



ANRS
Rapport d'activité
2019

anRS France
REcherche
Nord & sud
Sida-hiv
Hépatites

Agence autonome de l'Inserm

AMIRS

Rapport d'activité

2019



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.

Ainsi elle mobilise depuis plus de 30 ans les chercheurs du Nord et du Sud, de toutes disciplines, et quelle que soient leur appartenance, 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 et de prise en charge (recherche vaccinale et recherche en santé publique).

L'ANRS finance les projets de recherche après qu'ils ont été évalués par des comités d'experts internationaux.

Elle accompagne les projets de leur conception à leur réalisation et valorise leurs résultats afin qu'ils soient utiles aux décideurs, aux praticiens et aux patients. Depuis 2012, elle est une agence autonome de l'Inserm.

SOMMAIRE

4

ÉDITORIAL

7

CHIFFRES-CLÉS

8

RECHERCHES FONDAMENTALES

Les temps forts
Les publications

14

RECHERCHES CLINIQUES

Les temps forts
Les publications

22

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

Les temps forts
Les publications

30

RECHERCHES VACCINALES

Les temps forts
Les publications

36

VALORISATION

Information scientifique et communication
L'ANRS à l'international
L'assurance qualité

48

LES MOYENS HUMAINS

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

3

ÉDITORIAL

Depuis sa création, l'ANRS a fait la preuve de son efficacité bien au-delà de ses missions premières. À la faveur du travail de récolement et d'organisation de nos archives, mené en 2019, nous percevons mieux encore ce qui a « fait » l'ANRS, ses succès, ses difficultés et l'engagement de ses directeurs successifs et des équipes en trois décennies.

L'ANRS, structure unique en Europe, légère (55 personnes) installée en 1988 pour mobiliser les forces de recherche contre l'épidémie de VIH/Sida a étendu ses prérogatives dix ans plus tard (1999) à l'hépatite virale C, puis aux hépatites virales. À la fin des années 2000, l'ANRS a participé à la structuration des efforts français de recherche en situation d'urgence en mobilisant sa communauté sur la question de la grippe A, du Zika puis d'Ebola. Aussi, si j'ai décidé d'ouvrir le chantier de la préservation

...une structure agile qui a relevé chaque décennie de nouveaux défis en lien avec les communautés de patients et de personnes concernées par le VIH/Sida et les hépatites virales

et de la valorisation des archives à l'agence, c'est avant tout pour rendre largement accessibles les informations relatives aux étapes successives de la construction de l'ANRS. Permettre aux historiens de suivre la trajectoire institutionnelle et scientifique d'une structure agile qui a relevé chaque décennie de nouveaux défis en lien avec les communautés de patients et de personnes

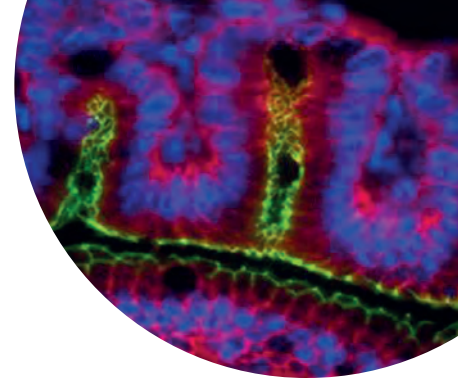


concernées par le VIH/Sida et les hépatites virales. Je me réjouis de l'avancée de ce projet qui permettra l'ouverture progressive de nos archives à échéance 2021.

« Plus vous saurez regarder loin dans le passé, plus vous verrez loin dans le futur » (Winston Churchill).

En 2019, des résultats importants dans le domaine thérapeutique VIH ont été communiqués lors de la conférence mondiale de l'IAS à Mexico, autour de l'essai

ANRS Quatuor. Dans le domaine de la prévention biomédicale, les données de l'étude ANRS Prévenir livrées au Mexique, notamment sur les IST, ont confirmé la place de premier plan de la recherche française. Le leadership des équipes françaises en matière de recherche fondamentale sur le VIH/Sida s'est quant à lui réaffirmé, au travers de la consolidation du consortium ANRS Rhiviera, et des trois symposia internationaux organisés par l'agence : symposium France-Japon et symposium sur le VIH-2 à Paris ; symposium sur la guérison du VIH (HIV Cure) lors de la conférence de l'European AIDS Clinical Society à Bâle. Enfin, des essais de vaccin thérapeutique VIH et de ciblage des réservoirs sont désormais dans notre portefeuille de recherche translationnelle. Dans le domaine des hépatites, une stratégie internationale en matière d'« HBV Cure » a été élaborée par la coalition internationale ICE HBV (*International Coalition to*



Ces succès sont la résultante des efforts de notre communauté et des moyens de l'agence engagés depuis mon arrivée.

Eliminate Hepatitis B Virus) dont l'ANRS est partenaire. Le projet «IP- Cure B» (*Immune Profiling to guide host-directed Interventions to Cure HBV infections*) coordonné par des équipes françaises, au sein duquel l'ANRS sera promoteur de l'essai clinique, a été sélectionné en fin d'année (programme européen

H2020). Ces succès sont la résultante des efforts de notre communauté et des moyens de l'agence engagés depuis mon arrivée autour des axes stratégiques que je souhaite rappeler ici :

1. Mieux contrôler les épidémies VIH, VHB et VHC par une recherche visant à améliorer la prévention biomédicale, le dépistage, le diagnostic, la connaissance épidémiologique, et à évaluer de nouvelles combinaisons d'interventions préventives et thérapeutiques.
2. Aller vers l'élimination du VIH au travers de notre programme de recherche sur les vaccins préventifs d'une part et sur les moyens de la guérison/rémission d'autre part.
3. Renforcer nos programmes de recherches vers l'élimination et la guérison du VHB, incluant une meilleure prise en charge de l'hépatite Delta.
4. Optimiser la vie des personnes vivant avec le VIH (simplification thérapeutique, prise en charge des comorbidités, amélioration de la qualité de vie).
5. Comprendre les évolutions hépatiques après guérison de l'hépatite C.

Deux nouveaux chantiers de recherche importants ont été ouverts au cours de l'année écoulée, la tuberculose et la santé sexuelle. En ce qui concerne la tuberculose, les liens avec l'I3M de l'Inserm renforcés en 2019 pour développer conjointement la recherche sur le sujet porteront leurs fruits très bientôt. Depuis janvier 2020 en effet, nos appels

à projets sont ouverts à cette thématique afin d'attirer davantage de chercheurs. Plusieurs études cliniques multi pays avec des co-financements ont été approuvées l'an dernier, qui feront bouger les lignes de la prise en charge des formes compliquées de tuberculose.

Sur le volet santé sexuelle, je suis très satisfait qu'un programme de recherche de haut niveau et de grande ampleur sur les sexualités et la santé sexuelle des Français ait été développé et proposé en 2019. Il débutera en 2020 avec la promotion de l'agence et des co-financements.

Par ailleurs, la structuration des Actions Coordonnées (AC) et groupes de travail lancée en 2018, est désormais effective. L'animation scientifique ainsi menée permet à nos communautés de réfléchir, échanger et se coordonner en amont et en aval des appels à projets semestriels, qui restent la pierre angulaire de la mise à disposition des financements par l'agence.

Enfin, les recommandations de notre conseil scientifique international, rendues à l'automne, doivent nous conduire sur la piste de nouvelles améliorations de nos structures et de notre organisation pour une recherche encore plus dynamique et performante. Je veux en particulier attirer davantage de jeunes chercheurs motivés dans le domaine de la recherche fondamentale et davantage les soutenir dans le montage de leurs projets de recherche, au Nord comme au Sud. Le séminaire organisé par l'agence et qui a rassemblé pas loin de 500 personnes les 25 et 26 novembre avec un programme volontairement transversal, l'a démontré: la recherche sur le VIH/Sida et les hépatites doit relever les nouveaux enjeux scientifiques et sociétaux de la décennie qui commence.

«La fin du sida» ne se décrète pas, et l'heure n'est donc pas à l'inventaire, selon moi. D'abord parce

Deux nouveaux chantiers de recherche importants ont été ouverts au cours de l'année : la tuberculose et la santé sexuelle

que la fin de cette pandémie VIH/Sida nécessitera encore des efforts soutenus notamment en matière de recherche fondamentale et translationnelle. Tout comme pour l'hépatite B d'ailleurs. Ensuite parce que je suis convaincu que le savoir-faire de l'agence et des communautés qu'elle fédère (scien-

Les nombreuses problématiques de santé mondiale actuelles constituent, à mon sens, un enjeu de recherche à part entière pour la France

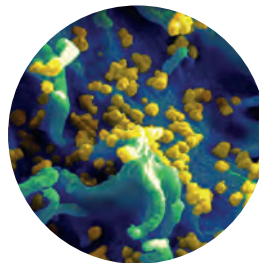
tifiques et représentants des patients) doit maintenant servir à la recherche sur d'autres problèmes de santé. La singularité du dispositif mis en place il y

a 30 ans en France et à l'international restera une force dans les années à venir. Au-delà de la recherche fondamentale, translationnelle et cli-

nique, l'ANRS doit faire valoir son expertise en matière de recherche opérationnelle tant en France que dans les pays à ressources limitées.

Épidémies émergentes, collision entre problèmes infectieux, maladies non transmissibles, et questions environnementales: les nombreuses problématiques de santé mondiale actuelles constituent, à mon sens, un enjeu de recherche à part entière pour la France. Un enjeu auquel l'agence, aux côtés de l'Inserm, et appuyée par ses ministères de tutelle, pourrait apporter sa contribution.

Professeur François Dabis
Directeur de l'ANRS



CHIFFRES-CLÉS

BUDGET

44,6 millions d'euros de crédits ouverts
92 % du budget est dédié au financement de la recherche

PERSONNEL

55 personnes au siège de l'ANRS

ANRS EN TANT QUE PROMOTEUR DE RECHERCHES EN FRANCE

26 études impliquant la personne humaine dont l'ANRS est promoteur sont en cours, parmi lesquelles **6** essais cliniques, **12** cohortes, **8** 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 CO22 HEPATHER
1 réseau global de près de **300** services hospitaliers, dont **40** assurent **70 %** de l'activité
6 centres de méthodologie et de gestion
1 bibliothèque centralisée conservant **1 400 000** prélèvements
1 bibliothèque spécifique dédiée à la cohorte ANRS CO22 HEPATHER: **900 000** échantillons stockés

PUBLICATIONS

quelque **400** publications scientifiques issues de projets financés par l'ANRS

APPELS À PROJETS

174 projets de recherche déposés, dont **81** retenus
121 allocations de recherches déposées, dont **59** retenues

RECHERCHES FONDAMENTALES

L'ANRS soutient d'importants programmes de recherches fondamentales, tant sur le VIH que sur les hépatites virales. Essentielle à la compréhension des mécanismes physiopathologiques, cette recherche ouvre de nouvelles approches préventives et thérapeutiques. En 2019, les publications issues des travaux soutenus par l'agence ont notamment porté sur les réservoirs du VIH et l'activation des CD8, les interactions hôte-virus dans le domaine des hépatites B et Delta, ainsi que la carcinogenèse liée à l'infection par le virus de l'hépatite C. L'animation scientifique menée par les nouvelles AC41 et AC42 a par ailleurs permis de réunir et de mobiliser les leaders scientifiques nationaux et internationaux autour des recherches fondamentales visant le contrôle viral, notamment dans la perspective des recherches sur HIV Cure et HBV Cure.

UN ATELIER SUR LE VIH-2

L'Action Coordonnée 41 « Interactions hôte-virus » a organisé les 11 et 12 juin 2019 à Paris un atelier international sur le thème « *HIV pathogenesis: lessons from HIV-2* ». Cette réunion atelier a rassemblé une centaine d'experts de 13 pays pour promouvoir des études collaboratives afin de mieux comprendre les facteurs viraux et de l'hôte qui jouent un rôle dans la progression de la maladie et ses profils d'évolution, ainsi que ses dynamiques épidémiologiques.

SYMPOSIUM FRANCE-JAPON VIH – HÉPATITES

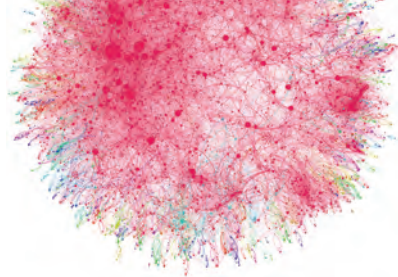
L'Institut Pasteur à Paris a été le lieu d'un symposium France-Japon de

Temps



recherche fondamentale sur le VIH et les hépatites virales du 14 au 16 octobre 2019. Intitulé « *Musketeers and Samurai together against HIV and hepatitis* », ce symposium qui accueillit 130 participants fut l'occasion d'un partage de connaissances et d'échanges entre les communautés scientifiques des deux pays sur ces infections et coinfections virales chroniques. Plus de





40 intervenants français et japonais ont dressé un état des lieux des recherches sur la virologie, la pathogénèse, l'immunologie, les vaccins et les traitements/cure. Organisé par les AC41 et AC42 de l'agence, le symposium a également permis de promouvoir les collaborations scientifiques entre les deux pays.

UN SYMPOSIUM HIV CURE LORS DE L'EACS

Lors de la 17^e conférence européenne sur le sida de l'*European AIDS Clinical Society* (EACS), qui s'est tenue à Bâle (Suisse) du 6 au 9 novembre 2019, l'ANRS a organisé, un symposium sur les recherches « HIV Cure ». Coprésidé par le Pr François Dabis, directeur de l'agence, cet évènement organisé à l'invitation de l'EACS a permis de dresser un panorama des recherches fondamentales sur l'éradication virale à travers les présentations de sept chercheurs européens (mécanismes de persistance du VIH, métabolisme cellulaire et VIH, cellules antivirales NK et immunothérapie VIH-1).

ICE-HBV : UNE STRATÉGIE SCIENTIFIQUE GLOBALE POUR GUÉRIR L'HÉPATITE B

La coalition internationale ICE-HBV (*International Coalition to Eliminate Hepatitis B Virus*), dont l'ANRS est partenaire, a dévoilé en ouverture du Congrès international d'hépatologie, qui s'est tenu à Vienne (Autriche) en avril 2019, sa stratégie scientifique globale pour un traitement curatif de l'hépatite B. Cette stratégie repose sur deux approches principales : 1) guérir l'infection par le VHB sans tuer les cellules infectées ; 2) induire un

contrôle immunitaire pour éliminer en toute sécurité les cellules infectées. La coalition a ainsi défini une série de recommandations dans des domaines de recherches prioritaires et appelle à une augmentation des investissements dans ces recherches. 257 millions de personnes dans le monde vivent avec une infection chronique par le VHB et environ 900 000 personnes décèdent chaque année des suites de leur hépatite B.

Revill PA, Chisari FV, Block JM, *et al.* A global scientific strategy to cure hepatitis B [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul; 4 (7): e7]. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4 (7): 545-558. doi: 10.1016/S2468-1253 (19) 30119-0.

Temps



6^e WORKSHOP ANRS HBV CURE – 13 MAI 2019, PARIS

Au cours de cet atelier international, les intervenants ont proposé 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 l'objectif de sa guérison. Les communications ont notamment porté sur l'ADN super-enroulé du VHB (cccDNA), les cibles antivirales et immunitaires, ainsi que les modèles expérimentaux pour l'évaluation des traitements. Depuis sa création, cet atelier vise à promouvoir de nouveaux projets de recherche et à favoriser les collaborations scientifiques public-privé. Il a accueilli 200 personnes.



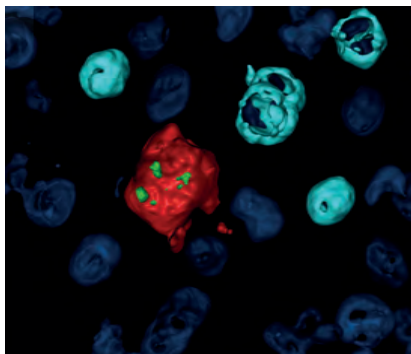
PUBLICATIONS

issues de travaux soutenus par l'agence

2019
ANRS

Découverte d'un nouveau type de réservoirs du VIH

Jusqu'à récemment, les chercheurs pensaient que les réservoirs du VIH-1 étaient uniquement constitués de lymphocytes T circulants. Une équipe de l'Institut Cochin, soutenue par l'ANRS et le Sidaction, a montré que les macrophages contenus dans les muqueuses urétrales sont un des réservoirs principaux du virus. Cette étude est la première à mettre en évidence l'existence de



réservoirs réactivables du VIH-1 dans les macrophages tissulaires chez l'homme. « Comme les macrophages de l'urètre sont les premières cellules ciblées par le virus lors de relations sexuelles, ces réservoirs viraux dans les macrophages pourraient s'établir très tôt, dès le début de l'infection », estiment les chercheurs. Cette découverte est susceptible d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Ganor Y, Real F, Sennepin A, *et al.* HIV-1 reservoirs in urethral macrophages of patients under suppressive antiretroviral therapy. *Nat Microbiol.* 2019; 4 (4): 633 – 644. doi: 10.1038/s41564-018-0335-z.

VIH Reprogrammer les CD8 pour contrôler l'infection

Les rares patients dits « contrôleurs du VIH » possèdent des lymphocytes CD8 qui parviennent à détruire rapidement les cellules CD4 infectées. Des chercheurs de l'Institut Pasteur, soutenus par l'ANRS et travaillant sur du matériel biologique des cohortes CO21 CODEX et CO6 PRIMO de l'agence, ont identifié les mécanismes qui confèrent aux CD8 des patients contrôleurs leur pouvoir antiviral. C'est un programme métabolique optimal qui leur permet de persister et d'agir efficacement contre les cellules infectées. Ces mêmes chercheurs sont parvenus reprogrammer *ex vivo* des cellules de patients non-contrôleurs, leur conférant une capacité antivirale similaire à celles des patients contrôleurs. La reprogrammation métabolique des cellules immunitaires, déjà en cours d'expérimentation pour le traitement des cancers, constitue désormais une nouvelle piste thérapeutique contre le VIH.

Angin, M., Volant, S., Passaes, C. *et al.* Metabolic plasticity of HIV-specific CD8 + T cells is associated with enhanced antiviral potential and natural control of HIV-1 infection. *Nat Metab.* 2019; 1: 704 – 716. doi: 10.1038/s42255-019-0081-4.

VIH Un adjuvant vaccinal qui active les lymphocytes CD8

Pour être actifs, les lymphocytes CD8 ont besoin d'être activés. Une équipe soutenue par l'ANRS a identifié un composé, le cGAMP, qui facilite l'activation spécifique des CD8. *In vitro*, l'ajout de ce composé lors de la mise en contact de CD8 humains avec un antigène induit l'activation spé-

cifique d'un plus grand nombre de ces cellules par rapport à d'autres composés ou adjuvants. Ces résultats ont été confirmés *in vivo* en vaccinant des souris contre un type de cellules cancéreuses ou un virus. Dans les deux cas, l'utilisation de cGAMP comme adjuvant a permis de mieux réguler la tumeur ou l'infection. Dans le cadre d'une collaboration, une équipe japonaise a montré que cGAMP utilisé comme adjuvant avec un antigène du VIH-1 permet aux CD8 de reconnaître et d'éliminer des cellules infectées par le virus de manière plus efficace qu'en l'absence de ce composé. Pour les auteurs, cGAMP apparaît être un adjuvant puissant qui pourrait être utilisé pour l'élaboration d'un vaccin contre le VIH.

Gutjahr A, Papagno L, Nicoli F, *et al.* The STING ligand cGAMP potentiates the efficacy of vaccine-induced CD8 + T cells. *JCI Insight*. 2019; 4 (7): e125107. doi: 10.1172/jci.insight.125107.

Kuse N, Sun X, Akahoshi T, *et al.* Priming of HIV-1-specific CD8 + T cells with strong functional properties from naïve T cells. *EBioMedicine*. 2019; 42: 109-119. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.078.

Une nouvelle façon d'activer les réservoirs du VIH pour mieux les cibler

Les réservoirs du VIH sont constitués de cellules infectées par des virus latents. Ils échappent ainsi au système immunitaire et aux traitements antirétroviraux. Des chercheurs de l'Institut Cochin à Paris, dans une étude soutenue par l'ANRS, montrent *in vitro* qu'un régulateur clé des lymphocytes T, appelé FOXO1, contrôle cet état de latence et que l'inhibition de ce régulateur par un composé pharmacologique spécifique réactive le VIH-1 dans les réservoirs. Ces résultats ont été confirmés *ex vivo* dans des lymphocytes T de macaques infectés par le SIV (l'équivalent simien du VIH)

ANRS



issus de la cohorte ANRS SIVART et sous traitement antirétroviral. L'utilisation de cette molécule, seule ou en association avec d'autres agents pharmacologiques dans le contexte d'une stratégie dite de « shock and kill » consistant à « réveiller » le virus afin de l'éradiquer, ouvre ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques pour l'élimination des réservoirs du VIH-1.

Roux A, Leroy H, De Muyllder B, *et al.* FOXO1 transcription factor plays a key role in T cell-HIV-1 interaction. *PLoS Pathog*. 2019; 15 (5): e1007669. Published 2019 May 1. doi: 10.1371/journal.ppat.1007669.

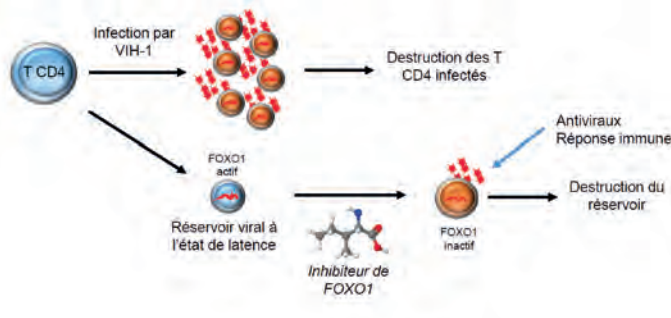
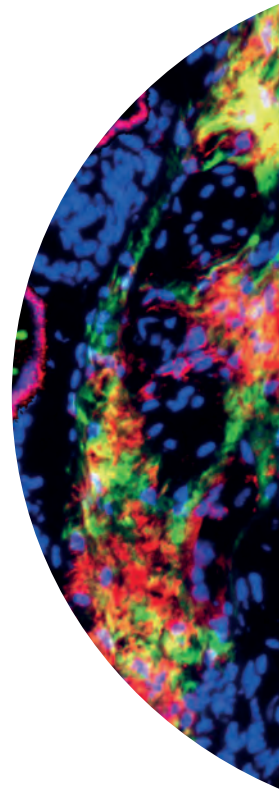
Une nouvelle cible thérapeutique pour lutter contre le VIH

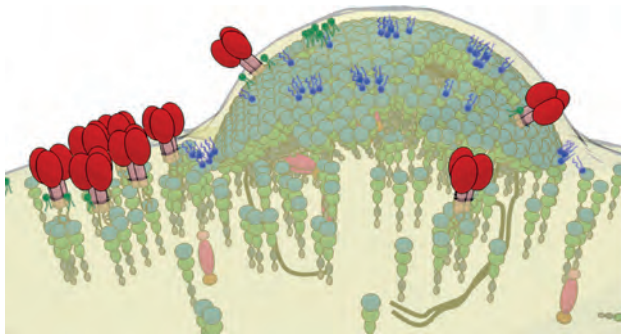
Les cellules dendritiques (DC) sont les « sentinelles » du système immunitaire, étant les premières à entrer en contact avec les pathogènes. Leur rôle est d'alerter d'autres cellules immunitaires afin de mettre en place la défense de l'organisme. Les DC sont issues de cellules précurseurs sanguines, appelées pré-DC. Une étude soutenue par l'ANRS et réalisée par une équipe de l'Institut Curie à Paris montre que les pré-DC sont à la fois capables de capturer efficacement le VIH, d'être infectées par celui-ci et de produire des nouvelles particules virales. De plus, leur fonction principale étant d'entrer en contact avec d'autres cellules immunitaires, comme les lymphocytes T, cibles privilégiées du VIH-1, ces pré-DC peuvent aussi transmettre ce virus. Cette infection par le VIH est rendue possible grâce à une molécule particulière (Siglec-1) présente à la surface des pré-DC. Pour les auteurs, « Siglec-1 pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique dans la lutte contre le VIH ».

Ruffin N, Gea-Mallorquí E, Brouiller F, *et al.* Constitutive Siglec-1 expression confers susceptibility to HIV-1 infection of human dendritic cell precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116 (43): 21685 – 21693. doi: 10.1073/pnas.1911007116.

Nano-vision sur l'assemblage du VIH-1

Le VIH-1 détourne les molécules des cellules qu'il infecte pour les utiliser. Jusqu'à présent, il était admis que la protéine d'assemblage du VIH-1 (Gag) utilisait les « raideaux lipidiques », zones bien spécifiques de la membrane cellulaire, pour former son enveloppe virale. Une étude réalisée par





une équipe de l'Institut de Recherche en Infectiologie de Montpellier avec le soutien de l'ANRS montre que cet assemblage se fait différemment. La sélection des lipides de la membrane cellulaire par Gag a pu être observée en direct sur des lymphocytes T CD4 + vivants grâce à une technique avancée de microscopie à haute résolution. Les chercheurs ont observé que Gag interagit spécifiquement non pas avec une zone prédéfinie de la membrane cellulaire, mais avec des lipides spécifiques. Gag réaliserait donc un « tri » des lipides lors de la formation de l'enveloppe du VIH-1. Cette étude ouvre de nouvelles perspectives de traitement par le ciblage des lipides spécifiquement recrutés par le virus.

Favard C, Chojnacki J, Merida P, *et al.* HIV-1 Gag specifically restricts PI (4,5) P2 and cholesterol mobility in living cells creating a nanodomain platform for virus assembly. *Sci Adv.* 2019; 5 (10): eaaw8651. Published 2019 Oct 2. doi: 10.1126/sciadv. aaw8651

Des changements épigénétiques liés au VHC sont associés au cancer du foie

Même éradiqué, le virus de l'hépatite C (VHC) a un impact sur le génome des hépatocytes en induisant des modifications épigénétiques. Celles-ci sont d'autant plus persistantes que le traitement a été tardif et que la fibrose du foie est avancée. Ces modifications altèrent l'expression de gènes notamment ceux qui sont impliqués dans le développement du cancer du foie. Ces observations sont le fruit d'une recherche effectuée par une équipe internationale soutenue par l'ANRS à partir de prélèvements de foie de plus de 50 patients et d'un modèle de souris avec un foie humanisé. Il s'agit de la première étude qui iden-

ANRS



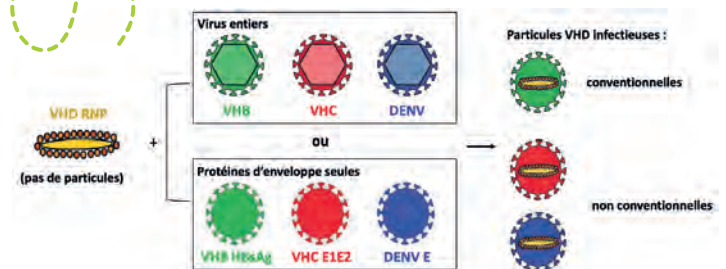
tifie que les changements épigénétiques provoqués par le VHC, avant son élimination de l'organisme, contribuent au risque rémanent de carcinome hépatocellulaire (CHC) observé chez les patients infectés par le VHC, y compris après guérison. Ces travaux mettent également en lumière l'intérêt de l'analyse de l'épigénome pour une détection plus précoce du CHC.

Hamdane N, Jühling F, Crouchet E, *et al.* HCV-Induced Epigenetic Changes Associated With Liver Cancer Risk Persist After Sustained Virologic Response. *Gastroenterology.* 2019; 156 (8): 2313 – 2329.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.038.

LE VHD peut utiliser d'autres virus que le VHB

Découvert il y a 40 ans, le virus de l'hépatite D (VHD) est un virus « satellite »: il a besoin d'un autre virus, en l'occurrence celui de l'hépatite B (VHB), pour se répliquer. Une équipe du Centre International de Recherche en Infectiologie à Lyon, soutenue par l'ANRS, a montré que le VHD est capable d'utiliser d'autres virus que le VHB pour se propager, en particulier ceux de l'hépatite C et de la dengue. Ces résultats ont été validés *in vivo* dans un modèle de souris au foie humanisé. Pour les chercheurs, il est ainsi possible que le VHD puisse s'associer avec d'autres virus humains. « Des nouveaux scénarios de pathogenèse et des modes de transmission différents, jusqu'à présent inenvisageables, sont possibles et doivent être recherchés » concluent-ils.

Perez-Vargas J, Amirache F, Boson B, *et al.* Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus *in vivo*. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 2098. Published 2019 May 8. doi: 10.1038/s41467-019-10117-z.



Inhibition du peroxysome par le VHC, les prémices de la carcinogenèse

Le virus de l'hépatite C (VHC) est une cause majeure de nombreuses maladies du foie pouvant progresser jusqu'au cancer du foie ou carcinome hépatocellulaire (CHC). Une équipe de Strasbourg, soutenue par l'ANRS, a étudié la transformation des cellules hépatiques en cellules cancéreuses lors de l'infection par le VHC *in vitro* puis *in vivo* à l'aide d'un modèle de souris au foie humanisé. Ce travail a mis en évidence une augmentation de la consommation du glucose par les cellules infectées et l'augmentation de l'activation d'un facteur de transcription, STAT3, qui conduit à la réduction de l'expression des gènes du peroxysome. Le peroxysome est un élément clé impliqué dans la détoxification des dérivés réactifs de l'oxygène capables de causer des dommages à l'ADN ainsi que dans le métabolisme lipidique de la cellule. La combinaison de ces deux événements favorise la transformation des cellules hépatiques en cellules cancéreuses et conduit à l'augmentation de la quantité d'acides gras à très longue chaîne dans la cellule. Ces conditions favorisent la maladie métabolique du foie et la progression vers le CHC. Ces résultats ont été vérifiés chez plus de 330 patients atteints de CHC.

Cette étude a permis pour la première fois la réalisation d'un atlas des ARN messagers et des protéines cellulaires impliquées dans la survenue de l'hépatite C chronique. Cet atlas constitue une base très utile sur laquelle d'autres études pourront s'appuyer à l'avenir.

Lupberger J, Croonenborghs T, Roca Suarez AA, *et al.* Combined Analysis of Metabolomes, Proteomes, and Transcriptomes of Hepatitis C Virus-Infected Cells and Liver to Identify Pathways Associated With Disease Development. *Gastroenterology*. 2019; 157 (2): 537 – 551.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.003.

VHB Un nouveau marqueur sérique de l'hépatite B

L'ADN circulaire clos de façon covalente ou ADN super-enroulé (cccDNA) est responsable de la persistance de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) dans les cellules hépatites, y compris après un traitement antiviral. De plus, l'activité transcriptionnelle du cccDNA est prédictive de l'évolu-

tion de la maladie. Une équipe lyonnaise a montré que la quantification de l'antigène HBcr (HBcrAg) est corrélée à l'activité transcriptionnelle du cccDNA chez des patients présentant une infection chronique par le VHB non traitée. La mesure sérique de cet antigène pourrait ainsi être utilisée pour suivre l'évolution de l'infection chez les patients infectés par le VHB et pour faciliter l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques visant la guérison.

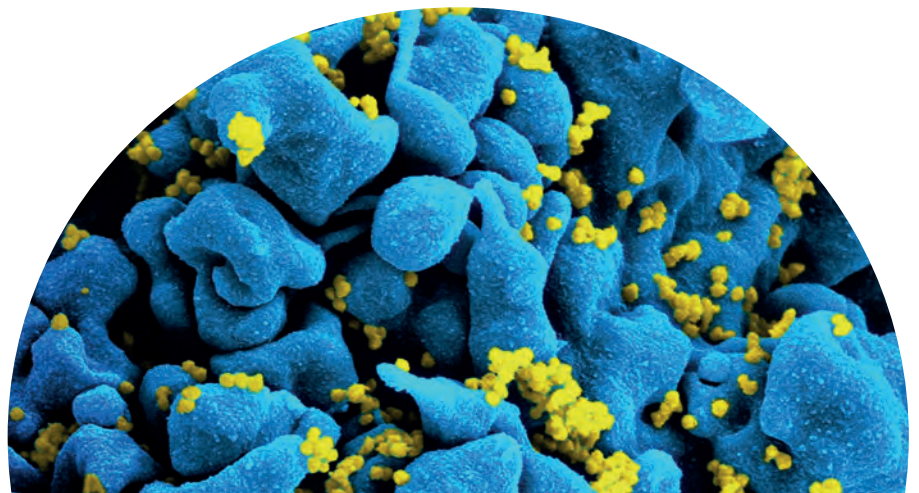
Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, *et al.* Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2019; 70 (4): 615 – 625. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.030.

VHB un facteur de restriction découvert

Une équipe de l'Institut Pasteur est parvenue à montrer que l'enzyme DNase I produite dans un environnement pauvre en oxygène, est capable d'être incorporée à la particule virale du virus de l'hépatite B (VHB) et d'induire la dégradation du génome viral. Cette équipe a également montré que l'enzyme DNase I est surexprimée dans les tissus de foies cirrhotiques (infectés ou non) et est présente dans les particules virales issues de sérums de patients infectés par le VHB. Cette enzyme pourrait ainsi contribuer au nombre de particules virales vides circulants chez les patients. Les auteurs proposent que DNase I joue un rôle de facteur de restriction qui pourrait être utilisé pour développer des stratégies thérapeutiques.

Hallez C, Li X, Suspène R, *et al.* Hypoxia-induced human deoxyribonuclease I is a cellular restriction factor of hepatitis B virus. *Nat Microbiol*. 2019; 4 (7): 1196 – 1207. doi: 10.1038/s41564-019-0405-x.

ANRS



RECHERCHES CLINIQUES

La recherche clinique coordonnée par l'ANRS sur les infections par le VIH et les hépatites virales contribue, année après année, par les nouvelles connaissances qu'elle apporte, à l'amélioration des pratiques de prise en charge et de suivi des patients. L'agence est ainsi le principal moteur de la recherche clinique académique française sur ces infections.

LANCEMENT DE NOUVELLES ÉTUDES EN 2019

ÉTUDES CLINIQUES SUR LE VIH ET LES HÉPATITES VIRALES AU NORD

– L'essai ANRS 173 ALTAR compare une bithérapie antirétrovirale à une trithérapie suivie d'une bithérapie chez 360 patients infectés par le VIH naïfs de tout traitement et suivis pendant deux ans. Cet essai est le premier de l'ANRS à permettre l'inclusion de personnes bénéficiant de l'Aide Médicale d'État (AME).

1 patient inclus.

N° ClinicalTrials.gov :
NCT04051970.

– L'agence s'intéresse au vieillissement des patients infectés par le VIH avec l'étude ANRS EP66 SEPTAVIH. Celle-ci a pour objectif

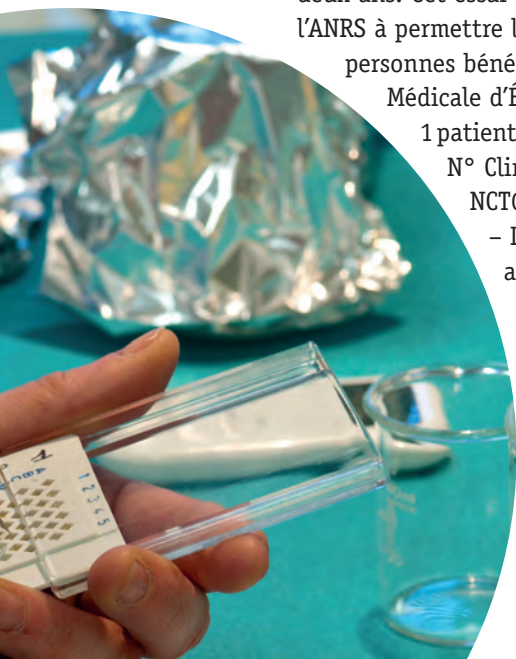
Temps



d'évaluer la prévalence de la fragilité, les facteurs de risques et l'impact de la survenue d'événements péjoratifs de santé auprès de 500 patients âgés de 70 ans et plus. 450/500 patients ont été inclus. N° ClinicalTrials.gov : NCT03958786.

– L'étude physiopathologique ANRS EP64 DOLUVOIR s'intéresse à la diffusion des antirétroviraux dans les principaux réservoirs du VIH. Menée chez 34 patients, cette étude vise à évaluer dans les principaux réservoirs VIH accessibles chez l'homme (ganglions lymphatiques, tissu rectal, sperme), la diffusion d'un traitement antirétroviral contenant du dolutegravir. N° ClinicalTrials.gov : NCT04133012.

– L'étude ANRS HD EP01 BuleDelta concerne les patients coinfectés chroniques par les virus des hépatites B et D qui bénéficient de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte du bulevirtide ouverte en septembre 2019. Cet inhibiteur d'entrée des deux virus est indiqué



chez les patients avec une fibrose sévère ou une fibrose moyenne associée à une cytolysé hépatique persistante. L'étude BuleDelta est un observatoire qui vise à évaluer l'efficacité virologique et la tolérance du bulevirtide dans la « vraie vie ». Il est prévu d'inclure environ 400 patients. N° ClinicalTrials.gov: NCT04166266.

SUD
INTENSIFICATION DE LA RECHERCHE SUR LES STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE DANS DES PROGRAMMES COLLABORATIFS

– L'essai ANRS 12398/EDCTP RIA 2017T-2019 INTENSE-TBM s'inscrit dans un projet d'amélioration globale de la prise en charge des personnes atteintes d'une tuberculose méningée. Financé par l'Europe (EDCTP) et promu par l'ANRS cet essai va évaluer dans quatre pays (Afrique du Sud, Côte d'Ivoire, Madagascar et Ouganda) un traitement antituberculeux intensifié de la tuberculose méningée, avec l'ajout ou pas d'aspirine à visée anti-agrégante plaquettaire. Il a pour objectif de démontrer une diminution de la mortalité et des séquelles neurologiques.

Le projet a été officiellement lancé lors du séminaire scientifique du site ANRS de Côte d'Ivoire en mars.

N° ClinicalTrials.gov: NCT04145258.

– L'essai ANRS 12424/EDCTP RIA2018CO-2515 DATURA vise à déterminer le traitement antituberculeux le plus adéquat chez des patients infectés par le VIH et présentant une immunodépression sévère. Cofinancé par EDCTP et l'ANRS, les inclusions débiteront en 2020 au

Temps



Cambodge, Vietnam, Ouganda et Zambie avec une promotion de l'ANRS.

– Conduit au Brésil, au Mozambique et au Vietnam, l'essai ANRS 12404 TIMPANI en cours de mise en place, évaluera un traitement anti-TNF pour réduire la mortalité associée à la méningite tuberculeuse chez des patients infectés par le VIH.

– L'étude physio-pathologique ANRS 12394 LILAC TB a pour objectif de confirmer la baisse de concentration d'IL-1Ra dans les deux semaines qui suivent l'initiation d'un traitement antituberculeux puis d'évaluer la possibilité de l'utiliser comme marqueur du succès thérapeutique.

Cette étude se déroule au Cambodge et en Côte d'Ivoire. N° ClinicalTrials.gov: NCT04015713.

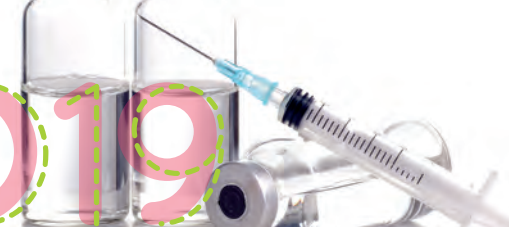
SUD
COMORBIDITÉS LIÉES AU VIH

– ANRS 12375 AIMA-CC est une étude transversale non comparative qui évalue la mise en œuvre et l'efficacité de différents algorithmes de dépistage et de traitement des lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus chez des femmes infectées par le VIH dans un contexte de pays à ressources limitées. Il est prévu d'inclure 3 000 femmes dans quatre pays (Cambodge, Côte d'Ivoire, Cameroun et Burkina Faso).

N° ClinicalTrials.gov: NCT03789513.

– Menée dans trois pays d'Afrique subsaharienne, l'étude ANRS 12362/ANRS 12362/SGUL DREAMM porte sur l'optimisation de la prise en charge des infections du système nerveux central chez des patients infectés par le VIH afin de tenter de réduire le taux élevé de mortalité associé à ces infections.





Cette étude est cofinancée par EDCTP (Malawi et Tanzanie) et par l'ANRS (Cameroun). La *Saint Georges University of London* et l'ANRS sont copromoteurs. N° ClinicalTrials.gov : NCT03226379

SUD
 **VERS L'ÉLIMINATION DE LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH**

- Deux études ont pour objectif d'évaluer une stratégie de rattrapage de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH. ANRS 12388 PREVENIR-PEV et ANRS 12397 PROMISE-EPI profitent de la visite de routine M2 dans le cadre du programme élargi de vaccination pour introduire une prophylaxie chez l'enfant pendant la période d'allaitement en cas de risque. N° ClinicalTrials.gov : NCT03869944. N° ClinicalTrials.gov : NCT03870438.
- L'essai ANRS 12401 UMBRELLA/SAMBULELO vise à évaluer la tolérance et la pharmacocinétique d'un anticorps monoclonal (bNAbs) dirigé contre le VIH, VRC07-523-LS, chez des nourrissons exposés au VIH-1 en Afrique du Sud. Cet essai bénéficie d'un cofinancement de l'ANRS et du SAMRC (*South African Medical Research Council*).

Temps



26^e conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI 2019) – 4-7 mars, Seattle

SURVEILLANCE DE L'ÉPIDÉMIE DU VIH : L'INTÉRÊT DE L'ANALYSE MOLÉCULAIRE FINE

En comparant la séquence nucléotidique des souches de VIH, il est possible de surveiller l'évolution de la diversité des virus qui circulent, de reconnaître de nouveaux virus recombinants et d'identifier des groupes de patients infectés par des virus très proches (clusters). Une étude lancée par les membres de l'Action Coordonnée 43 de l'ANRS a ainsi permis d'observer une augmentation en France de la circulation d'un sous-type de VIH encore minoritaire, le CRF02_AG. Les résultats rapportés lors de la conférence montrent que sa prévalence est passée de 14 % dans les années 2010 à 22 % en 2016. Ce sous-type est associé à une charge virale plus élevée que la moyenne et est plus fréquent dans les clusters comprenant un grand nombre de patients (≥ 4 patients). Cela suggère une capacité de ce sous-type à se diffuser plus rapidement. Ces observations devraient conduire à la mise en place d'actions de prévention et de dépistage ciblées.

Visseaux B, Assoumou L, Trabayd MA, *et al.* Cluster surveillance of French primary infections: toward a more virulent CRF02_AG? Abstract 867.

SUD ÉTUDES SUR LES HÉPATITES
VIRALES: PRÉVENTION
ET TRAITEMENT CHEZ LES ENFANTS
ET ADOLESCENTS

- L'étude interventionnelle ANRS 12417 évalue au Cameroun chez des femmes enceintes infectées par le VHB avec une charge virale élevée l'efficacité du ténofovir disoproxil, associé à la vaccination de l'enfant à sa naissance, pour la prévention de la transmission mère-enfant de ce virus.
- L'étude pilote ANRS 12420, propose au Cambodge approche originale de dépistage et traitement par antiviraux à action directe (AAD) d'enfants et d'adolescents présentant une infection active par le virus de l'hépatite C. S'intégrant au programme national, cette étude permettra de documenter la prévalence et l'efficacité des AAD dans cette population.

Focus



10^e CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE SUR LE VIH – 21-24 JUILLET, MEXICO CITY

VIH: 1^{ers} résultats positifs d'un traitement intermittent

■ Les premiers résultats de l'essai ANRS 170 QUATUOR, présentés lors de la conférence, montrent la non-infériorité d'un traitement antirétroviral intermittent, pris quatre jours sur sept, par rapport à une prise en continu chez des patients en succès virologique depuis au moins un an (5,8 ans en moyenne). Après 48 semaines de suivi des 647 patients inclus dans cet essai multicentrique français, le maintien d'une charge virale indétectable a été observé chez 95,6 % et 97,2 % de ceux traités respectivement quatre jours sur sept et sept jours sur sept. Ces résultats permettent d'envisager un allègement du traitement chez les patients sous antirétroviraux et contrôlant le VIH depuis plusieurs années. Un tel allègement permet de réduire les contraintes de prise et de diminuer les coûts du traitement.

Landman R, De Truchis P, Assoumou L, *et al.* ANRS 170 QUATUOR 4/7 days maintenance strategy in antiretroviral treated adults with HIV-1 infection: an open randomised parallel non-inferiority phase III trial, abstract 4817.

Coinfection VIH/tuberculose: quelle trithérapie?

■ Une trithérapie à base d'efavirenz est le traitement de référence du VIH chez les patients coinfectés par la tuberculose. Après un premier essai encourageant, l'essai ANRS 12300 REFLATE TB2 visait à évaluer une alternative à cette molécule. Il a inclus 460 patients dans cinq pays (Brésil, Côte d'Ivoire, France, Mozambique et Vietnam) naïfs d'antirétroviraux et sous antituberculeux. Ils recevaient une trithérapie à base d'efavirenz ou de raltegravir (inhibiteur de l'intégrase). Les résultats observés à 48 semaines de suivi, rapportés lors de la 10^e conférence IAS sur la recherche sur le VIH en juillet 2019, n'ont pas permis de démontrer la non-infériorité du raltegravir par rapport à l'efavirenz, avec une efficacité virologique respective de 61 % et 66 %. L'efavirenz reste donc le traitement de référence. Mais des données complémentaires de l'essai sont attendues pour déterminer quels patients pourraient bénéficier du raltegravir.

De Castro N, Marcy O, Chazallon C, *et al.* Virologic efficacy of raltegravir vs. efavirenz-based antiretroviral treatment in HIV1-infected adults with tuberculosis: W48 results of the ANRS 12300 Reflate TB2 trial, abstract 2977.



PUBLICATIONS

issues de travaux soutenus par l'agence

VIH Efficacité d'une bithérapie chez les patients traités au long cours

La nécessité de contrôler l'infection par le VIH à très long terme conduit à rechercher des traitements antirétroviraux « allégés » pour limiter la toxicité cumulée de l'exposition à ces médicaments, notamment chez les patients qui vieillissent. L'essai ANRS 163 ETRAL a ainsi évalué une bithérapie associant un inhibiteur de l'intégrase (raltégravir) et un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (étravirine). Cet essai a inclus 165 patients de plus de 45 ans (médiane : 52 ans), sous trithérapie à base d'inhibiteurs de protéase depuis près de 17 ans en médiane et avec une charge virale contrôlée. Les résultats montrent que la bithérapie évaluée permet de maintenir le contrôle virologique chez près de 99 % d'entre eux après deux ans. Seuls deux échappements virologiques ont été observés. De plus, l'essai met en évidence une amélioration des paramètres immunologiques et lipidiques, ainsi qu'une augmentation de la densité minérale osseuse et de l'indice de masse corporelle.

Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen : results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74 (9) : 2742 – 2751. doi: 10.1093/jac/dkz224.

VIH Les femmes enceintes peuvent changer de traitement au 1^{er} trimestre

Pour les femmes infectées par le VIH qui deviennent enceintes alors qu'elles sont sous antirétroviraux, avec une charge virale bien contrôlée, un changement de traitement pré-

coce, lors du 1^{er} trimestre de grossesse, n'a pas d'impact sur le contrôle virologique. Telle est la conclusion d'une étude soutenue par l'agence à partir des données de la cohorte ANRS CO1 EPF (Enquête Périnatale Française). Cette étude a porté sur les données de suivi de 1797 femmes qui étaient sous antirétroviraux au moment de la conception avec une charge virale inférieure à 50 copies/ml, entre 2005 et 2015. L'analyse des données montre qu'un changement de traitement durant le 1^{er} trimestre de grossesse, notamment pour ne pas exposer le fœtus à des molécules potentiellement délétères, n'augmente pas le risque d'échappement virologique.

Peyronnet V, Warszawski J, Sibiude J, *et al.* Does Changing Antiretroviral Therapy in the First Trimester of Pregnancy for Safety Concerns Have an Impact on Viral Suppression?. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019; 80 (5) : 574 – 584. doi: 10.1097/QAI.0000000000001954.

VIH Absence de sur-risque de fracture avec les antirétroviraux

Les patients infectés par le VIH ont une densité minérale osseuse plus faible et une incidence plus élevée de fractures que la population générale. Les antirétroviraux, en particulier le ténofovir, ont été présentés comme pouvant être responsables de ces observations. Une étude cas-témoins bat en brèche cette idée. Elle a été menée sur 861 patients de la cohorte ANRS CO4 FHDH, qui n'étaient pas sous traitement antirétroviral au moment de leur inclusion et qui ont présenté une fracture entre les années 2000 et 2010. Les données recueillies ont été comparées avec celles de patients au profil similaire et n'ayant pas rapporté de fracture sur la même période. L'analyse de ces données montre une absence d'association entre



le risque de fracture et l'exposition aux antirétroviraux, que ce soit le ténofovir, les inhibiteurs de protéase ou les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Costagliola D, Potard V, Lang S, *et al.* Impact of Antiretroviral Drugs on Fracture Risk in HIV-Infected Individuals: A Case-Control Study Nested Within the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS C04). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019; 80 (2): 214 – 223. doi: 10.1097/QAI.0000000000001903.

VIH Le génome viral intégré est le moteur de l'infection

Une étude réalisée sur des prélèvements cellulaires de patients non traités des cohortes ANRS C06 PRIMO et ANRS C02 SEROCO montre que le taux des formes virales intégrées du VIH est le moteur de l'infection et est prédictif du risque de progression de celle-ci. Cette étude a concerné 171 patients en primo-infection (PRIMO) ou suivis depuis leur séroconversion pendant six ans. Ces résultats indiquent que, au moment de la primo-infection, l'ADN VIH est majoritairement composé de formes virales labiles, non intégrées au génome cellulaire. Ces formes augmentent ensuite en proportion pour devenir majoritaires. Pendant la phase chronique de l'infection, le niveau d'ADN VIH intégré continue d'augmenter progressivement. L'étude montre également que le niveau d'ADN VIH intégré est un marqueur très prédictif d'une évolution rapide de l'infection, indépendamment du niveau de répllication virale. Ces données confirment l'intérêt d'un traitement antirétroviral très précoce pour bloquer l'implantation des formes virales intégrées et l'établissement des réservoirs cellulaires du VIH.

Trémeaux P, Lenfant T, Boufassa F, *et al.* Increasing contribution of integrated forms to total HIV DNA in blood during HIV disease progression from primary infection. *EBioMedicine.* 2019; 41: 455 – 464. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.016.

Moindre immuno-sénescence chez les contrôleurs du VIH

En raison de l'activation immunitaire et de l'inflammation chronique associées à l'infection par le VIH, un vieillissement prématuré du système immunitaire est souvent observé chez les patients. Une équipe s'est attachée à comparer des marqueurs de cette immuno-sénescence, en particulier l'expression du CD57 sur les lymphocytes T CD8+, chez des patients contrôleurs spontanés du VIH (co-

ANRS



horte ANRS C021 CODEX), des patients sous antirétroviraux (15 ans en médiane) et avec une charge virale indétectable (cohorte ANRS C006 PRIMO), et des donneurs sains. Elle observe que les patients contrôleurs présentent une proportion plus faible de cellules T CD8 effectrices CD57 que les autres patients. Cela peut leur permettre de bénéficier d'une immuno-sénescence limitée.

Henriquez S, Lecuroux C, Bitu M, *et al.* The proportion of CD57+ cells among effector CD8+ T cells is lower HIV controllers compared to ART treated patients [published online ahead of print, 2019 Aug 2]. *AIDS.* 2019. doi: 10.1097/QAD.0000000000002342.

SUD Croissance des enfants exposés au VIH, non-infectés et traités pendant l'allaitement

L'essai ANRS 12174 visait à comparer deux traitements préventifs durant l'allaitement chez des enfants nés de mère séropositive et non-infectés par le VIH. Il a montré une efficacité et une tolérance équivalentes entre le lopinavir/r et la lamivudine. Dans une seconde analyse des données, l'équipe a évalué l'effet des deux traitements sur la croissance des enfants. Le poids rapporté à l'âge et le poids rapporté à la taille s'avèrent significativement plus faibles chez les enfants traités par lopinavir/r. La différence apparaît précocement et se maintient dans le temps. Toutefois, elle est modeste et n'est pas associée à une morbidité significative pendant la première année de vie. Pour les auteurs, cette observation doit néanmoins être prise en considération.

Blanche S, Tylleskär T, Peries M, *et al.* Growth in HIV-1-exposed but uninfected infants treated with lopinavir-ritonavir versus lamivudine: a secondary analysis of the ANRS 12174 trial. *Lancet HIV.* 2019; 6 (5): e307 – e314. doi: 10.1016/S2352-3018 (18) 30361-8.

SUD VIH Confirmation de l'intérêt du dolutégravir dans les pays du Sud

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise un traitement de 1^{re} intention à base de dolutégravir contre l'infection VIH, avec l'efavirenz 400 mg comme alternative. L'essai ANRS 12313 NAMSAL, cofinancé par Unitaïd, est le premier à avoir comparé ces deux molécules en vie réelle dans un pays à ressources limitées. Il a été réalisé chez 613 patients naïfs à Yaoundé (Cameroun).



ANRS



ANRS



Les données recueillies à 48 semaines de suivi montrent la non-infériorité du dolutégravir par rapport à l'efavirenz. Elles mettent également en évidence un moindre risque d'apparition de résistances avec le dolutégravir. En revanche, cette molécule est associée à une prise de poids et à un risque d'obésité plus importants, en comparaison avec l'efavirenz. L'essai NAMSAL renforce donc les recommandations de l'OMS avec un niveau de preuve très élevé.

NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, *et al.* Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med.* 2019; 381 (9): 816 – 826.
doi: 10.1056/NEJMoa1904340.

SUD VIH-1 du groupe O: une réponse similaire aux antirétroviraux

La réponse immuno-virologique et clinique à une trithérapie de 1^{re} ligne est similaire chez les patients infectés par le VIH-1 soit du groupe O, soit du groupe M. C'est la conclusion de l'essai ANRS 12268 DynaMO réalisé au Cameroun, pays où le VIH-1/O est essentiellement retrouvé. Cet essai a inclus 47 patients infectés par ce virus qui ont été appariés à 94 patients contaminés par le VIH-1/M, souche beaucoup plus fréquente. Les données recueillies ne mettent en évidence aucune différence significative entre les deux groupes de patients sur le plan virologique, immunologique et clinique après 48 et 96 semaines de suivi.

Kouanfack C, Unal G, Schaeffer L, *et al.* Comparative immuno-virological and clinical responses to antiretroviral therapy between HIV-1 group O- and HIV-1 group M-infected patients (ANRS 12168 DynaMO study) [published online ahead of print, 2019 May 7]. *Clin Infect Dis.* 2019; ciz371.
doi: 10.1093/cid/ciz371.

SUD VIH Trithérapie de 2^e ligne en Afrique: une étude coût-efficacité

Réalisé au Burkina Faso, au Cameroun et au Sénégal chez 451 patients infectés par le VIH en échec d'un premier traitement,

l'essai ANRS 12169 2LADY a montré une efficacité similaire et satisfaisante de trois trithérapies de 2^e ligne: tenofovir/emtricitabine + lopinavir/ritonavir, abacavir + didanosine + lopinavir/ritonavir et tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir. Une étude coût-efficacité a été réalisée à partir des données de l'essai sur deux ans, avec une extrapolation à cinq ans. Les résultats obtenus montrent que la combinaison tenofovir/emtricitabine + lopinavir/ritonavir présente le meilleur ratio coût-efficacité dans les trois pays où a été réalisé l'essai.

Boyer S, Nishimwe ML, Sagaon-Teyssier L, *et al.* Cost-Effectiveness of Three Alternative Boosted Protease Inhibitor-Based Second-Line Regimens in HIV-Infected Patients in West and Central Africa [published online ahead of print, 2019 Jul 4]. *Pharmacoecon Open.* 2019.
doi: 10.1007/s41669-019-0157-9.

SUD VIH Échec des antirétroviraux de 2^e ligne: une nouvelle approche d'aide à la décision

Les tests génétiques de résistance du VIH aux antirétroviraux sont utilisés en cas d'échec à une 2^e ligne de traitement antirétroviral. Ces tests sont cependant peu disponibles et accessibles dans les pays à ressources limitées. Une équipe a évalué une nouvelle approche décisionnelle sur près de 200 patients de la cohorte ANRS 12269 THILAO qui suit des patients en échec d'un traitement de 2^e ligne dans quatre pays d'Afrique de l'Ouest. Cette approche combine des méthodes de renforcement de l'observance et des mesures régulières de la charge virale pour décider d'un éventuel passage à un traitement de 3^e ligne. L'étude montre que cette approche permet d'obtenir les mêmes résultats que le test de résistance dans 75 % des cas. Elle constitue donc une solution alternative dans les pays à ressources limitées, sous réserve d'un accès régulier à la charge virale.

Eholie SP, Moh R, Benalycherif A, *et al.* Implementation of an intensive adherence intervention in patients with second-line antiretroviral therapy failure in four west African countries with little access to

genotypic resistance testing: a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2019; 6 (11): e750 – e759. doi: 10.1016/S2352-3018 (19) 30228-0.

SUD Mycobactéries non tuberculeuses et infection VIH chez l'enfant

Réalisée dans huit hôpitaux au Burkina Faso, Cambodge, Cameroun et Vietnam, pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, l'étude ANRS 12229 PAANTHER portait sur l'amélioration du diagnostic de cette pathologie chez 427 enfants infectés par le VIH. Dans un travail complémentaire, l'équipe de l'essai a isolé chez 10,8 % des enfants une mycobactérie non tuberculeuse. Dans près de 46 % des cas, il s'agissait d'une infection à mycobacterium avium complex. Une origine asiatique, un âge compris entre cinq et neuf ans et une immunodéficience sont associés de façon indépendante à l'identification d'une mycobactérie non tuberculeuse.

Borand L, de Lauzanne A, Nguyen NL, *et al.* Isolation of Nontuberculous Mycobacteria in Southeast Asian and African Human Immunodeficiency Virus-infected Children With Suspected Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2019; 68 (10): 1750 – 1753. doi: 10.1093/cid/ciy897.

SUD Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant VIH: un score décisionnel

Face aux difficultés que pose le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant infecté par le VIH et au risque de mortalité associé à cette pathologie, l'équipe de l'essai ANRS 12229 PAANTHER a développé un score décisionnel de traitement. Reposant sur différents paramètres cliniques et radiologiques, ainsi que sur le test moléculaire Xpert®, ce score a montré une sensibilité de 88,6 % et une spécificité de 61,2 % pour le diagnostic de la tuberculose. Pour les auteurs, le score présente une bonne performance diagnostique. Utilisé dans un algorithme, il doit permettre de prendre rapidement une décision de traitement en cas de suspicion de tuberculose chez un enfant infecté par le VIH.

Marcy O, Borand L, Ung V, *et al.* A Treatment-Decision Score for HIV-Infected Children With Suspected Tuberculosis. *Pediatrics*. 2019; 144 (3): e20182065. doi: 10.1542/peds.2018-2065.

ANRS



VHC Confirmation de l'efficacité clinique des AAD « en vie réelle »

L'efficacité virologique des antiviraux à action directe (AAD) contre le virus de l'hépatite C est parfaitement démontrée. Des données issues du suivi de 9 895 patients de la cohorte ANRS CO 22 HEPATHER montrent que cette efficacité se traduit par un bénéfice clinique. Les résultats obtenus après un suivi médian de 33 mois indiquent en effet que le traitement par AAD diminue le risque de mortalité de 52 % et le risque de cancer du foie de 33 % en comparaison avec la situation des patients n'ayant pas pris d'AAD. Le recueil prolongé de données des patients guéris de leur infection par le VHC au sein de la cohorte HEPATHER permettra de préciser le bénéfice du traitement par AAD sur le long terme.

Carrat F, Fontaine H, Dorival C, *et al.* Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019; 393 (10179): 1453 – 1464. doi: 10.1016/S0140-6736 (18) 32111-1.

VHB/VHC Cirrhose débutante: un suivi allégé est possible

En cas de cirrhose, une endoscopie digestive haute régulière est recommandée pour évaluer le risque d'hémorragie digestive et le besoin d'un traitement préventif. Des travaux ont montré que cet examen invasif peut être évité chez les patients présentant une cirrhose débutante, avec une élasticité du foie basse (< 20 kPa) et des plaquettes inférieures à 150 000/mm³. Pour ces patients, une mesure de l'élasticité du foie et le dosage des plaquettes annuellement sont aujourd'hui préconisés. Mais cette recommandation n'avait pas été validée jusqu'à présent pour les patients guéris de l'hépatite C ou dont le virus de l'hépatite B n'est plus détectable dans le sang. C'est désormais chose faite grâce à une étude menée chez 891 patients inclus dans la cohorte ANRS CO12 CirVir. Cette étude confirme que, pour ces patients, un suivi allégé peut être parfaitement mis en œuvre.

Thabut D, Bureau C, Layese R, *et al.* Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. *Gastroenterology*. 2019; 156 (4): 997 – 1009.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.053.



ANRS 2019

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

La prophylaxie pré-exposition (PrEP) est un moyen de prévention médicalisée dont l'efficacité est aujourd'hui bien démontrée. Son déploiement à large échelle auprès des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes est désormais une priorité. De nombreux travaux dans le champ de la santé publique et des sciences humaines et sociales ont porté en 2019 sur les conditions de ce déploiement, en tenant compte des ressorts de l'appropriation de la PrEP par ses utilisateurs. L'amélioration des dispositifs de dépistages du VIH et des hépatites virales demeure par ailleurs une question clef pour les recherches en sciences sociales. Enfin l'hépatite C fait l'objet d'un effort de recherche important en santé publique avec plusieurs projets en direction des usagers de drogues.

26^e conférence sur les rétrovirus
et les infections opportunistes
(CROI 2019) – 4-7 mars, Seattle

OFFRE DE DÉPISTAGE À DOMICILE : PREMIERS RÉSULTATS

Un dépistage précoce et répété est l'une des clés de la lutte contre l'épidémie de VIH et des autres infections sexuellement transmissibles (IST) parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Mise en place par Santé Publique France, avec le soutien de l'ANRS, l'étude MémoDépistage expérimente dans quatre régions de France une nouvelle approche incluant une offre de dépistage gratuite par

Temps



auto-prélèvement à domicile. Ses premiers résultats ont été communiqués lors de la conférence. Ils témoignent d'un recrutement rapide et d'une bonne acceptation de l'offre : pour la seule région Île-de-France, plus de 4 200 HSH à haut risque de contamination ont été recrutés par l'intermédiaire des réseaux sociaux et applications de rencontre. Près de la moitié a accepté l'envoi du kit et six sur dix ont retourné leurs prélèvements au laboratoire.

Rahib D, Delagreverie HM, Bichard I, *et al.*
Expanding testing strategies in Paris: a free postal comprehensive STI test kit. CROI 2019, Seattle, États-Unis, 4-7 mars 2019, abstract 49.

Focus



ÉTUDE ANRS PRÉVENIR: PLUS DE 3 000 VOLONTAIRES INCLUS

Avec une promotion institutionnelle de l'ANRS, en partenariat avec l'association AIDES et avec le soutien du Sidaction, l'étude Prévenir a atteint son premier objectif: deux ans après son lancement, le 2 mai 2019, elle a inclus 3 057 participants volontaires, séronégatifs et présentant un risque élevé d'infection par le VIH. Cette étude vise à évaluer l'impact de la PrEP sur l'épidémie du VIH/Sida en Ile-de-France. Les investigateurs de l'étude ont déclaré être «extrêmement reconnaissants vis-à-vis des 3 000 participants volontaires engagés dans cette étude et du faible taux d'abandon observé. C'est réellement grâce à la mobilisation de ces volontaires que nous pouvons désormais disposer de données à large échelle sur l'impact de la PrEP sur l'épidémie de VIH et des autres IST».

10^e CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE SUR LE VIH – 21-24 JUILLET, MEXICO CITY

La PrEP en vie réelle

Lors de la conférence, les résultats de deux études sur la PrEP comme outil de prévention du VIH chez les HSH séronégatifs ont été présentés. L'une a porté sur les comportements sexuels des volontaires suivis dans le cadre de l'étude ANRS Ipergay [1]. Elle montre que la survenue d'une IST bactérienne favorise le retour à l'usage du préservatif. Par ailleurs, plus les partenaires et les rapports sexuels sont nombreux, plus la probabilité de reprise du préservatif est élevée. Dans la majorité des cas (près de 60 %), cette reprise de l'usage du préservatif ne s'accompagne pas d'un arrêt de la PrEP. Pour les auteurs de l'étude, les participants semblent ainsi adapter leur stratégie de prévention en fonction des situations.

La seconde communication a porté sur les premiers résultats de l'étude Prévenir qui évalue la PrEP en Ile-de-France [2]. Après un suivi de plus de 2 000 personnes-années, ces résultats confirment en conditions de vie réelle l'excellente efficacité de la PrEP prise quotidiennement ou à la demande. Les deux seuls cas de contamination par le VIH observés sont survenus chez des personnes ayant interrompu la PrEP plusieurs semaines auparavant. Dans la population suivie, l'incidence du VIH est ainsi très faible. On estime par ailleurs que 143 infections par le VIH ont été évitées (en comparaison avec ce qui avait été observé dans le groupe placebo de l'essai Ipergay). Ces résultats ont conduit l'OMS à recommander la PrEP prise à la demande (schémas de l'essai ANRS Ipergay) pour les HSH et à publier cette recommandation au moment de la conférence de Mexico.

[1] Sagaon Teyssier L, Mimi M, Rojas Castro D, *et al.* E A competing risks model for the use of condom in the open-label extension of the ANRS Ipergay study, abstract 3442.

[2] Molina J-M, Ghosn J, Algarte-Génin M, *et al.* Incidence of HIV-infection with daily or on-demand PrEP with TDF/FTC in Paris area. Update from the ANRS Prevenir Study, abstract 1057.





RÉUNION PLÉNIÈRE DE L'ACTION COORDONNÉE 46

La réunion plénière de l'AC 46 «Sciences sociales et santé publique» s'est tenue le 17 octobre 2019 sur le thème: «Stratégies d'élimination du VIH et du VHC, de la modélisation aux programmes d'intervention».

JOURNÉE D'ÉTUDE DU RÉSEAU DES JEUNES CHERCHEURS

Le Réseau des jeunes chercheurs en sciences sociales sur le VIH/Sida de l'ANRS a organisé le 7 juin 2019 une journée d'étude consacrée aux recherches en sciences sociales sur la PrEP: modes d'appropriations et d'usage de la PrEP, modalités de diffusion de cet outil de prévention à l'ensemble des populations clés.

NOUVELLES ÉTUDES LANCÉES EN 2019

- ANRS OMaPreP. Enquête nationale sur les opportunités manquées d'un traitement pré-exposition en prévention de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine. Prévues sur une durée de 18 mois, cette enquête prévoit d'inclure 400 personnes nouvellement contaminées par le VIH.

- ANRS Trans & VIH. Enquête nationale sur les parcours et les conditions de vie des personnes trans séropositives en France. D'une

Temps



durée de trois ans, l'étude inclura de façon exhaustive les 775 personnes trans séropositives identifiées en France métropolitaine.

- ANRS Makasi. Intervention d'empowerment en santé sexuelle pour réduire les vulnérabilités sociales et de santé chez les migrants afro-caribéens en Ile-de-France. La recherche se déroulera sur deux ans et prévoit d'inclure 1350 personnes.

- ANRS ReTarD VIH. Étude mixte des enjeux psychosociaux à l'œuvre en France chez les HSH sur la question du recours tardif au test de dépistage du VIH. D'une durée de 24 mois, cette recherche concernera 40 participants recrutés à Paris. N° ClinicalTrials.gov: NCT03661203.

SUD INTERVENTION COMMUNAUTAIRE DE SANTÉ GLOBALE

- L'étude ANRS 12381 PRINCESSE vise à évaluer une offre de soins, décentralisée en santé sexuelle et reproductive, auprès de 500 travailleuses du sexe en Côte d'Ivoire. Mise en œuvre avec des acteurs communautaires, la prise en charge comprend notamment une offre de PrEP pour les femmes séronégatives, une prise en charge précoce des femmes séropositives pour le VIH, la prise en charge de l'hépatite B (dépistage, vaccination et traitement), le dépistage et le traitement des IST et une offre de contraception. N° ClinicalTrials.gov: NCT03985085.





SUD
PROGRAMME
DE MICRO-ÉLIMINATION
DE L'HÉPATITE C

- L'étude prospective ANRS 12352 ROK-Invest a pour objectif, dans un contexte d'épidémie iatrogène, de mesurer les taux de prévalence du VIH et du VHC, les pratiques d'injection et la circulation des souches virales dans différentes populations de deux communes de la province de Battambang au Cambodge.
N° ClinicalTrials.gov: NCT04044586.
- L'essai ANRS 12384 CAM-C vise à comparer deux stratégies de dépistage de l'infection par le VHC dans la population âgée de plus de 40 ans au Cambodge : approche communautaire (dépistage à domicile) *versus* dépistage dans les centres de soin primaire.
N° ClinicalTrials.gov: NCT03992313.
- L'étude observationnelle ANRS 12389 REVERSO porte sur l'épidémie d'infections à VHC dans la population générale de la région Sud-Ouest du Burkina Faso. Elle poursuit trois objectifs : évaluer la prévalence du VHC, identifier les facteurs associés à une infection récente et évaluer la stratégie de traitement pilote mise en œuvre par le programme national du pays. N° ClinicalTrials.gov : NCT04136405.

Focus



14^e CONFÉRENCE AIDSIMPACT - 29-31 JUILLET 2019, LONDRES

Prévention et PrEP

■ À l'occasion de la conférence, différentes équipes soutenues par l'ANRS ont présenté leurs travaux. En séance plénière, deux chercheurs de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), ont abordé les questions de prévention auprès de populations difficiles à atteindre. Annabel Desgrées du Loû responsable scientifique des études ANRS Parcours et ANRS Makasi s'est ainsi attachée à décrire les conditions nécessaires pour améliorer la prévention chez les migrants [1]. Contrairement à une idée reçue, une proportion significative de migrants s'infecte après leur arrivée en Europe. Il apparaît ainsi nécessaire de développer des approches et des outils de prévention qui soient davantage adaptés au contexte culturel et social des migrants. Pour cela, l'implication des communautés de migrants dans les programmes d'intervention et de recherche doit être renforcée. De son côté, Joseph Larmarange responsable pour l'ANRS de l'étude ANRS 12381 PRINCESSE s'est intéressé aux groupes périphériques, moins bien connus et plus difficiles à atteindre, des populations

cibles en Afrique de l'Ouest [2]. S'il est important de continuer à travailler en direction des populations cibles (travailleurs du sexe, homosexuels masculins, usagers de drogues), il convient également de prendre en compte les personnes qui, par les réseaux sociaux et sexuels, se situent aux pourtours de ces populations (clients des travailleurs du sexe, hommes homosexuels ou bisexuels « cachés », par exemple). Même si ces personnes sont moins exposées au VIH, elles peuvent représenter une population importante et contribuer à la diffusion de l'épidémie. Pour Joseph Larmarange, il est nécessaire d'élaborer des modalités d'intervention en prévention permettant de toucher ces groupes périphériques.

Trois autres communications orales ont été présentées par des chercheurs de l'étude ANRS Prévenir sur la PrEP du VIH chez les HSH. Une étude montre que l'utilisation de la PrEP peut-être à l'origine de différentes formes de stigmatisation, conduisant à la constitution d'une « communauté » d'utilisateurs de ce moyen de prévention et à l'émergence de nouvelles normes sociales parmi

[1] Degréés du Loû A. How to prevent HIV infection among migrants, session 28.

[2] Larmarange J. The edges of key populations: how to think, describe and reach these hidden groups?, session 28.

(suite page 27)



PUBLICATIONS

issues de travaux soutenus par l'agence

VIH PrEP: l'importance de l'accompagnement communautaire

L'essai ANRS Ipergay a démontré l'efficacité d'une stratégie de prévention reposant sur la PrEP à la demande associée à un renforcement du dépistage et à un accompagnement. Ce dernier était proposé soit par des professionnels de santé, soit par des pairs communautaires. Dans le cadre de cet essai, une étude qualitative basée sur des entretiens individuels ou collectifs avec des volontaires s'est attachée à évaluer l'intérêt de l'accompagnement communautaire. Elle souligne combien les volontaires attachent de l'importance aux relations avec les intervenants communautaires. L'étude met également en évidence l'influence de ces intervenants pour l'adhérence des volontaires à la PrEP. L'accompagnement communautaire dans le cadre de la PrEP est donc loin d'être secondaire.

Puppo C, Mabire X, Cotte L, *et al.* Community-Based Care in the ANRS-IPERGAY Trial: The Challenges of Combination Prevention. *AIDS Educ Prev.* 2019; 31 (3): 259 – 272. doi: 10.1521/aeap.2019.31.3.259.

VIH Adhérence à la PrEP: des stratégies d'adaptation personnelles

Une équipe impliquée dans l'essai ANRS Ipergay a mené une étude qualitative sur les ressorts de l'adhérence à la PrEP chez des volontaires engagés dans cet essai. Basée sur des entretiens individuels ou collectifs, ainsi que des focus groupes, cette étude montre que la plupart des utilisateurs de la PrEP développent des stratégies d'adaptation personnelles pour intégrer la prise des comprimés dans leur vie quoti-

dienne et éviter les réactions stigmatisantes. Ils construisent ainsi une adhérence personnalisée. Pour les auteurs, il est important que les professionnels attachent de l'importance aux modalités pratiques de prise de la PrEP afin d'aider les utilisateurs de cet outil de prévention et faciliter leur adhérence.

Puppo C, Mabire X, Morel S, *et al.* Becoming adherent to a preventive treatment for HIV: a qualitative approach [published online ahead of print, 2019 Jul 11]. *Psychol Health Med.* 2019; 1 – 12. doi: 10.1080/13548506.2019.1640886.

Activisme et participation aux essais « cure » VIH

L'étude ANRS APSEC a pour objectif de déterminer les conditions nécessaires pour que les patients infectés par le VIH soient susceptibles de s'engager dans des essais cliniques visant à obtenir une éradication du VIH ou une rémission fonctionnelle. De tels essais sont souvent perçus comme risqués par les personnes vivant avec le VIH. Dans cette phase de l'étude, les chercheurs ont interrogé 195 patients sous antirétroviraux depuis longtemps avec une charge virale indétectable. Ils montrent que ceux se considérant comme des militants de la lutte contre le Sida sont davantage enclins à vouloir participer à un essai « cure ». Pour les auteurs, les modalités de recrutement dans les futurs essais de ce type devront prendre en compte cette dimension militante.

Fiorentino M, Protière C, Sagaon-Teyssier L, *et al.* What is the effect of self-identified HIV activism in willingness to participate in HIV cure-related clinical trials? Results from the ANRS-APSEC study. *J Virus Erad.* 2019; 5 (3): 152 – 162.



SUD VIH Essai TasP: les conditions nécessaires à la stratégie Universal Test and Treat

L'essai ANRS 12249 TasP (*Treatment as Prevention*) a évalué la stratégie *Universal Test and Treat* dans une région rurale d'Afrique du Sud particulièrement touchée par le VIH. Cette stratégie repose sur une proposition répétée de dépistage à domicile et, pour les personnes diagnostiquées séropositives, la mise sous traitement selon les recommandations nationales du moment (bras contrôle) ou dès le diagnostic (bras intervention). L'essai visait à augmenter la proportion de personnes vivant avec le VIH diagnostiquées, sous traitement et présentant une charge virale indétectable. Cet essai n'a pas montré d'impact de cette stratégie sur l'incidence du VIH à l'échelle de la population (*Lancet HIV* 2018). Toutefois, l'analyse des données du suivi pendant trois ans des 8563 personnes infectées par le VIH montre une augmentation significative du nombre de celles présentant une charge virale indétectable, tant dans le bras intervention (de 23,5 % à 46,2 % du début à la fin de l'essai) que dans le bras contrôle (de 26 % à 44,6 %). Cette évolution est principalement associée à la mise en place du dépistage répété à domicile et de cliniques de proximité. Ce qui souligne l'importance d'adapter l'offre de soins au contexte local et d'améliorer l'accès à celle-ci. Une analyse complémentaire des données de l'essai concernant le maintien dans les soins des personnes séropositives souligne l'intérêt à commencer rapidement le traitement antirétroviral après le diagnostic. Un traitement précoce est en effet associé à un taux de maintien dans les soins plus élevé. Cette analyse montre également que les personnes jeunes et celles diagnostiquées récemment doivent être particulièrement accompagnées.

Larmarange J, Diallo MH, McGrath N, *et al.* Temporal trends of population viral suppression in the context of Universal Test and Treat: the ANRS 12249 TasP trial in rural South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2019; 22 (10): e25402. doi: 10.1002/jia2.25402.
Gosset A, Protopopescu C, Larmarange J, *et al.* Retention in Care Trajectories of HIV-Positive Individuals Participating in a Universal Test-and-Treat Program in Rural South Africa (ANRS 12249 TasP Trial). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019; 80 (4): 375 – 385. doi: 10.1097/QAI.0000000000001938.

Focus



(suite de la page 25)

les HSH [3]. Les deux autres communications ont porté sur l'accompagnement proposé aux volontaires de l'étude: conseils en santé sexuelle délivrés par des pairs communautaires ou éducation thérapeutique par des pro-

[3] Puppo C, Spire B, Morel S, *et al.* How PrEP users constitute a community in the MSM population through their specific experience and management of stigmatization. The example of the French ANRS-PREVENIR study, session 47.

fessionnels de santé [4,5]. Elles mettent en évidence l'intérêt d'intégrer un accompagnement communautaire auprès des utilisateurs de la PrEP, notamment pour ceux qui rencontrent des difficultés à communiquer avec les médecins.

[4] Di Ciccio M, Mimi M, Sagaon Teyssier L, *et al.* Community-based counselling, a suitable complement to the patient-physician relationship for PrEP users who find it difficult to communicate with physicians: results from the ANRS-Prevenir study, session 47.

[5] Morel S, David M, Ghosn J, *et al.* Implementing a community-based behavioral intervention around PrEP in medical settings: Lessons from ANRS PREVENIR study, session 60.

SUD VIH Intérêts d'une prise en charge globale chez les HSH en Afrique de l'Ouest

Lancée en 2015 dans quatre pays (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Mali et Togo), la cohorte interventionnelle CohMSM ANRS 12324 cofinancée par Expertise France évalue une prise en charge globale à visée préventive trimestrielle chez des HSH dans le contexte africain. L'analyse d'entretiens semi-directifs montre que les attentes et besoins liés au VIH des HSH semblent dépendre de leur niveau d'empowerment. Cela a de nombreuses implications pratiques pour les organisations communautaires et invite à repenser l'organisation de la prévention VIH auprès de cette population. Une analyse indique par ailleurs que les HSH suivis ont un niveau élevé d'exposition au risque de VIH et que l'ensemble de mesures préventives proposé dans la cohorte (conseil et test de dépistage du VIH trimestriel) conduit à une réduction partielle des comportements sexuels à risque, en particulier chez les personnes les plus exposées au risque d'infection par le VIH. Un soutien spécifique aux jeunes HSH, axé sur l'identité et la santé mentale, semble nécessaire pour renforcer la prévention du VIH dans cette population en Afrique de l'Ouest. Par ailleurs, une autre publica-





ANRS



tion par le même groupe montre qu'une faible proportion de cette population est cliente de travailleurs du sexe masculins et que la majorité de ces HSH a recours à des stratégies de réduction des risques lors des relations sexuelles tarifées. Enfin, il est rapporté que les HSH d'Afrique de l'Ouest présentent une prévalence élevée d'infection par le virus de l'hépatite B, nécessitant de renforcer les actions d'information et de vaccination auprès de cette population.

Coulaud PJ, Préau M, Maradan G, *et al.* Taking empowerment into account: the response of community-based organisations to the HIV care needs of men who have sex with men in West Africa (CohMSM ANRS 12324 — Expertise France). *AIDS Care*. 2019; 31 (11): 1403 – 1411. doi: 10.1080/09540121.2019.1587358.

Coulaud PJ, Sagaon-Teyssier L, Mimi M, *et al.* Changes in risky sexual behaviours among West African MSM enrolled in a quarterly HIV testing and counselling prevention programme (CohMSM ANRS 12324 — Expertise France) [published online ahead of print, 2019 Aug 1]. *Sex Transm Infect*. 2019; sextrans-2018-053892. doi: 10.1136/sextrans-2018-053892.

Coulaud PJ, Sagaon-Teyssier L, Mimi M, *et al.* Combined Sexual Behavioral Profiles in HIV-Seronegative Men Who have Sex with Men in West Africa (CohMSM ANRS 12324-Expertise France) [published online ahead of print, 2019 Aug 9]. *Arch Sex Behav*. 2019. doi: 10.1007/s10508-019-01513-z.

Kounta CH, Sagaon-Teyssier L, Coulaud PJ, *et al.* Male clients of male sex workers in West Africa: A neglected high-risk population. *PLoS One*. 2019; 14 (5): e0212245. Published 2019 May 1. doi: 10.1371/journal.pone.0212245.

Dah TTE, Couderc C, Coulibaly A, *et al.* Hepatitis B Virus Prevalence and Vaccination in Men Who Have Sex With Men in West Africa (CohMSM ANRS 12324-Expertise France). *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6 (7): ofz249. Published 2019 May 23. doi: 10.1093/ofid/ofz249.

VIH Handicap et accès aux services de santé sexuelle et reproductive au Cameroun

L'étude ANRS 12302 HandiVIH, réalisée à Yaoundé au Cameroun, a déjà montré une plus grande vulnérabilité par rapport au VIH chez les personnes souffrant d'un handicap, en comparaison avec les personnes non-handicapées. Une seconde phase de l'étude a

exploré l'impact des conséquences socio-économiques du handicap sur l'accès aux services de santé sexuelle et reproductive. Elle montre que les personnes handicapées depuis leur enfance ont un moindre accès aux services de santé sexuelle et reproductive, notamment en raison de facteurs socio-économiques liés à leur handicap. Les personnes handicapées sont en effet davantage à risque de pauvreté multidimensionnelle, marquée par un manque d'éducation, d'emploi, de ressources matérielles et de soutien social.

DeBeaudrap P, Mouté C, Pasquier E, Mac-Seing M, Mukangwije PU, Beninguisse G. Disability and Access to Sexual and Reproductive Health Services in Cameroon: A Mediation Analysis of the Role of Socioeconomic Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16 (3): 417. Published 2019 Feb 1. doi: 10.3390/ijerph16030417.

VIH Travailleuses du sexe dans une zone d'orpaillage au Mali

Dans le cadre de l'enquête transversale ANRS 12339 SANU GUNDO réalisée en 2015 auprès de la population vivant sur le site de Kôkôyô, une des plus importantes zones d'orpaillage du Mali, les facteurs associés au travail du sexe ont été analysés auprès de 101 femmes. Plus d'un quart d'entre elles ont déclaré que le travail du sexe était leur principale activité. Il s'agissait plus souvent de femmes vivant seules et non maliennes. Le fait d'avoir conscience de l'existence d'IST, l'usage de substances psychoactives et des relations anales non protégées au cours des six derniers mois sont significativement associés au travail du sexe. Ces observations doivent conduire à mieux cibler les actions de prévention du VIH auprès des femmes dans ces zones d'orpaillage.

Kounta CH, Sagaon-Teyssier L, Balique H, *et al.* Sex work among female workers in the traditional mining sector in Mali — results from the ANRS-12339 Sanu Gundo cross-sectional study in 2015. *Afr J AIDS Res*. 2019; 18 (3): 215 – 223. doi: 10.2989/16085906.2019.1653330.

Coinfection VIH/VHC: cannabis et élasticité hépatique

Les effets du cannabis sur le foie sont de plus en plus étudiés. Une équipe de chercheurs s'est attachée à analyser les données recueillies auprès de 824 patients coinfectés par le VIH et le VHC, inclus dans la cohorte nationale ANRS CO13 HEPAVIH. Ils ont corrélié les données sur l'usage de cannabis déclaré par les patients et celles de l'élastométrie hépatique. Après analyse, cette équipe n'a retrouvé aucune corrélation entre la consommation de cannabis, y compris quotidienne, et les mesures de l'élasticité du foie, sachant que celles-ci permettent de prédire les complications hépatites et la mortalité chez les patients atteints d'une maladie chronique hépatique. Les auteurs concluent qu'ils n'ont ainsi mis en évidence aucune influence négative de l'usage du cannabis sur l'élasticité du foie chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC.

Marcellin F, Protopopescu C, Wittkop L, *et al.* No influence of cannabis use on liver stiffness in HIV-HCV co-infected patients (ANRS CO13 HEPAVIH cohort study). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 31 (2): 274 – 276.
doi: 10.1097/MEG.0000000000001301.

Coinfection VIH/VHC: certains comportements influent sur la mortalité liée au VHC

En étudiant les décès survenus chez des patients coinfectés par le VIH et le VHC de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH sur une période de cinq ans, des chercheurs ont observé que certains comportements ont une influence sur la mortalité liée à l'hépatite C. Ainsi, la consommation régulière de cannabis et celle de trois tasses ou plus de café par jour sont respectivement associées à une diminution de près de 70 % et 60 % du taux de mortalité lié au VHC. À l'inverse, les fumeurs de tabac et les personnes obèses présentent un taux de mortalité 3,5 fois et 2,5 fois plus élevé respectivement, en comparaison avec les non-fumeurs et les patients présentant un poids normal. Pour les chercheurs, des changements de comportements et de styles de vie, en particulier l'arrêt du tabac, sont susceptibles de réduire la mortalité liée au virus de l'hépatite C.

Santos ME, Protopopescu C, Sogni P, *et al.* HCV-Related Mortality Among HIV/HCV Co-infected Patients: The Importance of Behaviors in the HCV Cure Era (ANRS CO13

ANRS



HEPAVH Cohort) [published online ahead of print, 2019 Jul 8]. *AIDS Behav.* 2019.
doi: 10.1007/s10461-019-02585-7.

VHC Usagers de drogues: les femmes ont moins accès aux traitements de l'hépatite C

Le projet de recherche ANRS Fantasio s'intéresse aux disparités d'accès aux traitements contre le VHC chez les utilisateurs de drogues. En analysant les données de remboursement de soins de la base nationale de l'Assurance Maladie pour plus de 27 000 personnes avec une hépatite C chronique et ayant eu recours à un traitement contre la dépendance aux opiacés entre 2012 et 2016, les chercheurs du projet ont constaté des inégalités d'accès selon le genre: ils ont observé que, malgré une amélioration nette de l'accès aux traitements de l'hépatite C à partir de l'arrivée des antiviraux à action directe (AAD) en 2014, les femmes usagères de drogues restent 28 % moins traitées pour leur hépatite C que les hommes. Une meilleure compréhension des obstacles au traitement contre le VHC pour les femmes reste une priorité.

Rojas Rojas T, Di Beo V, Delorme J, *et al.* Lower HCV treatment uptake in women who have received opioid agonist therapy before and during the DAA era: The ANRS FANTASIO project. *Int J Drug Policy.* 2019; 72: 61 – 68.
doi: 10.1016/j.drugpo.2019.05.013.

SUD VHB Une enquête sur l'épidémie au Sénégal

L'équipe en charge de l'enquête transversale ANRS 12356 AmbASS en a présenté dans une première publication les objectifs et la méthodologie. Cette enquête vise à évaluer l'ampleur et les conséquences de l'infection chronique par le VHB dans une région rurale du Sénégal, pays où la prévalence de cette infection est estimée être l'une des plus élevées au monde. Elle a également pour objectif de déterminer la faisabilité d'une approche décentralisée de dépistage et de traitement à l'échelle de la population.

Coste M, De Sèze M, Diallo A, *et al.* Burden and impacts of chronic hepatitis B infection in rural Senegal: study protocol of a cross-sectional survey in the area of Niakhar (AmbASS ANRS 12356). *BMJ Open.* 2019; 9 (7): e030211. Published 2019 Jul 17.
doi: 10.1136/bmjopen-2019-030211.



RECHERCHES VACCINALES

Créé en 2011, le *Vaccine Research Institute* (VRI) a mis en place une nouvelle approche vaccinale innovante consistant à « reprogrammer » le système immunitaire *via* le développement de vaccins basés sur les connaissances les plus récentes en immunologie fondamentale. Une voie innovante d'administration du vaccin, des stratégies de combinaison de type prime/boost, et une approche intégrée pour l'évaluation fine et reproductible des stratégies vaccinales ont été ciblées en 2019.

RENOUVELLEMENT DU LABEX VRI POUR 5 ANS

Le *Vaccine Research Institute* (Labex VRI) est une initiative conjointe de l'ANRS et de l'Université Paris Est Val de Marne (UPEC). Le VRI est depuis 2015 un Labex bénéficiant d'un cofinancement des Investissements d'Avenir *via* l'Agence Nationale de la Recherche (ANR). Le 8 février 2019, le gouvernement a prolongé pour cinq ans ce co-financement du Labex VRI, suite à l'évaluation positive par un jury international de l'ANR. En effet, le VRI a atteint les objectifs clés fixés lors de sa création :

1. le développement de vaccins innovants allant des concepts jusqu'à la validation *in vitro* ;
2. le développement de nouvelles stratégies allant des modèles précliniques aux essais cliniques de phase I/II ;
3. la mise en place de plateformes

Temps



technologiques spécifiques pour évaluer ces stratégies de vaccination ;

4. une formation de Master 2 pour la diffusion des connaissances sur les vaccins au niveau national et européen, ainsi que la participation comme partenaire au *Graduate Program Digital Public Health*, une école supérieure de santé publique digitale de l'université de Bordeaux. Cette première phase du VRI a conduit à sélectionner la première génération de vaccins innovants qui seront testés en essais cliniques de phase I/II en 2020-2021, objectif principal du VRI annoncé en 2011.

LIBÉRATION DU LOT GMP DU VACCIN ANTI-CD40.ENV GP140

Le partenariat établi entre le VRI, l'ANRS, Novasep et *GTP Technology* en septembre 2016 a permis la production et la libération du premier lot clinique d'un candidat vaccin préventif français

contre le VIH/Sida. Ce candidat cible les cellules dendritiques, cellules sentinelles du système immunitaire. Répondant aux normes internationales, ce premier lot clinique a été réalisé grâce à l'expertise des équipes scientifiques du VRI et aux savoir-faire industriels de Novasep et de *GTP Technology*. Cette étape constitue une avancée majeure du programme de développement vaccinal du VRI. La libération de ce lot clinique vaccinal ouvre en effet de nombreux partenariats internationaux, avec la perspective d'essais cliniques de phase I et II chez l'homme en 2020-2021, où ce vaccin sera utilisé seul ou en association avec des vaccins « classiques ».

INNOCUITÉ ET BONNE TOLÉRANCE DU VACCIN ANTI-CD40.ENV GP140

Le VRI a lancé en octobre 2018 une étude de toxicologie du candidat vaccin anti-CD40.Env GP140, prérequis exigé par l'ANSM pour constituer le dossier réglementaire d'autorisation des essais cliniques. Cette étude a été réalisée avec la CRO (*Contract Research Organisation*) *Charles River Laboratories* (UK), avec l'appui de *Rommel Consulting Partners*, consultants spécialisés dans le suivi et la conduite d'études de toxicologie. Finalisée en juin 2019, l'étude a démontré que l'administration du candidat vaccin, seul ou en combinaison avec un vaccin ADN, est bien tolérée, sans aucun résultat considéré comme défavorable. De plus, tous les animaux ayant reçu le candidat vaccin ont séroconverti en anticorps anti-GP140, contrairement

Temps



aux animaux du groupe contrôle, confirmant la bonne prise du vaccin. Les résultats de cette étude vont appuyer le dossier réglementaire déposé à l'ANSM fin 2019 et en cours d'examen.

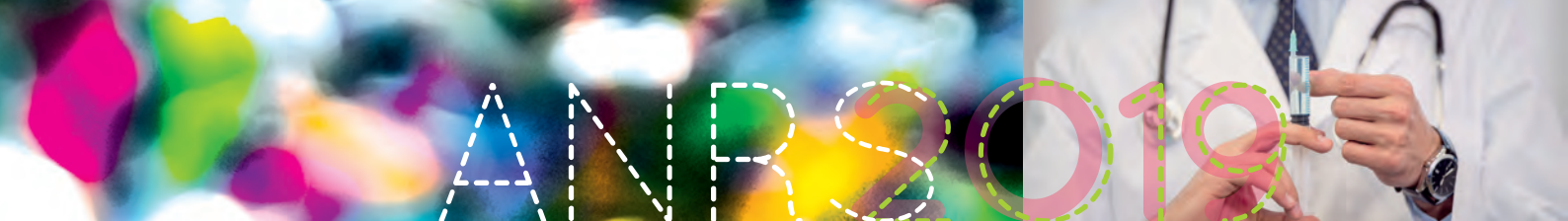
RÉUNION ANNUELLE DU VRI

La réunion annuelle du VRI s'est tenue le 7 juin 2019 à Paris. Yves Lévy, le directeur du VRI, a présenté les temps forts et les réalisations de l'année ainsi que les perspectives à venir. Anne Galy (Inserm U951 – Génopole), Craig Fenwick et Matthieu Perreau (CHUV, Suisse), et Antoine Chaillon (UCSD, États-Unis), étaient les conférenciers d'honneur de cette journée. Leurs communications ont porté respectivement sur les thèmes suivants : « *Gene modified B cells for immunotherapy* », « *Discovery and optimization of novel anti-HIV-1 broadly neutralizing antibodies* », « *Mechanisms of HIV reservoir* » et « *From whole body donation as a means to reveal HIV reservoirs to evaluation in vaccine therapeutic clinical trial – LIGHT* ». La réunion a également permis de présenter les avancées du programme du VRI selon quatre axes : la réponse B anti-VIH, les vaccins innovants DC-targeting, les essais cliniques vaccinaux et le réservoir VIH, et les programmes Ebola.

LE VRI IMPLIQUÉ DANS LA RECHERCHE CONTRE EBOLA

Le VRI continue de s'impliquer dans la recherche associée à la lutte contre Ebola en Afrique en utilisant l'expertise acquise dans son programme vaccinal VIH.





ANR 2019

Prevac est un essai clinique prophylactique avec des candidats vaccins développés par Merck et Janssen en collaboration avec les NIH, la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* et l'Inserm (co-sponsors). Financé par l'ANR, le projet EBOVAC porte sur le développement d'un vaccin DC-targeting anti-Ebola (EBOVAC ANR15-CE180030-01). EBOVAC 1 et 2, menés en collaboration avec Janssen visent à la conduite d'essais cliniques prophylactiques de phase I/II de vaccins anti-Ebola utilisant des stratégies de prime/boost. PostEbogui est une étude portant sur les survivants de l'épidémie de 2014-2015 en Guinée. Dans ce cadre, des chercheurs du VRI ont découvert que deux ans après l'infection, des survivants d'Ebola d'Afrique de l'Ouest présentent une réponse immunitaire mémoire, notamment des

Temps



lymphocytes T spécifiques du virus Ebola. Par rapport aux individus témoins, tous les survivants présentaient des anticorps spécifiques du virus, attestant de leur infection passée. Une analyse plus poussée a montré que le profil d'expression des gènes de ces survivants était différent de celui des individus en bonne santé, avec un enrichissement significatif en gènes associés aux réponses antivirales. Cette découverte ouvre la possibilité d'améliorer les vaccins contre Ebola en renforçant les cellules immunitaires clés nécessaires à une immunité protectrice durable. Présentés lors du Congrès européen sur la microbiologie clinique et les maladies infectieuses (ECCMID) en avril 2019 à Amsterdam (Pays-Bas), ces travaux ont été soumis pour publication.

Wiedemann A, Foucat E, Keita AK, *et al.* Long-lasting Ebola-specific T-cell immunity in Guinean Ebola survivors. *ESCFI 2019*, Amsterdam, Pays-Bas, 13-16 avril 2019, abstract 1225.



PUBLICATIONS

issues de travaux soutenus par l'agence

Vaccin anti-Ebola: modélisation de la réponse immunitaire

Dans le cadre du projet EBOVAC 1 & 2 du VRI, l'équipe Inserm SISTM (Statistiques en biologie des systèmes et en médecine translationnelle) du centre Inserm Bordeaux Population Health a réussi à modéliser la réponse immunitaire à un vaccin anti-Ebola hétérologue. Ce résultat, publié dans le *Journal of Virology*, constitue une contribution majeure au projet de recherche EBOVAC (étude pour le développement d'un vaccin contre Ebola). Les résultats montrent que la production d'anticorps est maintenue par une population de cellules B à longue durée de vie. Les estimations suggèrent que la moitié de ces cellules peuvent persister au moins cinq ans chez l'homme. Ces prévisions sont très encourageantes pour l'utilisation de ce vaccin.

Pasin C, Balelli I, Van Effelther T, *et al.* Dynamics of the Humoral Immune Response to a Prime-Boost Ebola Vaccine: Quantification and Sources of Variation. *J Virol.* 2019; 93 (18): e00579-19. doi: 10.1128/JVI.00579-19.

Contrôleurs du VIH: une faible inflammation associée à une forte réponse immunitaire spécifique

Certaines personnes vivant avec le VIH, appelées « contrôleurs du VIH » (HIC), présentent un contrôle spontané de la répllication du VIH sans traitement antirétroviral. L'identification des mécanismes contribuant à ce contrôle pourrait avoir des implications pour la conception d'un vaccin. Des chercheurs du VRI ont observé chez ces personnes HIC une inflammation faible, une diminution de l'expression des



gènes de signalisation inhibitrice des cellules NK inhibitrices et une augmentation de l'expression des gènes d'activation des lymphocytes T par rapport aux patients sous traitement antirétroviral combiné. Ce profil persiste après la stimulation *in vitro* de cellules mononuclées du sang périphérique avec des antigènes du VIH, et concorde avec les analyses fonctionnelles montrant une réponse des cellules T de type Th1 et cytotoxiques ainsi qu'une production plus faible de cytokines inflammatoires. Ces résultats pourraient ouvrir la voie à de nouvelles approches d'immunothérapie conduisant à de fortes réponses immunitaires spécifiques au VIH-1 tout en minimisant l'inflammation.

Hocini H, Bonnabau H, Lacabartz C, *et al.* HIV Controllers Have Low Inflammation Associated with a Strong HIV-Specific Immune Response in Blood. *J Virol.* 2019; 93 (10): e01690-18. doi: 10.1128/JVI.01690-18.

VIH Mécanismes et réponses induites par une vaccination avec des cellules dendritiques

Une équipe du VRI a mené différents travaux à partir de l'essai clinique ANRS Dalia. Ce dernier a évalué une vaccination thérapeutique avec des cellules dendritiques générées *ex vivo* et chargées en lipopeptides du VIH chez 19 personnes vivant avec le VIH avec une charge virale contrôlée sous antirétroviraux. Une analyse multidimensionnelle intégrative de vaccinologie (system vaccinology) a tout d'abord été réalisée [1]. Au cours de la vaccination, 69 modules d'expression génique sur 260 ont varié de manière significative, y compris



les modules relatifs à l'inflammation, aux plasmocytes et lymphocytes T. Les réponses immunitaires cellulaires étaient positivement corrélées aux gènes appartenant aux modules fonctionnels des lymphocytes T et négativement corrélées aux gènes appartenant aux modules de l'inflammation. Une comparaison plus poussée des signatures de gènes des vaccins DC avec des signatures de vaccins non-VIH précédemment rapportées, telles que les vaccins contre la grippe et le pneumocoque, a révélé des voies communes entre les vaccins. Globalement, ces résultats montrent qu'une durée trop longue et une intensité trop élevée des réponses inflammatoires vaccinales entravent l'ampleur des réponses effectrices.

Les réponses de lymphocytes T spécifiques du VIH chez les participants à l'essai ont par ailleurs été caractérisées plus finement [2]. La vaccination a induit et/ou amplifié les cellules T CD8 + spécifiques du VIH produisant de l'IFN γ , de la perforine, du granzyme A et du granzyme B, ainsi que des cellules T CD4 + sécrétant de l'IFN γ , de l'IL-2 et de l'IL-13. Ces réponses étaient dirigées contre des épitopes dominants et sous-dominants représentant toutes les régions vaccinales Gag, Pol et Nef. La cartographie des épitopes a confirmé que la vaccination induit des réponses contre les épitopes prédits des cellules T, mais a également permis d'identifier un ensemble de huit nouveaux épitopes T CD4 + du VIH-1 restreint au HLA-DR. Ces résultats aident à mieux concevoir les futurs vaccins thérapeutiques à base de cellules dendritiques et montrent le rôle des réponses des cellules T CD4 + induites par la vaccination dans le contrôle de la réplication du VIH.

[1] Thiébaud R, Hejblum BP, Hocini H, *et al.* Gene Expression Signatures Associated With Immune and Virological Responses to Therapeutic Vaccination With Dendritic Cells in HIV-Infected Individuals. *Front Immunol.* 2019; 10: 874. doi: 10.3389/fimmu.2019.00874.

ANRS



[2] Surenaud M, Montes M, Lindestam Arlehamn CS, *et al.* Anti-HIV potency of T-cell responses elicited by dendritic cell therapeutic vaccination. *PLoS Pathog.* 2019; 15 (9): e1008011. doi: 10.1371/journal.ppat.1008011.

Cellules de Langerhans et réponses humorales

Pour déterminer la contribution des différents types de cellules dendritiques (DC) cutanées à la régulation de l'immunité humorale, des chercheurs du VRI ont utilisé un système de ciblage d'antigène bien caractérisé pour limiter la disponibilité et la présentation de l'antigène à certains sous-ensembles de DCs dérivées de la peau. Ils montrent que l'administration d'antigènes étrangers aux cellules de Langerhans (LC) par l'intermédiaire du récepteur Langerin conduit à une réponse immunitaire humorale robuste, contrairement à celle induite par les cDC1 (minimale à nulle). Les LCs ont favorisé la formation des Tfh du centre germinatif (GC-Tfh), de façon dose-dépendante (GC-Tfh). Après contact avec ces cellules T, certaines des LC ont migré vers la région des cellules B pour lancer la réponse humorale. De plus, les chercheurs observent que les cDC1, probablement du fait de leur capacité supérieure d'activation des cellules T, empêchent les LC d'induire des cellules GC-Tfh et des réponses immunitaires humorales. Ces résultats suggèrent que la limitation principale de certains vaccins relativement inefficaces actuellement utilisés ou en cours de développement pourrait être que :

1. ils ne sont pas formulés spécifiquement pour cibler un certain type de DCs et/ou,
2. la dose d'antigène n'est pas prévue pour maximiser les capacités intrinsèques/pré-programmées de ce type de DCs ciblées.

Bouteau A, Kervecan J, Su Q, *et al.* DC Subsets Regulate Humoral Immune Responses by Supporting the Differentiation of Distinct Tfh Cells. *Front Immunol.* 2019; 10: 1134. doi: 10.3389/fimmu.2019.01134.

VIH À propos d'un cas de transmission sous PrEP

Une équipe du VRI a rapporté un cas de transmission sexuelle du VIH survenue au cours de l'arrêt du traitement antirétroviral dans le cadre d'un essai thérapeutique avec un vaccin, après une relation sexuelle orale [1]. La transmission s'est produite alors que le participant de l'essai clinique était un activiste du VIH particulièrement bien informé. Ce cas met en évidence le risque de transmission secondaire du VIH lors de l'arrêt du traitement dans des essais thérapeutiques. La PrEP, qui est apparue ces dernières années comme une stratégie clé pour prévenir la transmission du VIH, est souvent considérée comme un outil utile pour prévenir ce risque. Mais elle ne peut à elle seule éliminer le risque de transmission secondaire dans ce contexte d'essais thérapeutiques [2].

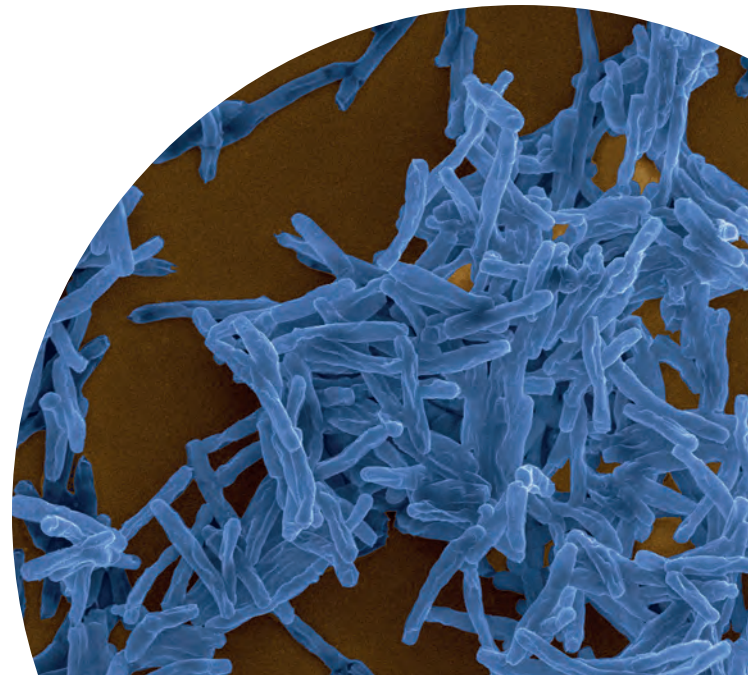
[1] Lelièvre JD, Hocqueloux L. Unintended HIV-1 Transmission to a Sex Partner in a Study of a Therapeutic Vaccine Candidate. *J Infect Dis.* 2019; 220 (Supplement_1): S5 – S6. doi: 10.1093/infdis/jiz012.

[2] Lelièvre JD. Preexposure Prophylaxis for Mitigating Risk of HIV Transmission During HIV Cure-Related Clinical Trials With a Treatment Interruption. *J Infect Dis.* 2019; 220 (Supplement_1): S16 – S18. doi: 10.1093/infdis/jiz036.

Étude du rebond du VIH dans le compartiment génital

Dans le cadre de l'essai thérapeutique ANRS VRI02 LIGHT, des chercheurs du VRI ont cherché à déterminer, chez des personnes vivant avec le VIH-1 participant à cet essai, le moment et le niveau de rebond du virus dans le sang et le plasma séminal, et à caractériser les populations qui rebondissent après l'interruption du traitement antirétroviral. Grâce à une technologie permettant d'analyser la diversité moléculaire virale par «*ultra deep sequencing*», ils ont démontré un rebond rapide et élevé du VIH dans le sperme après l'interruption de traitement. Cette observation souligne la nécessité de mettre en œuvre des stratégies de prévention ciblées pour réduire le risque de transmission sexuelle pendant tous les essais impliquant des interruptions de traitement.

Palich R, Ghosn J, Chaillon A, *et al.* Viral rebound in semen after antiretroviral treatment interruption in an HIV therapeutic vaccine double-blind trial. *AIDS.* 2019; 33 (2): 279 – 284. doi: 10.1097/QAD.0000000000002058.



VALORISATION

INFORMATION SCIENTIFIQUE ET COMMUNICATION

ÉVÉNEMENTS

Le service de communication a organisé plusieurs manifestations en 2019 :

■ La cérémonie des vœux du directeur à la communauté française et aux partenaires de l'agence le 25 janvier, à Paris. Les 190 invités présents se sont retrouvés dans le XIII^e arrondissement de la capitale. Le lendemain, François Dabis conviait ses instances à une journée de réflexion visant à définir les axes de travail prioritaires pour 2019.

■ La réunion du Réseau national hépatites a rassemblé les 7 et 8 février à Paris, 160 jeunes chercheurs issus de laboratoires en France. Un prix de thèse a été décerné à cette occasion.

■ La 6^e édition de l'ANRS HBV Cure workshop, organisé le 15 mai à Paris, a de nouveau remporté un grand succès, réunissant quelque 200 spécialistes venus de toute l'Europe et au-delà.

■ Au plan international, l'agence en sa qualité de soutien à l'*International AIDS Society (IAS)* a également été très présente lors de la conférence IAS 2019 à Mexico où les Prix «*IAS/ANRS Lange/Van Tongeren Prizes for Young Investigators*» et «*IAS/ANRS Dominique Dormont Prize*», ont été remis par François Dabis.

L'ANRS a été associée à la programmation de trois *side-events* lors de la réunion de reconstitution du Fonds



mondial (9 et 10 octobre, Lyon¹) avec l'intervention du directeur de l'agence dans deux d'entre eux.

L'agence a co-organisé un *Cure symposium* lors de la 17^e conférence européenne sur le Sida à Bâle, le 7 novembre autour des thèmes centraux mécanismes de persistance du VIH, métabolisme cellulaire et VIH et cellules antivirales Natural Killers et immunothérapie VIH-1.

■ Le séminaire ANRS organisé les 25 et 26 novembre à Paris (Institut Pasteur) sur le thème « Recherche sur le VIH/Sida et les hépatites virales : quels nouveaux enjeux ? ». L'attente de la communauté était importante, trois ans après la précédente édition. La qualité et la diversité des interventions, qu'elles soient scientifiques économiques, politiques ou historiques ont attiré un public varié. C'était l'objectif du comité de programme qui a soutenu la dimension transdisciplinaire et inclusive des deux journées. Au menu : questions et résultats de recherches soutenues par l'agence, avancées dans des domaines connexes (le cancer, la santé mondiale), le tout exposé sous formes de conférences, sessions d'actualités, tables rondes, et posters².

À noter dans l'espace dédié aux pauses, une exposition satellite temporaire organisée « Du PNRS à l'ANRS, agence autonome : traces institutionnelles laissées depuis 30 ans », basée sur quelques-unes des archives de l'ANRS et du PNRS. Au total, quelque 500 personnes ont participé. La ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation était représentée pour ouvrir le séminaire et le PDG de l'In-



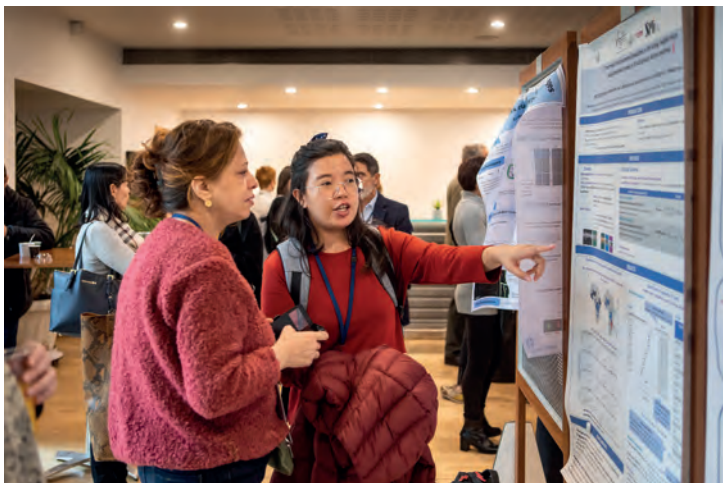
serm a participé à la cérémonie de clôture. Les échanges étaient retransmis en direct *via* la page YouTube de l'agence (quelque 400 connexions lors de la première matinée). Les retours des participants interrogés sur la qualité de la manifestation ont été excellents (près de 95 % des répondants à l'enquête réalisée à l'issue du séminaire ont trouvé l'organisation, et la qualité des interventions très bonnes ou excellentes). Par ailleurs, la date du séminaire, quelques jours avant la journée mondiale de lutte contre le VIH/Sida a permis d'attirer l'attention des journalistes pour le sujet. Le Monde, Le Figaro, Le Quotidien du Médecin, France Culture, RFI, Europe 1, font partie des médias de large audience qui ont par exemple accordé un large écho à la thématique VIH/Sida et aux actions de l'agence en laissant la parole à son directeur entre le 25 novembre et le 1^{er} décembre. Pour la mobilisation des acteurs de la recherche, comme pour la visibilité de l'agence, l'intérêt d'un séminaire 2020 semble acté. Son thème et son format seront prochainement décidés, accentuant les temps d'échanges et de discussions.

1. « *The Potential Impact of Collaborative Innovations with Viral Hepatitis Elimination* » avec la coalition ICE HBV ; « *Supporting scientific research against pandemics: A critical imperative to meet the sustainable development goals* » avec le Ministère de la recherche, et « *Scaling up synergies between the Global Fund and innovators to break down barriers to health innovation for the most vulnerable* » avec le DNDi.
2. Un appel à soumission de posters dédié aux jeunes chercheurs soutenus par l'agence au cours des dernières années a abouti à l'exposition de 15 posters.

ANRS 2019



SÉMINAIRE ANRS



ANRS 2019

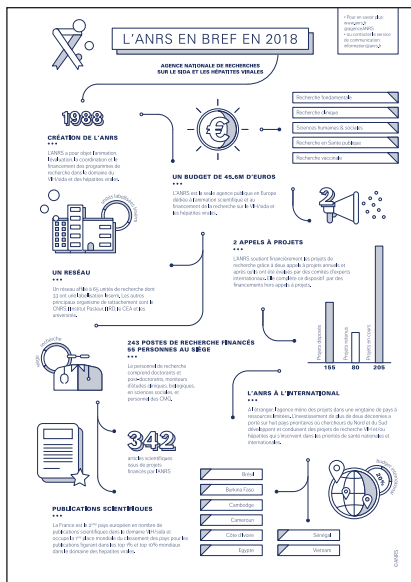


SEMINAIRE ANRS



ÉDITION (ONLINE ET IMPRIMÉE)

- Quelque 50 actualités et communiqués de presse diffusés en 2019 et mis en ligne sur le site www.anrs.fr
- Le rapport d'activités 2017-2018 publié le 12 juin, 73 pages.



- La brochure de présentation « L'ANRS en bref » fondée sur les données 2018 (8 pages, en version française et anglaise) et la mise en forme graphique de la présentation institutionnelle de l'agence.
- L'étude bibliométrique 2013-2017, 28 pages (version anglaise éditée en 2019).
- La lettre d'information mensuelle (online): entièrement refondue en avril (rubriques, graphisme, ergonomie et modalités de diffusion) pour permettre une lecture aisée sur tout support mobile et un meilleur suivi des envois. Les archives de la lettre sont accessibles sur le site web. Diffusée à

plus de 3 000 personnes, elle est lue en moyenne par 30 % des destinataires chaque mois, une proportion en augmentation depuis l'an dernier.

WEB

Principales évolutions

- Un nouveau bandeau en page d'accueil permet de guider rapidement les utilisateurs lors des temps forts de l'agence ; Dépôts de dossiers lors des deux périodes d'appels à projets annuels, inscriptions et retours sur le séminaire de recherche ANRS, etc.
 - Une évolution intervenue en fin d'année 2019 permet l'affichage rapide dans l'espace « chercheurs » des résultats complets du dernier appel à projets, dès l'arbitrage rendu. Les projets pourront être à terme recherchés aisément par date/numéro d'appel à projets/CSS d'appartenance/mot-clé du titre/porteur.
- Les pages les plus consultées restent les actualités et l'espace « chercheurs ».



Contenus vidéos

En 2019, le service a élaboré quatre vidéos courtes, diffusées au moment où l'attention d'un public large est susceptible d'être retenue par les domaines de l'agence : journée nationale de lutte contre les hépatites en mai, la journée mondiale de lutte contre le VIH/Sida en décembre. Ces journées bénéficient en effet de bons relais par les médias et les médias sociaux et sont souvent investis par les décideurs en santé publique, partenaires de l'agence notamment. Le format vidéo contribue à l'accroissement de la notoriété de l'agence dans la sphère publique, politique et scientifique, en France comme au-delà.



Dans les années à venir, l'agence souhaite continuer à concevoir des infographies/photos et vidéos au service d'une information scientifique de qualité, et accessible au plus grand nombre.

RÉSEAUX SOCIAUX

L'activité sur Twitter reste régulière et permet de maintenir l'attention des abonnés au compte @agenceANRS sur les communiqués de presse diffusés, articles scientifiques d'intérêt, ou actualités publiées sur le site de l'agence. Les contenus produits (photos, vidéos, textes, infographies) et diffusés *via* ce réseau social servent également à relater en temps réel certains événements impliquant l'agence (Workshop ANRS HBV Cure et séminaire ANRS, conférences internationales par exemple). Le compte a connu une belle progression ; il était suivi par 1329 personnes au 31 décembre 2019 (soit 400 abonnés de plus que fin 2018).

VALORISATION DE L'ACTIVITÉ ARCHIVES

Le service communication a accompagné la valorisation de l'activité Archives, nouvellement créée à l'ANRS, 30 ans après la création de l'agence. Le travail d'archivage entamé en 2018 se doit d'être mieux connu et reconnu par la communauté ANRS. Pour faciliter la démarche d'archivage du fonds documentaires (écrits, et photographiques), qui se poursuivra en 2020, une exposition conçue et proposée



en lien avec l'archiviste, et coordonnée par le service communication, a été présentée lors du séminaire de l'agence, en novembre sous forme de frise temporelle (6 m x 4,20 m). Présentant les premiers documents collectés (fonds d'archives écrites, photographiques de l'agence) et intitulée « Du PNRS à l'ANRS, agence autonome : traces institutionnelles laissées depuis 30 ans », elle retrace les grandes dates ayant marqué la vie de l'agence. Cette exposition atteste de la volonté de l'ANRS de s'engager dans un processus professionnalisé de collecte, d'inventaire et de recollement puis de versement aux Archives nationales. La valorisation de ses archives ainsi que la mise en place de l'archivage électronique font également partie des missions de l'agence dans les deux ans à venir.

ACTION STRUCTURANTE À L'INTERNATIONAL: UNE RÉUNION À PARIS

Dans le cadre de l'animation de ce réseau, l'ANRS a organisé à Paris, les 18 et 19 février 2019, une réunion ses partenaires de recherche à l'international. Sous la présidence du Pr François Dabis, directeur de l'agence, et du Pr Pierre-Marie Girard, membre du Conseil Stratégique, elle a notamment réuni les coordonnateurs de sept des huit sites ANRS, les présidents des Actions Coordonnées, les services de l'agence et des partenaires tels que l'ITMO I3M (Institut Thématique Multi-Organismes «immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie») et l'agence Expertise France. Cette réunion a notamment permis de discuter de la nouvelle structuration de l'ANRS, de l'organisation de chacun des sites et de leur orientation scientifique (ou thématiques de recherche), du développement d'activités collaboratives telles que les ateliers d'éthique, une démarche de valorisation des collections d'échantillons biologiques, d'assurance qualité et de pharmacovigilance.

JOURNÉES SCIENTIFIQUES EN CÔTE D'IVOIRE: CRÉATION DU CENTRE DE RECHERCHE IVOIRIEN CERMIPA

Les journées scientifiques du Site ANRS en Côte d'Ivoire se sont tenues les 20 et 21 mars 2019 à Abidjan. Elles ont été l'occasion d'échanges entre chercheurs, membres de la so-



ciété civile et autorités de santé. Le point fort de ces journées a été l'annonce de la création du Centre de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Pathologies Associées (CERMIPA). Sous la tutelle conjointe des ministères de la Santé et de l'Hygiène Publique et du ministère de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur, ce centre ivoirien a vocation à être une plateforme internationale académique de recherche clinique et épidémiologique. Il est complètement intégré aux activités du site désormais nommé PACCI-CERMIPA. Sa création a conduit à discuter des moyens de renforcer les liens entre les équipes de recherches françaises (Inserm, IRD) et les universités partenaires de Bordeaux et d'Abidjan. En amont de ces journées, un atelier a été consacré à l'éthique de la recherche.

SITE VIETNAM : PARTAGE D'EXPÉRIENCE LORS DES JOURNÉES SCIENTIFIQUES

C'est en présence d'un large panel de chercheurs nationaux, régionaux et internationaux que se sont déroulées les journées scientifiques du site Vietnam, les 19 et 20 juin 2019 à Hanoi. Elles ont donné lieu à un partage d'expériences et de réflexions sur les grandes thématiques des recherches menées sur le site. Il a notamment été question de l'étude ANRS DRIVE, un vaste programme d'intervention communautaire de réduction des risques et d'accès aux antirétroviraux mené depuis 2016 auprès des usagers de drogues injectables à Hai Phong, et des études dérivées plus récentes : ANRS DRIVE-C, portant sur le dépistage et le traitement de l'hépatite C dans cette population, et ANRS DRIVE-Mind, concernant le diagnostic et la prise en charge des pathologies psychiatriques chez ces patients.

JOURNÉES SCIENTIFIQUES AU SÉNÉGAL : LE DYNAMISME DU CRCF

Lors des journées scientifiques du site ANRS du Sénégal, qui ont eu lieu les 2 et 3 juillet 2019 à Dakar, le directeur de l'agence, le Pr François Dabis, a particulièrement souligné le dynamisme du Centre Régional de Recherche et de Formation à la Prise en Charge Clinique (CRCF) de Fann. Ce centre est devenu une véritable plateforme de recherche multidisciplinaire avec un rayonnement national et régional. Il s'est également ouvert à d'autres pathologies



et thématiques de recherche, ce qui lui permet de mobiliser de multiples sources de financement. Ces journées scientifiques ont par ailleurs permis de réunir pour la première fois dans une journée dédiée toutes les équipes menant des projets de recherche sur les hépatites virales au Sénégal.

SÉMINAIRE BRÉSIL-FRANCE : UNE COOPÉRATION TRÈS ACTIVE

La 10^e rencontre thématique du programme de recherche de l'ANRS au Brésil et le 26^e séminaire technique et scientifique Brésil-France se sont tenus les 7 et 8 octobre à Recife. Ces deux événements ont été organisés par l'ambassade de France et le tout nouveau Département des Maladies Chroniques et IST (DCCI-MS) du ministère de la Santé brésilien. Consacré à la co-infection tuberculose/VIH, le séminaire a notamment permis de mettre en parallèle les recherches françaises et brésiliennes sur cette thématique et de définir des priorités. La rencontre ANRS a, de son côté, été l'occasion d'échanges sur la coopération entre l'agence et le DCCI-MS, les possibilités de financements de projets, et les perspectives de collaboration entre chercheurs français et brésiliens.





L'ASSURANCE QUALITÉ

L'ANRS s'est engagée depuis plusieurs années dans une démarche d'assurance qualité des recherches qu'elle soutient et de ses procédures de fonctionnement. Celle-ci permet à l'agence et ses services de répondre aux exigences de plus en plus strictes des dispositions législatives et réglementaires qui régissent les recherches impliquant la personne humaine et de se conformer aux recommandations de « bonnes pratiques cliniques » pour la recherche clinique.

Les objectifs de l'ANRS en matière d'assurance qualité ont été fixés en octobre 2017 par le Pr François Dabis, directeur de l'agence, dans un document intitulé « Engagement de la direction et déclaration de politique qualité ». Les engagements pris s'inscrivent dans la lignée de la démarche d'assurance qualité mise en œuvre par l'Inserm.

Afin de répondre de manière opérationnelle aux objectifs stratégiques fixés, l'ANRS dispose d'une cellule d'assurance qualité. Son responsable interagit étroitement avec les différents services scientifiques. Il pilote ainsi un comité d'assurance qualité composé d'un représentant de chacun de ces services. En 2019, ce comité s'est réuni à douze reprises. Le travail du comité vise à maintenir une dynamique de réflexion continue pour améliorer la qualité des recherches ANRS. Le comité assure également la

rédaction de documents de travail d'intérêt afin de répondre à l'objectif « Système qualité » des directives du directeur de l'agence.

Parmi ces documents, le modèle de la note d'information et du formulaire de consentement destinés aux personnes sollicitées pour participer à une recherche ANRS a été mis à jour conformément aux dispositions introduites par la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 (dite loi Jardé) et par le règlement européen sur la protection des données n° 2016/679 (RGPD). Cela a permis d'actualiser la présentation des droits des participants et de mettre en exergue l'attachement de l'agence à assurer la protection de ces droits. Le travail sur ce modèle a été réalisé de façon mutualisée avec des membres de l'ANRS et des Centres de Méthodologie et de Gestion, ainsi qu'avec des représentants associatifs du TRT-5.

AUDITS ET FORMATION

La mise en œuvre de campagnes d'audits constitue l'une des principales réponses à l'objectif « Amélioration continue » de la politique d'assurance qualité de l'ANRS. En 2019, un audit du centre de ressources hébergeant la Biobanque ANRS au CHU de Bordeaux a ainsi été réalisé. En complément et dans une démarche de valorisation de la Bioquaque, l'agence s'est attachée à renouveler l'autorisation de préparation et de conservation des différents types d'échantillons issus du corps humain (tissus et cellules, organes, sang, composants sanguins et produits dérivés) en vue de leur cession pour un usage scientifique. Le second audit mené en 2019 a concerné une recherche portant sur la prévention de la transmission mère-

enfant du VIH. Cet audit a permis d'apporter des améliorations enrichissantes à la recherche.

La formation à l'assurance qualité et réglementaire du personnel de l'ANRS constitue une préoccupation constante. Celle-ci a notamment été formalisée en 2019 par la programmation d'une formation aux « bonnes pratiques cliniques ». Les interactions étroites entre les services scientifiques et celui dédié à l'assurance qualité contribue par ailleurs à la formation continue interne à l'agence.

L'année 2019 a enfin été marquée par le déploiement d'une politique d'archivage générale au sein de l'ANRS. Celle-ci a permis d'établir des instructions et des directives claires auprès de l'ensemble du personnel de l'agence quant à la gestion des archives.





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.

UNE GOUVERNANCE ORIGINALE AU SERVICE D'ENJEUX NATIONAUX ET INTERNATIONAUX

Le mode de gouvernance original qui a prévalu dès la création de l'agence est maintenu dans ce nouveau cadre

et prend la forme d'un Conseil d'Orientation 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 quatre organismes de recherche partenaires de l'agence depuis sa création. Les associations de patients et plusieurs personnalités scientifiques en sont également parties prenantes et viennent compléter cette gouvernance pluraliste à la hauteur des enjeux forts portés par l'agence au niveau national comme à l'international.

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.

DES MOYENS SPÉCIFIQUES CLAIREMENT FLÉCHÉS AU SEIN DU BUDGET DE L'INSERM

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 et repris en annexe du budget de l'Inserm. 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'ANRS bénéficie du support structurel de l'Inserm qui met à sa disposition le système d'information financier de l'établissement, assure la gestion administrative des ressources humaines et apporte l'expertise de ses directions fonction-

nelles en appui aux services administratifs et financiers de l'agence. 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 opérations 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, principalement liées aux locaux de l'agence, 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.

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 re-

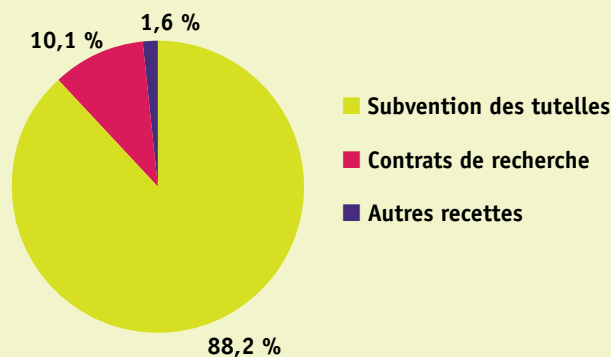
cherche conclus pour la réalisation des programmes scientifiques de l'agence. Diverses autres recettes correspondent aux produits des dons et legs et aux produits de gestion courante. Ces trois catégories de ressources alimentent le budget de l'agence à hauteur de 44 M€ par an en moyenne.



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 ap-

S'agissant des ressources effectivement retracées au budget de l'ANRS, avec un montant total de 43,633 M€ encaissé en 2019, elles sont en légère augmentation de 2,34 % par rapport à celles de l'exercice 2018. Elles se répartissent selon trois grandes catégories suivantes :

RÉPARTITION DES RECETTES 2019 PAR CATÉGORIES



portant 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 (cf. infra). 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.

DES MOYENS MAJORITAIREMENT PUBLICS

L'ANRS est très majoritairement financée par des fonds publics, en cohérence 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 stable entre 80 et 90 % du budget de l'agence (88 % en 2019), 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 M€ en 2019, en léger fléchissement de 0,8 %.

Le ministère de la Santé apporte également un soutien régulier dont le montant de base a été fixé par convention à 0,2 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 susceptibles de faire varier ce montant. En 2019, le soutien du ministère de la Santé a ainsi pu être constaté à hauteur de 0,5 M€, soit une hausse sensible de 0,3 M€ due à la contribution apportée au grand projet «E3S Enquête Sexualité et Santé Sexuelle».

Enfin, le ministère de l'Europe et des Affaires étrangères met à disposition de l'ANRS *via* Expertise France cinq postes d'assistant technique internationaux au Cambodge, au Vietnam, au Burkina Faso, au Cameroun et au Sénégal, soit une dépense de 0,5 à 1 M€ lorsque tous les postes sont pourvus. Ces moyens fournis «en nature» ne sont toutefois pas directement valorisés dans le budget de l'agence.

DES RESSOURCES PROPRES LIMITÉES MAIS INDISPENSABLES

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 de grandes études cliniques dont l'ANRS est promoteur comme les essais Prévenir et Optiprim 2, ou les projets menés au Sud tels qu'Intense TBM ou Promise-EPI bénéficiant de fonds européens par la biais de l'initiative EDCTP. En 2019, les produits des partenariats sur projets, publics comme privés, se sont élevés à 4,4 M€ au total.

Enfin, le budget de l'agence a été abondé 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.

En 2019, l'ANRS a ainsi pu compter sur des ressources d'un montant de près de 44 M€ pour assurer la réalisation de ses missions.

Ces différentes ressources 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 44,557 M€.

DES MOYENS DÉDIÉS À 91,7 % DIRECTEMENT À LA RECHERCHE

Les moyens dont dispose l'ANRS sont répartis chaque année, après approbation de son conseil d'orientation,





LES MOYENS

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 3,531 M€ soit 8,3 % du total des crédits ouverts. Ceci a permis de consacrer directement au financement de la recherche 91,7 % du total des moyens de l'agence soit un montant de 39,129 M€ pour l'ensemble des actions de recherche.

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

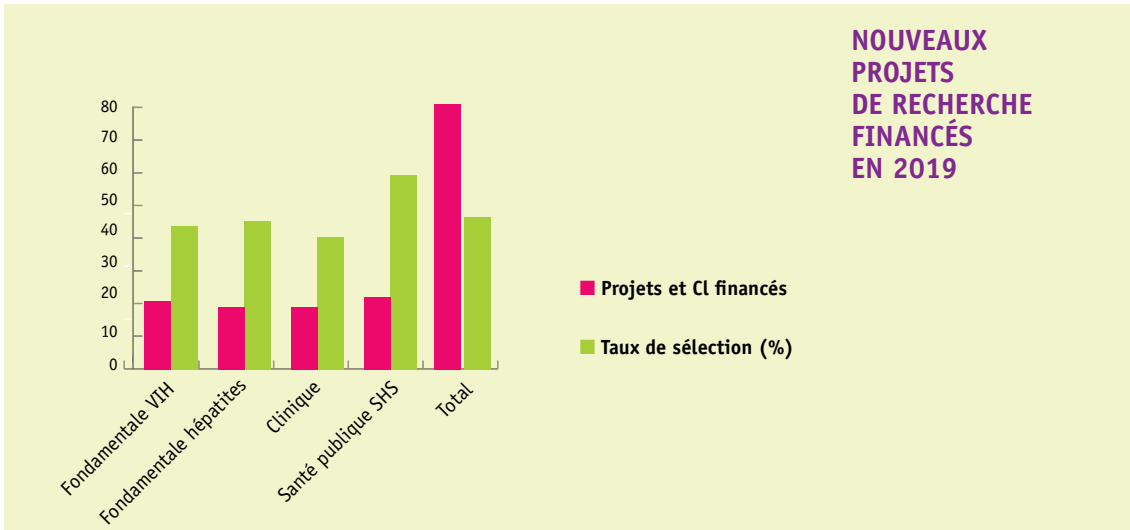
de l'ANRS, seules les principales cohortes restent financées en dehors des appels à projets et uniquement pour couvrir les coûts de leur maintenance structurelle. Les projets de recherche menés à partir de ces cohortes sont désormais, eux aussi, évalués dans le cadre des appels à projets, comme l'ensemble des essais cliniques acceptés pour financement depuis lors.

Le montant dédié aux appels à projets est en augmentation par rapport aux années précédentes car les AAP incluent désormais ces projets d'essais cliniques, y compris les moyens en personnel des CMG qui pilotent ces essais, auparavant alloués de manière récurrente hors projets de recherche. Mais au-delà de ces mesures techniques, les deux appels à projets 2019 se sont aussi révélés plus fructueux qu'à l'accoutumée et ont conduit à financer un montant sensiblement supérieur à ceux financés en 2017 et 2018.

LES RÉSULTATS DES APPELS À PROJETS

En 2019, l'ANRS a financé 81 nouveaux projets de recherche et contrats d'initiation sur un total de 174 déposés, soit un taux de sélection « brut » de 47 %. Le nombre de projets déposés est en augmentation par rapport aux années précédentes (169 en 2017 et 155 en 2018). Il en est de même pour les allocations de recherche, 59 ont été retenues contre 47 en 2017 et 51 en 2018.

Si l'on considère uniquement les projets de recherche en primo-soumission – donc hors contrats d'initiation et hors



re-soumissions – le taux de sélection est légèrement moins favorable avec 44 % des projets retenus pour financement. Ce taux de succès en primo-soumission était de 46 % en 2018.

Certains éléments de contexte doivent toutefois être pris en compte pour tempérer la signification de ces taux de sélection.

En effet, l'accroissement du nombre de projet soumis, s'il est déjà sensible en 2019 comme attendu suite à la réorganisation scientifique de l'agence, n'a sans doute pas encore totalement produit ses effets. De fait, si les possibilités de financement hors appels à projets ont été largement réduites, un nombre non négligeable d'études cliniques des ex-actions coordonnées sont toujours en cours et continuent de mobiliser les équipes susceptibles de soumettre de nouveaux projets.

Pour la plupart d'entre eux, les projets retenus se déroulent sur plusieurs an-

nées. Ainsi, chaque appel à projets engage l'agence sur au moins quatre exercices pour un montant d'environ 9 M€. En 2019, le montant financé pour les deux appels à projets est ainsi sensiblement supérieur aux années précédentes: 18,389 M€, contre seulement 12 M€ en 2017 et 16 M€ en 2018.

RÉPARTITION DES MOYENS ENTRE LES SIX PORTEFEUILLES « HISTORIQUES »

Les 39,129 M€ dépensés en 2019 en soutien à la recherche ont été gérés, pour la dernière fois cette année, selon les six thématiques scientifiques qui structuraient jusqu'à présent les actions de l'ANRS. En effet, la répartition du portefeuille de projets en cours selon les quatre nouveaux grands domaines découlant de la réorganisation scientifique de l'agence actée courant 2018 ne sera effective, au plan budgétaire, qu'à partir de l'exercice 2020.

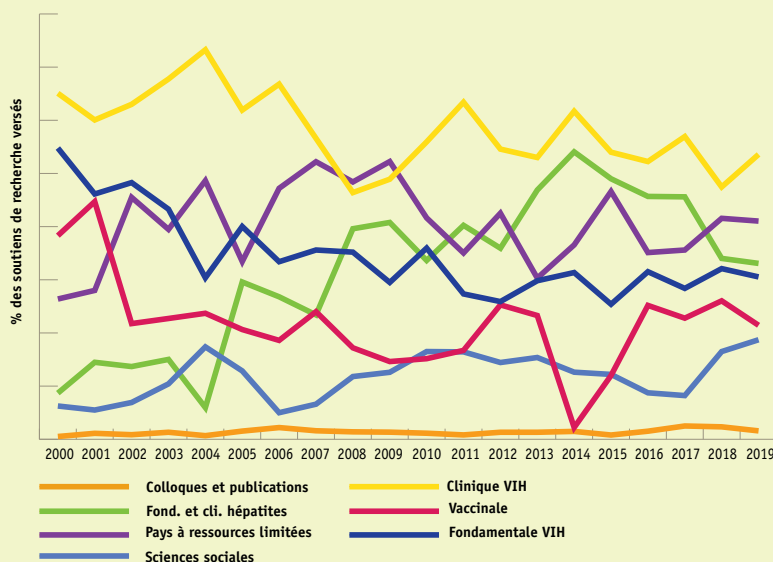




Quel que soit le schéma de répartition retenu, et toutes pathologies confondues, la recherche clinique constitue traditionnellement le domaine d'intervention phare de l'ANRS et continuera de mobiliser de manière constante entre la moitié et les deux tiers de ses moyens. Elle est prépondérante aussi bien au Nord qu'au Sud. Le niveau important des moyens consacrés à la recherche clinique tient certes au dynamisme particulier de l'agence dans

cette année, la recherche clinique était représentée au sein de trois des six thématiques historiques de l'agence. La thématique «Recherches cliniques sur le VIH au Nord» représente à elle seule plus du quart des moyens mobilisés en 2019. Sur une plus longue période, cette proportion tend certes à diminuer mais elle demeure encore aujourd'hui en tête du graphique retraçant l'évolution dans le temps de la part prise par chaque thématique :

ÉVOLUTION DE LA PART DE CHAQUE THÉMATIQUE DANS LES DÉPENSES EFFECTIVES DE L'ANRS ENTRE 2000 ET 2019



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.

Selon l'organisation en vigueur jusqu'à

En 2019, la thématique « **Recherches cliniques sur le VIH au Nord** » représente donc à elle seule 26,8 % des dépenses de recherche. Ceci correspond à un montant dépensé pour ces recherches de 10,484 M€ se partageant entre les études cliniques issues des appels à projets et les essais financés dans le cadre des ex-actions coordonnées qui continueront de mobiliser des moyens jusqu'à leur achèvement. Les

dépenses liées à l'infrastructure du réseau ANRS de recherche clinique, postes de moniteurs dans les centres cliniques et maintenance de la bio-banque notamment, représentent également une part non négligeable de ce montant.

La thématique « **Recherches en santé publique et en sciences humaines et sociales au Nord** » tend ces dernières années à mobiliser une part croissante des moyens de l'agence. Ceci s'explique par l'importance des études sur la PrEP qui mobilisent à elles seules plus d'un tiers du budget de la thématique, alors que celle-ci finance par ailleurs plus de 30 autres projets en cours en 2019, aussi bien sur le VIH que sur les hépatites. La thématique représente en 2019 près de 10 % de l'ensemble des moyens de recherche de l'agence avec un montant total dépensé de 3,661 M€.

La part de la thématique « **Recherches fondamentales sur le VIH-sida** » représente 15,3 % du total des moyens, soit un montant de 5,946 M€ dépensé en 2019. Il s'agit de recherches menées principalement au Nord regroupant un grand nombre de projets exclusivement issus des appels à projets. 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.

La thématique « **Recherches fondamentales et cliniques sur les hépatites virales au Nord** » représente 16,5 % des dépenses de recherche de

l'ANRS en 2019 soit un montant dépensé de 6,473 M€. Outre la totalité des projets de recherche fondamentale sur les hépatites au Nord, elle comprend également la cohorte HEPATHER qui mobilise à elle seule une part toujours importante des moyens de la thématique. En 2019, le budget de la cohorte a été renouvelé pour une nouvelle période de quatre ans pour un montant total de près de 10 M€ dont 2,431 M€ engagés en 2019. Ceci représente, comme en 2018, 38 % du budget total de la thématique. En parallèle, la thématique est alimentée par les deux appels à projets annuels qui permettent de financer un nombre important de projets aussi bien en recherche fondamentale que des projets plus cliniques notamment dérivés de la cohorte HEPATHER.

La thématique « **Recherches vaccinales** » recouvre les recherches réalisées spécifiquement sur les vaccins développés par l'ANRS, qui portent principalement le VIH-sida et sont pour l'essentiel menées au Nord. Elle se confond avec le programme du Vaccine Research Institute (VRI) de Créteil, fondé par l'ANRS avec l'Université Paris Est Créteil et le soutien de l'ANR dans le cadre des Investissements d'Avenir. En 2019, la thématique a mobilisé 10,7 % des moyens de l'agence soit un montant de 4,195 M€ en dépenses. Ce montant revient pour une large part (75 %) aux différents projets, aussi bien fondamentaux que cliniques, actuellement en cours au sein du VRI et que l'agence finance via l'UPEC au titre de





LES MOYENS

son soutien annuel au Labex VRI. Les 25 % restant correspondent aux dépenses exposées directement par l'ANRS pour la production des vaccins expérimentaux, en particulier pour les premiers lots GMP de vaccins anti-DC qui ont pu être libérés courant 2019 pour une utilisation en clinique.

Enfin, la thématique « **Recherches dans les pays à ressources limitées** » regroupe toutes les recherches fondamentales, cliniques, en santé publique et en sciences de l'homme et de la société, aussi bien sur le VIH que sur les hépatites virales, dès lors qu'elles se déroulent au Sud. Cette thématique a mobilisé 20,5 % du total des crédits engagés par l'agence en 2019 soit un montant de 8,030 M€. Outre les nombreux projets « Sud » acceptés aux appels à projets 2019, plusieurs projets de grande ampleur acceptés lors des appels 2017 et 2018 dont les budgets dépassent le million d'euros, continuent de mobiliser des moyens importants depuis leur démarrage au second semestre 2018. C'est le cas notamment des projets DRIVE-C sur la prévention de l'hépatite C au Vietnam et MODERATO sur les 3^{es} lignes de traitement du VIH en Afrique. En marge des appels à projets, une nouvelle collaboration avec l'initiative EDCTP a également été initiée en 2019 qui permettra le cofinancement par l'ANRS d'un important essai clinique multisites au Sud devant démarrer courant 2020. Ce portefeuille de projets d'envergure confirme ainsi le dynamisme du dispositif ANRS de recherche à l'international.

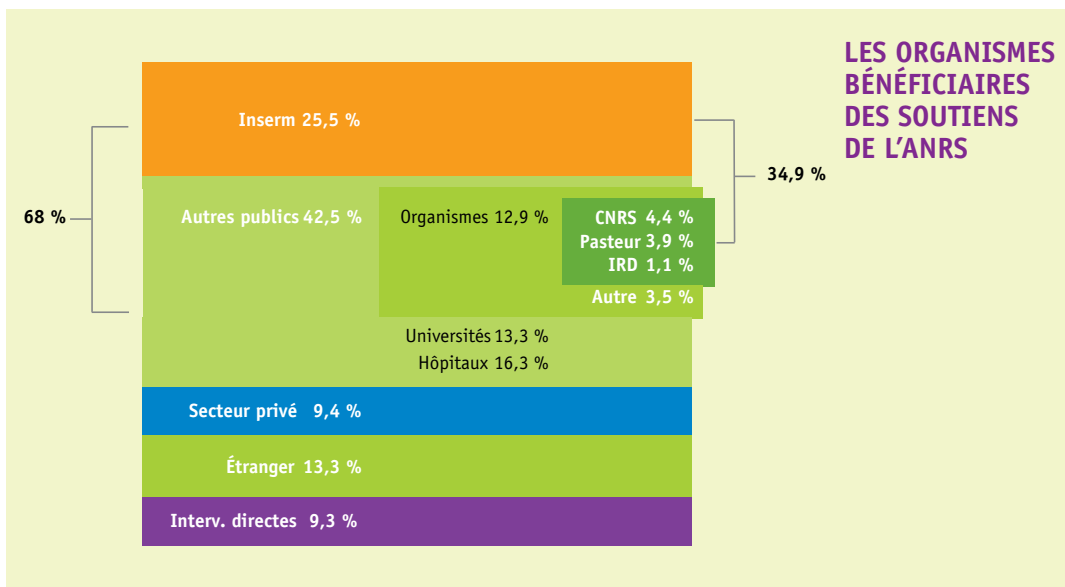
RÉPARTITION SELON L'ORGANISATION SCIENTIFIQUE RÉNOVÉE DE L'ANRS

À noter qu'à compter de 2020, l'important portefeuille de projets fondamentaux sur les hépatites virales, relevant de l'actuelle thématique dédiée aux hépatites, sera suivi dans le cadre de la nouvelle thématique « Recherche fondamentale » qui concerne aussi bien les projets sur le VIH que ceux sur les hépatites. La partie clinique de l'actuelle thématique Hépatites rejoindra quant à elle la nouvelle thématique « Recherche clinique », elle aussi compétente pour les deux pathologies.

Avec l'intégration de la dimension Sud dans tous les domaines de recherche, cette redistribution des projets sur les hépatites au sein des quatre nouvelles grandes thématiques constitue la principale évolution liée à la réorganisation scientifique de l'ANRS qui sera totalement opérationnelle au plan budgétaire à partir de l'exercice 2020. Ceci permettra une efficacité accrue de l'orientation des moyens et offrira une meilleure lisibilité de leur utilisation effective.

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.



PRÈS DE 70 % POUR LE SECTEUR PUBLIC DONT LA MOITIÉ AUX PARTENAIRES HISTORIQUES DE L'AGENCE

En 2019, les quatre organismes de recherche partie prenante 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 (35 %), avec une prépondérance de l'Inserm qui recueille à lui seul 25,5 % du total des aides allouées. Les autres organismes de recherche perçoivent tous ensemble moins de 4 % du total. Ces proportions sont cohérentes avec le rôle de premier plan que jouent les organismes fondateurs de l'ANRS dans le domaine de la recherche en santé. Elles demeurent globalement stables dans le temps y compris pour ce qui concerne la part représentée par l'Inserm, qui n'a pas été modifiée de manière notable lors de l'intégration de

l'ANRS en tant qu'agence autonome au sein de cet organisme.

Les universités et les hôpitaux publics français constituent la seconde catégorie importante de bénéficiaires, réunissant chacun de 13 à 16 % des soutiens versés chaque année. Plus largement, les opérateurs français du secteur public recueillent ainsi près de 70 % des aides de l'ANRS.

Les soutiens versés aux fondations et associations, soit 5 % du total, concernent surtout les recherches menées au Sud ainsi que, au Nord, certaines recherches communautaires en sciences de l'homme et de la société, notamment dans le domaine de la prévention.

Les soutiens alloués à des organismes étrangers représentent 13 % du total et correspondent pour l'essentiel aux interventions de l'ANRS en direction des pays à ressources limitées.





S
O
U
S
T
I
E
N
S
M
O
Y
E
N
S
L
E
S

LES INTERVENTIONS DIRECTES : UNE SPÉCIFICITÉ DE L'ANRS

Enfin, avec plus de 9 % du total en 2019, il faut noter la part non négligeable des soutiens dits « d'intervention directe » qui correspondent aux dépenses exposées directement par l'ANRS pour la réalisation des projets de recherche, en lieu et place des organismes 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 biobanques, 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

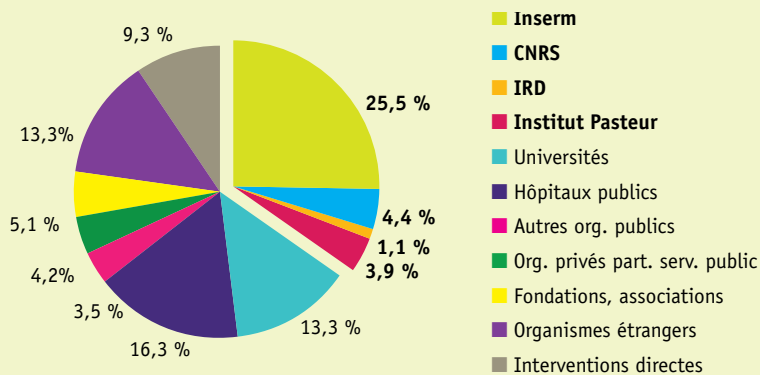
Pour un dispositif d'intervention tel que l'ANRS, il est important de déterminer avec précision les coûts qui sont

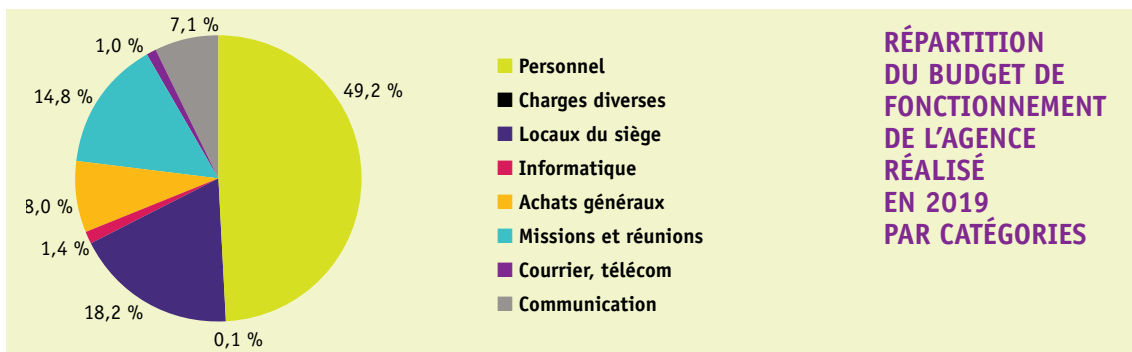
nécessaires au bon fonctionnement du dispositif proprement dit. Et de s'assurer que ces charges de fonctionnement courant représentent une part acceptable de l'ensemble des moyens dévolus à ce dispositif.

S'agissant de l'ANRS, les dépenses de fonctionnement couvrent pour l'essentiel les frais liés aux locaux du siège de l'agence et à leur maintien en conditions opérationnelles (informatique, télécommunications, courrier, fournitures diverses), aux réunions des différents comités scientifiques et notamment aux missions et honoraires des experts, aux actions d'information scientifique et de communication, et surtout aux frais de personnel nécessaires à la coordination de l'ensemble.

Ces dépenses ont représenté 3,531 M€ en 2019 sur un total de crédits ouverts de 44,557 M€ pour l'ensemble de l'ANRS. Elles restent donc toujours en deçà de 10 % du total des moyens disponibles, laissant plus de 90 % de ces moyens au service direct des missions de l'agence.

RÉPARTITION DES SOUTIENS 2019 DE L'ANRS PAR ORGANISME GESTIONNAIRE





Elles se répartissent par grandes catégories (voir ci-dessus).

LE PERSONNEL PREMIER POSTE DE DÉPENSE

Avec 1,738 M€, les frais de personnel constituent le principal poste de dépenses de l'enveloppe consacrée chaque année au fonctionnement de l'agence, soit 49,2 % de ce budget. Ils permettent la rémunération de plus de la moitié des 54,6 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. 32,3 ETP ont ainsi été financés directement sur le budget propre de l'agence en 2019 soit 59 % du total des emplois. Les 22,3 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 ainsi passée progressivement de 6 à près de 9 % du total des moyens disponibles chaque année.

TOTAL GENERAL DES APPELS À PROJET 2019

		CSS11	CSS12	CSS13	CSS14	Total
2019	Demandé	100	78	55	62	295
	Financé	45	35	24	36	140
	(%)	45	45	44	58	47

- CSS11 Recherches fondamentales sur le VIH/Sida : du virus à l'hôte
- CSS12 Recherches fondamentales sur les hépatites virales
- CSS13 Recherches cliniques
- CSS14 Recherches en santé publique et en sciences de l'homme et de la société



L'ORGANISATION DE L'ANRS



LES INSTANCES DE L'ANRS

S
N
E
Y
O
N
S
E
T

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*

Guillaume Pons, *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, *IRESEF, 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*



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, *The Doherty Institute, University of Melbourne, Australie*

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

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*



Président(e) s des actions coordonnées

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 Levrero, *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-Trutwin¹, *Institut Pasteur, Paris*

AC42 Virus des hépatites

Président: François-Loïc Cosset², *École Normale Supérieure (ENS), Lyon*

AC43 Virologie médicale

Présidents: Vincent Calvez³, *Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris*, Stéphane Chevaliez⁴,
Hôpital Henri-Mondor, Créteil et Avelin Aghokeng⁵, *IRD, Montpellier* et *Centre international de recherches médicales (CIRMF) Franceville, Gabon*

AC44 Recherche clinique VIH

Présidents: Olivier Lambotte⁶, *Hôpital du Kremlin-Bicêtre* et Serge Eholié⁷, *CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire*

AC45 Recherche clinique sur les hépatites virales

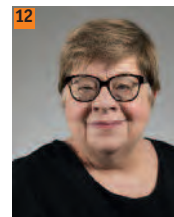
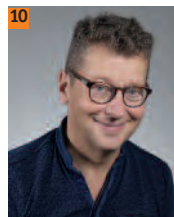
Présidentes: Hélène Fontaine⁸, *Hôpital Cochin, Paris* et Karine Lacombe⁹, *Hôpital Saint-Antoine, Paris*

AC46 Sciences sociales et santé publique

Présidents: Bruno Spire¹⁰, *Inserm, Marseille* et Didier Ekouevi¹¹, *Université de Lomé, Togo*

AC47 Dynamique et contrôle des épidémies VIH et hépatites

Présidente: Dominique Costagliola¹², *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, RCP Communication.
Photos : ANRS ; Bazuki Muhammad/Reuters ; Vincent Baillais ; Behazine ; Morgane Bomsel ; CIRI de Lyon ; CRCL de Lyon ; Depositphoto ; Yonatan Ganor & Fernando Real ;
Inserm, Institut Curie/R. Gaudin, P. Bernaroch ; Inserm/Combadière, Latron, Patrice ; Institut Pasteur/Stéphanie Guadagnini ; IRIM de Montpellier ;
Jennifer Holmes and Dr. James Anderson, Andy Lamb ; Gabrielle Mérite ; Mehrak ; NIAID ; NIH ; Syda Productions_fotolia ; University of North Carolina at Chapel Hill, NC.
Création graphique et réalisation : Isabelle Benoit

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