l'ANRS est associée à plus de 61 % des articles de recherche originaux portant majoritairement sur les thèmes VIH et/ou hépatites virales, et dont plus d'un auteur est affilié à un laboratoire français.

L'ANRS reste le principal soutien de la recherche sur le VIH et les hépatites virales : Près de neuf publications sur dix (88,7 %) ayant bénéficié de financements français sont associées à l'agence. En plus de situer la place de la France dans le paysage mondial, cette étude bibliographique met en lumière le rôle clé assuré par l'ANRS comme coordonnateur et animateur de la recherche française. En effet, le fort soutien apporté par l'ANRS aux opérateurs de recherche français (Inserm, CNRS, Universités, Hôpitaux,...) permet aussi à ces organismes de se retrouver au tout premier plan dans les classements internationaux en matière de production scientifique. L'exercice qui consiste à confronter ses indicateurs de recherche à ceux des autres grandes nations est nécessaire. Cette « photographie », réalisée à intervalles réguliers, contribue, sur la base de données objectivées, à un pilotage de l'agence fondé sur la science. L'éventail de ces indicateurs sera prochainement élargi afin de mieux mesurer entre autres l'impact de notre recherche sur l'évolution des politiques de santé publique.

1. La recherche sur le VIH/sida et les hépatites virales, Contribution de la France et de l'ANRS, Etude bibliométrique 2013-2017 réalisée par l'ANRS (service Information scientifique et communication avec les services scientifiques) avec le concours de la cellule Mesures, Indicateurs, Bibliométrie (DESP-Inserm).

MOYENS HUMAINS ET FINANCIERS

LE CADRE JURIDIQUE ET BUDGÉTAIRE

L'ANRS a été créée en 1992 sous forme de groupement d'intérêt public (GIP) à l'initiative du ministère de la Recherche, du CNRS et de l'Inserm, rapidement rejoints par l'Institut Pasteur, l'IRD et les ministères chargés de la Santé et des Affaires étrangères. À partir de 2012, l'ANRS poursuit ses missions sous forme d'une agence autonome au sein de l'Inserm créée par décision du conseil d'administration de l'Institut en application des articles 8 3°bis et 10-3 du décret n° 83-975 modifié relatif à l'organisation et au fonctionnement de l'Inserm.

Agence d'objectifs et de moyens chargée de l'animation, de l'évaluation et du financement des programmes de recherche sur le VIH/sida et les hépatites virales, l'ANRS dispose au sein de l'Inserm d'une organisation et d'un budget propres dédiés à l'exercice de ses missions.

Le budget de l'agence est ainsi individualisé au sein de celui de l'Inserm. Il est arrêté en prévision et en exécution par le conseil d'orientation de l'ANRS où siègent les ministères de tutelle (ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation; ministère des Solidarités et de la Santé et ministère de l'Europe et des Affaires étrangères), ainsi que les organismes de recherche partenaires de l'agence depuis sa création. Toutes les interventions de l'ANRS en soutien à la recherche sont financées sur ce budget, tout comme la plupart des dépenses nécessaires au fonctionnement propre de l'agence telles que ses frais de locaux, de missions et réceptions, ainsi que ses dépenses de personnel.

En marge de ces moyens pourvus par son budget propre, l'agence bénéficie du support structurel de l'Inserm qui met à sa disposition le système d'infor-

mation financier de l'établissement, assure la gestion administrative des ressources humaines et apporte l'expertise de ses directions fonctionnelles en appui aux services administratifs et financiers. En outre, dans la continuation des contributions en nature qu'il apportait au GIP ANRS, l'Inserm met à la disposition de l'agence une part significative du personnel affecté à son siège parisien et qui est indispensable à l'exercice de ses missions.

Au plan opérationnel, le directeur de l'ANRS est l'ordonnateur des dépenses et des recettes qui s'exécutent sur le budget propre de l'agence. Les opéra-

tions financières de l'ANRS sont ainsi, pour la plupart d'entre elles, assurées par ses propres services administratifs et financiers, en lien direct avec l'agent comptable principal de l'Inserm. Certaines dépenses de support sont mutualisées avec l'Inserm avec, dans ce cas, une gestion au niveau des services centraux de l'institut. La quote-part de ces dépenses qui concerne l'ANRS reste toutefois financée sur les moyens propres de l'agence et celle-ci demeure étroitement associée à la définition des besoins et aux décisions les concernant.

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, au premier rang desquels le ministère de la Recherche. Ce soutien récurrent est complété par des ressources perçues dans le cadre de partenariats de recherche conclus pour la réalisation des programmes scientifiques de l'agence. Diverses autres recettes correspondent aux produits des dons et legs et aux produits de gestion courante. Ces trois catégories de ressources alimentent le budget de l'agence à hauteur de 44 M€ par an en moyenne.

Les ressources retracées au budget de l'ANRS ne reflètent toutefois pas, à elles seules, la totalité de l'effort français en faveur de la recherche sur le

VIH et les hépatites. En effet, d'une part les opérateurs des projets financés par l'agence contribuent eux aussi, pour une large part, à cet effort en apportant aux projets de recherche des moyens en personnel permanent et en infrastructures. D'autre part, certains co-financements « *in cash* » des projets sont versés directement aux équipes de recherche par les bailleurs concernés. Enfin, des contributions « *in kind* » des tutelles viennent également soutenir les activités de l'agence, en particulier dans les pays à ressources limitées. Ces différents apports ne se traduisent pas en recettes retracées au budget de l'ANRS; ils contribuent néanmoins pleinement à la réalisation des programmes scientifiques pilotés par l'agence et illustrent ainsi l'important effet de levier induit par ses interventions.

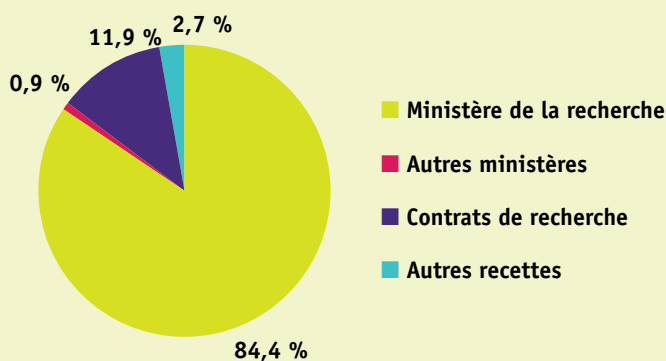
ANRS 2017-2018

S'agissant des ressources perçues directement par l'ANRS, leur répartition en fonction des trois principales catégories de recettes est globalement constante d'un exercice à l'autre. Les graphiques suivants illustrent cette répartition pour les exercices 2017 et 2018 :

2018. Ce montant correspond à celui de la subvention pour charge de service public régulièrement inscrite en loi de finances au titre du GIP ANRS et qui, à partir de 2012, a été intégrée à la subvention récurrente allouée à l'Inserm par le MESRI. Dans les deux cas, ces moyens sont alloués

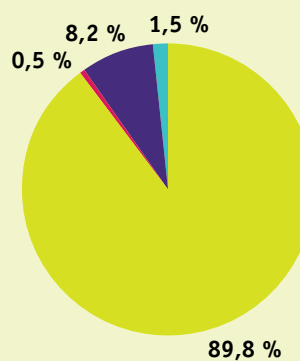
EN 2017: 45,346 M€ DE RECETTES

Répartition des recettes 2017 par catégorie



EN 2018: 42,636 M€ DE RECETTES

Répartition des recettes 2018 par catégorie



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 85 % du budget de l'agence, principalement par le biais de la subvention récurrente du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (MESRI), qui s'est élevée à 38,30 M€ en 2017 comme en

au titre du programme 172 de la MIRE (Mission interministérielle Recherche et Enseignement supérieur). Le ministère de la Santé apporte également un soutien régulier dont le montant de base a été fixé par convention à 0,20 M€ par an, avec toutefois la possibilité d'un montant supérieur certaines années en fonction des projets financés par l'agence sur les thèmes de santé publique prioritaires. Les missions d'expertise confiées ponctuellement à l'ANRS par le ministère sont également suscepti-

bles de faire varier ce montant. En 2017, le soutien du ministère de la Santé a ainsi pu être constaté à hauteur de 0,4 M€; il est revenu à son niveau de base de 0,2 M€ en 2018.

Enfin, le ministère de l'Europe et des Affaires étrangères mettait à disposition de l'ANRS *via* Expertise France cinq postes d'assistant technique internationaux en 2017-2018 au Cambodge, au Vietnam, au Burkina Faso, au Cameroun et au Sénégal, dépense qui n'est toutefois pas directement valorisée dans le budget de l'agence.

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 qu'à la réalisation des essais cliniques dont l'ANRS est promoteur comme l'essai ANRS Ipergay et l'essai ANRS TasP. Ces partenariats dynamiques avec l'industrie pharmaceutique doivent aussi être maintenus pour assurer la faisabilité des essais, en particulier pour assurer la fourniture des médicaments qu'ils nécessitent. En 2017, les produits des partenariats sur projets, publics comme privés, se sont élevés à 5,4 M€ au total tandis qu'en 2018 ils sont revenus à 3,5 M€.

Enfin, le budget de l'agence a été abondé en 2017 comme en 2018 par des produits de gestion courante, tels que les remboursements de reliquats de subventions sur les projets terminés, par des dons et legs reçus en soutien aux actions de l'agence, et par

quelques produits exceptionnels de faible montant. Ces recettes diverses représentent généralement de 2 à 4 % de l'ensemble des moyens.

Sur la période 2017-2018, l'ANRS a ainsi pu compter sur des ressources d'un montant moyen de 44 M€ par an pour assurer la réalisation de ses missions.

Ces différentes ressources constatées chaque année, auxquelles se sont ajoutés les crédits reportés de l'exercice précédent, ont permis à l'ANRS de disposer d'un montant total de crédits ouverts pour ses dépenses à hauteur de 47,988 M€ en 2017 et de 45,554 M€ en 2018.

DES MOYENS DÉDIÉS À 92 % DIRECTEMENT À 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 projets de 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.

Les dépenses de fonctionnement propre de l'ANRS ont représenté 3,170 M€ en 2017 et 3,392 M€ en 2018, soit respectivement 7,9 % et 8 % du total des crédits ouverts sur ces deux exercices. Ceci permet de consacrer directement au financement de la recherche 92 % du total des moyens de l'agence.

ANRS 2017-2018

LES DÉPENSES DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE

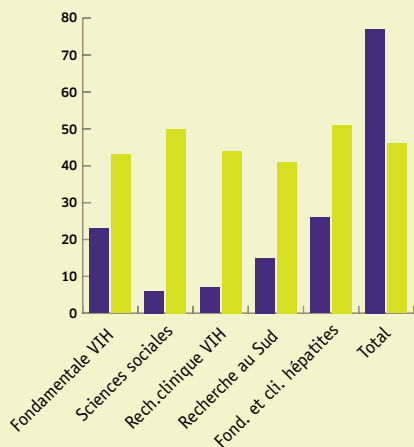
Le financement de la recherche s'effectue selon le principe de l'appel à projets. Chaque année, l'ANRS ouvre ainsi deux appels à projets visant à sélectionner des projets de recherche et des contrats d'initiation d'une recherche, ainsi que des allocations pour de jeunes chercheurs. L'agence intervient en outre en tant que promoteur de recherches biomédicales. Jusqu'en 2017, les projets d'essais cliniques et de cohortes étaient évalués tout au long de l'année dans le cadre des actions coordonnées de l'agence. À partir de 2018, suite à la réorganisation scientifique de l'ANRS, seules les principales cohortes restent financées en dehors des appels à projets et uniquement pour couvrir les coûts de

leur maintenance structurelle. Les projets de recherche menés à partir de ces cohortes sont désormais, eux aussi, évalués dans le cadre des appels à projets.

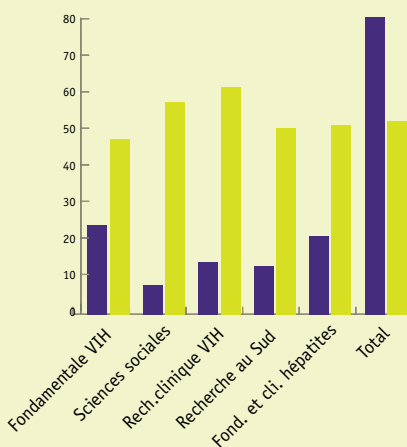
PROJETS ET CONTRATS D'INITIATION (CI) LAURÉATS DES APPELS À PROJETS 2017 ET 2018

En 2017, l'ANRS a financé 77 nouveaux projets de recherche et contrats d'initiation sur 169 déposés, soit un taux de sélection de 46 %. En 2018, ce sont 80 nouveaux projets de recherche et contrats d'initiation qui ont été financés pour 155 déposés, soit un taux de sélection de 52 %. Le nombre de projets déposés est en recul sensible par rapport à la période précédente (444 sur 2015-2016 contre

Nouveaux projets de recherche et CI financés en 2017



Nouveaux projets de recherche et CI financés en 2018



■ Projets et CI financés
■ Taux de sélection (%)

324 sur 2017-2018). En revanche, le nombre de projets retenus ne varie que faiblement sur les deux périodes de sorte que le taux de sélection s'avère plus favorable sur les années 2017 et 2018. Une analyse des déterminants du succès aux AAP sera conduite en 2019.

Pour la plupart d'entre eux, les projets retenus se déroulent sur plusieurs années. Ainsi, chaque appel à projets engage l'agence sur au moins quatre exercices pour un montant de total de 6 à 8 M€, soit un montant de 12 M€ d'engagements supplémentaires contractés lors des appels 2017 et 16 M€ lors des appels 2018. Si le nombre de projets financés varie peu par rapport à la période 2015-2016, leur montant en revanche est significativement supérieur avec un engagement total de 28 M€ lors des appels 2017 et 2018, contre seulement 22 M€ lors des appels 2015 et 2016.

Compte tenu du caractère pluriannuel des projets retenus, ce ne sont pas

moins de 350 projets et allocations qui étaient en cours de financement durant chacune des années 2017 et 2018. Ces projets étaient issus des appels à projets de ces deux années, mais également de ceux des années 2014, 2015 et 2016 qui ont continué de mobiliser une partie importante des moyens de l'agence jusqu'en 2018.

La part des recherches sur les hépatites virales s'établit sur le long terme à environ 27 % du budget de l'agence. Cette proportion est susceptible de varier légèrement d'une année sur l'autre, notamment lors du lancement de projets de grande envergure dans ce domaine, sans toutefois jamais descendre au-dessous de 25 % du total. Elle a atteint voire dépassé les 30 % en 2014 au plus fort de la période de recrutement de la cohorte HEPATHER. Toutefois, à partir de 2018, le montant total alloué aux recherches sur les hépatites tend à fléchir légèrement en raison de la fin de plusieurs essais thérapeutiques sur l'hépatite C.



RÉPARTITION DU FINANCEMENT DE LA RECHERCHE ENTRE VIH ET HÉPATITES

Pathologies	2015		2016		2017		2018	
Recherches sur le VIH-sida	71,3 %	31,469 M€	74,9 %	30,975 M€	71,1 %	26,248 M€	74,7 %	29,273 M€
Recherches sur les hépatites	28,7 %	12,667 M€	25,1 %	10,394 M€	28,9 %	10,666 M€	25,3 %	9,911 M€
Total des soutiens versés	100 %	44,135 M€	100 %	41,369 M€	100 %	36,914 M€	100 %	39,184 M€

RÉPARTITION SELON LES GRANDS DOMAINES DE RECHERCHE

Domaines de recherches	2015		2016		2017		2018	
Recherches fondamentales	21,4 %	9,457 M€	23,2 %	9,600 M€	28,4 %	10,481 M€	27,4 %	10,726 M€
Recherches cliniques	64,1 %	28,281 M€	66,6 %	25,545 M€	57,1 %	21,096 M€	53,0 %	20,759 M€
Recherche SHS santé publique	14,5 %	6,397 M€	10,2 %	4,224 M€	14,5 %	5,338 M€	19,6 %	7,699 M€
Total des soutiens versés	100 %	44,135 M€	100 %	41,369 M€	100 %	36,915 M€	100 %	39,184 M€

LES MOYENS

Des recherches plus fondamentales sur l'hépatite B initiées depuis lors, ainsi que la montée en puissance du programme «*HBV Cure*», seront susceptibles de générer rapidement de nouveaux investissements de l'agence dans ce domaine.

Toutes pathologies confondues, la recherche clinique constitue traditionnellement le domaine d'intervention phare de l'ANRS, qui mobilise de manière constante entre la moitié et les deux tiers de ses moyens. Elle est prépondérante aussi bien au Nord qu'au Sud. Le niveau important des moyens consacrés à la recherche clinique tient certes au dynamisme particulier de l'agence dans ce domaine, mais aussi à l'obligation de prendre en charge la quasi-totalité des coûts générés par ce type de recherches à laquelle l'ANRS est tenue. En effet, l'agence intervient souvent en tant que promoteur de ses recherches. À ce titre, elle se doit d'assurer également le financement des structures indispensables à la mise en œuvre des essais et des cohortes, telles que les centres de méthodologie et de gestion, les biobanques et le réseau ANRS des centres cliniques.

Les recherches en santé publique et en sciences humaines et sociales tendent ces dernières années à mobiliser une part croissante des moyens de l'agence. Représentant habituellement environ 10 % du total du budget, elles atteignent près de 20 % en 2018 en lien avec la montée en puissance des grandes études en prévention. Ces

études ciblent les populations les plus exposées (HSH, migrants, usagers de drogues...) et sont susceptibles de guider la définition des politiques publiques dans ces domaines, aussi bien en France que dans les pays du Sud en lien avec les problématiques spécifiques de ces pays.

Enfin, la part des recherches fondamentales sur les deux dernières années reflète l'effort consenti pour porter ce domaine à environ 30 % du total des moyens suivant la recommandation du conseil scientifique de l'ANRS rendue fin 2018. La recherche fondamentale est active aussi bien sur les hépatites que sur le VIH, les moyens dans ce domaine se répartissant à raison de 30 % pour les hépatites et de 70 % de pour le VIH (dont 15 % dédiés au programme vaccinal VIH de l'agence mené par le VRI). Il s'agit de recherches menées principalement au Nord. Depuis 2015, le programme RHIVIERA sur la rémission du VIH, bénéficiant de ressources spécifiques, a également permis de renforcer la part des moyens de l'agence qu'il est possible de consacrer à la recherche fondamentale.

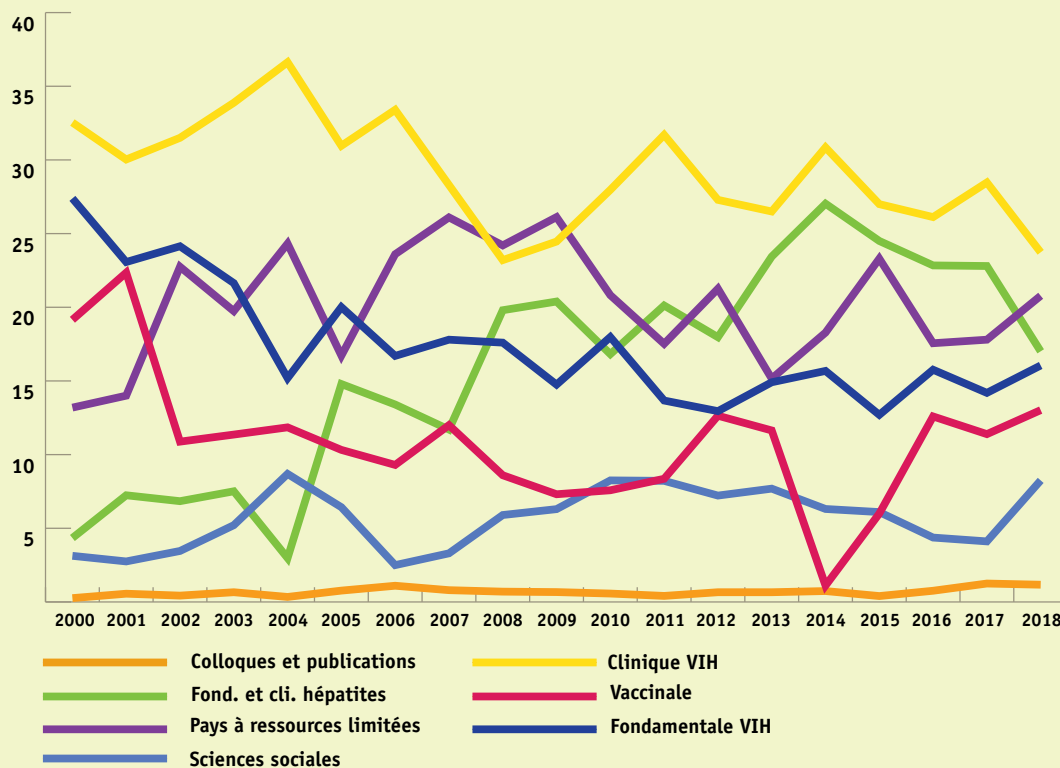
RÉPARTITION SELON LES SEPT THÉMATIQUES SCIENTIFIQUES DE L'ANRS

Au 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 départements scientifiques selon lesquels l'agence était organisée jusqu'en 2018.

En 2017 comme en 2018, les quatre organismes parties prenantes de l'ANRS, soit l'Inserm, le CNRS, l'IRD et l'Institut Pasteur, ont bénéficié de plus d'un tiers des soutiens de l'agence, avec une prépondérance de l'Inserm qui recueille à lui seul 27 % du total des aides allouées en moyenne. Ces proportions sont cohérentes avec le rôle de premier

Évolution de la part de chaque thématique dans les dépenses effectives de l'ANRS entre 2000 et 2018



LES ORGANISMES BÉNÉFICIAIRES DES SOUTIENS DE L'ANRS

L'ANRS ne réalisant pas elle-même les actions 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.

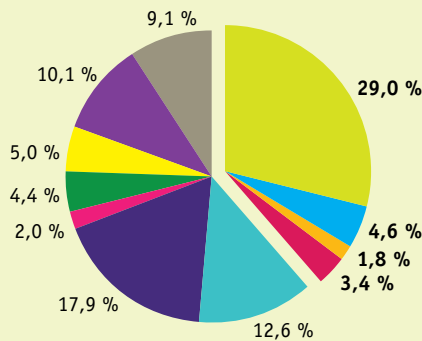
plan que jouent ces organismes dans le domaine de la recherche en santé. Elles demeurent globalement stables dans le temps y compris pour ce qui concerne la part représentée par l'Inserm, qui n'a pas été modifiée de manière notable lors de l'intégration de l'ANRS en tant qu'agence autonome au sein de cet organisme.

ANRS 2017-2018

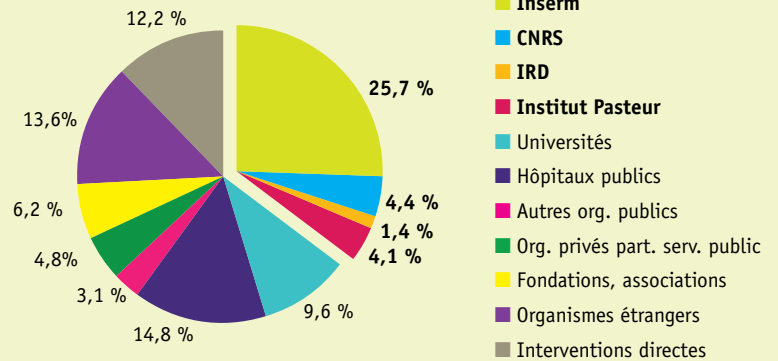
Les universités et les hôpitaux publics constituent la seconde catégorie importante de bénéficiaires, réunissant chacun de 10 à 15 % des soutiens versés chaque année. Les soutiens alloués à des organismes étrangers représentent en moyenne 12 % du total et correspondent pour l'essentiel aux interventions de

l'ANRS pour la réalisation des projets de recherche, en lieu et place des organismes opérant ces projets 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 bio-banques centralisant les échantillons,

**RÉPARTITION DES SOUTIENS 2017
PAR ORGANISME GESTIONNAIRE**



**RÉPARTITION DES SOUTIENS 2018
PAR ORGANISME GESTIONNAIRE**



l'ANRS en direction des pays à ressources limitées. Les soutiens versés aux fondations et associations, soit 6 % en moyenne, concernent eux aussi les recherches menées au Sud ainsi que, au Nord, les recherches communautaires en sciences de l'homme et de la société, notamment dans le domaine de la prévention.

Enfin, avec plus de 12 % du total en 2018, il faut noter la part non négligeable des soutiens dits « d'intervention directe » qui correspondent aux dépenses exposées directement par

prestataires pharmaceutiques; ainsi que des dépenses nécessaires à la production de vaccins expérimentaux dont le développement est directement piloté par l'agence.

LES DÉPENSES DE FONCTIONNEMENT DE L'AGENCE

Les dépenses du fonctionnement propre de l'agence couvrent pour l'essentiel les frais liés aux locaux du siège de l'ANRS et à leur bon fonctionnement (informatique, télécommunica-

tions, courrier, fournitures diverses), aux réunions des différents comités scientifiques et missions des experts, aux actions d'information scientifique et de communication, mais aussi surtout aux dépenses de personnel qui restent à la charge de l'ANRS.

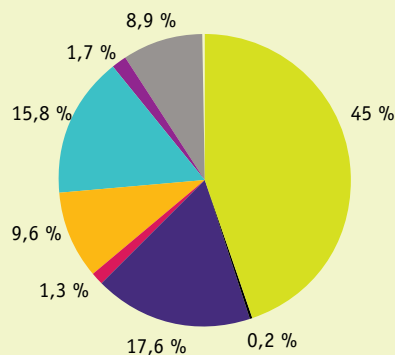
Ces dépenses représentent de manière régulière environ 3,2 M€ par an sur un total de crédits ouverts chaque année de plus de 45 M€ pour l'ensemble de l'ANRS. Elles restent donc assez en deçà de 10 % du total des moyens disponibles.

Avec 1,6 M€ par an en moyenne, les frais de personnel constituent le principal poste de dépenses de l'enveloppe consacrée chaque année au fonctionnement de l'agence, soit 46 % de ce budget. Ils permettent la rémunération de plus de la moitié des 52 ETP de moyens humains employés au siège de l'ANRS pour le suivi scientifique et financier des programmes de recherche, l'information scientifique et la communication ainsi que pour l'administration

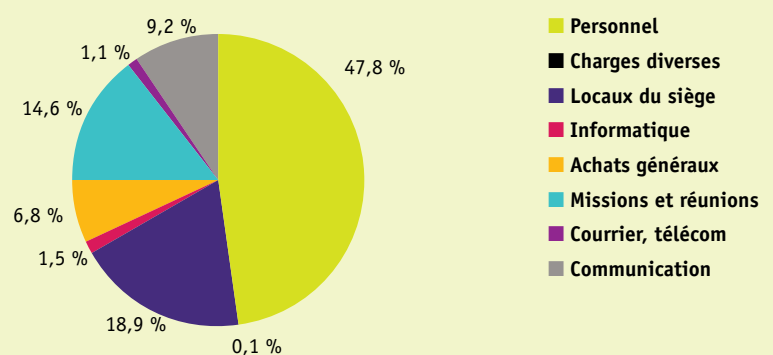
générale de l'agence. 27,5 ETP ont ainsi été financés directement sur le budget propre de l'agence en 2018.

Les 24,5 ETP restant ont été mis à la disposition de l'ANRS par l'Inserm dans le cadre de sa contribution au fonctionnement de l'agence. Il faut noter que la part du personnel de l'ANRS financée par les organismes siégeant au sein de son conseil d'orientation a sensiblement diminué au fil du temps, en lien avec l'évolution du statut de l'agence à partir de 2012, qui permet plus difficilement aux organismes de maintenir leur contribution. Ainsi, jusqu'en 2011, la contribution des organismes représentait 34 ETP, ne laissant que 17 ETP à la charge du budget de l'ANRS. Cette proportion a ainsi tendance à s'inverser sur les dernières années, ce qui augmente sensiblement l'enveloppe dédiée au fonctionnement de l'agence, qui est passée de 6 à 8 % du total des moyens disponibles chaque année.

RÉPARTITION DES DÉPENSES 2017

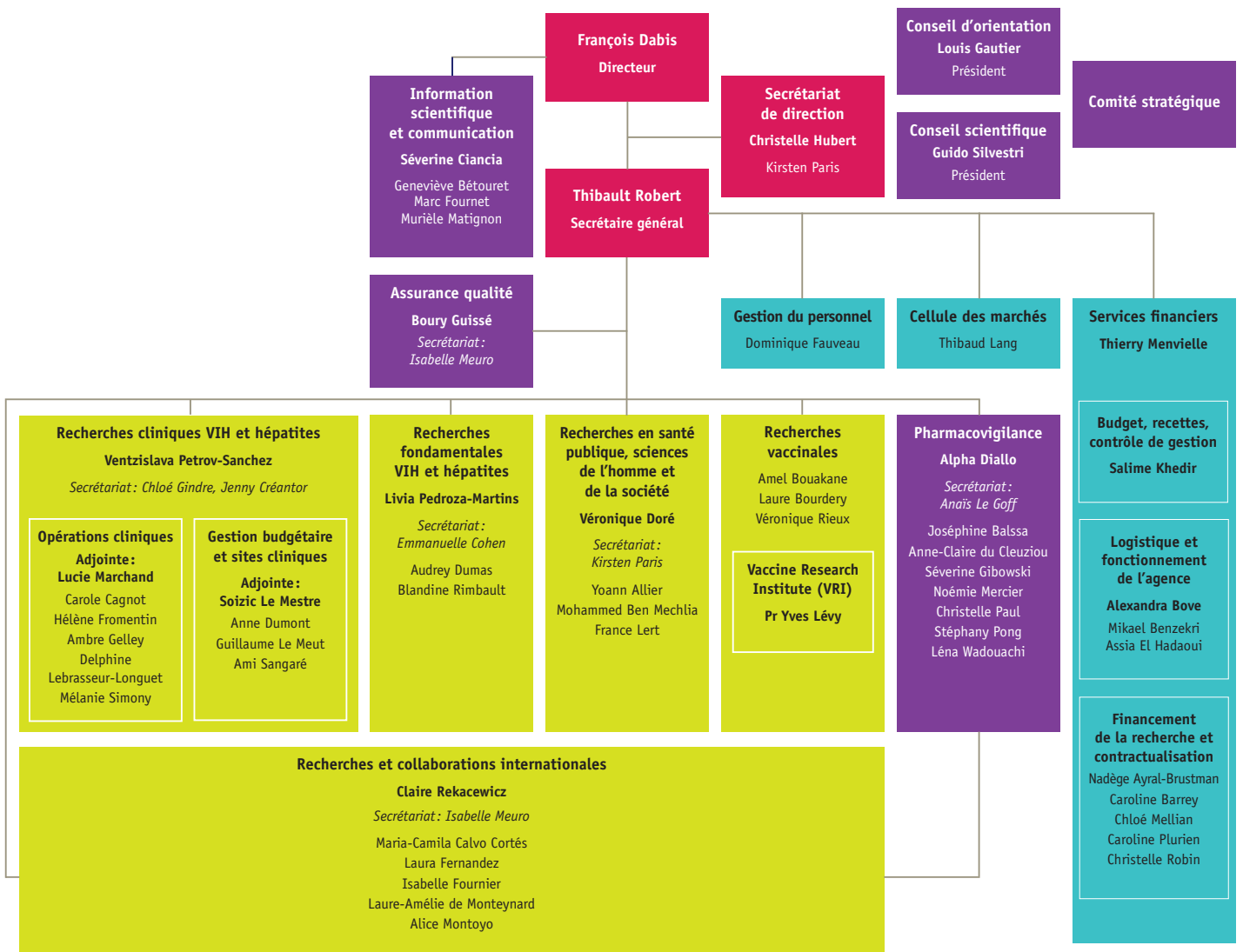


RÉPARTITION DES DÉPENSES 2018



ANRS 2017-2018

L'ORGANISATION DE L'ANRS EN 2019



LES INSTANCES DE L'ANRS AU 1^{er} JANVIER 2019

CONSEIL D'ORIENTATION

Président

Louis Gautier, *conseiller maître à la Cour des comptes, Paris*

Membres

Anne Paoletti, *direction générale de la recherche et de l'innovation (DGRI),
ministère de l'Enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, Paris*

Jean-Christophe Comboroure, *direction générale de la santé (DGS), ministère des
Solidarités et de la Santé, Paris*

Dominique Waag, *sous-direction de l'Enseignement supérieur et de la Recherche,
ministère de l'Europe et des Affaires étrangères, Paris*

Gilles Bloch, *président-directeur général de l'Inserm, Paris*

Stéphane Emiliani, *CNRS, Paris*

Martine Peeters, *IRD, Montpellier*

Félix Rey, *Institut Pasteur, Paris*

Eric Fleutelot, *Expertise France, Paris*

Marianne L'Hénaff, *Association VIH*

Agnès Michel, *Association hépatites*

Souleyman M'Boup, *IRESEEF, Dakar, Sénégal*

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

Jean-Philippe Pageaux, *CHU Saint-Eloi, Montpellier*

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

Thibault Robert, *ANRS, Paris*

Thierry Menvielle, *ANRS, Paris*



ANRS 2017-2018

S
N
E
Y
O
N
S
E
S

CONSEIL SCIENTIFIQUE

Président

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

Vice-président

Fabien Zoulim, *Hospices civils de Lyon*

Membres

Fareed Abdullah, *South African Medical Research Council (SAMRC), Prétoria, Afrique du Sud*

Geneviève Almouzni, *Institut Curie, Paris*

Meg Doherty, *Department of HIV and Global Hepatitis Programme, OMS, Genève, Suisse*

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

Matthias Egger, *Institute for Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Suisse*

Diana Finzi, *DAIDS/NIH, Bethesda, États-Unis*

Arnaud Fontanet, *Institut Pasteur, Paris*

Alter Galit, *Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard, Cambridge, États-Unis*

Sharon Lewin, *Doherty Institute, University of Melbourne, Australie*

Anna Lok, *University of Michigan, Ann Arbor, États-Unis*

Vinh-Kim NGuyen, *Graduate Institute of International and Development Studies, Genève, Suisse*

Rodolphe Thiebaut, *ISPED, Université de Bordeaux, membre du Conseil scientifique de l'Inserm*

Robert Thimme, *University of Freiburg, Allemagne*

Christian Trépo, *Hôpital Hôtel-Dieu, Lyon*

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

Membres observateurs

Hugues Fischer, *Act Up-Paris, Paris*

Michelle Sizorn, *SOS Hépatites, Paris*



COMITÉS SCIENTIFIQUES SECTORIELS

CSS11 Recherches fondamentales sur le VIH/sida: du virus à l'hôte

Président: Francis Barin, *CHU Bretonneau, Tours*

Vice-président: Nicolas Chomont, *Université de Montréal, Canada*

CSS12 Recherches fondamentales sur les hépatites virales

Président: Massimo Levvero, *Centre de recherches en cancérologie de Lyon (CRCL), Lyon*

CSS13 Recherches cliniques

Présidents: Alexandra Calmy, *Hôpital cantonal universitaire de Genève, Suisse*,
et Marc Bourlière, *Hôpital Saint-Joseph, Marseille*

CSS14 Recherches en santé publique et en sciences de l'homme et de la société

Présidents: Guillaume Lachenal, *Université Paris Diderot, Paris* et Joseph Larmarange,
Centre Population et développement (Ceped), IRD, Paris

ACTIONS COORDONNÉES

AC41 Interactions Hôte/virus

Présidente: Michaela Müller-Trutwin, *Institut Pasteur, Paris*

AC42 Virus des hépatites

Président: François-Loïc Cosset, *École Normale Supérieure (ENS), Lyon*

AC43 Virologie médicale

Présidents: Vincent Calvez, *Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris*, Stéphane Chevaliez,
Hôpital Henri-Mondor, Créteil et Avelin Aghokeng, *IRD, Montpellier* et *Centre international
de recherches médicales (CIRMF) Franceville, Gabon*

AC44 Recherche clinique VIH

Présidents: Olivier Lambotte, *Hôpital du Kremlin-Bicêtre* et Serge Eholié, *CHU de Treichville,
Abidjan, Côte d'Ivoire*

AC45 Recherche clinique sur les hépatites virales

Présidentes: Hélène Fontaine, *Hôpital Cochin, Paris* et Karine Lacombe,
Hôpital Saint-Antoine, Paris

AC46 Sciences sociales et santé publique

Présidents: Bruno Spire, *Inserm, Marseille* et Didier Ekouevi, *Université de Lomé, Togo*

AC47 Dynamique et contrôle des épidémies VIH et hépatites

Présidente: Dominique Costagliola, *Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé
publique (IPLESP), Sorbonne Université, Inserm, Paris*

Directeur de la publication : François Dabis. Directrice éditoriale : Séverine Ciancia. Assistante d'édition : Murièle Matignon. Rédacteurs : Marc Fournet, Nolwenn Plusquellec, RCP Communication. Conception graphique et réalisation : Isabelle Benoit. Impression : Inserm.

Photos: page 4 et 74 : ANRS/Mehrak; page 5, Inserm/Saoudi Yasmina; page 11: Institut Pasteur, Anastassia Mikhailova/Asier Sáez-Ciri6n; page 13: Inserm/Roingeard Philippe; page 14: Institut Pasteur; page 15: Inserm/Lambry Jean-Christophe; page 16: Inserm/Institut Curie/Gaudin Rapha6l/Bernaroch Philippe; page 17: Inserm/Claysen Sylvie; page 19: Shutterstock/Kateryna Kon; page 20: Inserm/Latron Patrice; page 23: IRD/Wadleigh Michael; page 25: iStock/Zorazhuang; page 29: Fotolia/Kateryna Kon; page 30: Inserm/Latron Patrice; page 32: Depositphotos; page 33: Inserm/Latron Patrice, Depardieu Michel; page 38: Inserm/Brodin Priscille; page 39: Heunis Stefan; page 41: IRD/Sokhna Cheikh; page 42: de Sakutin Stephane; page 45: Institut Pasteur/Schwartz O.; page 47: NIAID/Pincus Seth, Fischer Elizabeth and Athman Austin; page 51, 58: ANRS; page 59, Fahrnberger Helge; page 67: Willow Smith Sydelle.

www.anrs.fr
101, rue de Tolbiac – 75013 Paris
Tél. : +33 (0)1 53 94 60 00