Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)

BILAN D'ACTIVITE 2003-2005

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 7

SYNTHESE 8

PARTIE I. CONTEXTE ET ORGANISATION

1. CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

2. ANRS. ORGANISATION, MISSIONS ET FONCTIONNEMENT

2.1. ORGANISATION 20
2.1.4. Organigramme de l'ANRS 23
2.1.5. Place et rôle de l'ANRS dans le paysage de la recherche 24

2.2. MISSIONS 25

2.3. MODES D'INTERVENTION 26
2.3.1. Contrats de recherche 26
2.3.2. Contrats d'initiation 26
2.3.3. Financements de personnels 27
2.3.4. Crédits de démarrage ou de reconversion des laboratoires 27
2.3.5. Soutiens logistiques 27
2.3.6. Soutien aux colloques et publications 28

2.4. MODES D'EVALUATION 28
2.4.1. Comités scientifiques sectoriels (CSS) 28
2.4.2. Conseil scientifique 29

3. PUBLICATIONS 30

3.1. FRANCE : 2E POSITION POUR LE VIH, 4E POSITION POUR LE VHC 31

3.2. VISIBILITE DE LA FRANCE (2002-2005) 33
3.3.PLACE DE L'ANRS 34
3.3.1. Analyse du corpus ANRS 35
3.3.2. Analyse globale 36
3.3.3. Faits marquants 38
3.3.4. Positionnement de l'ANRS dans le contexte international 39

4. L'ETHIQUE, FONDEMENT DE L'ACTION DE L'ANRS 40

4.1. INTERACTION AVEC LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS 41

4.2. CHARTE ETHIQUE DE LA RECHERCHE DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT 42

PARTIE II. ACTIVITES ET PERSPECTIVES DES SERVICES ET DES THEMATIQUES SCIENTIFIQUES

1. RECHERCHES FONDAMENTALES VIH

1.1. ORGANISATION ET DOMAINES PRIORITAIRES DE RECHERCHE 44
1.1.1. Service Recherches fondamentales et vaccinales sur le VIH 44
1.1.2. Comités scientifiques sectoriels (CSS) 44
1.1.3. Actions coordonnées (AC) 44

1.2. PRINCIPAUX RESULTATS 47
1.2.1. Virus 47
1.2.2. Interactions hôte-virus 48
1.2.3. Réponse immunitaire antivirale 55_Toc171408554
1.2.4. Modèles simiens 59
1.2.5. Nouvelles cibles thérapeutiques 62

1.3. BIBLIOGRAPHIE SELECTIONNEE 66

2. RECHERCHES VACCINALES VIH

2.2. ACTIVITE SCIENTIFIQUE ET PRINCIPALES AVANCEES EN 2003-2005 71
2.2.1. Recherche pré-clinique 71
2.2.2. Plateformes d'évaluation de l'immunité 73
2.2.3. Sélection des volontaires dans le réseau « Volontaires pour un vaccin » de l'ANRS 74
2.2.4. Organisation des essais vaccinaux préventifs 75

2.3. COLLABORATIONS INTERNATIONALES 81

2.4. BIBLIOGRAPHIE SELECTIONNEE 81

3. RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES & SOCIALES ET SANTE PUBLIQUE

3.1. ORGANISATION DE LA RECHERCHE EN SP-SHS 85
3.1.1. Comité scientifique sectoriel 5 85
3.1.2. Actions coordonnées 86
3.1.3. Service de recherches en SP-SHS 86

3.2. PRINCIPAUX RESULTATS ET PROGRAMMES EN COURS SUR LE VIH-SIDA 87
3.2.1. Approches quantitatives 87
3.2.2. Approches qualitatives 90
3.2.3. Recherches en épidémiologie du VIH 91
3.2.4. Recherches sur les personnes vivant avec le VIH : prise en charge et conditions de vie 92

3.3. PRINCIPAUX RESULTATS ET PROGRAMMES EN COURS SUR LES HEPATITES B ET C (AC25) 94

3.4. ANIMATION ET VALORISATION DES RECHERCHES 95

3.5. BIBLIOGRAPHIE SELECTIONNEE 96

4. RECHERCHES DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

4.1. ÉVOLUTION DES STRUCTURES ENTRE 2003 ET 2005 98
4.1.1. Service Recherches dans les pays en développement (PED) 99
4.1.2. Instances d'expertise 99
4.1.3. Unités de coordination 99
4.1.4. Sites ANRS dans les pays du Sud 100
4.1.5. Partenariats institutionnels 107

4.2. INSTANCES D'ANIMATION : ACTIONS COORDONNEES (AC) ET GROUPES DE TRAVAIL 108
4.2.1. Évolution des groupes de l'AC12 entre 2003 et 2005 109
4.2.2. Action coordonnée 27 112

4.3. PROJETS DE RECHERCHE 113
4.3.1. Évolution et profil des projets soumis et financés entre 2003-2005 113
4.3.2. Bourses 116
4.3.3. Résultats majeurs en 2003-2004 et 2005 116

4.4. COHORTES 120
4.4.1. Cohorte Primo-CI (ANRS 1220) 120
4.4.2. Cohorte Cotrame-Precoci (ANRS 1203) 121
4.4.3. Cohorte Issarv-2 (ANRS 1215) 121
4.4.4. Cohorte Yerelon (ANRS 1222) 121
4.4.5. Méta-analyse des cohortes africaines : le projet ART-LINC, ANRS 1288 121

4.5. BIBLIOGRAPHIE SELECTIONNEE 122

5. RECHERCHES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES : ORGANISATION GENERALE

5.1. RECHERCHE CLINIQUE 126

5.2. CENTRES DE METHODOLOGIE ET DE GESTION 126

5.3. PHARMACOVIGILANCE 127

5.4. ASSURANCE QUALITE 128

5.5. METIERS DE LA RECHERCHE CLINIQUE 129
5.5.1. Moniteurs d'études cliniques (MEC) 128
5.5.2. Moniteurs ou techniciens d'études biologiques ou sociales (MEB, TEB, MES) 132
5.5.3. Chefs de projets et attachés de recherche clinique (ARC) 132
5.5.4. Spécialistes du pilotage de projets 133

5.6. BIOTHEQUE DE L'ANRS 133

6. RECHERCHES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DANS LE DOMAINE DU VIH

6.1. INSTANCES SCIENTIFIQUES 134

6.2. ESSAIS THERAPEUTIQUES ET AC5 135
6.2.1.Groupes de travail de l'AC5 136
6.2.2. Immunothérapie 136
6.2.3. Interruptions thérapeutiques 137
6.2.4. Essais pédiatriques 138
6.2.5. Essais de stratégie 138
6.2.6. Maladies opportunistes et cancers 139
6.2.7. Complications liées aux traitements 140

6.3. COHORTES ET AC7 143
6.3.1. Principales évolutions 143
6.3.2. Cohortes existantes et nouvelles cohortes 144
6.3.3. Principaux faits scientifiques marquants 2003-2005 145
6.3.4. Pathologies associées 146
6.3.5. Projets européens actuels et perspectives 147

6.4. VIROLOGIE MEDICALE ET AC11 150
6.4.1. Organisation de l'AC11 150
6.4.2. Technique HIV par PCR temps réel développée par les groupes AC11 152

6.5. COMPLICATIONS METABOLIQUES ET AC22 153
6.5.1. Études sur la physiopathologie des lipodystrophies réalisées *in vitro* et *ex vivo* *154*
6.5.2. Études sur la toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) 154
6.5.3. Études cliniques sur la lipodystrophie 155
6.5.4. Études sur les anomalies osseuses 155
6.5.5. Études sur le risque cardiovasculaire 156

6.6. RECHERCHE CLINIQUE EVALUEE PAR LE CSS3 156
6.6.1. Virologie clinique 158
6.6.2. Immunopathologie 158
6.6.3. Physiopathologie du syndrome d'immunorestauration 159
6.6.4. Physiopathologie des lymphômes non hodgkiniens (LNH) et des maladies de Kaposi 159
6.6.5. Pathologie mitochondriale et toxicité adipocytaire des traitements antirétroviraux intensifs (HAART) 159
6.6.6. Co-infection VIH-VHB 160
6.6.7. Quelques pistes de réflexions pour le CSS3 160

6.7. BIBLIOGRAPHIE SELECTIONNEE 161

7. RECHERCHES SUR LES HEPATITES VIRALES ET LES CO-INFECTIONS VIH-VHC 170

7.1. ORGANISATION DE LA RECHERCHE 171

7.2. RECHERCHE FONDAMENTALE 172
7.2.1. Activités d'évaluation : CSS4 et CSS7 172
7.2.2. Activités d'animation 174
7.2.3. Journées du Réseau national hépatites 177

7.3. RECHERCHE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE 177
7.3.1. Activités d'animation 177
7.3.2. Activité d'animation et d'évaluation : l'AC24 « Essais thérapeutiques dans les hépatites virales » 180
7.3.3. Cohortes 188
7.3.4. Études physiopathologiques 189

7.4. RECHERCHE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DANS LE DOMAINE DE LA CO-INFECTION VIH–HEPATITES VIRALES 192

7.5. BIBLIOGRAPHIE SELECTIONNEE 197

PARTIE III. INFORMATION ET COMMUNICATION SCIENTIFIQUES

1. MANIFESTATIONS 201
1.1. Au plan international 200
1.2. Au plan national 201
1.3. Soutiens 201

2. DOCUMENTS DE COMMUNICATION 202

3. MEDIAS 203

4. DECIDEURS 204

5. GRAND PUBLIC 205

6. COMMUNICATION AVEC LES ASSOCIATIONS REPRESENTANT LES PATIENTS 205

7. COLLOQUES ET SUPPORTS DE COMMUNICATION 205
7.1. Manifestations scientifiques ANRS de 2003 à 2005 204
7.2. Supports de communication ANRS de 2003 à 2005 205

PARTIE IV. BILAN FINANCIER ET DE GESTION

1. RECETTES 209

2. DEPENSES DE SUBVENTION 212

3. FONCTIONNEMENT COURANT DE L'AGENCE 215

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été réalisé par les différents services de l'ANRS.

Il convient de remercier tout particulièrement pour leur contribution personnelle à la rédaction de certains chapitres :

Anne-Marie Aubertin, Brigitte Autran, Fernando Arenzana, Francis Barin, Jacqueline Capeau, Geneviève Chêne, Yves Collette, Jean-Gérard Guillet, Pierrre-Marie Girard, Anne Hosmalin, Roger Legrand, Yves Lévy, Jean-Michel Molina, Jean-François Mouscadet, Christine Rouzioux.

Ce rapport est également l'occasion d'adresser nos remerciements à l'ensemble de la communauté scientifique, chaque jour impliquée dans les recherches sur le VIH-sida et les hépatites virales, ainsi que dans la vie de l'Agence.

SYNTHESE

Le groupement d'intérêt public (GIP) ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales) a pour missions l'animation et le financement de la recherche sur le VIH et les hépatites virales B et C. Le champ de compétence et d'intervention de l'ANRS s'étend à tous les domaines des recherches fondamentales, vaccinales, cliniques, thérapeutiques, et en sciences humaines, en France et dans les pays en développement.

UNE AGENCE ENTIEREMENT CONSACREE AU VIH-SIDA

L'Agence est constituée par les ministères en charge de la Recherche, de la Santé et des Affaires étrangères, ainsi que des principaux organismes de recherche français : l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), le Centre national de recherche scientifique (CNRS), l'Institut Pasteur, l'Institut de recherche pour le développement (IRD). Elle s'appuie également sur un réseau de cliniciens, pharmaciens et biologistes appartenant au secteur hospitalier pour la conduite de ses essais cliniques.

Les programmes scientifiques développés par l'ANRS reposent sur la mise en place de deux appels d'offres annuels, très largement ouverts à la communauté scientifique, ainsi que d'études et de projets relevant directement de priorités scientifiques proposées pour les actions coordonnées (AC) et le conseil, décidées par la direction de l'agence. La pertinence de ces thèmes prioritaires validée est chaque année par un comité scientifique composé majoritairement d'experts étrangers, et réexaminée en fonction du déroulement des programmes.

L'Agence pilote et coordonne actuellement 73 études cliniques (38 essais thérapeutiques, 15 cohortes, 20 études physiopathologiques), en s'appuyant sur un réseau hospitalier de plus de 150 services. Quatre mille cinq cents patients sont inclus dans des essais ou cohortes ANRS dans le domaine de l'infection à VIH, soit 11 % des patients suivis dans les services cliniques.

Depuis leur intégration aux missions de l'ANRS, les recherches sur les hépatites virales se développent fortement, passant de 9 % des crédits de subvention de l'agence en 2003 à plus de 16 % en 2005. Mille deux cents patients sont aujourd'hui inclus dans ces essais ou cohortes.

Les projets de soutien aux équipes de recherche et de demande de bourses, qui parviennent à l'ANRS en réponse à ses deux appels d'offres annuels, sont évalués et classés par des comités d'experts spécialisés (CSS). C'est sur cette base, et en fonction notamment des possibilités financières de l'Agence et des orientations scientifiques prioritaires, que le directeur décide du financement des projets.

Au plan national, la coordination des efforts de recherche est assurée par un dialogue constant avec les autorités de tutelle, les organismes de recherche et les autres partenaires de la recherche, en particulier hôpitaux, mais également avec le tissu associatif.

L'ANRS est ainsi la seule agence nationale en Europe qui se consacre exclusivement à la recherche sur le VIH-sida et les hépatites virales, et la seule agence européenne, avec le MRC, qui finance une recherche coordonnée sur le VIH dans les pays du Sud.

La visibilité internationale de l'ANRS est assurée grâce à l'organisation de colloques scientifiques internationaux en partenariat avec les principaux organismes de recherche étrangers et de « journées scientifiques annuelles » sur les différents sites de l'ANRS dans les pays en développement.

DES MOYENS EN PROGRESSION

Les moyens mis en œuvre et utilisés par l'Agence pour remplir ses missions sont :

– 42 personnes en direction centrale ;
– un budget annuel de plus de 42 M€ ;
– 5 centres de méthodologie et gestion structurés chargés de la coordination opérationnelle de la plupart des études ;
– un réseau de plus de 300 services hospitaliers ;
– une biothèque centralisée.

À la suite des appels d'offres lancés par l'ANRS sur la période 2003-2005, plus de 430 demandes de bourses de doctorants ou post-doctorants et 725 projets de recherche ont été soumis ; 173 bourses ont été financées, 323 projets ont fait l'objet d'une décision de financement. Sur cette période, l'ANRS aura ainsi versé plus de 114 M€ de soutien direct aux projets de recherche dans les domaines du VIH-sida et des hépatites virales auprès de ses différents opérateurs et partenaires. Près des 2/3 des financements ont été versés aux membres du GIP.

En outre, près de 40 % des financements ont été affectés à des soutiens en personnels destinés à accompagner les recherches : fin 2005, 290 postes de boursiers (doctorants, post-doctorants, moniteurs d'études cliniques et biologiques) et CDD ont ainsi été renouvelés.

Durant cette période, le financement de la recherche française dans le domaine du VIH-sida est devenu important. L'effort consolidé peut être estimé à plus de 150 M€ par an, en intégrant les audits de soutien aux projets de recherche et la participation de personnels statutaires. Cet effort doit cependant être rapporté par exemple à celui du HIH qui, dans le seul domaine du Sida, attribue chaque année une somme de l'ordre de 4 Md$.

Le budget de fonctionnement courant de l'agence est resté globalement stable, avoisinant les 4 % du budget total de l'agence.

UNE PRODUCTION SCIENTIFIQUE INTERNATIONALEMENT RECONNUE

La production scientifique de l'Agence, *via* les études qu'elle finance et coordonne, s'élève à plus de 1 200 publications sur la période 2002-2005, dont près de la moitié ont un *Impact Factor* supérieur à 5.

Ainsi, la recherche française sur le VIH occupe la deuxième position derrière les États-Unis, (3e place pour la recherche fondamentale sur le sida derrière les États-Unis et le Royaume Uni, 2e place pour la recherche clinique et thérapeutique après les États-Unis et 1re place pour les essais dans les pays du Sud dans le domaine du VIH). Rare dans le domaine biomédical, cette seconde place mérite d'être soulignée. En ce qui concerne les hépatites virales, la France occupe la 4e place après les États-Unis, le Japon et l'Italie.

Dans le domaine du VIH-sida et des hépatites virales**,** 2 % des publications issues de programmes ANRS se situent dans les 20 plus grandes revues internationales et 6 % des publications appartiennent au corpus mondial d'excellence (top 1 % ; en recherche biomédicale, le MRC se situe à 2 %, l'INSERM à 1 %).

DES AVANCEES SCIENTIFIQUES SIGNIFICATIVES

Recherches fondamentales sur le VIH

Thèmes de réflexion des groupes de travail et des Actions coordonnées

– identification de nouvelles cibles thérapeutiques virales et cellulaires, en vue de la conception de nouvelles classes d'inhibiteurs. Des programmes ont été conduits afin de : élucider la structure des co-récepteurs et caractériser les événements intracellulaires consécutifs à la fixation du virus sur ces molécules ; caractériser les mécanismes du transport intranucléaire et de l'intégration de l'ADN viral ; déterminer la structure de l'intégrase virale ; identifier des inhibiteurs de la protéine virale Nef.

– compréhension du déficit lymphocytaire T anti-VIH, dans le but d'élaborer des stratégies de restauration d'une réponse efficace capable de contrôler la réplication virale (AC21). Des programmes ont été menés pour caractériser les réponses lymphocytaires T spécifiques du VIH au plan phénotypique et fonctionnel, ainsi que leurs mécanismes de contrôle au cours de la maladie et chez les patients sous traitement.

– amélioration des connaissances sur les fonctions des cellules dendritiques, ainsi que l'induction et la caractérisation des réponses immunitaires (AC19). Ces avancées doivent apporter des données fondamentales utiles à la conception d'un vaccin. Elles ont porté sur :

  • caractéristiques des anticorps neutralisants,

  • l'étude des fonctions des cellules dendritiques, en particulier des voies de présentation de l'antigène. Cette approche doit contribuer à la compréhension de la présentation des antigènes viraux au cours de l'infection et à l'identification de candidats vaccins potentiels,

  • les modifications phénotypiques et fonctionnelles des cellules dendritiques observées au cours de l'infection chez l'homme et dans des modèles d'infection pathogène ou non pathogène chez le primate,

- la meilleure connaissance des mécanismes d'entrée du virus dans les muqueuses, et des facteurs capables de l'inhiber, en particulier grâce à la mise au point de modèles de muqueuse reconstituées *in vitro*.

Domaines de recherches prioritaires définis pour les années à venir

– constitution des réservoirs et stratégies d'éradication ;
– polymorphisme des gènes de l'hôte ;
– cellules dendritiques ;
– immunitée innée et l aprésentantion de l'antigène.

Recherche vaccinale sur le VIH

Dans ce domaine, l'Agence est dans une situation particulière puisqu'elle est à la fois financeur de recherches fondamentales sur le vaccin, « constructeur » d'un vaccin contre le VIH basé sur les lipopeptides et évaluateur de différents « outils vaccins » dans le cadre d'essais cliniques chez les volontaires sains (vaccin préventif), ou d'essais thérapeutiques chez les patients VIH+ (vaccins thérapeutiques).

Poursuite du programme de recherche et développement d'un candidat vaccin fondé sur l'utilisation de lipopeptides

Ce programme s'oriente, comme les autres stratégies actuellement développées en essais cliniques dans le monde, sur l'induction d'une réponse cellulaire. Un vaccin de ce type serait un vaccin de première génération, d'efficacité partielle. Il n'empêcherait pas l'infection, mais diminuerait la charge virale au décours de la primo-infection et assurerait une longue période d'évolution asymptomatique de la maladie.

Conclusions du comité d'experts internationaux réuni en mars 2004

Points forts :
– Cohérence du programme vaccinal, qui s'étend des recherches fondamentales aux essais vaccinaux chez l'homme ;
– Clarté des objectifs définis ;
– Adéquation de la structure de direction et des modalités de financement ;
– Capacité du Réseau vaccinal préventif à mener des recherches fondamentales de qualité objectivée par une excellente production scientifique (sélection des épitopes, apprêtement de l'antigène, rationalisation de la synthèse des lipopeptides), et à concevoir et réaliser des essais cliniques de phase I chez l'homme.

Points faibles :
– Manque d'interactions avec les autres réseaux vaccinaux internationaux ;
– Faiblesse des aspects toxicologiques et précliniques pris en compte.

Les mesures prises pour améliorer ces aspects sont à la base d'un nouvel agenda scientifique du programme vaccinal mis en place à partir de début 2006.

Principaux points d'avancée sur le programme vaccin

– Nouvelle formulation des lipopeptides ;

– Mise au point de nouvelles méthodes d'Immuno-monitoring au sein des trois plate-formes : immunité cellulaire, immunité muqueuse, immunité tumorale ;

– Fin de la collaboration avec le laboratorie Aventis-Pasteur. Conception et production des travaux : vecteurs recombinants pour remplacer le canarypox. Le choix s'est porté sur le MVA (*Modified virus Ankara*), en partenariat avec la Société Transgène avec comme objectif un lot clinique pour essai chez l'homme ;

– Création de l'Action coordonnée 28 (AC28), destinée à mettre en place et suivre les essais vaccinaux, et d'un Comité indépendant de surveillance (CIS) ;

– Réalisation de plusieurs essais cliniques : HVTN 042 (ANRS-VAC19), ANRS VAC18 et ANRS VAC16. Les deux premiers essais visent à poursuivre l'évaluation du candidat vaccin LIPO 5, un mélange de 5 lipopeptides du VIH. L'essai VAC16 est un essai *proof of concept* permettant de tester l'efficacité des lipopeptides après immunisation par voie intradermique. La survenue d'un cas de myélite chez un volontaire américain de l'essai HVTN 042 a conduit la FDA, le 21 décembre 2004, à suspendre les vaccinations et les inclusions. Après une longue enquête réalisée durant le premier semestre 2005, ce cas de myélite est resté isolé et inexpliqué. L'essai ANRS VAC18, qui avait lui aussi été interrompu, a pu reprendre en novembre 2005, avec l'accord de l'AFSSAPS, sous condition de renforcement des mesures de surveillance.

Mise en place d'un nouvel agenda scientifique à partir de fin 2005

Ce nouvel agenda est destiné à intégrer l'avancée des connaissances fondamentales en matière d'immunologie, d'évolution des concepts et de données récentes obtenues avec différents candidats vaccins. Cet agenda repose sur une nouvelle structuration et coordination de la recherche vaccinale, l'extension de collaborations avec des partenaires scientifiques (académiques, industriels ou institutions européennes et internationales). Les objectifs de cette nouvelle étape sont d'avancer dans la compréhension des réponses immunitaires spécifiques aux lipopeptides et de diversifier les candidats vaccins qui leur seront associés. La finalité est de définir les meilleures associations vaccinales, en termes de tolérance et d'immunogénicité. Les résultats seront évalués dans des essais de phase IIb.

Lancement d'une réflexion éthique par rapport aux recherches dans les pays en développement

En tant que promoteur, l'ANRS veillera également à initier en amont une réflexion globale sur les questions éthiques et sur le bénéfice/risque des essais vaccinaux réalisés dans ses sites d'Afrique et d'Asie.

Recherches cliniques sur le VIH-sida

Priorités de recherche

– Tolérance et efficacité, en particulier chez les malades en échec thérapeutique, de combinaisons de nouvelles molécules antirétrovirales, avec une optimisation des schémas thérapeutiques se basant sur l'étude des résistances aux antirétroviraux ou l'adaptation pharmacologique des doses ;

– Interruptions thérapeutiques « programmées », dont l'intérêt potentiel est de diminuer le temps d'exposition des patients aux traitements et à leurs effets secondaires ;

– Intérêt de certaines modifications de traitement pour prévenir ou diminuer la sévérité des effets secondaires des antirétroviraux tels que les lipodystrophies ou les troubles du métabolisme lipidique ; efficacité de nouvelles stratégies de traitement de ces effets secondaires ;

– Intensification des traitements antirétroviraux dans la prise en charge des patients arrivant à un stade avancé de la maladie ou ayant une tuberculose ;

– Immunothérapie (Interleukine 2, vaccin thérapeutique), en vue d'accroître l'efficacité du traitement et d'améliorer la qualité de la restauration immunitaire sous traitement.

Le suivi multicentrique sur plusieurs années de larges cohortes de patients apporte des informations différentes de celles issues d'essais thérapeutiques à plus court terme. En 2005, l'Action coordonnée 7, en charge des cohortes, a été renouvellée avec un objectif d'animation et de transversalité et une évaluation des cohortes réalisée par un comité *ad hoc* extérieur.

Ces différents axes de recherche pourront être poursuivis au cours des années à venir, avec un accent particulier mis sur les patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé de la maladie, comme c'est malheureusement actuellement le cas chez près de la moitié des nouvelles découvertes de séropositivité en France.

Recherches en sciences humaines et sociales

Ces recherches couvrent le champ du VIH-sida et celui des hépatites virales. L'intégration des sciences humaines et sociales aux recherches cliniques constitue l'un des axes forts de l'Agence.

Recherches socio-comportementales menées dans le cadre de grandes enquêtes

– Enquête dite KABP en population générale ;
– Enquête auprès des homosexuels masculins dans la presse gay ;
– Enquête auprès des usagers de drogue ;
– Enquête sur les comportements sexuels en France (10 ans après la première enquête de ce type), et édition d'une publication sur la prévention chez les homosexuels masculins (coordonnation ANRS).

Pour l'ANRS, les recherches dans le domaine de la prévention, en interaction constante avec les associations de patients, sont une priorité. L'Agence poursuivra une politique scientifique en direction de l'aide aux acteurs de terrain et aux décideurs. Les recherches visant à améliorer les connaissances dans le domaine de la prévention pourront notamment être orientées vers les homosexuels masculins et les migrants.

Recherches dans les pays en développement

Ces recherches couvrent principalement le domaine du VIH, avec cependant un nombre croissant de projets dans le domaine des hépatites.

Priorités scientifiques

- Poursuite des essais thérapeutiques en cours et participation active dans le programme européen EDCTP (*European Developping Countries Trial Partnership*) ;
- Épidémiologie moléculaire et études de résistance aux antirétroviraux ;
- Techniques alternatives peu coûteuses adaptées au suivi des patients sous antirétroviraux dans les pays en développement ;
- Économie de la santé, notamment poursuite d'une recherche portant sur l'étude du rapport coût/efficacité des traitements antirétroviraux dans le contexte des pays en développement ;
- Recherche évaluative opérationnelle avec élaboration d'un programme multidisciplinaire d'évaluation de l'accès aux traitements antirétroviraux à grande échelle au Cameroun ;
- Prévention.

Les partenariats institutionnels et scientifiques avec les organismes de recherche ont par ailleurs été renforcés notamment avec l'intégration de l'Institut de recherche pour le développement dans le GIP en 2004. De nombreuses collaborations internationales ont également été développées, notamment aux Etats-Unis avec le National Institute of Health dans le cadre de l'essai Camelia VIH-Tuberculose en cours au Cambodge. Enfin, à court terme, une convention devrait être signée avec l'Egypte dans le cadre de la création d'un nouveau site ANRS, essentiellement axé, dans un premier temps, sur les recherches sur les hépatites virales.

Recherches sur les hépatites virales

En 2004, les activités de l'agence ont été élargies à l'ensemble des hépatites virales. Un effort important a été porté sur la structuration et l'organisation de cette recherche, avec la création de plusieurs AC : AC24 Recherche clinique, AC25 Santé publique, AC29 Entrée des virus, AC30 Carcinogenèse. Ces créations visent à l'intégration progressive de la communauté des hépatologues dans le fonctionnement de l'Agence.

Principaux axes de recherche

– Dyamique de l''épidémie de l'infection par le VHC en France ;

– Mécanismes de la fibrogenèse et de la cancérogenèse ;

– Facteurs prédictifs de réponse au traitement dans l'infection à VHC, en particulier dans le cadre de l'essai RIBAVIC, essai pivot pour l'utilisation des bithérapies ;

– Amélioration des stratégies thérapeutiques, en particulier chez les patients non répondeurs à un premier traitement, en favorisant l'accès aux nouvelles molécules, en partenariat avec l'industrie pharmaceutique ;

– Mise en place d'Immunothérapies, en particulier d'un « vaccin thérapeutique » dans l'infection à VHB, avec une approche assez similaire à celle déjà mise en place dans l'infection à VIH ;

– Intégration des sciences humaines et sociales, en particulier pour l'étude de l'observance et de la qualité de vie ;

– Participation du milieu associatif impliqué dans les hépatites au fonctionnement des différentes instances de l'Agence.

Soutien à colloques

Entre 2003 et 2005, l'ANRS a soutenu une trentaine de colloques scientifiques sur le VIH-sida et les hépatites virales. En 2004, l'Agence a organisé une nouvelle campagne de recrutement de volontaires pour les essais vaccinaux préventifs et a participé à la mise en place du rapport d'experts 2004 sur *La prise en charge de l'infection à VIH*, coordonnée par le ministère de la Santé. Cette participation met en évidence les relations entre résultats de la recherche clinique et prise en charge des patients.

Plusieurs grands colloques internationaux doivent être organisés ou soutenus par l'Agence : Congrès Francophone (Paris, mars 2007), AIDS Impact, réunissant des chercheurs en sciences sociales (Marseille, juillet 2007), Musocal Immunity and Vaccine, avec le NIH (France, octobre 2007), AIDS Vaccine conference (Paris, septembre 2008).

PARTIE 1.

CONTEXTE ET ORGANISATION

1. CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

1.1. Dans le domaine du VIH-sida

En France et dans les pays développés, l'épidémie suscite de nouvelles questions sur la tolérance et l'efficacité à long terme des traitements antirétroviraux, de même que sur la « banalisation » de l'image de la « maladie chronique » et la reprise de comportements à risque dans la jeune population homosexuelle. Enfin, se pose de façon aiguë le problème des patients migrants d'origine africaine, mais aussi d'Europe de l'Est.

1.1.1. En France

En France, on compte environ 8 000 nouvelles contaminations chaque année. La prévention est donc dans une situation de relatif échec. Cet enjeu appelle une articulation forte entre la recherche, les actions publiques de prévention et les soins. Cette articulation est rendue possible au sein d'un GIP tel que l'ANRS, structure dans laquelle les ministères concernés peuvent élaborer des politiques en tenant compte des résultats de recherche obtenus. Les bénéfices de cette articulation sont évidents, comme en atteste la prise en compte chaque année, par le ministère de la Santé des résultats des essais cliniques menés par l'ANRS pour l'élaboration des « Recommandations sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH » (rapport d'experts coordonné par J.F Delfraissy en 2004). Environ 120 000 personnes vivent avec le VIH en France, dont la majorité est suivie à l'hôpital et reçoit un traitement antirétroviral (ARV). Six pour cent (6 %) de patients sont donc en échec thérapeutique sévère nécessitant l'accès à des nouvelles molécules. En outre, chez les patients en succès, on sait que les antirétroviraux peuvent entraîner des effets secondaires importants et que tous les virus persistent sous une forme « latente ». Dans l'état actuel des connaissances, n'étant possible ni d'éradiquer le virus, ni de supprimer le risque de transmission, ces patients sont traités à vie.

1.1.2. Dans les pays du Nord

La recherche dans les pays du Nord est confrontée à de nouveaux défis : trouver de nouvelles stratégies de prévention ; contribuer à la réfléxion opérationnelle pour mieux faire passer les messages de prévention. En matière de recherche clinique, il s'agit de : découvrir de nouveaux médicaments et d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour tenter de diminuer le « réservoir viral » ; utiliser au mieux les nouvelles molécules ; simplifier les traitements sans prendre des risques inconsidérés ; combattre les résistances virales ; réduire les effets secondaires des antirétroviraux. La mise en place d'essais thérapeutiques et de cohortes au niveau européen devrait favoriser la réponse à ces grandes questions.

1.1.3. Dans les pays en développement

L'épidémie touche majoritairement les pays les plus pauvres. Près de 5 M de personnes ont été contaminées par le VIH-sida en 2005. Un enfant naît de mère séropositive toutes les minutes. Cette

situation porte à plus de 40 M le nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH dans le monde à la fin de l'année 2005. Parmi eux, 95 % sont originaires des pays en développement, avec toutes les conséquences socio-économiques induites. En 2003, l'enjeu majeur était celui de l'accès aux antirétroviraux génériques. Fin 2005, parmi les 8 M de patients nécessitant un traitement ARV « en urgence », 1,5 M est traité. Les travaux de l'agence ont contribué à faire la preuve de l'efficacité des traitements ARV génériques dans les pays du Sud, à une période ou la communauté internationale avait encore quelques doutes.

Dans ces pays, la recherche s'impose plus que jamais comme une priorité absolue, au moment où les programmes d'accès au traitement se multiplient, financés par le Fonds Mondial et d'autres grandes fondations internationales. Les questions de recherche portent sur : l'évaluation et l'adaptation d'outils simplifiés de suivi de patients (charges virale simplifiée et moins coûteuse) ; le développement de régimes thérapeutiques simplifiés ; l'étude des facteurs d'observance. De plus en plus, la recherche s'intéressant non seulement à l'évaluation de l'efficacité des traitements, mais aussi à l'analyse des différents contextes nationaux, elle associe des études en sciences sociales et en économie de la santé.

Au cours de la période 2003-2005, l'ANRS a acquis une expertise et une crédibilité dans ses programmes de recherche grâce à sa présence active sur le terrain, en partenariat avec l'IRD, l'institut Pasteur, l'institut Esther et l'implantation de « sites de recherches » en Afrique, dans le Sud-est asiatique et au Brésil.

Dans les pays du Sud, plusieurs enjeux demeurent pour les années à venir:

– Coût de la recherche : le niveau de qualité doit être de plus en plus proche des normes européennes, tout en respectant les règles éthiques d'un contexte socioculturel différent ;

– Accès aux soins : il est loin d'être entièrement réglé (apparition de résistances, évaluation des deuxièmes lignes de traitement) ;

– lÉvaluation des traitements chez l'enfant et du passage aux antirétroviraux : dans un contexte peu ou pas du tout médicalisé, l'évaluation médicale et économique de ces nouveaux schémas de prise en charge, non validés dans le Nord, dans le cadre d'une recherche opérationnelle est un enjeu majeur pour une agence de recherche ;

– Recherche sur la prévention : outils de prévention (microbicides, circoncision, traitement pré- ou post-exposition…) et de recherche en sciences humaines, prenant en compte les aspects socioculturels religieux ; mise en place d'essais vaccinaux préventifs tenant compte de la diversité génétique du virus et de l'hôte.

L'ANRS ne pouvant faire face à l'ensemble de ces questions, elle devra faire des choix scientifiques et thématiques et s'appuyer sur une collaboration internationale soutenue.

1.2. Dans le domaine des hépatites virales B et C

1.2.1. Données générales

En France métropolitaine, la prévalence de l'infection par le VHC est d'environ 1 %, soit environ 500 000 personnes, parmi lesquelles 30 000 seraient coinfectées par le VIH, et environ 300 000 présentent une infection chronique par le virus de l'hépatite B, parmi lesquelles 9 % seraient coinfectées par le VIH. Environ 20 % des patients présentant une hépatite chronique C et 5 à 10 % de ceux ayant une hépatite chronique B atteignent le stade de la cirrhose, responsable de décompensations cliniques et de carcinomes hépatocellulaires (CHC), puis de décès. On estime à environ 4 000 le nombre annuel de décès imputables à l'hépatite C et 1 500 à l'hépatite B.

La dimension sociale des hépatites virales est particulièrement forte, puisqu'elles touchent davantage les personnes en situation de précarité. Enfin, seules 56 % et 49 % des personnes infectées, respectivement par le virus de l'hépatite C et par celui de l'hépatite B, ont connaissance de leur statut.

1.2.2. Enjeux de recherche

Pour le VHC et le VHC, les enjeux de recherche sont à la fois proches et distincts.

Enjeux proches

Pour le VHC comme pour le VHB, il s'agit d'avoir une meilleure compréhension des mécanismes d'entrée et des différents récepteurs impliqués, ainsi que d'étudier les mécanismes de la fibrogenèse et de la carcinogenèse.

Enjeux distincts

Les facteurs impliqués dans la transmission sont distincts : rôle protecteur ou non de la réponse immunitaire anticorps des lymphocytaires CD8, et il existe un vaccin efficace contre le VHB et non contre le VHC. Sur le plan de la recherche thérapeutique, la situation est également différente.

Pour l'infection à VHC, les bithérapies (interféron pégylé + ribavérine) peuvent éliminer le virus dans pratiquement 50 % des cas. Les nouveaux anti-VHC ayant une cible différente devront être testés chez les non-répondeurs et/ou en vue d'augmenter le taux de succès en traitement de première intention. En revanche, le problème de l'accès aux traitements anti-VHC est devenu majeur et justifie des recherches opérationnelles et en sciences humaines et sociales. Enfin, même si le traitement antirétroviral éradicateur est possible, beaucoup de patients auront déjà évolué vers la fibrose, d'où l'importance de recherches sur les mécanismes et l'obtention de molécules inhibant la fibrose.

Quant à l'infection à VHB, elle va devenir une infection chronique sous traitement avec, comme dans le VIH, des problèmes de tolérance au long cours et l'apparition de mutants résistants. En termes de prévention, les questions de recherche doivent également porter sur le rapport bénéfice/risque de la vaccination à large échelle et la mise en place de cohortes de sujets vaccinés.

Enfin les patients co-infectés VIH, VHC ou VHB constituent une urgence thérapeutique particulière en

raison de leur évolution plus rapide vers la fibrose.

1.2.3. Enjeux de santé publique

L'infection par les virus des hépatites B et C est aussi un problème majeur de santé publique dans les pays en développement.

Les hépatites virales représentent une situation épidémique préoccupante : 170 à 200 M de personnes dans le monde sont infectées par le VHC et environ 2 Mds (un tiers de la population mondiale) ont des marqueurs sérologiques indiquant l'existence d'une infection ancienne ou d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B. Les porteurs d'une infection chronique persistante par le VHB sont estimés à environ 350 M de personnes. L'Office mondial de la santé estime qu'environ 3 % de la population mondiale est infectée par le virus de l'hépatite C, avec des prévalences atteignant 10 à 15 % dans certains pays comme l'Egypte et le Cameroun.

2. ANRS : ORGANISATION, MISSIONS ET FONCTIONNEMENT

L'ANRS gère et anime les recherches sur l'infection par le VIH-sida et les hépatites virales : recherches fondamentales, modèles animaux, recherches cliniques et physiopathologiques, recherches vaccinales, essais thérapeutiques, recherches en sciences de l'homme et de la société, recherches en économie et recherches dans les pays en développement. Les nouveaux enjeux de l'épidémie ont entraîné des changements importants dans les orientations scientifiques de l'agence dans les dernières années.

2.1. Organisation

2.1.1. Composition du GIP

Créé en 1992, le GIP-ANRS est aujourd'hui le fruit d'un rapprochement entre l'État et les organismes impliqués.

L'État est présent au travers de trois ministères :

– ministère chargé de la Recherche, représenté par le directeur de la recherche ;
– ministère chargé de la Santé, représenté par le directeur général de la santé ;
– ministère chargé des Affaires étrangères (MAE), représenté par le directeur de la coopération scientifique, universitaire et de recherche ;

Quatre organismes de recherche sont impliqués dans le VIH-sida et les hépatites virales :

– Centre national de la recherche scientifique (CNRS), représenté par son directeur général ;
– Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), représenté par son directeur général ;

– Institut de recherche pour le développement (IRD), représenté par son président ;
– Institut Pasteur, représenté par son directeur général.

L'entrée du MAE dans le GIP en 2001 répondait aux nouveaux enjeux de l'épidémie et concrétisait la volonté politique d'une implication forte de la France dans la recherche sur le sida dans les pays en développement. L'IRD a rejoint le GIP à l'occasion du renouvellement de celui-ci, fin 2003. La structure et la stratégie scientifique du GIP permettent de fédérer les actions de ces organismes dans le domaine du VIH/sida et des hépatites virales.

2.1.2. Services de l'ANRS

– Conseil d'administration

Il comprend 7 administrateurs, représentant chacun les membres du GIP, 5 personnalités désignées par les ministres compétents, un commissaire du gouvernement et un contrôleur d'État. Le conseil d'administration élit parmi les administrateurs non-statutaires son président pour une durée de 3 ans renouvelable.

Ses attributions sont notamment d'arrêter le programme des activités conformément aux objectifs, d'approuver le budget et les comptes, de définir les orientations en matière internationale et, d'une façon générale, de donner toute directive pour le fonctionnement du groupement. Il désigne le directeur du GIP pour une durée de 3 ans.

– Instances d'évaluation scientifiques

C'est sur la base de leurs recommandations que le directeur décide de la mise en place des financements (cf. Attributions dans § 2.3. « Modes d'intervention »). Ces instances sont constituées par un conseil scientifique et des comités scientifiques sectoriels (CSS).

- Le conseil scientifique exprime un avis sur les grandes orientations du programme scientifique et sur l'ensemble de ses actions, conduit une réflexion prospective et établit le bilan des travaux effectués.
- Les comités scientifiques sectoriels sont mis en place par le directeur du GIP pour instruire les projets de recherche présentés dans le cadre des deux appels d'offres annuels de l'ANRS.

Les représentants des associations de patients sont présents dans toutes les instances de l'ANRS.

2.1.3. Fonctionnement du GIP

Les programmes financés par l'ANRS fédèrent des équipes appartenant à différents organismes de recherche, en particulier dans le cadre de groupes d'animation de la recherche. La mobilisation de ces équipes est d'autant plus forte qu'elles peuvent espérer des financements quel que soit leur organisme d'appartenance, sous réserve d'une évaluation scientifique favorable par des comités experts indépendants.

L'ANRS dispose d'une grande réactivité scientifique. Elle peut mobiliser rapidement en cours d'année et en quelques mois des équipes sur des thématiques nouvelles de recherche. Cette réactivité est encore accrue par les relations que l'Agence a établies avec les associations de patients.

– Essais thérapeutiques

En tant que promoteur d'essais, l'ANRS anime un réseau de médecins hospitaliers unique en France regroupant 300 services. Dans le domaine du VIH, 140 ent quarante essais thérapeutiques ont été promus par l'ANRS et ont été réalisés ou sont en cours, 27 dans le domaine des hépatites. Ces essais sont en majorité des essais « de stratégie », destinés à comparer des modalités thérapeutiques nouvelles.

– Moyens

Le GIP-ANRS ne dispose pas de personnels de recherche propre, mais s'appuie sur le personnel statutaire des organismes de recherche ou des hôpitaux membres. Il également peut financer des bourses ou des CDD dans les laboratoires ou les services hospitaliers. Ces emplois provisoires permettent aux jeunes chercheurs ou médecins qui en bénéficient de mener leur recherche puis, dans un deuxième temps, de postuler sur des postes de la recherche académique ou de l'industrie privée.

– Animation scientifique

L'animation scientifique d'équipes issues de laboratoires ou de disciplines différents, sur les sujets prioritaires de recherche de l'ANRS, investissement important de l'Agence, constitue l'une de ses originalités de fonctionnement. Cette animation prend deux formes :

- Actions coordonnées (AC)

  Leur rôle est d'animer les équipes financées sur l'un des thèmes prioritaires de recherche de l'Agence. Les réunions des AC permettent aux équipes de suivre les progrès de la recherche, voire de les réorienter ou d'élaborer de nouvelles questions de recherche. Certaines réunions se déroulent en présence de personnalités extérieures à l'AC qui apportent leur éclairage sur l'avancement des travaux et un éventuel « arbitrage » extérieur.

  Les actions coordonnées sont créées ou fermées en fonction des priorités scientifiques de l'Agence. Un comité scientifique constitué de 12 à 15 membres assure les actions d'animation. La création d'une nouvelle AC est proposée au conseil d'administration et la nomination de son président est décidée par le directeur de l'Agence sur avis du conseil scientifique. Les comités scientifiques des AC se réunissent en fonction des besoins.

  Une restructuration des AC a été entreprise à la suite de l'évaluation du GIP lors de son dernier renouvellement. Animation et évaluation ont été scindées. Ces changements ont été approuvés par le conseil scientifique et par le conseil d'administration

  Les AC5, AC24 et AC28 ont un fonctionnement particulier : elles aident à l'élaboration des essais thérapeutiques dans le domaine de l'infection par le VIH (AC5), par les hépatites (AC24) et des essais vaccinaux préventifs (AC28) et les évaluent. Les cohortes faisant l'objet d'une animation au sein de l'AC7 sont évaluées par des comités internationaux *ad hoc*. Le

champ d'intervention et d'animation de chacune des AC a été clairement défini et validé par le conseil scientifique de l'Agence.

- Groupes de travail

  Ce sont des structures légères regroupant des chercheurs d'horizons différents sur un thème identifié comme une nouvelle priorité par l'ANRS, en perspective de projets présentés ensuite à l'appel d'offres. S'ils sont financés, ces projets peuvent constituer les bases d'une nouvelle AC. C'est ainsi que les groupes de travail sur les microbicides et les recherches en économie de la santé dans les pays en développement ont donné lieu à de nouvelles AC.

2.1.4. Organigramme de l'ANRS

Pour assurer ses missions, l'ANRS dispose d'un directeur, d'un secrétariat général, d'un agent comptable, de six services scientifiques, d'un assureur qualité, et d'un service d'information scientifique et de communication. Ce sont ainsi 44 personnes qui travaillent à la construction, l'animation, la coordination et le suivi des projets de recherche et de la mise en place des financements et des soutiens.

Directeur

Il est nommé par le conseil d'administration et a autorité sur l'ensemble des services de l'Agence. En outre, il participe directement en pilotage scientifique de la recherche.

Secrétariat général

Il a pour rôle de coordonner l'administration interne de l'Agence et de veiller à la mise en place du budget et des décisions de financement prises par le directeur, après évaluation scientifique des demandes par les instances compétentes. Il est assisté d'une équipe administrative responsable des affaires financières, juridiques, de la gestion des personnels, de l'informatique et du fonctionnement de l'agence.

Agence comptable

La comptabilité générale de l'Agence est tenue par un agent comptable nommé par arrêté du ministre chargé du Budget.

Services scientifiques

Les services scientifiques, au nombre de six, sont placés chacun sous la responsabilité d'un responsable de service. Leurs compétences portent sur :

- les recherches fondamentales dans le domaine du VIH/sida,
- les recherches vaccinales dans le domaine du VIH/sida,
- les recherches en santé publique et en sciences de l'homme et de la société,
- les recherches dans les pays en développement,
- les recherches cliniques et thérapeutiques sur le VIH/sida,

– les recherches fondamentales, cliniques et thérapeutiques sur les hépatites virales.

Ils sont chargés d'animer et de piloter les programmes de recherche financés par l'ANRS.

Assureur qualité

L'assureur qualité de l'Agence est chargé de coordonner et d'animer la politique qualité de l'ANRS pour l'ensemble des programmes de recherche financés. Cette cellule a été mise en place au second semestre 2006.

Service d'information et de communication scientifique

Ce service est chargé : des relations avec la presse, des relations avec les associations, de la documentation, de le gestion, de la maintenance et de l'évolution du site web de l'ANRS, de l'élaboration et de la diffusion des documents d'information scientifique émis par l'Agence et de toutes les publications de l'agence, de l'instruction des dossiers de demandes de soutien de colloques et publications et de leur suivi, de l'organisation de colloques et conférences scientifiques de l'Agence, en coordination avec les responsables des services.

2.1.5. Place et rôle de l'ANRS dans le paysage de la recherche

Élargissement de la recherche du VIH-sida au VHB et au VHC

Le 1er janvier 1999, ont été confiés à l'ANRS l'animation et le financement des recherches cliniques thérapeutiques et en santé publique sur l'hépatite C. Lors du renouvellement du GIP, début 2004, ce rôle a été élargi à l'ensemble des recherches sur les hépatites B et C. En outre, des questions spécifiques, en particulier d'ordre thérapeutique, sont posées par la co-infection par le VIH et le VHC. La prévalence de la co-infection peut atteindre 70 % dans certains groupes de populations infectés par le VIH (usagers de drogue).

En cinq ans, l'ANRS a su transposer l'expérience acquise dans le VIH et adapter sa capacité de réaction et la flexibilité de son fonctionnement aux enjeux de la recherche clinique et en santé publique sur l'hépatite B et C. Elle a ainsi déjà financé 24 essais thérapeutiques, 19 projets de recherche clinique physiopathologique, 26 projets en santé publique et sciences de l'homme et de la société, 58 projets en recherche fondamentale. La structuration de l'organisation de la recherche sur les hépatites s'est faite de façon parallèle avec ce qui avait été mis en place pour le VIH : séparation entre l'animation de la recherche (actions coordonnées, AC) et évaluation (comités scientifiques sectoriels, CSS).

Développement de la recherche dans les pays en développement

Par ailleurs, le développement des recherches menées dans les pays en développement a été un axe fort de la stratégie de l'ANRS, lui conférant une très forte visibilité à l'étranger. Fin 2003, l'intégration de l'IRD dans le GIP a également participé de cette dynamique. Les partenaires européens et

internationaux actuels positionnent aujourd'hui l'agence comme une structure de référence au niveau mondial.

Activité entièrement consacrée au VIH-sida et aux hépatites virales

Au niveau international, l'ANRS est la seule agence nationale en Europe qui se consacre exclusivement à recherche sur le VIH-sida et les hépatites virales. La recherche française occupe la troisième place dans le monde dans la recherche fondamentale sur le sida après les États-Unis et le Royaume Uni, la deuxième place en recherche clinique et thérapeutique après les États-Unis (avec un financement entre 50 et 100 fois plus faible) et la première place dans le monde pour les essais en pays du Sud dans le domaine du VIH.

La recherche sur l'hépatite C a été, et reste, particulièrement active aux États-Unis, où ce budget a été multiplié par dix. L'Union Européenne et les États qui la composent ont également développé un certain nombre de programmes spécifiques, et plusieurs projets ont été financés dans le cadre du 5° Programme cadre de la Commission européenne.

Partenariats internationaux

Des liens forts existent également avec de grandes institutions internationales : OMS, UNAIDS, Fonds Mondial, Global HIV Vaccine Enterprise. Dans les pays du Sud, le partenariat avec les programmes Sida nationaux est un prérequis pour la constitution des sites. Ainsi, le Programme Sida brésilien s'est largement inspiré du modèle de l'Agence pour son programme de recherche.

Les progrès réalisés dans le domaine du VIH-sida, VHB et VHC par la recherche française, l'engagement fort de l'Agence dans les essais thérapeutiques, la recherche vaccinale et la recherche dans les pays en développement a aujourd'hui imposé le nom de l'ANRS au plan international.

À l'occasion de l'élaboration du programme de l'EDCTP (*European and Developing Countries Clinical Trials Partnerschip*), les directeurs de l'INSERM, de l'IRD, de l'institut Pasteur et de l'ANRS ont souhaité s'assurer que dans tous les domaines concernés par l'EDCTP (sida, malaria, tuberculose), la recherche française s'exprimerait de façon coordonnée.

La visibilité internationale de l'ANRS est également assurée au travers de l'organisation de colloques scientifiques internationaux, en partenariat avec les principaux organismes de recherche étrangers, et de Journées scientifiques annuelles sur les différents sites de l'Agence dans les pays en développement.

2.2. Missions

L'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales a pour objet l'animation, l'évaluation, la coordination et le financement des programmes de recherche sur le VIH-sida et les

hépatites virales, quel que soit le domaine scientifique concerné, dans le respect de l'autonomie des programmes et des procédures d'évaluation des organismes de recherche adhérant au groupement.

À cet effet, voici les missions de l'Agence :

– Identifier les équipes susceptibles de jouer un rôle important dans ce champ d'activité et chercher à les attirer par des actions d'incitation adaptées ;

– Développer les interactions possibles entre les différents domaines de recherche et assurer la coordination de la recherche ;

– Favoriser la concertation régulière des équipes de chercheurs, par l'organisation de colloques thématiques réunissant au sein de structures d'animation, les acteurs ou futurs acteurs dans les thèmes de recherche concernés ;

– Répartir les moyens apportés par l'État entre les organismes publics de recherche, les laboratoires universitaires, les établissements hospitaliers, les industriels et les organismes privés ;

– Tenir à jour l'information sur l'avancement des recherches et les moyens consacrés et la mettre à la disposition de tous ;

– Inscrire les actions de recherche dans un cadre de coopération internationale impliquant les pays industrialisés et les pays en développement.

2.3. Modes d'intervention

L'Agence intervient selon plusieurs modalités :

2.3.1. Contrats de recherche

Les contrats de recherche sont ouverts à toutes les équipes se consacrant à la recherche sur le sida, quelle que soit leur discipline, sans limitation thématique, et à toutes les équipes travaillant dans les domaines de recherche de l'ANRS sur le VIH et les hépatites. L'absence de limitation thématique correspond au souhait de laisser émerger toutes les possibilités de recherche dans les champs les plus divers, à l'initiative du milieu scientifique et médical.

Les demandes peuvent être déposées deux fois par an en réponse aux deux appels d'offres de l'Agence, les 15 mars et 15 septembre. Les appels d'offres sont largement diffusés par voie d'affiche, principalement auprès des laboratoires des organismes de recherche concernés, des universités, des services cliniques, dans les hôpitaux et les services culturels et de coopération des ambassades.

Les subventions accordées apportent un soutien global à l'équipe demandeuse (fonctionnement, petit équipement, missions), ainsi que des vacations. Les financements sont attribués pour deux ans et doivent faire l'objet, à expiration du contrat, d'un rapport scientifique et financier.

2.3.2. Contrats d'initiation

Ces contrats sont une modalité particulière de soutien ayant pour objet de tester la faisabilité d'une recherche ou de réaliser une recherche sur un sujet limité. Les demandes sont également soumises aux appels d'offres de l'Agence et examinées par les CSS selon les mêmes modalités que les contrats de recherche. Ces contrats ne sont cependant pas mis en compétition pour leur interclassement avec les contrats conventionnels.

2.3.3. Financements de personnels

L'ANRS finance pour une période de trois ans des bourses de recherche pré- et post-doctorales pour des chercheurs français ou travaillant dans des laboratoires français. Les demandes sont soumises aux deux appels d'offres annuels de l'Agence, examinées et interclassées par les CSS. Elles peuvent concerner tous les champs de recherche couverts par l'Agence ; la décision de financement est prise par le directeur, sur proposition des CSS.

L'ANRS finance également des bourses de moniteur d'études cliniques, moniteur d'études biologiques et moniteur d'études en sciences sociales pour renforcer les capacités des centres cliniques, dans le cadre de la mise en place d'études cliniques, en recherches fondamentales ou en sciences sociales. Les demandes de poste de moniteur d'étude clinique (MEC) ou de moniteur d'étude biologique (MEB) et les dossiers des candidats sont expertisés par les services de recherches cliniques VIH et hépatites de l'ANRS et les présidents d'actions coordonnées concernées. Ces bourses sont également attribuées pour trois ans.

L'ANRS finance aussi quelques bourses pour des chercheurs « de haut niveau », sous forme de dotation pluriannuelle (trois ans), afin d'aider à l'implantation d'équipes nouvelles dans le domaine du VIH-sida et des hépatites virales, ainsi que des bourses d'aide à la mobilité nationale et internationale.

Enfin, dans le cadre des projets retenus en appels d'offres ou d'essais cliniques, des crédits de personnels peuvent être alloués aux organismes pour des besoins spécifiques.

2.3.4. Crédits de démarrage ou de reconversion des laboratoires

Ces budgets sont destinés à soutenir, de façon exceptionnelle, la mise en route d'une recherche nouvelle dans un laboratoire récemment installé ou orienté vers une recherche sur le sida. Il peut aussi s'agir du financement d'un laboratoire déjà engagé dans la recherche sur le sida, dans le cas où sa demande de soutien auprès de l'Agence aurait reçu un avis réservé du CSS sur la faisabilité de la recherche. L'équipe peut ainsi tester la faisabilité du projet en attendant la reformulation de sa demande. Ces soutiens sont accordés pour un an.

2.3.5. Soutiens logistiques

Des crédits spécifiques, accordés en dehors des appels d'offres, sont destinés à permettre le développement des recherches dans les domaines du VIH-sida et des hépatites virales. Les

demandes présentées à l'Agence font l'objet d'une expertise extérieure et les décisions sont prises en fonction de la qualité de la recherche et de l'intérêt de l'acquisition de matériels ou d'infrastructures pour la recherche sur le sida et les hépatites.

Dans le cadre de la structuration de la recherche dans les pays en développement, ces soutiens, « Budget Site », permettent notamment à l'ANRS d'accompagner la mise en place de sites et de contribuer à leur fonctionnement courant et à leur développement. Ces financements servent notamment à la coordination et à la logistique générales du site, à l'organisation de colloques ou de manifestations scientifiques et, si nécessaire, à la réhabilitation ou la construction de bâtiments pour la recherche, ou encore à l'acquisition d'équipements.

2.3.6. Soutien aux colloques et publications

L'ANRS accorde des soutiens financiers à des publications scientifiques et à des colloques nationaux ou internationaux consacrés majoritairement au sida ou aux hépatites, et destinés à apporter une information scientifique de haut niveau. Les demandes de soutien sont examinées par un comité scientifique dont les membres sont issus des instances scientifiques de l'Agence et de ses services scientifiques. Les colloques et publications organisés par l'Agence font l'objet d'une procédure différente.

2.4. Modes d'évaluation

2.4.1. Comités scientifiques sectoriels (CSS)

Les demandes de contrats sont examinées par l'un des sept comités scientifiques sectoriels (CSS) de l'ANRS :

– CSS1 « Recherches fondamentales sur les interactions hôte-virus » ;
– CSS2 « Biologie structurale et génétique moléculaire du VIH » ;
– CSS3 « Recherches cliniques sur le VIH » ;
– CSS4 « Recherches fondamentales et physiopathologiques dans les hépatites virales » ;
– CSS5 « Recherches en santé publique, en sciences de l'homme et de la société» ;
– CSS6 « Recherches dans les pays en développement » ;
– CSS7 « Recherches cliniques et épidémiologiques dans les hépatites virales ».

Les membres des CSS sont nommés par le directeur de l'Agence pour une durée de deux ans. Le mandat des experts étrangers (l'Agence souhaite qu'ils représentent environ un tiers des membres de la commission) est renouvelable une fois, pour un mandat total de quatre ans. La nomination des présidents est soumise à l'approbation du conseil scientifique de l'agence.

Les demandes examinées par les CSS sont interclassées. Les mieux classées sont proposées pour financement au directeur. Le CSS peut s'entourer d'expertises extérieures, en plus de l'avis des experts membres du CSS.

Lorsqu'un projet soumis à l'Agence relève de l'expertise de plusieurs CSS, l'un d'entre eux est désigné comme commission principale pour émettre un jugement définitif sur le projet et l'interclasser parmi les contrats examinés dans son champ de compétences. Les autres CSS apportent des avis extérieurs qui seront lus en séance aux membres du CSS évaluateur. La décision de financement est prise par le directeur de l'Agence.

2.4.2. Conseil scientifique

Le conseil scientifique est constitué de quinze membres désignés par le conseil d'administration sur proposition du directeur du groupement. Il est composé de personnalités qualifiées, choisie pour leurs compétences scientifiques, soit directement dans le domaine du sida ou des hépatites virales, soit dans des domaines leur conférant une capacité d'évaluation objective sur les actions menées dans le cadre de l'ANRS.

Le conseil scientifique exprime un avis sur les grandes orientations du programme scientifique et sur l'ensemble de ses actions, conduit une réflexion prospective et établit le bilan des travaux effectués.

Sur proposition du directeur, le président du conseil scientifique est nommé par le conseil d'administration, auquel il assiste avec voix consultative. Il est assisté d'un vice-président nommé dans les mêmes conditions.

Le conseil scientifique se réunit sur convocation de son président aussi souvent que l'exige sa mission, et au moins trois fois en deux ans. Il peut se réunir également à la demande du tiers de ses membres et du président du groupement ou du directeur du groupement. Il s'est réuni quatre fois au cours des années 2003-2005 sur les thèmes suivants :

– 6 décembre 2002 : hépatite C ;
– 20 octobre 2003 : pays en voie de développement ;
– 19 avril 2004 : nouvelles cibles thérapeutiques et programmes de l'AC19 ;
– 28-29 novembre 2005 : la recherche sur les hépatites virales.

2.5. Appels d'offres 2003-2005

Tableau 1. Résultats des appels d'offres 2003-2005

	DEMANDES DE BOURSES	BOURSES FINANCEES	% DE SELECTION	PROJETS DEPOSES	PROJETS FINANCES	% DE SELECTION
CSS1	138	58	42	206	91	44
CSS2	91	36	40	112	56	50
CSS3	44	16	36	94	41	44
CSS4	71	27	38	123	60	49

CSS5	26	10	38	42	21	50
CSS6	51	21	41	104	34	33
CSS7	12	5	42	44	20	45
TOTAL	**433**	**173**	**40**	**725**	**323**	**45**

Sur la période 2003-2005, les appels d'offres lancés par l'ANRS ont connu un attrait grandissant, attestant du dynamisme des équipes dans le domaine du VIH-sida et des hépatites virales : 230 projets de recherche déposés en 2003, 317 en 2005 (dont 60 pour les hépatites virales). Sur la seule thématique VIH-sida, la progression de dépôt de projets a été de près de 12 %.

En 2004, un appel d'offres a été supprimé.

3. PUBLICATIONS

Le recensement des publications scientifiques issues des travaux de recherche de l'ANRS financés majoritairement par l'Agence a été réalisé au cours du 1er semestre 2006. Les tableaux 2 et 3 présentent les résultats obtenus, dont l'importance tant qualitative que quantitative est à souligner.

Tableau 2. Publications 2002-2005 en fonction du facteur d'Impact (données au 19 octobre 2006)

	IMPACT FACTOR > 5	IMPACT FACTOR < 5	TOTAL
RECHERCHES FONDAMENTALES	275	203	**478**
RECHERCHES VACCINALES	32	36	**68**
RECHERCHES EN SCIENCE DE L'HOMME ET DE LA SOCIETE (SHS)[1]	15	83	**98**
RECHERCHES SUR LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT[2]	74	119	**193**
RECHERCHES CLINIQUES VIH	132	151	**283**
RECHERCHES SUR LES HEPATITES VIRALES	55	41	**96**
TOTAL	**583**	**633**	**1216**

1. Les publications en SHS dans les pays du Sud sont comptabilisées à « Pays du Sud ».

2. Une part importante des publications correspond à des chapitres de livres en SHS, ce qui est habituel dans la discipline.

Tableau 3. Publications 2002-2005 en fonction de l'année*

	2002	2003	2004	2005	TOTAL
SERVICE DE RECHERCHES FONDAMENTALES	114	119	110	135	**478**
SERVICE DE RECHERCHES VACCINALES	13	19	15	21	**68**
SERVICE DE RECHERCHES SUR LA SCIENCE DE L'HOMME ET DE LA SOCIETE	13	21	24	40	**98**
SERVICE DE RECHERCHES SUR LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT	40	57	52	44	**193**
SERVICE DE RECHERCHES CLINIQUES VIH	68	72	64	79	**283**
SERVICE DE RECHERCHES SUR LES HEPATITES VIRALES	16	18	28	34	**96**
TOTAL	**264**	**306**	**293**	**353**	**1216**

* Source : « Visibilité de la recherche sur le sida le virus de l'hépatite C en France. La place de l'ANRS. Étude bibliométrique 2002-2005 ». INSERM 2006

En juin 2006, la direction de l'ANRS a demandé au service de biométrie de l'INSERM (Nicole Haeffner-Cavaillon et Cole) de réaliser une étude bibliométrique pour situer de façon objective et mesurable la production scientifique de l'Agence au niveau International. Voici les principaux points mise en évidence par ce rapport.

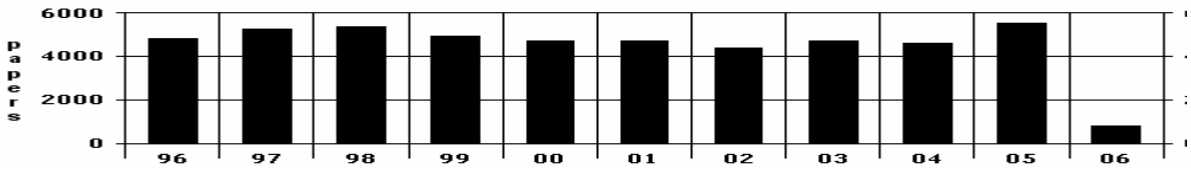
3.1. France : 2e position pour le VIH, 4e position pour le VHC

En juillet 2006, l'Institute for Scientific Information (ISI) a publié une étude bibliométrique (http://esi-topics.com/hiv-aids/) sur la recherche sur le VIH-sida entre 1996 et 2006. Selon cette étude, plus de 50 000 publications ont été dédiées à cette recherche (requête sur « HIV » ou « AIDS » dans le titre). Les travaux ont impliqué 172 pays, 105 405 auteurs et 16 873 institutions, et ont été publiés dans 3 239 journaux.

La découverte majeure de ces dix dernières années est l'implication de CCR5 comme corécepteur dans l'entrée du VIH. Sept des 20 publications les plus citées durant cette période ont trait à son rôle (1996). Parmi les travaux de grande visibilité, on note aussi les travaux sur d'autres récepteurs de chémokines : CCR3, CCR2b et le ligand SDF-1 ; la dynamique du HIV-1 *in vivo*, (1996 *Science*, 1 119 citations), la persistance du réservoir VIH chez les patients HAART (1997 *Science*, 888 citations) et les essais avec les antirétroviraux comme l'indinavir (1997 *New Engalnd J Med*, 1 422 citations), la zidovudine et la lamivudine (1997 *New Engalnd J Med*, 990 citations).

L'étude de l'ISI montre que la production de publications a été stable pendant ces dix dernières années :

Figure 1. Évolution du nombre de publications dans le monde dans le domaine VIH-sida (1996-2006)*



* http://esi-topics.com/hiv-aids/

Comme dans tous les domaines de recherches biomédicales, les États-Unis sont en première position en terme d'impact des travaux (nombre total de citations), comme de nombre de publications (cf. Tableau 4). La France occupe la 2e position aussi bien en impact qu'en nombre de publications, suivie en Europe, de la Grand-Bretagne, de l'Italie et de l'Allemagne. Rare dans le domaine biomédical, cette 2e position mérite d'être soulignée.

Tableau 4. Dix premiers pays classés par total de citations dans le domaine VIH-sida*

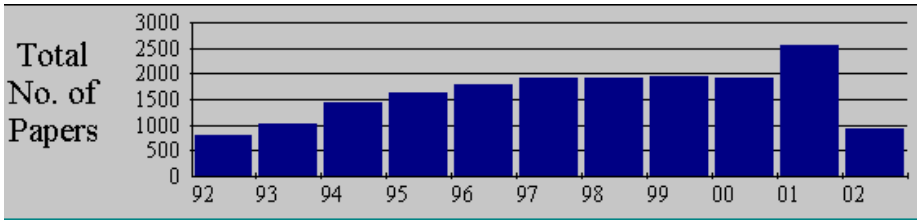
Rank	Nation	Total Cites	Number of Papers	Cites Per Paper
1	USA	493021	25843	19.08
2	France	73762	4410	16.73
3	England	73223	4130	17.73
4	Italy	46427	3268	14.21
5	Canada	36467	1956	18.64
6	Germany	31152	2149	14.5
7	Switzerland	27970	1227	22.8
8	Netherlands	27234	1372	19.85
9	Spain	22531	1964	11.47
10	Belgium	20728	994	20.85

* http://www.esi-topics.com/hiv-aids/index.html

Dans le domaine de la recherche sur l'hépatite C, une étude plus ancienne de l'ISI (1992-2002 ; http://www.esi-topics.com/hepc/inst/c1a.html) montre que ce domaine a été en expansion entre 1992 et 1997 (cf. Figure 2), puis s'est stabilisé ; 17 872 publications ont impliqué 35 896 auteurs, 140 pays et 7 780 institutions. Dans le classement de l'ISI par total de citations, contrairement aux travaux sur le VIH-sida, on ne retrouve ni *Nature* ni *Science* dans les 25 premiers journaux. Une recherche depuis 1990, date des premiers travaux sur le VHC, indique que seuls 18 articles ont été publiés dans ces

deux journaux prestigieux (VIH-sida, 476 dans les 15 premières années de la découverte du VIH), ce qui révèle une grande différence d'impact médiatique entre les deux pathologies virales VIH et VHC.

Figure 2. Évolution du nombre de publications dans le monde dans le domaine du virus de l'hépatite C (VHC) (1992-2002)



Comme pour la recherche sur le VIH-sida, les États-Unis sont en première position (cf. Tableau 8). L'Italie est cette fois le premier pays européen, la France occupe la 4e place. La production globale, même en augmentation, est bien moindre que celle sur le VIH-sida.

Tableau 5. Dix premiers pays classés par total de citations dans le domaine VHC (1992- 2002)[10]

Rank	Nation	Total Cites	Number of Papers	Cites Per Paper
1	US	67387	4984	13.52
2	JAPAN	39953	2644	15.11
3	ITALY	28609	2143	13.35
4	FRANCE	19879	1932	10.29
5	GERMANY	10850	1158	9.37
6	ENGLAND	10528	896	11.75
7	SPAIN	8698	997	8.72
8	SCOTLAND	7538	278	27.12
9	TAIWAN	5643	312	18.09
10	NETHERLANDS	4340	196	22.14

3.2. Visibilité de la France (2002-2005)

L'INSERM a réalisé une étude bibliométrique pour la période 2002-2005 dans les deux domaines, VIH-sida et VHC, pour établir le positionnement récent de la France. Dans cette étude ont été analysées en référence à la production mondiale, la production de l'Angleterre, de l'Allemagne et de l'Italie qui sont, avec la France, les quatre pays européens les plus productifs dans le domaine biomédical.

Les recherches bibliographiques ont été basées sur des requêtes simples comme celle de l'ISI, sur les mots « « HIV », « AIDS » ou « HCV », en incluant les mots présents dans le titre, le résumé et les mots clés.

Les résultats présentés dans les tableaux 6A et 6B indiquent que la production mondiale sur le VIH-sida, entre 2002 et 2005, a augmenté de 17 %. La part des États-Unis, en moyenne sur les quatre ans, est de 48,3 %, pourcentage plus élevé que sa contribution à tous les domaines de la science (33 %) ou au domaine biomédical (41 %). L'augmentation de la production française est de 14,5 % et sa part est en moyenne de 7,8 %. Elle est plus importante que pour d'autres domaines de recherches biomédicales (6 %). La France se positionne derrière la Grande-Bretagne, mais devant l'Allemagne et l'Italie.

Tableau 6A

Production (nb de publications) des pays dans la recherche sur le SIDA

HIV-AIDS	2002	2003	2004	2005
Monde	*8768*	*9155*	*9874*	*10276*
USA	4277	4438	4794	4878
France	663	793	736	759
Angleterre	801	739	949	965
Allemagne	439	414	447	542
Italie	513	539	531	555

Tableau 6B

Part (%) des pays dans la recherche sur le SIDA

HIV-AIDS	2002	2003	2004	2005
Monde	*100*	*100*	*100*	*100*
USA	48,8	48,5	48,6	47,5
France	7,6	8,7	7,5	7,4
Angleterre	9,1	8,1	9,6	9,4
Allemagne	5,0	4,5	4,5	5,3
Italie	5,9	5,9	5,4	5,4

Les résultats présentés dans les tableaux 7A et 7B pour le VHC positionnent la France en 2e place européenne, derrière l'Italie, avec une part de près de 10 %. Les États-Unis contribuent pour 31,5 % à la recherche mondiale dans ce domaine, avec une implication moindre que dans le domaine VIH-sida.

Tableau 7A

Production (nb de publications) des pays dans la recherche sur l'hépatite C

HCV	2002	2003	2004	2005
Monde	*1269*	*1463*	*1520*	*1613*
USA	360	448	518	531
France	129	136	159	155
Angleterre	76	72	71	98
Allemagne	93	93	103	105
Italie	171	212	183	208

Tableau 7B

Part (%) des pays dans la recherche sur sur l'hépatite C

HCV	2002	2003	2004	2005
Monde	*100*	*100*	*100*	*100*
USA	28,4	30,6	34,1	32,9
France	10,2	9,3	10,5	9,6
Angleterre	6,0	4,9	4,7	6,1
Allemagne	7,3	6,4	6,8	6,5
Italie	13,5	14,5	12,0	12,9

La visibilité des quatre pays européens est attestée par le nombre de publications au Top 1 % (recherche d'excellence) dans le domaine VIH-sida et VHC. Les 435 publications au Top 1 % mondial ont associé plus de 3 500 auteurs.

Les résultats du Tableau 8 indiquent qu'au niveau européen la Grande Bretagne est au 1er rang, avec une contribution de 17 % au corpus mondial d'excellence, la France au 2e rang, avec une participation à plus de 12 %, suivie de l'Allemagne (9,4 %) et de l'Italie (7,8 %). La part des États-Unis est toujours majoritaire (69 %), mais les données montrent que dans ce domaine, l'Europe occupe une place importante. En effet, les quatre pays européens cosignent 46,67 % des publications [attention, les pays pouvant collaborer, la somme des pourcentages dépasse 100]. Ce pourcentage est à comparer avec celui d'une étude précédente (*Zoom sur l'excellence de la recherche française*. INSERM-Médecine Sciences 20 (12): 1149-1155. Décembre 2004) sur l'ensemble du domaine biomédical, qui faisait apparaître une représentation des États-Unis dans le corpus d'excellence (Top 1 %) de 79 %, de la France de 6 % et des quatre pays européens ensemble de 27 %.

Tableau 8. Participation aux publications d'excellence (Top 1 % domaines VIH-sida et VHC) de 2002 à 2005

	Monde	USA	France	Angleterre	Allemagne	Italie
nb Top 1%	435	300	54	74	41	34
% Top du monde	100	68,97	12,41	17,01	9,43	7,82
% de succès		1,63	1,83	2,14	2,23	1,59
				Europe (4 pays)	46,67	

Il est important de souligner qu'entre 2000 et 2002, une part des travaux de recherche menés en France sur le VIH-sida et VHC a eu une grande visibilité et est au premier plan de la recherche mondiale. La recherche biomédicale française dans sa globalité positionne près de 1 % de ses publications au Top 1 % mondial ; pour le VIH-sida et HCV, presque 2 % de ses publications sont au niveau de l'excellence. Dans ce contexte, il est probable que l'ANRS, qui anime, coordonne et finance depuis 1992 les recherches dans ce domaine en France, ait joué un rôle important.

3.3. Place de l'ANRS

L'ANRS n'étant pas mentionnée dans les affiliations des auteurs, un corpus a été établi par ses soins pour permettre d'effectuer une analyse précise sur les travaux que l'agence a directement financés. L'ANRS a ainsi constitué un corpus de 996 documents pour la période 2002-2005, dont 894 références ont été retrouvées dans les trois bases du Web of Science de l'ISI. Ces documents correspondent à des articles, lettres ou revues de synthèse. L'analyse bibliométrique porte sur le corpus de 894 publications indexées dans la base internationale du WOS. Le corpus de 894 références est inférieur au nombre de références présentées dans les tableaux de la bibliographie 1 et 2 (N=1 216), mais cela ne modifie pas fondamentalement l'analyse.

3.3.1. Analyse du corpus ANRS

L'ANRS finance la très grande majorité des travaux sur le VIH-sida en France. Une analyse des 100 premiers auteurs (classés par nombre de publications) impliqués dans les recherches VIH-sida et VHC en France montre que seuls 15 ne sont pas soutenus par l'ANRS. Dans le cas des travaux affiliés à l'INSERM, au CNRS ou à l'institut Pasteur, seuls 8 auteurs ne sont pas directement financés par l'ANRS. Enfin, parmi les 100 premiers auteurs (hors EPST et institut Pasteur), 25 ne sont pas directement porteurs de projets ANRS. Ces données indiquent que probablement plus de 75 % de la recherche dans les domaines VIH-sida et VHC en France sont financés au moins en partie par l'ANRS.

La structuration de la recherche française étant très complexe, il est difficile de cibler les travaux directement financés par l'ANRS. En effet, les laboratoires des EPST reçoivent pour leurs recherches sur le VIH-sida et VHC des financements multiples (ANRS, EPST, Université, contrats industriels, contrats européens etc.). Il en va de même pour les laboratoires ou services hospitaliers et pour les équipes universitaires. Cette intrication financière des laboratoires a conduit l'ANRS à effectuer une sélection très restrictive sur les travaux issus de la recherche française, en n'identifiant que ceux pour lesquels elle estime être le financeur principal. Cette sélection a été réalisée à partir des projets des appels d'offres 1999-2004.

3.3.2. Analyse globale

Visibilité

Le corpus sélectionné par l'ANRS correspond à 894 publications pour la période 2002 à 2005. Dans leur ensemble, les travaux du corpus ANRS ont une très bonne visibilité (cf. Figure 3), et contribuent de façon importante aux publications au Top mondial 1 % (Top ESI par discipline). Le pourcentage de publications que l'ANRS positionne dans le Top 1 % est beaucoup plus élevé que la moyenne mondiale (6,2 % versus 1 %). De même, le pourcentage de publications dans les journaux de prestige, d'impact supérieur à 20, est élevé : 2,24 %.

Figure 3. Production scientifique de l'ANRS

Total articles	Total des citations	ICm	Moyenne IF
894	10 227	11,4	5,34

Total Top 1% ISI	% au Top 1%	nb pub IF sup à 20	% IF sup à 20
55	6,2	20	2,24

Plus du quart des publications françaises ont reçu une aide financière majeure de l'ANRS (26,5 %). De nombreuses autres, financées partiellement ou indirectement par l'ANRS, ne sont pas prises en compte ici.

Tableau 9. Part (en %) de l'ANRS dans la production française (en nombre de publications) dans les domaines VIH-sida et VHC

HIV-AIDS-HCV	2002	2003	2004	2005
France	760	885	850	869
ANRS	211	237	205	236
Part (%) ANRS en France	27,8	26,8	24,1	27,2

Institutions impliquées

Plus de la moitié (53 %) des travaux du corpus de l'ANRS est associée à des laboratoires INSERM, 33,5 % au CNRS et 19 % à l'institut Pasteur (la participation du CNRS peut être sous-estimée, car certains laboratoires n'indiquent pas explicitement « CNRS » dans leurs affiliations). Ensemble, les trois organismes contribuent à 80 % du corpus ANRS (les articles cosignés ne sont comptabilisés qu'une fois). Le tableau 10 indique que les laboratoires INSERM contribuent fortement à la recherche sur VIH/-sida et HCV en France (31 %), les laboratoires CNRS participent pour près du quart (23,2 %), l'institut Pasteur de façon moindre (10 %). La plus forte participation est celle des hôpitaux, la moitié des publications impliquant un hôpital français ou étranger.

Les données montrent que la sélection du corpus ANRS a été très restrictive, puisque seuls 44 % des travaux de l'INSERM ont été inclus dans le corpus ANRS, alors que plus de 75 % des chercheurs affiliés à l'INSERM sont soutenus par l'ANRS.

Tableau 10. Part (en %) d'organismes français dans la production française (en nombre de publications) dans les domaines VIH-sida et HCV

HIV-AIDS-HCV	2002	2003	2004	2005
France	760	885	850	869
Inserm	227	270	260	288
Part (%) Inserm en France	**29,9**	**30,5**	**30,6**	**33,1**
Inst Pasteur Paris & Lille	74	91	75	92
Part (%) Pasteur en France	**9,7**	**10,3**	**8,8**	**10,6**
CNRS	155	203	189	237
Part (%)CNRS en France	**20,4**	**22,9**	**22,2**	**27,3**
Hopitaux	392	447	436	405
Part (%) des hôpitaux	**51,6**	**50,5**	**51,3**	**46,6**

Disciplines

Dans le monde, entre 2002 et 2005, les travaux sur VIH/-sida et HCV se répartissent en de nombreuses disciplines (cf. Figure 4) : recherche clinique (32 %), microbiologie/virologie (17 %), maladies infectieuses (17 %)… La répartition est basée sur les 105 disciplines déterminées par l'ISI à partir des disciplines des journaux. Cette catégorisation attribue toutefois les journaux à plusieurs disciplines et les résultats doivent être utilisés comme une tendance et non comme des chiffres absolus. Ce type de catégorisation, appliqué au corpus ANRS, montre une moins grande implication en recherche clinique, en comparaison de la part française (9 % versus 24 %), mais une plus forte implication dans des recherches fondamentales identifiées dans le domaine biochimie-biologie moléculaire ou microbiologie (23/25 % versus 17/17 %).

Si les publications ne sont affectées qu'à un seul domaine, la répartition est différente mais avec toujours une prépondérance de l'immunologie (33 %) et un accroissement important du domaine clinique (22 % versus 9 %). Ce résultat est probablement lié au fait que de nombreux journaux du domaine « *Infectious diseases* » sont fortement dédiés à la recherche clinique.

Parmi les domaines de recherche, on observe entre 2003 et 2004 une augmentation importante des publications sur le vaccin. La part de la France est de 6,5 %, inférieure à celle de la Grande-Bretagne, mais supérieure à celle de l'Allemagne et de l'Italie. La moitié des publications associées à la France dans ce domaine est fortement financée par l'ANRS. On observe pour ce thème de recherche une implication américaine très forte (60 % des publications sont signées ou cosignées par un laboratoire américain).

Tableau 11. Nombre de publications sur le vaccin et VIH

Nombre de publications sur le vaccin & VIH				
VACCIN	2002	2003	2004	2005
Monde	*385*	*390*	*517*	*542*
USA	232	251	322	339
France	24	27	30	40
Angleterre	34	30	54	55
Allemagne	25	20	18	21
Italie	15	15	24	31

Collaborations internationales

De nombreux travaux financés par l'ANRS sont réalisés en collaboration avec des laboratoires d'autres pays. Cinquante-huit pays ont participé aux publications soutenues par l'ANRS. Comme pour la recherche biomédicale française en général, les États-Unis sont le premier pays collaborateur. Dans le cas du corpus ANRS, on constate une forte collaboration avec les pays d'Afrique (Côte d'Ivoire, Sénégal, Cameroun, Gabon, Burkina Fasso). Ces collaborations concernent les travaux entrepris dans le cadre des missions de l'Agence dans les pays en développement. Les collaborations en Europe impliquent particulièrement la Belgique, la Grand Bretagne, l'Italie, l'Allemagne et la Suède (plus de 20 publications. Cf. Figure 4).

Figure 4. Collaborations internationales (en nombre de collaborations)

Pays	Nb de collaborations
USA	175
Côte d'Ivoire	96
Belgique	59
Sénégal	58
Angleterre	44
Italie	33
Cameroun	26
Allemagne	23
Suisse	22
Gabon	20
Suède	20
Rép. centrafricaine	18
Burkina Faso	17
Canada	17
Afrique du Sud	14
Pays-Bas	12
Vietnam	11
Japon	10
Russie	10
Espagne	10

3.3.3. Faits marquants

Au cours de ces quatre années, 2002 à 2005, 55 publications ont reçu un grand nombre de citations qui les positionnent au-dessus des seuils des publications au Top 1 %. Ces travaux concernent la recherche clinique et la recherche fondamentale.

En 2002, les travaux les plus cités portent sur les cellules T mémoires et sur les facteurs liés à la lipodystrophie chez les patients traités par les antirétroviraux. En 2003, ils portent sur DC-SIGN reconnu comme un récepteur de la protéine virale E2 du VHC et du *Mycobacterium tuberculosis*, et sur la mise en évidence du risque accru d'infarctus du myocarde chez les patients HAART. En 2004, ont été cités les rôles de NF-κB et p53 comme facteurs de transcription majeurs de l'apoptose induite par l'enveloppe de VIH-1 et un essai de l'interféron alpha 2b PEG chez les patients infectés par le VHC. En 2005, a été mis en évidence un nouveau contrôle par APOBEC3G dans la réplication du VIH

et cité l'essai ANRS 1265 (Rôle protecteur de la circoncision en Afrique Sub-saharienne).

3.3.4. Positionnement de l'ANRS dans le contexte international

Nous avons comparé la production dans le domaine du VIH-sida et dans le domaine du VHC de deux grands organismes américain, le NIH et le NIAID, et de deux organismes européens, le MRC et l'INSERM, avec celle du corpus de l'ANRS. Nous avons également comparé la production de quatre universités : Harvard, Montréal, Londres et Paris. L'université de Montréal a été incluse en raison de la forte implication du Canada dans la recherche sur le VIH-sida (42,4 M$ en 2005). L'INSERM et le NIH ont une production similaire, devant le NIAID et le MRC. Attention, la part du NIH concerne les publications affiliées à une structure du NIH, les travaux soutenus par des subventions externes ne peuvent êtres repérés dans les affiliations. Il faut souligner également que de très nombreuses publications dites « INSERM » sont issues de projets financés par l'ANRS. La position de l'ANRS se situe entre les deux groupes. Pour les universités, Harvard est en 1re position, suivie de Londres, Paris et Montréal.

Tableau 12. Production des organismes dans la recherche sur le sida (en nombre de publications et en pourcentage)

Production (nb de publications) des organismes dans la recherche sur le SIDA						Universités			
HIV-AIDS	NIH	NIAID	ANRS	Inserm	MRC	Harvard	Montreal	Londres	Paris
2002	261	116	146	197	113	276	72	255	89
2003	241	128	172	239	107	260	79	246	108
2004	285	136	154	234	121	332	98	335	111
2005	253	136	187	246	123	355	87	339	139

PART (%) des organismes dans la recherche sur le SIDA						Universités			
HIV-AIDS	NIH	NIAID	ANRS	Inserm	MRC	Harvard	Montreal	Londres	Paris
2002	2,98	1,32	1,67	2,25	1,29	3,15	0,82	2,91	1,02
2003	2,63	1,40	1,88	2,61	1,17	2,84	0,86	2,69	1,18
2004	2,89	1,38	1,56	2,37	1,23	3,36	0,99	3,39	1,12
2005	2,46	1,32	1,82	2,39	1,20	3,45	0,85	3,30	1,35

Dans le cas de la recherche sur le VHC (cf. Tableau 13), l'Inserm est en 1re position, démontrant une spécificité particulière de l'Institut dans le contexte international. Cette recherche est faiblement présente au NIAID et au MRC. Les travaux financés dans ce domaine par l'ANRS ne représentent que 10 % de la contribution française.

Tableau 13. Production des organismes dans la recherche sur le HCV (en nombre de publications et en pourcentage)

Production (nb de publications) des organismes dans la recherche sur HCV						Universités			
HIV-AIDS	NIH	NIAID	ANRS	Inserm	MRC	Harvard	Montreal	Londres	Paris
2002	20	4	10	43	10	18	4	24	22
2003	26	4	11	43	2	13	6	27	10
2004	33	11	16	44	5	24	10	18	25
2005	23	8	10	60	14	29	9	42	33

PART (%) des organismes dans la recherche sur HCV						Universités			
HIV-AIDS	NIH	NIAID	ANRS	Inserm	MRC	Harvard	Montreal	Londres	Paris
2002	1,58	0,32	0,79	3,39	0,79	1,42	0,32	1,89	1,73
2003	1,78	0,27	0,75	2,94	0,14	0,89	0,41	1,85	0,68
2004	2,17	0,72	1,05	2,89	0,33	1,58	0,66	1,18	1,64
2005	1,43	0,50	0,62	3,72	0,87	1,80	0,56	2,60	2,05

Le CNRS est également un acteur de la recherche française dans les deux domaines de recherche.

Dans la mesure où les affiliations du CNRS ne sont pas toujours bien mentionnées, les résultats présentés dans le Tableau 14 sont mentionnés à titre indicatif.

Tableau 14. Nombre de publications associées au CNRS

Nombre de publications associées au CNRS				
	2002	2003	2004	2005
HIV/SIDA	134	183	159	207
HCV	21	20	30	30

Conclusions

Au cours de ces quatre années (2002-2005), les travaux directement financés par l'ANRS ont donné lieu à 894 publications (en fait 1 216), dont 6,2 % appartiennent au corpus mondial d'excellence (Top 1 % des articles cités ; seuils ISI par disciplines et par années). Ce fait est particulièrement remarquable pour l'ANRS, car tous domaines de la recherche biomédicale confondus, le MRC positionne 2 % de ces publications au Top 1 % et l'INSERM 1 %. Notre étude montre que l'ANRS a participé à 57 % des travaux français identifiés dans le corpus mondial du Top 1 % du domaine VIH-sida et VHC.

Deux pour-cent (2 %) des travaux financés par l'ANRS sont publiés dans des journaux de grand prestige (Impact Factor supérieur à 20), incluant 2 publications dans *Nature* et 2 dans *Science*, ce qui atteste aussi de l'excellence des travaux soutenus par l'Agence. Neuf publications ont été publiées dans les journaux de grande renommée du groupe *Nature* (*Nature Immunology*, *Nature Biotechnology*, *Nature Cell Biology*, etc.) et 2 dans *Immunity*, prestigieux journal d'immunologie. En clinique, 5 publications dans *Lancet* et 3 dans *New England Journal of Medicine*, les deux plus grandes revues généralistes du domaine médical.

4. L'ETHIQUE, FONDEMENT DE L'ACTION DE L'ANRS

Pendant de longues années, on ne connaissait pas de traitement efficace au sida, cette épidémie qui rappelait celles du Moyen-Age. Cette dimension catastrophique, jointe à la rapidité de l'évolution de la maladie, a souvent engendré des comportements irrationnels. Face à un enjeu de survie de millions de malades, les règles éthiques auraient pu être contontournée pour faire avancer plus vite la recherche. Cela n'a pas été le choix de l'ANRS qui, dès l'origine, a intégré l'éthique comme composante essentielle de son approche. L'Agence a donc choisi de favoriser la réflexion sur ses décisions, considérant que la recherche ne se fait pas au mépris des principes de l'éthique biomédicale, en particulier de ceux qui protègent les personnes qui y participent.

Favorisée sur différents plans et dans différents domaines, cette réflexion est menée autour de deux axes : la collaboration avec les associations de patients ; la recherche dans les pays en développement. Une charte éthique de la recherche dans les pays du Sud a été mise en place en mai 2002 et est utilisée sythématiquement dans les projets financés par l'ANRS.

Par ailleurs, l'ANRS, en qualité de promoteur de recherches biomédicales et de financeur de projets de recherche, est régulièrement confrontée à des difficultés en matière de conduites à suivre. L'Agence a décidé de constituer des groupes de travail destinés à guider sa réflexion sur des sujets nécessitant la prise en compte de nombreux éléments : règles juridiques, avis des cliniciens, des chercheurs, des patients, données sociales, culturelles, religieuses. L'ANRS donc fait de la réflexion éthique la base de son processus décisionnel.

Dans certains domaines, et sur des projets à long terme, l'ANRS collabore avec des équipes spécialisées en éthique. Certains projets font ainsi l'objet d'une réflexion avec le Pr. Emmanuel Hirsch, de l'université Paris XI, et avec le laboratoire d'éthique médicale de l'université Paris V.

4.1. Interaction avec les associations de patients

La collaboration de l'ANRS avec les associations de patients est l'une des bases de ses principes éthiques.

L'ANRS, en tant que promoteur de recherches biomédicales, notamment d'essais et de cohortes, mène des recherches sur des personnes, patients ou volontaires sains. Depuis 1988, la France s'est dotée d'un dispositif de protection de ces personnes, mis en œuvre à partir de 1991. Dès 1987, l'ANRS a décidé d'intégrer l'avis des associations de patients dans le fonctionnement de ses cohortes et, dès 1990, elle organisait des réunions d'information sur les recherches menées.

La collaboration avec les associations s'est peu à peu développée. En un premier temps, l'ANRS les a formées à la recherche sur le VIH-sida et a organisé des sessions d'enseignement, soit à thèmes soit libres. En un deuxième temps, il est apparu nécessaire qu'elles fassent partie des instances de l'Agence : le conseil d'administration et le conseil scientifique du GIP, les actions coordonnées (AC). Par la suite, l'Agence a souhaité que les associations désignent leurs propres représentants à l'AC5, et les a poussées à se fédérer. C'est ainsi que le TRT-5 est devenu l'interlocuteur privilégié de l'Agence. Aujourd'hui, les associations sont représentées notamment au sein des AC5 (Essais thérapeutiques dans l'infection par le VIH), AC7 (Cohortes), AC24 (Essais thérapeutiques dans les hépatites virales B et C) et AC28 (Essais vaccinaux préventifs dans l'infection VIH). Dans les AC, les associations se prononcent sur les protocoles, en particulier sur les fiches d'information et les formulaires de consentement.

Par ailleurs, les associations rencontrent tous les trois mois le directeur de l'ANRS sur : les essais cliniques, les cohortes et, de manière générale, sur la stratégie scientifique de l'Agence.

Enfin, les associations sont consultées de manière ponctuelle sur des thématiques spécifiques (comme, depuis quelques années, sur le retour des résultats de la recherche aux participants), et font partie de groupes de travail de l'Agence. Elles sont également consultées ponctuellement sur des projets de documents (comme les questionnaires aux participants).

Très fructueuse, cette collaboration avec les associations permet la prise en compte de problématiques essentielle, notamment la protection des personnes dans le cadre des recherches sur

le VIH-sida. Au cours de la période 2003-2005, cette logique s'est étendue au domaine des hépatites.

4.2. Charte éthique de la recherche dans les pays en développement

Depuis 2000, l'ANRS a doublé son engagement financier pour ses recherches dans les pays du Sud. Cet engagement s'est accompagné d'une réflexion approfondie sur les questions éthiques associées à ses recherches.

La recherche dans les pays en développement est confrontée à de nombreuses problématiques spécifiques : pénurie des systèmes de santé, grandes inégalités d'accès aux soins, faible investissement des pays dans la recherche, rareté des équipes de chercheurs locaux, absence de cadres de recherche nationaux légaux et réglementaires, absence de comités d'éthique dans certains pays.

Ces constats ont conduit l'ANRS à préciser des règles d'éthique et de bonnes pratiques pour conduire la recherche dans ces pays. Ce travail a été réalisé avec l'aide d'un spécialiste et dans le cadre d'une large consultation de cliniciens, chercheurs et associations, en France et dans les pays du Sud. Il a fait l'objet d'un texte publié en mai 2002, la « Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement ». Cette charte constitue d'une part un engagement de l'ANRS, d'autre part un texte de référence pour les chercheurs, du Nord et du Sud souhaitant conduire un projet financé par l'ANRS.

Parallèlement, un comité de suivi de cette charte a été créé qui, dès 2004, a commencé à évaluer la prise en compte de la charte. Coordonné par le laboratoire d'éthique médicale de l'université Paris V, ce travail est aujourd'hui suivi d'une mise à jour du questionnaire associé à la charte.

PARTIE 2.

ACTIVITES ET PERSPECTIVES

DES SERVICES ET DES THEMATIQUES SCIENTIFIQUES

1. RECHERCHES FONDAMENTALES SUR LE VIH

1.1. Organisation et domaines prioritaires de recherche

1.1.1. Service Recherches fondamentales et vaccinales sur le VIH

Ce service est constitué d'une responsable (CR-INSERM) et d'une secrétaire (TR-CNRS). À partir du 1er octobre 2006, un service Vaccin, incluant la chef de projet chargée de la promotion des essais vaccinaux (CDD ANRS), a été individualisé sous la responsabilité d'un chargé de missions.

Les projets de recherche fondamentale mettent en jeu des technologies de biologie relativement sophistiquées et ne concernent pas directement les aspects cliniques de la pathologie. Cependant, il n'existe pas de frontière étanche entre recherche fondamentale et clinique, comme en témoignent certains projets de physiopathologie pratiqués à partir de matériel biologique issu de patients infectés.

Les disciplines concernées sont l'immunologie, la virologie, la biologie cellulaire, la biochimie, la biologie structurale, la chimie structurale, la génétique moléculaire. Les recherches vaccinales d'amont concernant la définition d'immunogènes et l'induction de réponse immunitaire sont intégrées dans le domaine.

1.1.2. Comités scientifiques sectoriels (CSS)

Les CSS1, « Relations hôte-virus dans l'infection VIH », et CSS2, « Biologie structurale et moléculaire du VIH », sont chargés de l'évaluation scientifique des dossiers soumis aux appels d'offres de l'ANRS. De nouveaux présidents ont été désignés en 2003 et en 2005.

1.1.3. Actions coordonnées (AC)

L'ANRS a choisi d'exercer une action incitative destinée à promouvoir la recherche fondamentale sur certains thèmes répondant à des questions scientifiques essentielles posées actuellement par l'infection et pour lesquels la France dispose d'un potentiel d'équipes de recherche compétitives au plan international. L'action coordonnée (AC) rassemble les scientifiques intéressés au sein de réunions informelles et leur permet d'exposer leurs travaux, d'échanger des idées et de proposer de nouveaux programmes de recherche aux appels d'offre. L'AC est dirigée par un président assisté d'un comité scientifique de pilotage qui fixe les objectifs et évalue l'avancement des travaux (cf. 1.1.3).

Le rapport 2000-2002 définissait quatre priorités :

– Identification de nouvelles cibles thérapeutiques virales ou cellulaires et recherche d'inhibiteurs. L'accent est mis sur les études structurales nécessaires au design de molécules d'inhibiteurs et sur le développement de plateformes technologiques performantes adaptées aux recherches sur le VIH. Les études mécanistiques pouvant déboucher sur l'identification de nouvelles molécules cibles d'intérêt sont également encouragées.

– Compréhension du déficit lymphocytaire T anti-VIH. Chez les patients sous traitement ou en interruption de traitement, on observe un déficit de la réponse T dirigée contre le virus. Il est

essentiel de comprendre les mécanismes d'épuisement du système immunitaire des patients et de rechercher des stratégies de restauration d'une réponse cellulaire T antivirale efficace permettant de contrôler la réplication du virus.

– Étude des fonctions des cellules dendritiques. Des progrès peuvent être attendus dans la connaissance des mécanismes de capture du virus et de dissémination aux lymphocytes T. L'étude des voies de présentation de l'antigène par les cellules dendritiques est pertinente à la compréhension de la présentation des antigènes viraux au cours de l'infection et à celle de candidats vaccins potentiels. L'étude de ces cellules chez les patients infectés présente également un intérêt physiopathologique pouvant déboucher sur des essais d'immunothérapie.

– Immunité muqueuse. Le mode principal de contamination par le VIH est l'infection par voie sexuelle. La résistance de certains individus exposés au VIH mais non-infectés suggère un mécanisme de défense d'origine muqueux qui est capable, lors de la contamination sexuelle, de contenir le virus et d'empêcher sa dissémination dans l'organisme. L'étude des mécanismes d'entrée et de propagation du VIH dans les muqueuses, ainsi que de ceux responsables d'une immunité, constitue un objectif prioritaire pouvant conduire à l'élaboration de candidats vaccin.

Ces thèmes sont représentés au sein des AC14 « Nouvelles cibles thérapeutiques », AC21 « Réponses lymphocytaires T anti-VIH » et AC19 « Vaccin ».

AC14 « Nouvelles cibles thérapeutiques »

Jusqu'en 2004, l'AC14, présidée par Roger Monier, était structurée en trois sous-actions :

– AC14-1 : « Récepteurs du VIH : mécanismes d'entrée virale et d'interférence » ;
– AC14-2 : « Intégrase et import du complexe de préintégration » ;
– AC14-3 : « Protéines régulatrices du VIH-1 ».

L'objectif commun était d'identifier de nouvelles cibles virales ou cellulaires de médicaments potentiels, puis d'obtenir des données structurales afin de concevoir des molécules inhibitrices. Plusieurs programmes prioritaires intégrant des équipes de qualité compétentes en biochimie, biologie cellulaire, biologie structurale, modélisation moléculaire, chimie structurale et bioinformatique ont été mis en œuvre. Ces projets ambitieux et risqués concernaient le développement d'une puce à ADN dédiée à l'analyse des lymphocytes, la cristallisation des co-récepteurs, l'analyse structurale et fonctionnelle de l'intégrase, l'étude des mécanismes d'import du complexe de préintégration, le criblage d'inhibiteurs d'entrée et le développement d'inhibiteurs de la protéine Nef, la cristallisation de la protéine Tat. Au vu des résultats obtenus, le conseil scientifique réuni en avril 2004 a recommandé d'établir des priorités parmi les programmes en fonction de leur qualité et de leur compétitivité internationale, d'engager une réflexion sur l'opportunité de développer des programmes sur d'autres cibles virales, d'établir des liens avec l'industrie pour l'accès à des chimiothèques pharmaceutiques.

Une nouvelle organisation a été mise en place en 2004, lorsque Bernard Roques a pris la présidence de l'AC14. Une stratégie guidant la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques a été définie.

Elle comprend la définition d'une cible potentielle, sa validation, la mise au point des outils de criblage de molécules permettant de faire émerger un « lead » avant de rechercher un partenariat industriel. Un comité de pilotage unique comprenant deux membres issus de l'industrie est chargé d'apprécier la stratégie du programme, sa justification en termes d'objectifs de l'AC14 et son positionnement au niveau de la recherche internationale. Le domaine scientifique couvre les protéines régulatrices Vpr, Nef, Ncp7 et l'assemblage du virus, les chimiokines et les co-récepteurs, le complexe d'intégration et l'import nucléaire dans une perspective thérapeutique et l'intégrase dans ses aspects fonctionnels et structuraux.

AC21 « Réponses immunitaires T anti-VIH »

L'AC21, présidée par Brigitte Autran, a été créée en 1999 dans une phase des recherches sur l'infection VIH où les traitements antirétroviraux venaient de bouleverser l'évolution du déficit CD4 induit par le virus, et avait pour but de dynamiser les recherches sur l'homéostasie lymphocytaire à l'ANRS. Les objectifs initialement fixés étaient d'attirer de nouveaux chercheurs fondamentalistes et cliniciens afin de les inciter à développer des travaux portant sur les principales questions d'homéostasie lymphocytaire posées par l'infection VIH, notamment les mécanismes du déficit CD4 et de sa restauration sous traitement, ainsi que les relations entre homéostasie des lymphocytes spécifiques du VIH et charge virale et antigénique.

En 2002, le conseil scientifique de l'ANRS a demandé que le champ de l'AC21 soit redéfini et restreint aux études portant sur les réponses lymphocytaires T anti-VIH. Cette ré-orientation impliquait une programmation des recherches en liaison plus étroite avec les essais cliniques, les études physiopathologiques de cohortes ou les modèles animaux, ainsi que l'appel à l'ensemble des chercheurs travaillant sur les cellules T anti-VIH ou SIV chez l'homme et le singe. L'AC21 des années 2002-2004 s'est donc réorganisée sous l'égide d'un comité de pilotage de dix membres regroupant cliniciens et fondamentalistes.

AC19 « Vaccin »

L'AC19, présidée par Anne-Marie Aubertin, a vu sa structuration évoluer. Initialement, des groupes de réflexion et de travail avaient été constitués autour de trois thèmes pouvant apporter de nouvelles connaissances en matière de conception de formulations vaccinales ou d'induction de réponse immunitaire : « Anticorps neutralisants », « Immunogènes, approche expérimentale de la vaccination », « Cellules dendritiques, immunité muqueuse ». Des réunions d'animation conjointes entre les différents groupes ont fait éclater cette organisation et permis de réunir autour de plusieurs projets en réseau des experts dans les domaines des cellules dendritiques, de la physiopathologie, de la primo-infection, des modèles primates et de la vaccinologie. En dépit de l'organisation par l'ANRS d'une session portant sur « L'immunité muqueuse et les stratégies vaccinales contre l'infection VIH » au 4th European Mucosal Immunology Group Meeting (EMIG), en octobre 2004, le nombre d'équipes françaises travaillant dans ce domaine reste faible et n'a pas encore permis, comme le recommandait

le conseil scientifique en 2005, la création d'un groupe d'animation distinct sur ce thème. Enfin, l'animation sur le thème « Anticorps neutralisants » a cessé, mais les quelques équipes travaillant sur le domaine ont développé des projets individuels intéressants en termes de résultats.

1.2. Principaux résultats

Au cours des cinq appels d'offres ouverts entre 2003 et 2005, l'ANRS a financé près de 150 projets de recherche fondamentale. Un seul appel d'offres a été ouvert en 2004. Le nombre des projets financés a chuté de façon importante en 2004. Il faut souligner que certains projets, notamment ceux résultant du travail des actions coordonnées, peuvent impliquer des réseaux de plusieurs laboratoires.

Tableau 15. Évolution des contrats financés entre 2003 et 2005 (avant renoncement éventuel des candidats). Activité des CSS1 et CSS2

PROJETS	2003	2004	2005
CSS1 (ACCEPTES/SOUMIS)	32/75	10/35	49/96
CSS2 (ACCEPTES/SOUMIS)	20/35	8/22	28/55
TOTAUX (%)	**52/110 (47%)**	**18/57 (32%)**	**77/151 (51 %)**

Sont présentés dans ce chapitre des faits marquants résultant soit de la réalisation des projets élaborés au sein des AC soit du panel de projets déposés par les chercheurs en réponse aux appels d'offres. Ces faits marquants ont été sélectionnés selon différents critères :

– Qualité scientifique appréciée par les publications : les références de certaines publications représentatives sont présentées à la fin de ce chapitre ;

– Caractère innovant de la découverte ayant donné lieu à dépôt de brevet et pouvant éventuellement déboucher sur une valorisation ;

– Mise à disposition d'outils auprès de la communauté scientifique : du réactif à la plateforme de haute technologie ;

– Fédération, sur projets communs, d'équipes appartenant à différents organismes de recherche ou disciplines scientifiques.

1.2.1. Virus

La recherche en virologie moléculaire est très représentée dans les projets évalués en CSS2. Elle concerne principalement l'étude du complexe de rétrotranscription, les mécanismes de contrôle de la transcription du génome viral, la régulation de la traduction et la recherche de molécules inhibant certaines de ces étapes. Ainsi, les mécanismes de l'activité chaperonne de la protéine de

nucléocapside ont été précisés au cours de la reverse transcription (1, 2), la connaissance de l'utilisation des sites d'épissage alternatif du RNA viral (3) et des mécanismes de recombinaison du génome viral (4) approfondie. De nouveaux sites de liaison de facteurs de transcription, qui jouent un rôle important dans l'infectivité du virus, ont été localisés (5). L'ARN génomique du VIH2 contient une séquence originale d'initiation de la traduction (6). De nouveaux facteurs cellulaires sont impliqués dans la régulation négative (7, 8) ou positive (9) de la transcription du génome viral. Un nouveau mécanisme de contournement des défenses cellulaires a été mis en évidence, puisque le VIH peut interférer avec la machinerie de RNA silencing (10). Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires contrôlant la latence peut déboucher sur la recherche de stratégies de réactivation de l'expression du virus afin de purger le réservoir chez les malades.

Plusieurs projets concernent le trafic intracellulaire et l'assemblage des constituants viraux, ainsi que le bourgeonnement des virions à la surface des cellules infectées. Ces étapes pourraient également constituer des cibles de médicaments potentiels. Ainsi, la découverte que le site de dimérisation de l'ARN viral lie les aminoglycosides, et sa caractérisation structurale, ont conduit à la conception et au développement rationnel de nouveaux inhibiteurs (11, 12) (Pale P et al. Brevet provisoire américain déposé en 2006).

1.2.2. Interactions hôte-virus

Enveloppe virale, récepteurs cellulaires du virus, pénétration du virus dans la cellule

Ces résultats sont ceux des programmes coordonnés réalisés dans l'AC14-1.

– Objectifs

L'AC14-1 a été créée en 1996 pour développer et animer les recherches sur les mécanismes d'entrée du VIH dans les cellules hôtes CD4+. La découverte des corécepteurs du VIH, membres de la famille des récepteurs aux chimiokines, éclairait d'une lumière nouvelle les mécanismes d'activation de la fusion virus-cellule, le tropisme viral, les phénomènes de résistance/susceptibilité à l'infection, et offrait une nouvelle voie d'intervention thérapeutique sur une étape hautement spécifique et très précoce du cycle viral.

– Résultats sur la période 2003-2005

  • Collaborations et mise à disposition des ressources

  La collaboration au sein de l'AC14-1 est fondée sur le principe de la complémentarité des savoirs et des expertises. Dans ce domaine, il était primordial pour l'AC d'attirer des compétences aussi diverses que celles de la biochimie et de la structure de récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) à laquelle appartiennent les co-récepteurs du VIH, la synthèse de protéines, la pharmacologie, ou encore la chimie médicinale de petites molécules non-peptidiques.

  L'effort de cette communauté scientifique, originalement composée de virologistes, a atteint pleinement cet objectif et réussi à fidéliser la participation de nouvelles équipes à la recherche sur le VIH. Une conséquence de cette collaboration multidisciplinaire a été la mise en commun de

ressources comme la production de protéines de synthèse à façon, le développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre les corécepteurs ou leurs ligands, ou encore la mise en place de plateformes dédiées à l'analyse de l'expression de gènes, la gestion de collections de molécules antagonistes de chimiorécepteurs, potentiellement inhibitrices de l'entrée virale, et leur analyse à haut débit.

- Résultats des projets coordonnés

Expression et purification de protéines CCR5 et CXCR4 pour leur cristallisation

L'inhibition de l'entrée virale par le blocage de l'interaction de la glycoprotéine d'enveloppe virale avec les corécepteurs est poursuivie par bon nombre de laboratoires académiques et les plus importants industriels pharmaceutiques. Une première génération d'inhibiteurs allostériques de CCR5 a été identifiée. Ces molécules, actuellement en essai clinique, sont capables de diminuer la charge virale d'un ordre de magnitude mais en dépit de leur excellente pharmacodynamique, elles montrent déjà des limitations dues aux effets indésirables, à l'échappement de virus R5 et à l'émergence de virus X4. À l'image des inhibiteurs de la protéase VIH, la résolution de la structure 3D de CCR5 et CXCR4 permettrait de disposer d'une matrice sur laquelle pourrait être mené un dessin plus rationnel de nouveaux antagonistes des corécepteurs. Cet objectif constitue un grand défi car, à l'heure actuelle, le nombre de structures 3D de protéines intégrales résolues représente moins de 0,001 % des structures protéiniques connues et seule une protéine de type GPCR, la rhodopsine d'origine bactérienne, a livré sa structure 3D.

Les systèmes eukaryotes d'expression ont permis d'établir que la purification et le maintien de CXCR4 et CCR5 dans un état soluble est possible, mais leur rendement en protéine correctement repliée est faible. Pour contourner ce problème, nous avons mis en œuvre un système d'expression sur des cellules prokaryotes. Des essais systématiques avec des domaines extracellulaires de protéines intégrales en fusion avec CCR5 ou CXCR4 nous ont permis de caractériser des couples de fusion permettant leur adressage au corps d'inclusion. La présence du partenaire de fusion assure la solubilité du récepteur après dénaturation, et son clivage permet d'obtenir de 3-5 mg/l de corécepteur avec une purification satisfaisante et suffisante pour les essais de renaturation.

Pour développer cette phase critique du travail, nous avons fait appel à la collaboration d'un expert, J.-L. Popot (IBPC, Paris), qui a développé un amphipol, l'A8-35, déjà testé avec succès pour la renaturation de la bactériorhodopsine. Le taux de maintien en solution de la protéine atteint des rendements de l'ordre de 90 %. Les spectres de dichroïsme circulaire obtenus sont compatibles avec la présence d'une protéine repliée, ce qui constitue un résultat encourageant. Une interaction spécifique est observée entre le récepteur renaturé et son agoniste, MIP-1ß marqué par un fuorophore par polarisation de fluorescence. La spécificité de cette interaction est démontrée par le déplacement du ligand fluorescent, par un excès d'agoniste non-marqué. La quantité de récepteur fonctionnel peut être estimée à environ 4 % de la quantité de récepteur soluble obtenu après renaturation.

Ce programme est développé avec les équipes suivantes : F. Arenzana pour les expériences de mise au point et validation de l'isolement/purification/fonction des corécepteurs à partir de systèmes d'expression eukaryote/mammifère ; F. Pattus (ULP/CNRS, Ilkirch,-Strasbourg) et H. Lortat Jacob (CNRS/IBS, Grenoble) pour les essais d'expression sur cellules d'insectes, et F. Fieschi, E. Pebay-Peyroula (CNRS/IBS, Grenoble) et J.-L. Banères (CNRS, Montpellier) pour le système d'expression bactérienne et la renaturation de protéines isolées. Les tentatives de cristallisation seront conduites sous la direction d'E. Pebay-Peyroula.

Analyse de l'expression, distribution et oligomérisation des récepteurs VIH

Ce programme étudie l'organisation supramoléculaire des corécepteurs et les interactions entre CD4 et les corécepteurs. L'objectif est d'élucider l'usage préférentiel de CCR5 par le VIH et le rôle de l'oligomérisation dans les fonctions physiologiques et de corécepteur de CXCR4 et CCR5.

L'utilisation de CXCR4 et CCR5 marqués et l'utilisation de techniques de microfluorospectroscopie ont permis de caractériser l'association préférentielle de CD4 avec CCR5. Cette interaction analysée sur des lymphocytes T est constitutive et est augmentée par la liaison du VIH. Il est important de signaler que la localisation des complexes liés par le VIH n'est pas restreinte aux microdomaines de la membrane riches en cholestérol et en sphingolipides connus sous le nom de rafts, comme le prouve le fait que l'exclusion de CD4 des rafts ne diminue pas l'infection virale (13). L'oligomérisation (homodimères et hétérodimères) est une caractéristique des GPCR, mais la pharmacologie des interactions avec les ligands naturels ou viraux et la signification fonctionnelle de cette organisation supramoléculaire restent mal comprises. Nous avons montré que l'hétérodimérisation de CCR5 avec CCR2 est compatible avec l'occupation d'un seul protomère par un ligand spécifique (soit CCR5, soit CCR2), qui empêche l'occupation du protomère libre par un ligand spécifique (14). Cette coopération négative au sein d'un complexe de récepteurs ouvre la voie à des études comparant la fonctionnalité des homodimères à celle des hétérodimères de CCR5, qui permettront de conclure quant à leur rôle dans l'activation de la fusion et l'infection des cellules CD4+. La découverte de l'existence d'un récepteur GPCR, RDC-1/CXCR7, qui hétérodimérise et lie les chimiokines SDF-1 et ITAC avec une affinité de l'ordre sous-nanomolaire, rend cette approche applicable à CXCR4 et aux virus X4 (15).

Ces études ont été réalisées grâce au rassemblement des compétences en virologie, pharmacologie et biologie cellulaire de trois équipes : M. Parmentier (ULB, Bruxelles) pour la pharmacologie des récepteurs, A. Lopez (CNRS, IBPS, Toulouse) pour les approches d'imagerie en temps réel, et F. Arenzana et F. Bachelerie (INSERM, institut Pasteur, Paris) pour les interactions virus/récepteurs.

Recherche de molécules inhibitrices de la liaison aux corécepteurs et de l'entrée virale : optimisation de composés de la famille des triazines

Ce programme de recherche consiste à tirer parti des résultats d'un programme de criblage de petites molécules reposant sur le motif chimique triazine, pour en faire des inhibiteurs d'entrée du virus VIH dans les cellules hôtes.

Différents essais de criblage de molécules ont été réalisés par un consortium de quatre équipes sur une collection de 3 500 molécules issues de la chimiothèque patrimoine de la faculté de pharmacie de Strasbourg. Ils ont permis d'identifier des molécules « touches » de la même famille chimique dans plusieurs essais biologiques. Ces composés à fort degré de similitude structurale appartiennent directement, ou sont apparentées, au motif dit « triazine » (cycle aromatique contenant trois atomes d'azote). Parmi ces composés, nous avons identifié : 1. des agonistes du récepteur CCR5, 2. des antagonistes compétitifs du récepteur CXCR4, 3. des inhibiteurs dans un essai de fusion cellulaire mimant le processus de fusion du virus VIH dans les cellules qu'il infecte. Deux autres composés apparentés au motif triazine présent dans les autres molécules ont été identifiés, par criblage virtuel puis mesure expérimentale de leur activité biologique sur CCR5. Toutes ces molécules sont biologiquement actives, mais présentent des affinités modestes (10 microM). Elles doivent faire l'objet d'une optimisation chimique afin de mieux évaluer leur potentialité d'inhibiteurs de fusion.

Au vu des travaux récents parus dans la littérature à propos de l'efficacité d'agonistes partiels de CCR5 dans le processus d'inhibition de l'infection par endocytose du récepteur, nous explorons la voie de l'optimisation des triazines en évaluant : 1. leurs propriétés d'agonistes du récepteur CCR5, 2. leur capacité à provoquer l'endocytose du récepteur CCR5, 3. leur propriété d'inhibiteur de la fusion entre deux types de cellules dont l'un exprime CD4 et le corécepteur et l'autre la protéine d'enveloppe virale, 4. leur sélectivité pharmacologique, en testant en particulier leur effet sur le récepteur CXCR4, 5 leur capacité à inhiber l'infection virale par des souches R5 et/ou X4 tropiques.

Ce projet fait intervenir plusieurs laboratoires qui ont participé à l'effort initial de criblage de petites molécules et disposent d'expertises complémentaires :

- le laboratoire de F. Arenzana apporte une expérience reconnue dans le domaine de la virologie et de la biologie moléculaire des corécepteurs. Il a mis au point et effectue le test de fusion cellulaire permettant l'évaluation rapide des molécules ; les mesures d'infection virale peuvent y être réalisées dans des conditions de sécurité garanties ;

- le laboratoire de J.-L. Galzi apporte ses compétences dans des mesures d'interactions entre des petites molécules et le récepteur CXCR4, ainsi que dans des essais basés sur la fluorescence qui permettent des mesures rapides de l'endocytose des récepteurs CXCR4 et CCR5. Les outils de pharmacologie moléculaire développés dans ce laboratoire permettent de caractériser la nature compétitive ou non-compétitive de l'interaction d'une molécule avec le récepteur ;

- le laboratoire de M. Hibert est spécialisé dans la chimie médicinale et a produit de nombreux agents pharmacologiques et des médicaments. Les molécules criblées dans ce programme sont majoritairement issues de ce laboratoire, qui dispose en outre des outils de production de molécules par chimie parallèle et combinatoire mises en œuvre dans l'optimisation des touches découvertes. L'équipe dirigée par D. Rognan a développé des outils informatiques de modélisation permettant d'effectuer le criblage virtuel de collections importantes de molécules sur des cibles de la famille des GPCR et a permis d'identifier plusieurs touches agonistes du récepteur CCR5;

- le laboratoire de M. Parmentier a identifié le récepteur CCR5 et effectué de nombreuses études de relation structure-fonction de ce récepteur. Il dispose en outre de nombreux outils pour l'étude de l'interaction récepteur-ligand. Ce laboratoire met en œuvre un essai fonctionnel à haut débit permettant d'identifier des agonistes des récepteurs CXCR4 et CCR5, et dispose d'une batterie de tests pharmacologiques permettant en parallèle de valider des molécules actives sur ces deux récepteurs.

Analyse du profil de gènes exprimés pendant l'infection dans les lymphocytes T CD4

Un effort conjoint de l'ANRS avec la plateforme génomique du CEA à Evry (X. Gidrol) avait déjà permis de constituer une collection ordonnée d'ADNc humaine. La caractéristique principale de cette collection était son enrichissement en gènes d'expression lymphocytaire obtenus de deux banques ADN de leucocytes, l'une d'entre elles correspondant à des leucocytes activés ayant été soustraite. Ce travail avait été réalisé par les équipes de M. Parmentier (ULB, Belgique) et F. Arenzana (insitut Pasteur, Paris), puis transféré vers la plateforme du CEA. La collaboration entre les équipes ANRS et la plateforme à Evry a permis d'actualiser en permanence l'annotation des gènes de la collection qui, dans sa forme actuelle, est formée d'environ 10 000 clones codant pour plus de 7 000 gènes. Utilisant des cellules primaires et différentes situations expérimentales (virus infectieux ou pas, chimiokines agonistes des corécepteurs), les équipes ANRS ont mis parallèlement au point et miniaturisé toute la procédure d'extraction de l'ARN de lymphocytes primaires et des sous-populations T CD4, l'amplification des transcrits respectant les ratios originaux entre les messagers, les techniques de marquage et d'hybridation, et enfin, les procédures de capture et traitement du signal, ainsi que l'analyse et la validation statistique des données (cette partie du travail a été réalisée en collaboration avec les statisticiens de l'INA-PG, J.-J. Daudin). L'ensemble de ces procédures a été rassemblé dans un recueil de protocoles livré à l'ANRS. En outre, les équipes du CEA et de l'institut Pasteur ont fourni un encadrement aux chercheurs de l'ANRS souhaitant s'investir dans cette approche. Un projet est en cours qui cible la régulation de l'expression de gènes cellulaires par la protéine nef du VIH (équipe Y. Collette/D. Olive). Cette protéine a des propriétés uniques parmi les gènes VIH dans la pathogénie du sida, par sa capacité à déréguler des phénomènes essentiels de la réponse immunitaire tels que la reconnaissance de l'antigène et l'activation de lymphocytes T qui s'ensuit. L'originalité de ce travail est de réaliser les expériences dans des lymphocytes primaires.

Cf. résultats de l'AC14-2 et de l'AC14-3 en 1.2.5.

Mécanismes de dysfonctionnement et restauration de la réponse immunitaire anti-VIH

– Objectifs

La réorientation de l'AC21 vers le thème « Réponses T anti-VIH » avait pour but d'exploiter les essais d'interruption thérapeutique précédés ou non d'immunisation thérapeutique avec candidats vaccins, dont étaient attendus d'importants retentissements sur l'homéostasie lymphocytaire (intensité, différenciation, répertoire). Il s'agissait également d'approfondir la connaissance des corrélats de protection médiés par les lymphocytes T anti-VIH, ainsi que celle des mécanismes de l'inefficacité du

contrôle exercé par ces cellules lors de l'évolution naturelle de la maladie, dans une perspective d'applications d'immunothérapie.

Les recherches portant sur les autres éléments de l'homéostasie lymphocytaire T, notamment déplétion CD4 et déficit immunitaire, et sur la différenciation T et le rôle du thymus dans l'homéostasie lymphocytaire, thèmes très largement développés dans l'AC21 en 2000-2002, ont cependant continué à faire l'objet de projets financés par l'Agence.

– Principaux résultats sur la période 2003-2005

Plusieurs réunions d'animation scientifique ont été organisées afin de sensibiliser le groupe à la thématique de l'AC et inciter à la programmation de travaux collaboratifs entre cliniciens et chercheurs fondamentaux. Celles-ci ont été notamment consacrées aux aspects cliniques de l'homéostasie lymphocytaire et ont porté sur la situation actuelle des traitements (intolérance et interruptions) et les stratégies d'immunothérapie spécifique et non spécifique développées par l'ANRS.

La restriction thématique a eu des effets contre-productifs sur l'AC21 : peu de projets ont été élaborés sur ce thème strict entre 2002 et 2005. De plus, l'évaluation des projets émanant de l'AC21 par la CSS1 a été obscurcie par une incompréhension des objectifs et modes de fonctionnement de l'AC21. Ainsi, de 2002 à 2005 :

- sur 16 projets émanant de membres de l'AC21 (ou la rejoignant en 2005) et acceptés par la CSS1, seulement 2 (Tétramères classe-II et Cellules T régulatrices) portaient sur l'homéostasie T anti-VIH, les autres portant sur les mécanismes du déficit immunitaire ou d'autre aspects de l'homéostasie T en relation avec le VIH, notamment sur les thèmes cytokines (IL-7) ;
- les 4 projets d'homéostasie lymphocytaire acceptés par la CSS 3 émanant de membres de l'AC21 (ou la rejoignant en 2005) portaient sur des aspects plus cliniques mais également sur les thèmes du déficit T et non sur les cellules T anti-VIH.

Les rares travaux de l'AC21 financés par l'ANRS et portant sur l'homéostasie anti-VIH étaient en fait dérivés de projets financés dans le cadre d'essais thérapeutiques de l'AC5 ou d'études de cohortes. Cependant, nombre de projets réalisés par des membres de l'AC21 ont été soutenus par l'ANRS pendant la période 2002-2005 et ont donné des résultats qui méritent d'être soulignés :

Différenciation des lymphocytes T C4 et CD8 anti-VIH

Cette problématique a été étudiée chez les patients en relation avec l'évolution naturelle de la maladie (primo-infection, Long Term Non Progressors – ALT -, infection de l'enfant) ou pour déterminer l'impact des traitements, des interruptions thérapeutiques et des programmes d'immunothérapie ; certaines études ont été menées chez le macaque. Les programmes ont été réalisés par les équipes de B. Combadière, B. Autran et G. Carcelain (INSERM, hôpital de La Pitié, Paris), J.-F. Delfraissy, Y. Taoufik, A. Venet (INSERM, hôpital Kremlin-Bicêtre, Villejuif), D. Emilie (INSERM, hôpital Antoine-Béclère, Clamart), Y. Rivière et F. Buseyne (institut Pasteur, Paris), B.

Vaslin (CEA, Fontenay-aux-Roses) et J. Estaquier (institut Pasteur, Paris). Signalons l'étude de la production thymique de lymphocytes CD4 naïfs chez les patients sous traitement IL-2 (16), l'étude de différents paramètres immunologiques, dont les cellules CD4 spécifiques Th1, possiblement associés à la non-progression (17), l'impact de la mise sous traitement en primo-infection sur les réponses T spécifiques (18). L'importance de l'expression de récepteurs aux chimiokines et aux cytokines a également été explorée sur ces cellules (19).

Les déficits en lymphocytes CD4 au cours de l'infection VIH ont été exploré : rôle des cellules T régulatrices (L. Weiss, HEGP, Paris), de l'apoptose (G. Kroemer, INSERM, hôpital Kremlin-Bicêtre, Villejuif, ML Gougeon, institut Pasteur, Paris) (20, 21), de la lymphopoïèse et de la production médullaire de cellules souches (R. Le Grand, B. Vaslin, F. Lemoine, CNRS, hôpital La Pitié, Paris) (22).

Mécanismes fondamentaux de l'homéostasie lymphocytaire T

La différenciation des cellules CD8 spécifiques d'antigène (B. Rocha, INSERM, Paris) et des cellules CD4 auxiliaires et régulatrices (A. Freitas, institut Pasteur, Paris) a été étudiée. L'ensemble de ces résultats (cf. Bibiographie) souligne l'importance des avancées technologiques concernant l'analyse à très large spectre du statut transcriptionnel et de la cytométrie multiparamétrique.

Des réunions annuelles de bilan d'activité ont fait le point sur les différentes actions de recherche entreprises afin d'inciter au développement de recherches communes.

- La réunion de juin 2003 a souligné les difficultés des chercheurs fondamentaux à s'intégrer dans des programmes cliniques, ainsi que la faible disponibilité des chercheurs cliniciens. Par ailleurs, elle a suscité un axe majeur de recherches collaboratives portant sur l'analyse des mécanismes d'échec des réponses T anti-VIH à exercer un contrôle durable de la réplication virale. Les projets soumis à la CSS1 ne furent cependant pas acceptés ;
- La réunion de juin 2004 a proposé de redéfinir des programmes interactifs communs portant sur le rôle des cellules T régulatrices, et celui des cytokines et molécules connexes dans les mécanismes d'échec des réponses T anti-VIH. L'objectif était de dégager de nouvelles perspectives de compréhension physiopathologique de la maladie et de la thérapeutique et d'attirer d'autres chercheurs travaillant sur des thématiques proches : cette initiative a récemment porté ses fruits avec la participation de nouveaux chercheurs déjà engagés sur ces thèmes.

Il faut insister sur le fait que reste très vif pour la communauté le besoin de :

- une action coordonnée en immunologie et physiopathologie de l'infection VIH, en évitant un cloisonnement excessif de la recherche, qui limite les échanges et l'enrichissement réciproque ;
- rencontres et échanges réguliers entre immunologistes français travaillant sur le VIH et chercheurs plus fondamentalistes amenant à développer des travaux collaboratifs dans le cadre de ces AC.

1.2.3. Réponse immunitaire antivirale

Ces résultats sont principalement ceux des équipes participant aux groupes de travail de l'AC19 « Vaccin ».

Cellules dendritiques et Immunité muqueuse

– Objectifs

Le Groupe de travail « Cellules dendritiques-Immunité muqueuse », constitué en 1999, a eu pour but de réunir les équipes travaillant sur ces thèmes afin de les amener à contribuer à la lutte contre le VIH ou le VHC, et de définir des thèmes prioritaires nécessitant la collaboration synergique de plusieurs équipes. Il a aussi inclus des chercheurs travaillant dans le domaine de l'immunité muqueuse, dans la mesure où les cellules dendritiques (DC) sont les premières cibles potentielles du virus dans les muqueuses et où les recherches se sont développées dans ce domaine.

La forte implication et l'excellence des groupes de recherche français dans le domaine des cellules dendritiques ont été un élément déterminant dans la création de ce groupe. La recherche française a été à l'origine des premières cultures de cellules dendritiques, suscitant la création de la première société scientifique s'intéressant à ces cellules : le Club Francophone des Cellules Dendritiques. Au cours des infections par VIH-VHC, les cellules dendritiques sont à la fois des acteurs de la physiopathologie et des acteurs indispensables au développement de la réponse immune acquise et de la réponse innée. Par exemple, elles sont les principales cellules responsables de la sécrétion d'interférons de type I en réponse aux virus. D'importantes découvertes dans le champ des DC se produisent chaque année, qui sont susceptibles de bouleverser les possibilités thérapeutiques contre les maladies tumorales et infectieuses, en particulier les infections par VIH ou VHC.

– Actions menées

Le groupe de travail a animé de grandes réunions scientifiques ouvertes, exposant projets et résultats des équipes travaillant sur les thèmes « Cellules dendritiques » ou « Immunité muqueuse » et laissant place aux discussions et aux interactions entre les groupes (16 octobre 2003, 50 personnes ; 14 juin 2005, 90 personnes, à l'institut Cochin). Ces réunions, très interactives, ont permis l'émergence de nouvelles idées, généré des collaborations, et suscité le dépôt de projets nouveaux. Les résultats du groupe de travail ont été présentés au conseil scientifique en avril 2004.

En novembre 2004, A. Hosmalin et M. Bomsel ont organisé avec le soutien de l'ANRS une session intitulée « Mucosal immunity against HIV and vaccination strategies » lors du 4^{e} congrès de l'European Mucosal Immunology Group à Lyon. Cette session a eu un grand succès et a contribué à faire mieux connaître en France et à l'étranger l'action de l'ANRS. Un compte-rendu a été publié (23). L'activité du groupe de travail a abouti à la création de plusieurs réseaux de laboratoires de recherche dont les projets ont été financés par l'ANRS.

– Principaux résultats

Constitution des réseaux de recherche

- ***Réseau « Physiopathologie du déficit des sous-populations de DC dans l'infection par le VIH », suivi de « Interféron de type I sécrété par les cellules dendritiques dans la physiopathologie de l'infection par le VIH » coordinatrice A. Hosmalin (institut Cochin, Paris).***

Ce réseau d'équipes (A. Hosmalin, M. Sinet, C. Goujard, L. Meyer, P Lebon, O Diop, M. Muller-Trutwin, C. Butor, R. Cheynier) a été fondé à la suite de la découverte par le groupe d'A. Hosmalin d'une diminution du nombre des deux sous-populations de DC circulantes (pDC et mDC) dès le stade de la primo-infection dans l'infection par VIH. Une altération importante de la production d'IFN de type I est également observée dès la primo-infection (24). Une valeur prédictive de la numération des pDC sur le contrôle spontané de la réplication virale, utile au pronostic et aux décisions de traitement, a été établie au cours de la primo-infection VIH (25). En raison des données acquises dans d'autres modèles d'infection chez la souris sur l'orientation des réponses aux pathogènes par les réponses précoces des DC, A. Hosmalin a proposé d'observer les modifications extrêmement précoces (les premières heures ou jours post-infection) induites par l'infection expérimentale pathogène chez le macaque Rhésus (C. Butor, institut Cochin, Paris) et de les comparer au modèle non-pathogène du singe vert africain (AGM) (M. Müller-Trutwin, institut Pasteur, Paris). Contrairement à ce qui est observé dans le modèle pathogène, chez les AGM, les lymphocytes T ne s'activent que transitoirement et dès 24 heures après l'infection apparaissent une importante expression de TGF-b et de Fox P3, puis des cellules T au phénotype régulateur, puis une augmentation d'IL-10, cytokine anti-inflammatoire, mais peu de cytokines pro-inflammatoires. De plus, l'expression d'un facteur qui active la cascade de signalisation du TGF-b est augmentée de façon précoce et prolongée. La pathogénicité pourrait donc être liée à l'activation précoce des lymphocytes T, non tempérée par une réponse T régulatrice, et à une réponse TGF-b inefficace (26). Ces résultats placent la France en position de leader dans le domaine, et les équipes travaillant chez l'homme et avec les modèles simiens poursuivent ce programme de recherche en étroite collaboration.

- ***Réseau : « Effet de vecteurs vaccinaux sur les cellules dendritiques » coordinateur B. Verrier (CNRS/laboratoire Biomérieux, Lyon)***

Ce réseau d'équipes à l'interface entre les groupes de travail « Cellules dendritiques », « Modèles simiens » et « Vecteurs », piloté par B. Verrier en étroite association avec A. Hosmalin, a rassemblé les équipes F. Tangy, N. Winter, S. Boudaly et J.-C. Gluckman, C. Servet et C. Rabourdin-Combes, B. Vaslin et R. Legrand. L'immunogénicité des vecteurs Ad5 et MVA en essais vaccinaux de phase II s'était montrée décevante. Ces vecteurs ont été comparés au vaccin contre la rougeole (MV) et au BCG. Les vecteurs ont été transfectés avec un gène humanisé codant pour gag du VIH-1lai, et utilisés pour infecter des DC humaines. Le même type d'expérience a également été fait dans des DC de macaque afin de pouvoir tester ultérieurement l'impact de ces vecteurs *in vivo*. Tous sont antigéniques vis-à-vis de lignées T CD8 spécifiques de gag, mais seuls BCG et Ad5 induisent la sécrétion d'IL-12 p70, importante pour l'initiation de réponses T primaires,

et seul le BCG induit l'expression de CCR7, important pour diriger les DC vers les zones T des ganglions. L'addition de ligands des récepteurs de type Toll induit une meilleure maturation et antigénicité des DC, et peut être proposée pour améliorer l'immunogénicité des vecteurs. Le même gène gag codé par des ARN électroporés dans des DC (G. Vanham, A. Hosmalin et B. Verrier) est efficace pour stimuler les lymphocytes T CD4+ et CD8+ de patients VIH+ in vitro ; le même type de réponse est observé après introduction des transcrits issus des séquences autologues d'ARN ou d'ADN proviral dans les DC, ouvrant une nouvelle perspective d'immunothérapie spécifique du patient et de ses réservoirs viraux latents.

À partir des observations faites par ce réseau de laboratoires, ont émergé en 2005 de nouveaux projets actuellement financés :

- « Effet du microenvironnement sur l'induction de réponses vaccinales : interactions polynucléaires/cellules dendritiques/ vecteurs vaccinaux VIH » : S. Boudaly et N. Winter ;
- « Virus rougeole-VIH : coopération des sous-populations de DC et mémoire anti-VIH » : F. Tangy, C. Servet ;
- « Optimisation du vecteur vaccinal BCG pour la présentation croisée d'antigènes du VIH par les cellules dendritiques » : N. Winter, A. Hosmalin, P. Guermonprez ;
- « Évaluation préclinique chez le macaque infecté de la réponse antivirale après injection de cellules dendritiques exprimant l'ARN du variant SIV autologue » : R. Legrand, G. Vanham, A. Hosmalin.

Programme collaboratif « Immunité muqueuse »

La contamination humaine par le VIH se produit essentiellement par les muqueuses (digestives, rectales ou vaginales). La recherche dans ce domaine doit intensifier l'étude des mécanismes permettant au virus de franchir la barrière épithéliale, la caractérisation de facteurs inhibant l'entrée virale muqueuse, l'élaboration de stratégies vaccinales induisant une réponse immunitaire muqueuse. Un des mécanismes d'entrée du VIH dans la cellule épithéliale est la transcytose, qui implique un contact entre cellule infectée et cellule épithéliale, évoquant une synapse virologique qui met en jeu non seulement le récepteur épithélial de gp41, le galactosyl céramide, mais aussi d'autres constituants (27). Des modèles de reconstruction muqueuse tridimensionnels *in vitro*, dans lesquels des cellules de Langerhans ont été intégrées, ont permis d'étudier les événements précoces de l'infection et la réplication virale (28, 29). Ils représentent également un outil pertinent, car histologiquement très proche de la muqueuse génitale normale, pour évaluer l'effet d'agents potentiellement inhibiteurs de l'entrée (anticorps, microbicides) ou le devenir intramuqueux de vaccins prototypes. L'introduction dans une préparation vaccinale d'une composante capable de mobiliser le système immunitaire muqueux et d'induire la production d'anticorps de type IgA sécrétoires inhibant la transcytose du VIH, et de lymphocytes T cytotoxiques au sein du site de contamination potentiel, pourrait limiter la transmission virale. La toxine cholérique administrée par voie orale s'est révélée un adjuvant puissant capable de mobiliser et d'induire la maturation des cellules dendritiques dans l'épithélium intestinal (30) ; un prototype vaccinal conjuguant le domaine

de liaison de la gp41 sur son récepteur épithélial à la sous-unité B de la toxine cholérique a induit la production d'Ac inhibant la transcytose chez la souris (31). Un programme collaboratif (M. Bomsel, C. Dezutter, F. Anjuere) concernant les mécanismes de dissémination muqueuse du VIH et les stratégies d'inhibition est actuellement développé.

Résultats marquants

Les différentes équipes participant au groupe de travail ont également acquis des résultats importants qui les placent à un excellent niveau dans la recherche internationale. Ceux-ci concernent les fonctions de la lectine DC-SIGN, les mécanismes de présentation de l'Ag par les cellules dendritiques, le rôle de ces cellules dans la captation du VIH et de son transfert aux cellules T.

Ainsi, le polymorphisme de DC-SIGN n'apparaît pas responsable des différences de susceptibilité des primates non-humains aux lentivirus (32) ; Les groupes de J.-L. Virelizier/ F. Arenzana/R. Altmeyer, O. Neyrolles et O. Schwartz (institut Pasteur, Paris) ont montré que la lectine de surface DC-SIGN, principalement exprimée par les monocytes et les DC dermiques, était un récepteur de pathogènes « à large spectre » : VHC, dengue, *E. Coli*, Mycobactéries pathogènes (33, 34). Les conséquences fonctionnelles (O. Schwartz) de la liaison du VIH à DC-SIGN ont été étudiées de façon détaillée : une infection à bas bruit des DC, et non un transport de virus protégés, expliquerait principalement la trans-infection des lymphocytes T CD4 (35) ; DC-SIGN favorise la présentation croisée des antigènes du VIH (36).

Des résultats significatifs (A. Hosmalin) concernent la présentation de l'antigène par les DC : découverte de l'activité d'une enzyme autre que le protéasome, la TPPII, pouvant générer la partie C-terminale d'un épitope CD8 du VIH, ce qui a une forte implication pour le choix des épitopes vaccinaux (37) ; étude des voies de présentation croisée suivies par les lipopeptides vaccinaux utilisés dans les essais ANRS (38) ; mise en évidence de la capacité des DC d'effectuer la présentation croisée d'antigènes du VIH à partir de lymphocytes T CD4 infectés, non seulement apoptotiques, mais aussi vivants (39) ; étude du rôle de la protéine Nef sur les compartiments intracellulaires qui interviennent dans la présentation de l'Ag (40).

Anticorps neutralisants

Plusieurs axes de recherche ont été développés pour préciser l'importance de la réponse immunitaire humorale dans le contrôle de l'infection par le VIH ou sa prévention, et pour mieux définir les caractéristiques et les mécanismes d'action des anticorps.

L'étude des corrélats de protection dans deux situations particulières plaide en faveur d'un rôle bénéfique des anticorps. Ainsi, une faible transmission mère-enfant lors de la délivrance est associée à un titre élevé d'anticorps neutralisants des isolats hétérologues de même clade que le virus maternel (F. Barin, université François-Rabelais, Tours) et, chez les couples séro-discordants, une protection du partenaire non-infecté est corrélée à la présence d'anticorps spécifiques du VIH (G. Pancino, institut Pasteur, Paris).

L'analyse de l'évolution de l'enveloppe du virus chez les patients infectés (F. Mammano, INSERM, Paris) et de l'exposition d'épitopes conservés spécifiques des anticorps monoclonaux neutralisants à large spectre montre une relation entre l'apparition de sites potentiels de glycosylation et la reconnaissance de l'épitope 2G12 (41) chez les patients asymptomatiques à long terme. Des niveaux élevés d'anticorps présentant cette spécificité sont associés à une activité neutralisante à large spectre. Face à la réponse humorale, les variants viraux contemporains conservent néanmoins une grande différence de sensibilité aux anticorps neutralisants autologues ou hétérologues, et cette sensibilité est indépendante du tropisme des virus (42).

L'étude de l'activité des anticorps neutralisants, caractérisés comme tels sur des lymphocytes, révèle une efficacité différente selon la cible cellulaire interagissant avec l'immuncomplexe, et élargit le spectre des anticorps capables de limiter l'infection (C. Moog, INSERM, Strasbourg). Ainsi, l'inhibition de la réplication du virus, très supérieure dans les macrophages (43) ou les cellules dendritiques immatures, implique un second mécanisme d'action dépendant des récepteurs Fc. Cette inhibition est aussi observée dans ces cellules avec certains anticorps non-neutralisants.

La recherche d'immunogènes susceptibles d'induire des anticorps neutralisants à large spectre, utilisables en prophylaxie vaccinale, a exploré plusieurs voies : l'optimisation d'un peptide mime du CD4 capable de se lier à la gp120 pour induire l'exposition d'épitopes cryptiques de neutralisation (44), l'identification de peptides de la gp41 (domaine de liaison de la cavéoline-1) inducteurs d'une réponse humorale (45), ou la construction de mutants de l'enveloppe hypoglycosylés (F. Bedin et B. Verrier) ; évalués chez l'animal, ces immunogènes induisent effectivement des anticorps neutralisants plusieurs isolats primaires de différents clades.

1.2.4. Modèles simiens

Les modèles d'infections pathogènes et non-pathogènes des primates non-humains (PNH) permettent, d'une part, de mieux appréhender les facteurs de l'hôte responsables du déficit immunitaire et de l'évolution vers un sida, d'autre part, d'apporter la preuve de la faisabilité de nouveaux concepts de vaccination ou de thérapie. L'ANRS soutient ainsi un nombre significatif de projets concernant l'infection expérimentale des PNH par les lentivirus. Il s'agit de : 1. l'infection des singes africains, comme les AGM, par les souches autologues sauvages non-pathogènes ; l'objectif est d'étudier les facteurs viraux ou de l'hôte associés à l'absence de progression vers la maladie ; 2. l'infection du macaque par les SIV ou SHIV pathogènes. Ils représentent aujourd'hui les seuls modèles animaux qui permettent de reproduire à la fois une infection chronique par un virus proche du virus humain et un sida en tous points comparable à la maladie humaine. Ils sont actuellement considérés comme les plus pertinents pour les études de physiopathologie et l'évaluation de stratégies préventives ou thérapeutiques.

Recherche vaccinale

Les recherches précliniques sur la prévention de la transmission du VIH se situent en amont du programme actuel d'évaluation chez l'homme d'un vaccin basé sur l'utilisation de lipopeptides (cf.

chapitre suivant). À terme, ces nouvelles stratégies devraient contribuer à la définition de nouvelles formulations ou combinaisons favorisant la réponse immune efficace induite par ces lipopeptides. Il s'agit notamment de définir de nouveaux vecteurs recombinants atténués ou inertes, ainsi que de nouveaux immunogènes, favorisant la réponse vaccinale primaire ou l'orientation d'une réponse muqueuse protectrice.

– Nouvelles stratégies de vectorisation

L'objectif est d'accroître et/ou d'orienter la réponse immune induite de manière à favoriser la persistance de la mémoire immunitaire ou l'obtention d'une réponse locale, muqueuse efficace. Il s'agit, notamment : 1. de l'utilisation de constructions de MVA (Modified Vaccina Ankara) recombinants permettant l'expression des antigènes du VIH à la membrane plasmique (B. Verrier, CNRS, Lyon) ce qui se traduit par une meilleure présentation des antigènes ou 2. de vecteurs dérivés de la souche atténuée Schwarz du virus de la rougeole (F. Tangy, institut Pasteur, Paris), permettant une réponse immune mémoire à long terme chez l'enfant et l'adolescent. Le but est le développement d'un vaccin pédiatrique mixte rougeole/VIH vivant, non-coûteux et stable (collaboration avec la société GlaxoSmithKline Biologicals). Les résultats chez le macaque (rongeurs et primates) ont montré le pouvoir immunogène et/ou l'efficacité de ces deux vecteurs (46).

L'utilisation d'un lentivirus atténué pourrait permettre, en théorie, d'accroître la durée de l'immunité du fait de la persistance du vaccin. Cette atténuation de la virulence peut être obtenue, par exemple, en échangeant le promoteur du SIV par un promoteur dont l'expression est restreinte aux cellules présentatrices d'antigènes (macrophages ou cellules dendritiques) ou au cellules présentes dans des sites inducteurs d'une réponse muqueuse (épithélium de la peau ou du vagin) (S. Wain-Hobson, institut Pasteur, Paris). Les données préliminaires chez le macaque ont confirmé l'intérêt de ces approches (47, 48).

Les vecteurs « inertes » présentent l'avantage d'une meilleure innocuité et la possibilité de répéter les rappels de vaccination. Ainsi, 1. l'utilisation des nanoparticules biodégradables d'acide polylactique (PLA) adsorbées en surface par les antigènes du VIH (p24, gp120, Tat, etc.) stimule à la fois une réponse humorale et cellulaire systémique et muqueuse (B. Verrier) (Delair T. et al. Brevet français FR03/11057, 2004) ; 2. la toxine CyaA produite par *Bordetella pertussis*, cible les cellules dendritiques en se fixant sur le CD11b (C. Leclerc, Institut Pasteur, Paris) et favorise chez la souris et les primates des réponses anticorps neutralisantes et l'activation de réponses cellulaires T CD8+ contre la protéine Tat fusionnée à la toxine (49) (Mascarell L. et al ; Demande de brevet déposée au Canada en 2004) ; 3. des polyépitopes du VIH-1 optimisés et associés aux pseudo-particules virales formées par HBsAg favorisent l'activation globale des lymphocytes T spécifiques du VIH-1 (M.-L. Michel, institut Pasteur, Paris). En collaboration avec l'université de Milan et l'INRA de Versailles, des plantes transgéniques exprimant ces polyépitopes sont développées (M. Sala, institut Pasteur) (Sala et al., Brevet provisoire US déposé en 2006). À terme, ces immunogènes pourraient être intégrés dans des produits végétaux comestibles administrés par voie orale de manière à mieux cibler le GALT et favoriser une réponse immunitaire muqueuse.

– Définition et caractérisation de nouveaux immunogènes

L'objectif est d'améliorer le pouvoir immunogène ou l'innocuité des protéines virales utilisées pour la vaccination ainsi que d'identifier de nouveaux domaines antigéniques nécessaires à la réponse protectrice. Ainsi : 1. l'innocuité de la protéine Tat peut-être accrue en la « détoxifiant » par des mutations dans sa séquence peptidique (B. Verrier) (Guillon C. et al ; Brevet français FR02/00319, extension internationale WO2003057885. 2004), ou en se limitant à l'utilisation de séquences peptidiques d'intérêt vaccinal (S. Muller, CNRS, Strasbourg) ; 2. la suppression des sites de glycosylation de la gp120 pourrait accroître sa capacité à induire des anticorps neutralisants (Bedin F. et al. Brevet français FR01/11699, extension internationale WO2003020755. 2003) ; 3. l'ectodomaine de la gp41 (A. Hovane Sian, CNRS, Paris) comprend des séquences très conservées apparentées au domaine consensus de fixation à la cavéoline-1 et favorise chez le lapin ou le macaque l'induction d'anticorps qui inhibent l'infection de lymphocytes CD4+ primaires par différents isolats X4 ou R5 (45) ; Hovane Sian A et al, Brevet européen déposé en 2003 ; Extension US/Canada 2004).

Physiopathologie de l'infection par le VIH

Ces programmes ont pour objet de mieux comprendre les mécanismes de la pénétration et de la dissémination initiale du virus dans l'organisme, de l'installation de la réponse de l'hôte à l'infection. Ils cherchent également à identifier des déterminants du virus ou de l'hôte impliqués dans la pathogenèse. La meilleure connaissance des mécanismes de propagation du virus et de son contrôle par le système immunitaire au cours de l'infection naturelle, notamment au cours de la primo-infection, contribue au développement de modèles précliniques pertinents pour tester de nouvelles stratégies vaccinales ou d'immunointervention visant à empêcher ou retarder la phase chronique.

Plusieurs données intéressantes ont été acquises :

L'équipe de C. Butor (institut Cochin, Paris) a montré que la réplication virale après infection rectale s'établissait dans les ganglions drainants et non dans la muqueuse (50). L'immunité innée représente probablement un élément clé dans l'évolution de l'infection.

L'équipe de P. Debré (INSERM, Paris) a mis en avant le rôle des cellules NK dans la destruction des cellules T CD4+. La molécule NKp44L, ligand du récepteur activateur NKp44, est induite par le motif 3S de la protéine gp41 du VIH-1 (51) et les anticorps spécifiques anti-3S pourraient bloquer la lyse des lymphocytes T CD4+. Une nouvelle stratégie thérapeutique visant à limiter la déplétion en lymphocytes CD4 par l'induction d'anticorps dirigés contre le déterminant viral pathogène (anti-motif 3S) a été conçue, et une étude de faisabilité est en cours de réalisation chez le macaque. Les mécanismes de déplétion lymphocytaire, notamment l'apoptose, ont également été étudiés dans les modèles simiens par les équipes de B. Hurtrel et J Estaquier (institut Pasteur, Paris) et il a été établi qu'au cours de la primo-infection l'apoptose des lymphocytes T CD4+ est prédictive de l'évolution de la maladie chez le macaque (52).

Les études abordées dans les modèles primates d'infections non-pathogènes (M. Müller-Trutwin, institut Pasteur, Paris) suggèrent que les étapes précoces, en particulier le niveau d'activation des cellules immunitaires, sont probablement déterminantes pour le devenir à long terme de l'infection

(26). Dans les modèles d'infection pathogène, une chimiothérapie antivirale au cours de la primoinfection permet une réduction de la charge virale et le maintien d'un taux élevé de lymphocytes CD4+, y compris à long terme (Le Grand et Vaslin, CEA) (53). Le rôle de facteurs de l'hôte favorisant la production de nouvelles cellules T CD4+ par l'organisme, en particulier l'IL-7 (R. Cheynier, institut Pasteur, Paris) est à l'étude.

Chez l'homme comme dans les modèles expérimentaux, la réponse immune naturelle ou les interventions thérapeutiques ne permettent pas l'éradication du virus de l'organisme. L'arrêt des traitements chez les patients conduit à un rebond de la charge virale. L'identification des réservoirs viraux et la connaissance des déterminants viraux associés à leur maintien représentent donc un enjeu majeur de la recherche sur le VIH. L'étude de la colonisation de ces réservoirs et leur modulation par les thérapies actuelles a été initiée chez le macaque (P. Roques, CEA). Les modèles animaux sont bien adaptés à l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques pouvant moduler l'étendue des réservoirs viraux. Ainsi, la protection des cellules ciblées par le SIV peut être obtenue, par exemple, au moyen d'une combinaison de gènes antiviraux introduits dans les cellules hématopoïétiques souches (E. Verhoeyen, INSERM, Lyon) (Cosset F.-L. et al , Brevet provisoire US déposé en 2003).

1.2.5. Nouvelles cibles thérapeutiques

Intégrase et complexe de préintégration

Les projets soutenus dans le cadre de l'AC14-2 sont développés par huit équipes alliant des compétences en biochimie, biologie cellulaire, chimie, biologie structurale. Les objectifs de l'AC14-2 sont de comprendre la relation structure-fonction de l'Intégrase du VIH-1, d'élucider les mécanismes moléculaires de l'intégration de l'ADN du virus du VIH dans le génome des cellules hôtes, d'en déduire des cibles moléculaires potentielles et d'identifier de nouveaux inhibiteurs.

– Co-facteurs de l'intégrase

Le groupe de R. Benarous et S. Emiliani (institut Cochin, Paris) s'est intéressé à la caractérisation des co-facteurs cellulaires de l'intégrase du VIH-1. À partir de cribles doubles-hybrides chez la levure, plusieurs partenaires de l'intégrase importants pour la réplication virale ont été identifiés. Ainsi, il a été montré que LEDGF/p75, un co-activateur transcriptionnel impliqué dans la réponse au stress de certains gènes cellulaires, est nécessaire à la réplication virale (54). Un test d'interaction *in vitro* a été développé, basé sur la technologie HTRF (*Homogeneous Time-Resolved Fluorescence*), permettant le criblage à haut débit de nouvelles molécules anti-VIH-1 capables d'inhiber ces interactions. Les molécules issues du crible sont actuellement testées sur la réplication du VIH-1. En collaboration avec le groupe de Cochin, l'équipe de C. Dargemont (Institut Jacques-Monod, Paris) a identifié les facteurs cellulaires responsables de la stabilité de l'intégrase et a démontré que ceux-ci affectent l'efficacité de réplication du virus (résultats en cours de publication). Le groupe de P. Boulanger (faculté de Médecine, Lyon) a identifié un autre partenaire possible de l'intégrase, le facteur hEED (55), tandis que les groupes de J.-F. Mouscadet et B. Roques observaient un effet de Vpr sur l'activité de

l'intégrase.

En parallèle, le groupe de S. Litvak, V. Parissi et M.-L. Andréola (laboratoire Reger, Bordeaux) a mis en évidence dans un modèle levure les liens mécanistiques entre activité de l'intégrase et système de réparation. Dans ce modèle, ce groupe a également montré que le cytosquelette joue un rôle important dans la migration de l'intégrase vers le noyau. Plusieurs protéines du réseau micro-tubulaire, capables de s'associer à l'IN ont été isolées et il a été observé que l'intégrase co-purifie avec le centrosome (résultats en cours de publication).

– Relations structure-fonction de l'intégrase

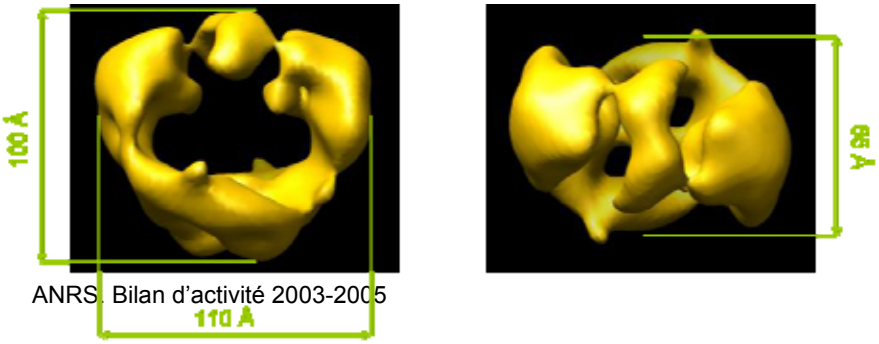
Les groupes de V. Parissi (laboratoire Reger, Bordeaux) et J.-F. Mouscadet (ENS, Cachan) ont poursuivi l'étude biochimique de la réaction d'intégration *in vitro* et la caractérisation des domaines de l'intégrase impliqués dans les différentes réactions catalysées par l'enzyme, démontrant que celle-ci offre plusieurs cibles potentielles (56). En collaboration avec le groupe de G. Nevinski (Novossibirsk, Russie), le groupe de Bordeaux a proposé un mécanisme pour la reconnaissance spécifique du substrat viral. Ce groupe a également démontré la nature tétramérique de l'intégrase active et identifié celle-ci comme étant la cible physiologique des inhibiteurs anti-IN.

– Biologie structurale

En collaboration avec les autres équipes de l'AC, le groupe de M. Ruff (IGBMC, Strasbourg) a pour objectif la résolution des structures de l'intégrase VIH seule ou en complexe avec des protéines cellulaires partenaires. En collaboration avec P. Schultz (Strasbourg), cette équipe a entrepris de réaliser une étude structurale par microscopie électronique pour atteindre des structures basses résolution (15 Å) de complexes supramoléculaires intégrase-protéines partenaires, étape intermédiaire qui s'avère indispensable pour la définition de complexes stables pour les études à haute résolution par cristallographie. Une structure basse résolution du complexe IN-LEDGF avec et sans ADN est en cours de résolution par des techniques de cryo-microscopie électronique. Un complexe stable dans des conditions salines compatibles avec des études structurales et sans détergents a été obtenu. La résolution actuelle est de 20 Å. La résolution finale sera de 15 Å. Le premier modèle construit montre que l'interface de tétramérisation de l'intégrase se fait par l'intermédiaire de la partie N et C terminale de l'intégrase (cf. Figure 5). Les données du complexe intégrase/LEDGF en présence d'ADN sont en cours d'acquisition.

Par ailleurs, plus de 2 000 essais de cristallisations ont été effectués sur le complexe IN-LEDGF. Des phases solides amorphes ont été obtenues dans le PEG et le MPD comme agent précipitant. Ces conditions sont en cours d'affinement.

Figure 5. Enveloppe moléculaire à 25 Å de résolution du complexe IN/LEDGF



– Pharmacologie

Du point de vue pharmacologique, l'équipe de P. Cotelle (USTL, Villeneuve d'Ascq), en collaboration avec l'équipe de J.-F. Mouscadet, a poursuivi la caractérisation des composés polyhydroxylés dérivés de produits naturels comme inhibiteur de l'intégrase. Plusieurs produits possédant des activités micromolaires contre l'activité de l'intégrase *in vitro* ont été identifiés, pour lesquels le rôle des complexes cationiques a été mis en évidence. L'étude de leur potentiel antiviral est en cours. Les effets anti-intégrase *in vitro* et *ex vivo* des styrylquinolines ont été élucidés (57) et un mécanisme d'inhibition original de la translocation nucléaire de l'intégrase a été proposé par l'équipe de C. Dargemont (58). L'équipe d'U. Asseline (CRBM, Orléans) a entrepris le développement d'analogues nucléotidiques et oligonucléotidiques susceptibles de bloquer le processus d'intégration par compétition avec les substrats naturels que constituent les ADNs viraux et cellulaires. Enfin, la recherche de peptides inhibiteurs a été poursuivie par une stratégie de *phage-display* par l'équipe de Bordeaux, qui a identifié des motifs originaux susceptibles de bloquer spécifiquement la seconde étape de l'intégration.

Protéines régulatrices du VIH

L'AC14-3 a permis de faire émerger un programme portant sur le développement de ligands inhibiteurs de la protéine Nef du VIH-1 impliquant un réseau de six équipes françaises reconnues au plan national et international, dont certaines n'étaient pas au préalable impliquées dans la recherche sur le VIH. Coordonné par Y. Collette (INSERM, Marseille), ce projet a pour objectif d'obtenir des molécules candidates, peptidiques et chimiques, inhibitrices de Nef.

La protéine Nef VIH-1 renforce la réplication virale et constitue l'un des déterminants majeurs de la pathogénicité virale, notamment en favorisant l'échappement immunitaire. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de Nef, devrait donc permettre de renforcer l'arsenal des molécules disponibles, aspect particulièrement critique dans la problématique de la résistance virale. Cependant, contrairement aux cibles thérapeutiques des molécules anti-virales actuellement exploitées, Nef ne montre pas d'activité enzymatique mais interagit avec des protéines cellulaires, impliquant que l'obtention d'inhibiteurs de cette protéine virale repose sur le développement de molécules interférant avec ces interactions protéine-protéine.

Grâce à une approche *phage-display* qui permet d'identifier les surfaces *hot spot* d'une protéine cible et d'obtenir des ligands peptidiques, 5 décapeptides liant Nef et présentant un motif consensus de 6 aa ont été sélectionnés (D. Baty, CNRS, Marseille), puis synthétisés chimiquement (I. Parrot et J. Martinez, CNRS, Montpellier). L'analyse par RMN 2D a permis de cartographier la surface d'interaction de Nef avec ces peptides (F. Guerlesquin et X. Morelli, CNRS, Marseille) et de l'identifier comme la surface fonctionnelle impliquée dans l'interaction de Nef avec des protéines cellulaires à domaine SH3. Précédemment caractérisée par cristallographie du complexe Nef/SH3 (C. Dumas/S. Arold, CNRS/ INSERM, Montpellier), cette surface est fonctionnellement conservée chez les patients VIH dans un test cellulaire permettant de cribler des molécules capables de déplacer l'interaction Nef/SH3 (Y. Collette). Ces peptides permettent en effet de déplacer l'interaction de Nef avec un domaine SH3 affin dans un test ELISA, et montrent des valeurs d'IC50 de l'ordre du µM

(D. Baty). L'obtention de peptides inhibiteurs du complexe Nef/SH3 a donc marqué une étape majeure du projet et constitue une excellente base moléculaire pour l'optimisation de molécules liant Nef. Après introduction de modifications chimiques permettant de rechercher une activité dans le test cellulaire reconstituant l'interaction Nef-SH3, ces peptides sont à présent étudiés structurellement et fonctionnellement dans la perspective d'une exploitation en tant que molécules à potentiel thérapeutique, ainsi que comme modèle pour l'élaboration d'inhibiteurs chimiques.

Parallèlement, une approche d'arrimage moléculaire (*docking*), consistant en la simulation informatique de l'interaction entre Nef et le domaine SH3 de Hck (F. Guerlesquin/X. Morelli), d'une part, et un crible expérimental ciblant la même surface moléculaire d'autre part (Y. Collette), ont été mis en œuvre sur la banque Diversity du NCI (2 000 composés représentant la diversité chimique des 140 000 composés constituant la banque NCI). Une molécule D1 sélectionnée au cours du crible *in silico* s'est révélée active dans le test cellulaire reconstituant l'interaction Nef-SH3, (IC50 de l'ordre de 16 µM). Les cribles expérimentaux primaires et secondaires de la même banque ont abouti à l'obtention de 7 molécules actives dont l'une correspondait à D1. Les mesures ITC (S. Arold) ont montré une interaction équimoléculaire de ces composés avec Nef, avec des Kd variant de 0,24 µM à 7 µM. L'étude RMN (F. Guerlesquin) confirme par ailleurs que le composé D1 cible la surface d'interaction de Nef avec le SH3 de Hck.

La valorisation de ces résultats nécessite de prioriser deux axes importants : la recherche d'une activité biologique pour ces molécules et l'optimisation de ces dernières. Compte tenu de l'impact duel de Nef tant sur la virulence que sur les fonctions immunes, ces deux aspects sont à explorer. L'équipe de S. Bénichou (institut Cochin, Paris) a mis en place un test d'infectivité et des tests réplicatifs sont en cours. D'autre part, une collaboration a été initiée avec B. Verhasselt (université de Gand, Belgique), qui a développé un système expérimental de déplétion de lymphocytes T thymiques induite par Nef en absence de réplication virale, qui implique la surface d'interaction SH3 de Nef.

L'optimisation des molécules requiert également la caractérisation des complexes Nef/inhibiteurs, incluant les mesures de Kd, la détermination et la définition précise des surfaces engagées, et la recherche d'une spécificité alliée à un ratio thérapeutique optimal (réponse biologique optimale pour une toxicité minimale). Des essais de co-cristallisation et de trempage des cristaux existants sont en cours (Arold). Ces données seront un atout essentiel pour les approches de *drug design* (QSAR, CoMFA...).

Ce réseau a donc obtenu des molécules candidates inhibiteurs de Nef, peptides et petites molécules chimiques très prometteuses, et a également développé l'ensemble des processus d'obtention, d'évaluation structurale et fonctionnelle et d'optimisation de l'activité de ces composés, y compris la mise en place et le développement d'approches de modélisation et de cribles *in silico*. Ces résultats placent ces équipes en très bonne place dans la compétition internationale puisqu'il n'existe pas aujourd'hui, à notre connaissance, d'inhibiteurs de Nef en développement. L'obtention d'un inhibiteur de l'une des protéines auxiliaires du VIH constituerait de plus une preuve de concept de l'intérêt de cibler ces protéines (Baty D. et al., Brevet français déposé en 2005).

D'autres projets visent à développer des inhibiteurs contre la protéine de nucléocapside (Y. Mély,

CNRS, Strasbourg) ou les protéines Rev et Tat (Jalinot P, Brevet français FR04/02479, 2003).

1.3. Bibliographie sélectionnée

1. Tisne C, Roques BP, et al. The annealing mechanism of HIV-1 reverse transcription primer onto the viral genome. J Biol Chem 2004;279(5):3588-95.
2. Egele C, Schaub E, et al. HIV-1 nucleocapsid protein binds to the viral DNA initiation sequences and chaperones their kissing interactions. J Mol Biol 2004;342(2):453-66.
3. Ropers D, Ayadi L, et al. Differential effects of the SR proteins 9G8, SC35, ASF/SF2, and SRp40 on the utilization of the A1 to A5 splicing sites of HIV-1 RNA. J Biol Chem 2004;279(29):29963-73.
4. Galetto R, Moumen A, et al. The structure of HIV-1 genomic RNA in the gp120 gene determines a recombination hot spot in vivo. J Biol Chem 2004;279(35):36625-32.
5. Goffin V, Demonte D, et al. Transcription factor binding sites in the pol gene intragenic regulatory region of HIV-1 are important for virus infectivity. Nucleic Acids Res 2005;33(13):4285-310.
6. Herbreteau CH, Weill L, et al. HIV-2 genomic RNA contains a novel type of IRES located downstream of its initiation codon. Nat Struct Mol Biol 2005;12(11):1001-7.
7. Marban C, Redel L, et al. COUP-TF interacting protein 2 represses the initial phase of HIV-1 gene transcription in human microglial cells. Nucleic Acids Res 2005;33(7):2318-31.
8. Michels AA, Fraldi A, et al. Binding of the 7SK snRNA turns the HEXIM1 protein into a P-TEFb (CDK9/cyclin T) inhibitor. Embo J 2004;23(13):2608-19.
9. Bres V, Kiernan RE, et al. A non-proteolytic role for ubiquitin in Tat-mediated transactivation of the HIV-1 promoter. Nat Cell Biol 2003;5(8):754-61.
10. Bennasser Y, Le SY, et al. Evidence that HIV-1 encodes an siRNA and a suppressor of RNA silencing. Immunity 2005;22(5):607-19.
11. Ennifar E, Paillart JC, et al. HIV-1 RNA dimerization initiation site is structurally similar to the ribosomal A site and binds aminoglycoside antibiotics. J Biol Chem 2003;278(4):2723-30.
12. Paillart JC, Shehu-Xhilaga M, et al. Dimerization of retroviral RNA genomes: an inseparable pair. Nat Rev Microbiol 2004;2(6):461-72.
13. Percherancier Y, Lagane B, et al. HIV-1 entry into T-cells is not dependent on CD4 and CCR5 localization to sphingolipid-enriched, detergent-resistant, raft membrane domains. J Biol Chem 2003;278(5):3153-61.
14. El-Asmar L, Springael JY, et al. Evidence for negative binding cooperativity within CCR5-CCR2b heterodimers. Mol Pharmacol 2005;67(2):460-9.
15. Balabanian K, Lagane B, et al. The chemokine SDF-1/CXCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. J Biol Chem 2005;280(42):35760-6.

16. Carcelain G, Saint-Mezard P, et al. IL-2 therapy and thymic production of naive CD4 T cells in HIV-infected patients with severe CD4 lymphopenia. Aids 2003;17(6):841-50.

17. Martinez V, Costagliola D, et al. Combination of HIV-1-specific CD4 Th1 cell responses and IgG2 antibodies is the best predictor for persistence of long-term nonprogression. J Infect Dis 2005;191(12):2053-63.

18. Lacabaratz-Porret C, Urrutia A, et al. Impact of antiretroviral therapy and changes in virus load on human immunodeficiency virus (HIV)-specific T cell responses in primary HIV infection. J Infect Dis 2003;187(5):748-57.

19. Boutboul F, Puthier D, et al. Modulation of interleukin-7 receptor expression characterizes differentiation of CD8 T cells specific for HIV, EBV and CMV. Aids 2005;19(17):1981-6.

20. Gougeon ML. Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack. Nat Rev Immunol 2003;3(5):392-404.

21. Perfettini JL, Castedo M, et al. Essential role of p53 phosphorylation by p38 MAPK in apoptosis induction by the HIV-1 envelope. J Exp Med 2005;201(2):279-89.

22. Thiebot H, Vaslin B, et al. Impact of bone marrow hematopoiesis failure on T-cell generation during pathogenic simian immunodeficiency virus infection in macaques. Blood 2005;105(6):2403-9.

23. Kaiserlian D, Cerf-Bensussan N, et al. The mucosal immune system: from control of inflammation to protection against infections. J Leukoc Biol 2005;78(2):311-8.

24. Kamga I, Kahi S, et al. Type I interferon production is profoundly and transiently impaired in primary HIV-1 infection. J Infect Dis 2005;192(2):303-10.

25. Pacanowski J, Develioglu L, et al. Early plasmacytoid dendritic cell changes predict plasma HIV load rebound during primary infection. J Infect Dis 2004;190(10):1889-92.

26. Kornfeld C, Ploquin MJ, et al. Antiinflammatory profiles during primary SIV infection in African green monkeys are associated with protection against AIDS. J Clin Invest 2005;115(4):1082-91.

27. Alfsen A, Yu H, et al. HIV-1-infected blood mononuclear cells form an integrin- and agrin-dependent viral synapse to induce efficient HIV-1 transcytosis across epithelial cell monolayer. Mol Biol Cell 2005;16(9):4267-79.

28. Dumont S, Valladeau J, et al. When integrated in a subepithelial mucosal layer equivalent, dendritic cells keep their immature stage and their ability to replicate type R5 HIV type 1 strains in the absence of T cell subsets. AIDS Res Hum Retroviruses 2004;20(4):383-97.

29. Sivard P, Berlier W, et al. HIV-1 infection of Langerhans cells in a reconstructed vaginal mucosa. J Infect Dis 2004;190(2):227-35.

30. Anjuere F, Luci C, et al. In vivo adjuvant-induced mobilization and maturation of gut dendritic cells after oral administration of cholera toxin. J Immunol 2004;173(8):5103-11.

31. Matoba N, Magerus A, et al. A mucosally targeted subunit vaccine candidate eliciting HIV-1 transcytosis-blocking Abs. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(37):13584-9.

32. Ploquin MJ, Diop OM, et al. DC-SIGN from African green monkeys is expressed in lymph nodes and mediates infection in trans of simian immunodeficiency virus SIVagm. J Virol 2004;78(2):798-810.

33. Lozach PY, Lortat-Jacob H, et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. J Biol Chem 2003;278(22):20358-66.

34. Tailleux L, Schwartz O, et al. DC-SIGN is the major Mycobacterium tuberculosis receptor on human dendritic cells. J Exp Med 2003;197(1):121-7.

35. Nobile C, Petit C, et al. Covert human immunodeficiency virus replication in dendritic cells and in DC-SIGN-expressing cells promotes long-term transmission to lymphocytes. J Virol 2005;79(9):5386-99.

36. Moris A, Nobile C, et al. DC-SIGN promotes exogenous MHC-I-restricted HIV-1 antigen presentation. Blood 2004;103(7):2648-54.

37. Seifert U, Maranon C, et al. An essential role for tripeptidyl peptidase in the generation of an MHC class I epitope. Nat Immunol 2003;4(4):375-9.

38. Andrieu M, Desoutter JF, et al. Two human immunodeficiency virus vaccinal lipopeptides follow different cross-presentation pathways in human dendritic cells. J Virol 2003;77(2):1564-70.

39. Maranon C, Desoutter JF, et al. Dendritic cells cross-present HIV antigens from live as well as apoptotic infected CD4+ T lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(16):6092-7.

40. Stumptner-Cuvelette P, Jouve M, et al. Human immunodeficiency virus-1 Nef expression induces intracellular accumulation of multivesicular bodies and major histocompatibility complex class II complexes: potential role of phosphatidylinositol 3-kinase. Mol Biol Cell 2003;14(12):4857-70.

41. Dacheux L, Moreau A, et al. Evolutionary dynamics of the glycan shield of the human immunodeficiency virus envelope during natural infection and implications for exposure of the 2G12 epitope. J Virol 2004;78(22):12625-37.

42. Skrabal K, Saragosti S, et al. Human immunodeficiency virus type 1 variants isolated from single plasma samples display a wide spectrum of neutralization sensitivity. J Virol 2005;79(18):11848-57.

43. Holl V, Hemmerter S, et al. Involvement of Fc gamma RI (CD64) in the mechanism of HIV-1 inhibition by polyclonal IgG purified from infected patients in cultured monocyte-derived macrophages. J Immunol 2004;173(10):6274-83.

44. Martin L, Stricher F, et al. Rational design of a CD4 mimic that inhibits HIV-1 entry and exposes cryptic neutralization epitopes. Nat Biotechnol 2003;21(1):71-6.

45. Hovanessian AG, Briand JP, et al. The caveolin-1 binding domain of HIV-1 glycoprotein gp41 is an efficient B cell epitope vaccine candidate against virus infection. Immunity 2004;21(5):617-27.

46. Lorin C, Mollet L, et al. A single injection of recombinant measles virus vaccines expressing human immunodeficiency virus (HIV) type 1 clade B envelope glycoproteins induces neutralizing antibodies and cellular immune responses to HIV. J Virol 2004;78(1):146-57.

47. Blancou P, Chenciner N, et al. Simian immunodeficiency virus promoter exchange results in a highly attenuated strain that protects against uncloned challenge virus. J Virol 2004;78(3):1080-92.

48. Centlivre M, Sommer P, et al. HIV-1 clade promoters strongly influence spatial and temporal dynamics of viral replication in vivo. J Clin Invest 2005;115(2):348-58.

49. Mascarell L, Fayolle C, et al. Induction of neutralizing antibodies and Th1-polarized and CD4-independent CD8+ T-cell responses following delivery of human immunodeficiency virus type 1 Tat protein by recombinant adenylate cyclase of Bordetella pertussis. J Virol 2005;79(15):9872-84.

50. Couedel-Courteille A, Pretet JL, et al. Delayed viral replication and CD4(+) T cell depletion in the rectosigmoid mucosa of macaques during primary rectal SIV infection. Virology 2003;316(2):290-301.

51. Vieillard V, Strominger JL, et al. NK cytotoxicity against CD4+ T cells during HIV-1 infection: a gp41 peptide induces the expression of an NKp44 ligand. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(31):10981-6.

52. Monceaux V, Estaquier J, et al. Extensive apoptosis in lymphoid organs during primary SIV infection predicts rapid progression towards AIDS. Aids 2003;17(11):1585-96.

53. Benlhassan-Chahour K, Penit C, et al. Kinetics of lymphocyte proliferation during primary immune response in macaques infected with pathogenic simian immunodeficiency virus SIVmac251: preliminary report of the effect of early antiviral therapy. J Virol 2003;77(23):12479-93.

54. Emiliani S, Mousnier A, et al. Integrase mutants defective for interaction with LEDGF/p75 are impaired in chromosome tethering and HIV-1 replication. J Biol Chem 2005;280(27):25517-23.

55. Violot S, Hong SS, et al. The human polycomb group EED protein interacts with the integrase of human immunodeficiency virus type 1. J Virol 2003;77(23):12507-22.

56. Bischerour J, Leh H, et al. Disulfide-linked integrase oligomers involving C280 residues are formed in vitro and in vivo but are not essential for human immunodeficiency virus replication. J Virol 2003;77(1):135-41.

57. Bonnenfant S, Thomas CM, et al. Styrylquinolines, integrase inhibitors acting prior to integration: a new mechanism of action for anti-integrase agents. J Virol 2004;78(11):5728-36.

58. Mousnier A, Leh H, et al. Nuclear import of HIV-1 integrase is inhibited in vitro by styrylquinoline derivatives. Mol Pharmacol 2004;66(4):783-8.

2. RECHERCHES VACCINALES SUR LE VIH

Au cours de la période 2003-2005, la gestion du programme vaccinal préventif VIH a été assurée par le service "Recherches fondamentales et vaccinales" (voir organisation du service chapitre précédent).

Forte des résultats acquis depuis le début du programme de recherche sur le vaccin, une nouvelle étape est actuellement engagée pour répondre aux nouveaux défis. Ce nouveau projet de l'Agence est accompagné par la création d'un service scientifique entièrement dédié à la recherche vaccinale : « Cellule de recherche vaccinale ».

2.1. Organisation de la recherche vaccinale VIH pendant la période 2003-2005

Le programme « Lipopeptides » avait été initié à la suite de l'essai VAC04 (1), le premier essai vaccinal préventif promu par l'ANRS utilisant des lipopeptides. Les résultats très encourageants montraient que les lipopeptides sont capables d'induire des réponses cellulaires T fortes, multiépitopiques et reproductibles chez un nombre significatif de sujets vaccinés, et qu'ils sont bien tolérés.

Ce programme est inclus dans la stratégie de vaccination préventive de l'ANRS, qui associe un vecteur viral et des lipopeptides dans le but d'induire des réponses cellulaires fortes et efficaces contre le VIH.

Afin de mener à bien cette stratégie, le directeur de l'ANRS a confié à J.-G. Guillet (institut Cochin, Paris) la mission de développer et structurer le réseau vaccinal préventif (RVP). Ce réseau inclut des laboratoires impliqués dans une recherche pré-clinique sur les lipopeptides et leur utilisation en vaccinologie, des plateformes d'évaluation de la réponse immunitaire, un ensemble de volontaires non-infectés par le VIH sélectionnés pour participer aux essais, des centres cliniques réalisant les essais vaccinaux et l'AC28.

Tableau 16. Équipes de recherche du Réseau vaccinal préventif de l'ANRS 2003-2005 (coordinateur : J.-G. Guillet)

- J.-G. Guillet, J. Choppin, A. Hosmalin, M. Andrieu (INSERM U567, Institut Cochin, Paris)
- J.-P. Briand, S. Fournel, S. Muller, H. Partidos, S. Godefroy, G. Guichard (CNRS UPR9021, Strasbourg)
- B. Frisch (CNRS UMR 7514, Strasbourg)
- B. Maillere (CEA, Gif-sur-Yvette)
- P. Boulanger (CNRS UMR5537, Lyon)
- M.-L. Gougeon (institut Pasteur, Paris)
- E. Tartour (AP-HP et INSERM U255, HEGP, Paris)
- M. Guillet, J.-P. Soullilou (INSERM U643, Nantes)
- C. Moog (EA 3770, université Louis-Pasteur, Strasbourg)
- H. Hocini (INSERM U743, institut des Cordeliers, Paris)
- H. Fleury (AP-HP et EA2968, université Victor-Segalen, Bordeaux)

Au cours des années 2003-2005, l'ANRS a conservé le RVP tel qu'il est défini dans le rapport d'activité 2000-2002. Sa structure et son organisation ont été jugées suffisamment pertinentes par un comité d'experts chargé d'auditer le RVP et son programme en mars 2004 pour permettre la poursuite de notre programme vaccinal.

2.2. Activité scientifique et principales avancées en 2003-2005

2.2.1. Recherche pré-clinique

Les laboratoires impliqués ont pour objectif d'optimiser et évaluer les préparations vaccinales et de sélectionner les régions des protéines du VIH à inclure dans les formulations à base de lipopeptides ou de vecteurs recombinants. Un autre aspect concerne l'étude et le développement d'adjuvants compatibles avec les lipopeptides. Enfin, certaines équipes s'attachent à la mise au point de nouvelles techniques d'évaluation des réponses immunitaires chez les sujets vaccinés.

Conception des lipopeptides

La sélection de peptides du VIH capables d'induire des réponses multi-épitopiques fortes se poursuit. Actuellement, les peptides de Gag, Pol, Nef les plus pertinents constituent les lipopeptides utilisés dans le candidat-vaccin LIPO-5 et les séquences géniques *gag*, *pol*, *nef* correspondantes sont introduites dans les vecteurs recombinants (Canary Pox, MVA et éventuellement Adénovirus) (2). Afin d'aboutir à la définition d'une banque d'épitopes optimaux pour la reconnaissance par les cellules T CD8+, et à un moindre degré, par les cellules T CD4+, la caractérisation a été étendue. Une étude exhaustive des protéines Tat, Vpr et Nef a permis d'identifier les épitopes T reconnus par les cellules CD4 et CD8. Les premiers épitopes T reconnus par les cellules CD4+ spécifiques des molécules HLA-DP4 (présentes chez les trois quarts des individus) ont été découverts (3). L'utilisation de tests biochimiques et cellulaires a permis de caractériser précisément l'interaction peptide/HLA (4, 5) et d'approfondir la connaissance des voies de présentation des lipopeptides aux lymphocytes par les cellules dendritiques (6). Les épitopes T ainsi sélectionnés sont reconnus par les cellules T de patients ou de volontaires vaccinés (7-9).

Dans la perspective d'effectuer des essais dans des zones géographiques où le virus circulant est de clade non-B, l'impact des variations entre les différents virus circulants sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire est à l'étude. Les isolats viraux sont séquencés et les allèles HLA prépondérants dans la population caractérisés afin de pratiquer des tests fonctionnels. Ainsi 9 épitopes de Nef conservés dans 60 isolats viraux non-B sont reconnus dans le contexte HLA par les cellules de patients infectés (10). La mise en place d'une base de données (Virodec) recensant les séquences virales non-B trouvées dans différentes régions du globe est un nouvel outil facilitant la définition d'épitopes vaccinaux conservés.

Nouvelles formulations des lipopeptides

Les différentes formulations N-palmitoylées, mises au point par les chimistes du RVP dans le but d'une production de masse par un façonnier, ont été testées in vivo chez la souris pour

leur capacité à induire une réponse immunitaire contre les peptides. La construction contenant le motif 2-pyridyl disulfide a été retenue. La poursuite du développement des lipopeptides « nouvelle génération » se fait en collaboration avec la société NeoMPS qui a réalisé une synthèse « de mise au point » et peut, à la demande, fabriquer des lots cliniques. La tolérance et l'immunogénicité de ces produits seront testées dans un essai de phase I.

Adjuvants pour augmenter l'immunogénicité des lipopeptides

La recherche de nouveaux adjuvants de l'immunité cellulaire compatibles avec les lipopeptides et capables d'augmenter leur efficacité s'est développée selon trois axes :

– Étude de l'effet adjuvant de la protéine hexon de la capside adénovirale (11) et des mécanismes d'activation des cellules dendritiques induits par le domaine C terminal de la fibre de l'adénovirus (12) (dépôt du brevet P 336 FR 030703, Molinier-Frenkel V., Prévost-Blondel A., Lengagne R., Boulanger P. et Guillet J.-G. Nouveau composé adjuvant de l'immunité, compositions le contenant et procédés mettant en œuvre ledit composé adjuvant. Utilisation de séquences de la protéine de capside fibre des adénovirus humains pour l'activation et la maturation des cellules dendritiques) ;

– Recherche d'adjuvant capable d'activer la molécule CD40. Une approche novatrice a consisté à synthétiser des ligands multivalents de CD40, les « mini-CD40L » (13) qui miment de manière fonctionnelle le CD40L. La capacité des « mini-CD40L » à augmenter l'immunogénicité des lipopeptides issus des protéines Nef et Gag est actuellement testée *in vivo* chez la souris. Les résultats préliminaires sont encourageants ;

– Capacité des lipoadjuvants bactériens à activer les cellules dendritiques en se liant aux Toll récepteurs. Des lipoadjuvants synthétiques capables de lier TLR2/1 et TLR2/6 ont été produits (14) et ont démontré leur capacité à augmenter la réponse immunitaire induite par les lipopeptides portant des épitopes provenant des protéines Nef, Gag et Pol. Les études s'attachent actuellement à modifier leur structure pour améliorer leur solubilité.

Mise au point de nouvelles méthodes d'immuno-monitoring

L'objectif des équipes impliquées est de développer de nouvelles méthodes d'évaluation des réponses cellulaires T chez les volontaires vaccinés. Des techniques utilisant des analyses multiparamétriques en cytométrie de flux ont été mises au point pour définir les sous-populations de cellules effectrices CD8 spécifiques de peptide sur le plan phénotypique et fonctionnel (synthèse de cytokines, apoptose), pour définir le degré de maturation/différenciation des cellules CD4 *ex vivo* et pour analyser la diversité du répertoire après vaccination (15). Une nouvelle approche de la détection du profil cytokinique des lymphocytes T au niveau unicellulaire par un test Elispot fluorescent est actuellement comparée au test utilisant la révélation immunoenzymatique (16).

Conception et production des vecteurs recombinants

La fin de la collaboration avec Aventis-Pasteur a conduit l'Agence à rechercher un autre vecteur vaccinal susceptible de remplacer le canarypox utilisé dans les premiers essais de *prime-boost*. Le choix s'est porté sur le vecteur MVA (Modified Virus Ankara) qui présentait un excellent profil sur le plan de la biosécurité et de l'immunogénicité. Une première convention a été signée en octobre 2003

avec la société Transgène qui développe ce type de vecteurs et les a déjà utilisés dans des essais cliniques concernant d'autres pathologies. Elle avait pour objet d'insérer les séquences VIH préalablement introduites dans les canarypox et de produire un vecteur stable. Une optimisation des gènes insérés a été nécessaire pour assurer la production de clones répondant aux exigences de stabilité d'expression requis. Une nouvelle convention a été signée pour la production d'un lot clinique destiné aux essais de vaccination préventive et thérapeutique (3 000 doses).

2.2.2. Plateformes d'évaluation de l'immunité

Plateforme Immunité cellulaire

Durant la période d'activité 2003-2005 et compte tenu de la nature du programme, l'essentiel de l'activité d'évaluation de l'immunité chez les volontaires vaccinés a été réalisé par la plateforme Immunité cellulaire qui a participé simultanément aux essais ANRS-VAC16 et ANRS-VAC18 de juillet 2004 à novembre 2005. L'activité se poursuit pour VAC18 jusqu'en janvier 2008. Cette plateforme a également participé à l'essai américain HVTN-042 puisque les tests d'évaluation d'immunité cellulaire des prélèvements des volontaires américains vaccinés ont été réalisés en parallèle avec la plateforme d'immuno-monitoring de l'HVTN.

Au total durant la période, plus de 1 500 prélèvements sanguins ont été analysés par la plateforme. Ils ont permis d'étudier les réponses T CD8 et CD4. La capacité des lymphocytes T CD8+ à sécréter de l'IFN-γ en présence de peptides spécifiques est étudiée grâce à la technique d'Elispot. Elle est réalisée sur une population de PBMC frais (VAC16 et VAC18) ou congelé (HVTN042). La réponse CD4 proliférative des lymphocytes T helper est réalisée sur sang frais (VAC16 et VAC18).

Pour mieux caractériser les réponses induites par la vaccination, différentes approches méthodologiques multiparamétriques ont été mises en place : CBA (dosage de cytokines multiplex), étude du transcriptome, évaluation des cellules à sécrétions multiples, phénotypage des populations cellulaires par cytométrie, utilisation de tétramères spécifiques des épitopes CD8+ du VIH. La plateforme participe à un réseau de recherche international (J. McElrath, R. Koup, J. Gilmore, R. Sekaly, J. Shiver/D. Casimiro, J.-G. Guillet, R. Ahmed) dont l'objectif est une harmonisation des techniques d'évaluation des vaccins.

Plateforme Immunité muqueuse

La plateforme d'évaluation de l'immunité muqueuse a participé à l'évaluation des réponses de l'essai muqueux ANRS-VAC14 de juillet 2003 à mars 2005. Durant cette période, plus de 800 prélèvements muqueux (nasaux, vaginaux et salivaires) et sanguins ont été analysés (détection qualitative par test Elisa des anticorps muqueux et circulants totaux IgA, IgG et IgM dirigés contre le candidat-vaccin). Les techniques de prélèvements et les tests avaient préalablement été validés grâce à l'étude pré-VAC14 pratiqué chez 6 femmes séropositives (17).

La plateforme peut également quantifier les anticorps spécifiques, analyser leur spécificité et leurs profils isotypiques, procéder à des tests d'inhibition de la transcytose du virus et d'inhibition de transfert du virion des cellules dendritiques aux lymphocytes T.

Plateforme Immunité humorale

Compte tenu de la nature des essais réalisés entre 2003 et 2005, la plateforme Immunité humorale n'a pas été sollicitée pour évaluer les réponses anticorps. Toutefois, des tests de neutralisation d'isolats primaires du VIH-1 comparant l'activité neutralisante d'anticorps sur différentes cellules cibles du VIH ont été mis au point et ont mis en évidence un nouveau mécanisme d'inhibition via les récepteurs Fc (18, 19). Dans le cadre de la standardisation intra- et inter-laboratoire des techniques de neutralisation du VIH par les anticorps, la plateforme a participé à plusieurs études comparatives dans le cadre de projets internationaux (« TZM-bl Proficiency Study », organisé par le NIAID et « Projet européen NeutNet »). L'objectif de ces programmes est de comparer les activités neutralisantes induites par vaccination lorsqu'elles sont testées dans des laboratoires distincts et d'élaborer des protocoles de neutralisation communs standardisés.

2.2.3. Sélection des volontaires dans le réseau « Volontaires pour un vaccin » de l'ANRS

Dès le début des inclusions des essais ANRS-VAC16 et VAC18, nous avons constaté que les volontaires du réseau « Volontaires pour un vaccin » réellement disponibles ne permettraient pas d'atteindre nos objectifs de recrutement. En effet, bon nombre de volontaires potentiels étaient frappés par la limite d'âge de participation à un essai, indisponibles (travail, famille, déménagement) ou ne souhaitaient plus s'engager.

Un nouvel appel à volontaire a donc été lancé en décembre 2004 par l'ANRS. Cet appel a été géré conjointement par les services SP-SHS et communication, notre service prenant en charge l'aspect réglementaire et budgétaire de la sélection des volontaires. À la suite de cet appel, 500 candidats ont été vus par les investigateurs en charge de la sélection dans nos six centres cliniques.

Réseau « Volontaires pour un vaccin »

Le concept du réseau des volontaires de l'ANRS est unique. Les volontaires participant aux essais vaccinaux de l'ANRS sont recrutés par un comité pluridisciplinaire constitué de représentants de l'ANRS (coordonné par le service « Santé publique, sciences de l'homme et de la société »), ainsi que des cliniciens et des psychiatres-psychologues des six centres cliniques impliqués dans la constitution du réseau, trois en Ile-de-France, trois en province (cf. Tableau 18). La méthodologie de ce recrutement prend en compte l'ensemble des risques et contraintes spécifiques associés à la participation aux essais. Quatre risques spécifiques ont été identifiés :

– un risque biologique : l'hypothèse d'anticorps facilitants induits par la préparation vaccinale et susceptibles, en cas de contact avec le virus, non de protéger mais au contraire d'augmenter le risque d'infection, doit être prise en considération ;

– un risque comportemental : un volontaire participant à un essai vaccinal, et qui se percevrait protégé par la préparation, pourrait être amené à accroître son exposition au risque de contamination par le VIH ;

– une contrainte psychologique : la production d'anticorps anti-VIH induite par la préparation vaccinale placerait la personne participant à un essai dans une situation de « pseudo-séropositivité » ; le test de dépistage du VIH (ELISA) peut être positif, alors que la personne n'est pas porteuse du virus. Cette situation de pseudo-séropositivité doit être acceptée par le volontaire ;

– une contrainte sociale : la situation de pseudo-séropositivité qui peut, dans certaines situations, être contraignante (passage de frontière dans certains pays, assurance en cas de demande de prêt).

La nécessité de protéger les personnes participant aux essais contre de tels risques a conduit l'ANRS à mettre en œuvre une démarche spécifique pour sélectionner les volontaires. La constitution d'un réseau de volontaires composé de personnes motivées et informées est au cœur de cette démarche. Le réseau est mis en œuvre indépendamment du partenaire industriel, en assurant une homogénéité des critères et méthodes de sélection. La participation au réseau et aux essais n'est pas rémunérée.

Les volontaires sont sollicités dans le cadre d'appels par voie de presse. Ils sont sélectionnés par le comité pluridisciplinaire, d'abord sur la base d'un dossier écrit, puis sur la base d'examens biologiques et d'entretiens avec un clinicien et un psychiatre ou psychologue.

La méthode de sélection a été validée par la CNIL et le Conseil national du sida. Elle a reçu l'accord du CCPPRB de l'hôpital Cochin.

2.2.4. Organisation des essais vaccinaux préventifs

Action coordonnée 28 (AC28)

Les essais vaccinaux préventif anti-VIH de l'ANRS sont élaborés au sein de l'AC28, présidée par le Pr. Yves Lévy. Cette AC a été mise en place en janvier 2003 et comptait, en décembre 2005, 19 membres.

L'objectif de l'AC28 est de mettre en place et de suivre l'avancement inscrits dans le cadre de la stratégie vaccinale générale de l'ANRS afin d'élaborer les nouveaux essais. L'AC28 s'est réuni 14 fois entre janvier 2003 et décembre 2005. Durant cette période, elle a permis la maturation des essais ANRS-VAC14, VAC16 et VAC18. L'AC28 et a fait évoluer très positivement le projet de cohorte post-vaccinale COHVAC.

Comité indépendant de surveillance des essais vaccinaux

Le comité indépendant de surveillance (CIS) a été mis en place en novembre 2002. Son rôle est de veiller à ce que la sécurité des volontaires participant aux essais soit assurée. Il examine régulièrement l'ensemble des problèmes scientifiques, éthiques ou de tolérance pouvant apparaître dans un essai. Son fonctionnement répond aux mêmes règles des CIS mis en place dans les essais thérapeutiques. À l'issue de ces réunions, le CIS transmet ses recommandations au directeur de l'ANRS et au président du conseil scientifique de l'essai. À la demande de l'AFSSAPS, des processus de décisions (algorithme décisionnel) rapides ont été mis en place en cas de survenue d'événements cliniques graves, afin de recommander l'arrêt éventuel de l'essai. La composition du comité indépendant a donc été renforcée par un ophtalmologue spécialisé dans les maladies inflammatoires de l'œil et par un neurologue spécialisé dans les pathologies neuro-inflammatoires du système

nerveux.

Tableau 17. C**omposition du comité indépendant des essais vaccinaux**

- Pr. C. Bazin (service des Maladies infectieuses et Réanimation médicale, CHU de Caen)
- Dr. F. Carrat (INSERM U444, faculté de médecine Saint Antoine, Paris)
- Pr. S. Herson (président du comité indépendant, service de Médecine interne 1, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)
- Dr. M. Labetoulle (service d'Ophtalmologie, hôpital Bicêtre, Paris)
- Pr. E. Oksenhendler (service d'Immuno-hématologie, hôpital Saint-Louis, Paris)
- Dr. P. Pinell (CSE - Site Pouchet, Paris)
- Pr. B. Varet (service d'Hématologie adultes, hôpital Necker, Paris)
- Pr. P. Vermersch (service de Neurologie D, hôpital Roger-Salengro, Lille)

Centres cliniques

Six centres cliniques sont impliqués dans le recrutement des volontaires et la réalisation des essais vaccinaux (cf. Tableau 18). Le centre de l'hôpital Européen G. Pompidou a cessé ses activités au cours de l'été 2005 suite au départ de son responsable et à la réorganisation des activités du service hospitalier mais, un nouveau centre a vu le jour à l'Hôpital Henri Mondor de Créteil en juin 2005. Son ouverture réglementaire avait été initiée 6 mois auparavant.

Tableau 18. C**entres cliniques**

Hôpital Cochin (Paris)

- Cliniciens : Z Absi., L.Belarbi, A Brunet O. Launay*, D. Salmon, B. Seksik, B. Silbermann
- Psychologues : C. Menguy, A. Turpin
- Secrétariat : F. Delisle
- Chef de projet : C. Desaint

Hôpital Tenon (Paris)

- Cliniciens : A. Baakili, P. Bonnard, E. Chakvetadze, C. Fontaine, J.-B. Guiard-Schmid, F-X. Lescure, T. Lukiana, G. Pialoux*, L. Slama
- Psychologues : M. Le Boyer, J. Faure, C. Villanou
- Secrétariat : V. Berrebi

Hôpital Henri Mondor (Créteil)

- Cliniciens : A.-S. Lascaux, J.-D. Lelièvre*, Y. Lévy et G. Melica
- Psychologues : R. Réat
- TEC : C. Jung
- Secrétariat : C. Chesnel

Hôpital Sainte-Marguerite (Marseille)

- Cliniciens : V. Frixon-Marin, C. Marimoutou, I. Poizot-Martin* et M.-P. Drougoul-Vey
- Psychologues : H. Bertone et C. Boccardi
- MEB : F. Vion-Dury
- Secrétariat : Y. Brouri

Hôtel-Dieu (Nantes)

– Cliniciens : B. Bonnet*, P. Morineau-Le Houssine
– Psychologue : C. Lesenne
– Secrétariat : C. Savary

Hôpital Purpan (Toulouse)

– Cliniciens : L. Cuzin*, M. Obadia, A. Sonnet
– Psychologues : N. André, R. Mangold
– Secrétariat : F. Balsarin

* Responsables des centres

2.2.5. Essais cliniques durant la période 2003-2005

Durant cette période, trois essais portant sur les lipopeptides ont débuté. Il s'agit des essais HVTN 042 (ANRS-VAC19), ANRS-VAC18 et ANRS-VAC16. Les deux premiers ont pour objectif commun de poursuivre l'évaluation du candidat-vaccin LIPO-5, un mélange de cinq lipopeptides spécifiques du VIH-1. L'essai VAC16 est un essai « proof of concept » qui permet de tester l'efficacité des lipopeptides suite à une immunisation par voie intradermique. Cette voie d'administration des lipopeptides a déjà donné de bons résultats chez le macaque lors de l'étude préclinique SIV10 (20).
Dans le même esprit, et suite aux résultats très encourageants de l'étude préclinique SHIV 11, l'ANRS a également promu l'essai VAC14, un essai d'immunisation par voie muqueuse qui a utilisé un autre type de candidat-vaccin que les lipopeptides.

D'un point de vue chronologique, et comme la survenue d'un cas de myélite dans cet essai a eu des conséquences très importantes sur la conduite de nos essais incluant les lipopeptides, la présentation des essais commencera par l'essai américain HVTN 042.

Essai HVTN 042 (ANRS-VAC19)

Le promoteur de cet essai de phase I/II recrutant des volontaires américains non-infectés par le VIH est la DAIDS, du NIH. Cet essai a notamment été conçu de façon à confirmer, en aveugle contre placebo, les résultats obtenus avec LIPO-5. Ce candidat-vaccin a déjà été testé dans l'essai de phase I, ANRS-VAC10, dont les résultats montrent que les lipopeptides sont bien tolérés et capables d'induire des réponses T CD8 spécifiques des peptides vaccinaux (21).

L'essai HVTN 042 prévoit de comparer une immunisation par voie intramusculaire de 2 500 µg de LIPO-5 seul à une association ALVAC-VIH (vCP 1452 Aventis Pasteur) avec différentes doses de LIPO-5 (en « boost ») avec recherche d'un effet dose.

Durant l'essai, la survenue de troubles neurologiques faisant suspecter une myélite, six semaines après la seconde vaccination par LIPO-5, a conduit la FDA, le 21 décembre 2004, à suspendre les vaccinations et les inclusions de l'essai HVTN 042. Les résultats préliminaires ont été présentés à Amsterdam, au congrès AIDS vaccine 2006 (22). Aucune réponse cellulaire T n'a pu être détectée et ce, quel que soit le schéma de vaccination administré. Le cas de myélite est resté, quant à lui, isolé et inexpliqué.

Ces résultats négatifs ne remettent pas en cause le déroulement de l'essai ANRS-VAC18, qui sera évalué pour la réponse CD8+ grâce à la technique de référence de la plateforme d'immunologie de l'HVTN, et l'exploration de la réponse immunitaire induite par LIPO-5 sera approfondie.

Conséquences de la survenue du cas de myélite sur notre programme vaccinal

Le 24 décembre 2004, l'ANRS a informé l'AFSSAPS de la suspension de l'essai HVTN 042 par la FDA et décidé par mesure de précaution de suspendre les vaccinations des essais VAC18 et VAC16. À son tour, l'AFSSAPS a suspendu officiellement les essais lipopeptides (aucune vaccination et aucune nouvelle inclusion). En revanche, le suivi des volontaires vaccinés était maintenu et même renforcé sur le plan neurologique et ophtalmologique jusqu'à ce que les incertitudes concernant la sécurité des personnes soient levées.

La surveillance ophtalmologique renforcée était motivée par la survenue de deux cas d'uvéites antérieures chez des volontaires engagés dans l'essai lipopeptides ANRS-VAC09 sans qu'il y ait, comme pour le cas de myélite, démonstration de l'imputabilité des lipopeptides dans la survenue de ces atteintes ophtalmologiques.

Dans la perspective d'une levée de la suspension, l'AFSSAPS et l'ANRS ont convenu d'un calendrier extrêmement précis qui devait permettre à l'ANRS de fournir des documents et d'organiser des confrontations d'experts en vue de réunions des comités *ad hoc* de l'AFSSAPS. Ces différentes réunions se sont déroulées au cours des mois de mai et juin 2005 en présence, pour l'ANRS, de J.-G. Guillet et Y. Lévy. L'analyse des documents et les discussions qui ont suivi ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

- La synthèse des données précliniques obtenues à la suite d'études toxicologiques réalisées dans différents modèles animaux (souris, rat, lapin et chien) et avec des lipopeptides différents n'a pas permis aux experts mandatés par l'ANRS (Rommel et Dubois) de trouver des éléments en défaveur des lipopeptides (pas de signe d'appel neurologique ou ophtalmologique).
- La méta-analyse des données de tolérance clinique réalisée sous la responsabilité du Dr. J.-P. Aboulker, du SC10 de l'INSERM, et à la demande de l'ANRS montre « une très bonne tolérance clinique locale et générale des lipopeptides. Les EIGs y ont été peu fréquents et, en dehors de l'épisode de l'uvéite antérieure survenue chez le volontaire de l'essai VAC09bis, il n'y a aucun événement neurologique ni ophtalmologique évocateur d'une possible atteinte neurologique démyélisante ». Ce rapport a depuis fait l'objet d'une publication (23).
- Les expertises du dossier médical du volontaire américain par deux experts neurologues (l'un mandaté par l'AFSSAPS, l'autre par l'ANRS) chargés d'expertiser le dossier médical du volontaire américain n'ont pas établi de relation directe entre la vaccination et la survenue du cas de myélite, sans néanmoins pouvoir l'exclure formellement. Ils ont toutefois noté beaucoup de discordances entre les signes cliniques recueillis et les résultats de l'IRM pratiquée chez le volontaire.

- L'audition d'un groupe d'experts composé d'un ophtalmologiste spécialiste des uvéites (P. Le Hoang), d'un neurologue (A. Moulignier) et d'un interniste (L. Guillevin) a conduit l'AFSSAPS à conclure que le faisceau d'arguments permettant d'associer les cas d'uvéites au cas de myélite n'était pas fondé, mais qu'ils ne pouvaient exclure que les lipopeptides puissent provoquer des uvéites d'une part, des myélites d'autre part.

Le directeur de l'AFSSAPS a autorisé la reprise des essais lipopeptides le 22 juillet 2005, sous condition d'un renforcement des mesures visant à garantir l'information éclairée et la sécurité des volontaires ; mesures qui ont été mises en place lors de la reprise de l'essai VAC18.

Essai ANRS-VAC16

Il s'agit d'un essai de phase I-B, randomisé et ouvert qui utilise le lipopeptide LPVIH1, un mélange de quatre lipopeptides spécifiques du VIH-1 déjà utilisé lors de l'essai de phase I, VAC12 et qui s'était révélé capable d'induire des réponses T CD8 spécifiques des peptides vaccinaux (24). Il compare la tolérance et l'immunogénicité des voies d'injection intradermique (ID) et intramusculaire (IM) chez des volontaires non-infectés par le VIH.

Du fait de la suspension des essais par l'AFSSAPS, tous les volontaires prévus n'ont pas été inclus (68 sur 70) et seuls 44 (22 par groupe) ont reçu les trois injections prévues dans le protocole. La tolérance clinique et biologique est bonne (25). Le pourcentage cumulatif de volontaires ayant développé des réponses T CD8 à au moins un peptide du VIH est plus élevé dans le groupe ID que dans le groupe IM. Par exemple, 12 semaines après la troisième injection (soit à S24), il était de 52 % en ID, versus 37 % en IM (26).

L'administration de lipopeptides par voie ID est donc bien tolérée et, bien que la dose de vaccin soit cinq fois moindre que celle injectée par voie IM, elle permet d'induire des réponses T CD8 spécifiques du VIH chez un plus grand nombre d'individus.

Essai ANRS-VAC18

Il s'agit d'un essai de phase II, randomisé, en double aveugle, comparatif, versus placebo qui compare l'immunogénicité et la tolérance de 3 doses de LIPO-5 par rapport au placebo chez des volontaires du réseau de l'ANRS. Il est prévu d'inclure 132 volontaires répartis en quatre groupes selon qu'ils reçoivent 250, 750 ou 2500 µg de LIPO-5 ou le placebo par voie IM (cf. Annexe).

Les inclusions ont débuté en septembre 2004. Au 1er octobre 2006, 106 volontaires sur les 132 prévus étaient randomisés et 40 avaient déjà reçu les quatre injections de LIPO-5 ou de placebo. Aucun EIG n'a été rapporté.

Depuis juin 2006, une sous-étude a été mise en place dans le but d'une part, de comparer nos résultats à ceux obtenus dans l'essai HVTN 042 en évaluant la réponse CD8+ *ex vivo* par la technique de référence utilisée par les platesformes d'immunologie de l'ANRS et de l'HVTN, d'autre part, d'élargir l'exploration de la réponse immunitaire par l'étude par cytométrie des réponses spécifiques T CD4 et CD8 par l'évaluation de la synthèse de cytokines intracellulaires (IL-2,

d'interféron-γ et d'IL-10) et l'analyse des réponses spécifiques T CD8 à l'aide de tétramères de classe I chez les volontaires répondeurs.

Essai ANRS-VAC14

L'étude pré-VAC14, menée chez 6 patientes VIH+, avait montré la faisabilité et la reproductibilité des techniques de recueil des prélèvements muqueux (vaginal, nasal et salivaire) et des techniques d'analyses de l'immunité muqueuse (17).

L'essai de phase I, ANRS-VAC14, randomisé et ouvert, s'est déroulé de juillet 2003 à mars 2005. Durant cette période, 34 femmes du réseau des volontaires ont été incluses et 101 immunisations ont été réalisées (cf. Annexe).

L'objectif principal de cet essai était d'évaluer la tolérance locale et systémique de la Gp160 oligomérique recombinante (gp160MN/LAI), seule ou en association avec l'adjuvant muqueux DC-Chol, administrée par voie nasale ou vaginale.

Concernant la tolérance, les résultats étaient satisfaisants. Pour ce qui est de l'évaluation immunologique, les réponses IgA, IgG et IgM anti-gp160MN/LAI induites au niveau local (prélèvements salivaires, nasaux et vaginaux) et systémique ont été mesurées. Aucune réponse n'a été décelée.

Cependant, l'essai VAC14 a permis de démontrer la faisabilité d'une immunisation par voie muqueuse et de faire apparaître les points à améliorer afin de poursuivre l'exploration de cette voie d'administration avec des lipopeptides ou d'autres candidats vaccins.

Résultats des essais de vaccination thérapeutique utilisant des lipopeptides

Deux essais ont été conduits chez les patients traités par antirétroviraux dès la primo-infection (ANRS 095) ou à la phase chronique de l'infection (ANRS 093). Dans ces essais, la stratégie vaccinale comportait une association des vaccins LIPO-6T (mêmes immunogènes que le vaccin LIPO-5 associé à un épitope de la toxine tétanique) et vCP ALVAC 1433 suivis d'une adjuvantation par l'IL-2. Les résultats obtenus chez les patients de l'essai ANRS 095 n'ont pas montré de bénéfice lié à la stratégie d'immunothérapie dans le contrôle virologique après interruption du traitement. Les résultats de l'essai randomisé ANRS 093, conduit chez 70 patients, montrent que la stratégie vaccinale est immunogénique et capable d'induire des réponses T CD4 multiépitopiques. Le répertoire et l'intensité des réponses spécifiques T CD8 produisant de l'interféron γ ont été également augmentés (27). Après arrêt du traitement antiviral, la durée sans indication à la reprise d'un traitement antiviral était significativement supérieure à celle des patients n'ayant pas reçu de vaccin (180 jours chez les patients vaccinés, contre 89 jours chez les patients du groupe contrôle (9). L'intensité des réponses T CD4 et CD8 spécifiques induites par la vaccination était fortement prédictive du contrôle virologique.

2.3. Collaborations internationales

En 2004, l'ANRS a réuni les différentes équipes européennes impliquées dans la recherche vaccinale contre le VIH pour proposer à la commission européenne un agenda scientifique commun et la création d'un réseau d'excellence. L'objectif est d'intégrer les différents projets scientifiques afin d'accélérer l'identification des candidats vaccins les plus prometteurs. Ce projet, intituté EAPN (European AIDS Prevention Network) et coordonné par le Pr. Yves Lévy pour l'ANRS, regroupe des programmes déjà financés par l'Europe ou des institutions nationales : AVIP (Italie), CSIC (Espagne), Eurovacc, GK Network (Allemagne), HIVIS (Suède), IATEC (Hollande), ICAV, ITM, MDP, MRC (Angleterre), NeuNet. Les objectifs d'EAPN sont de fédérer les différents programmes de recherche fondamentale, de définir les procédures d'identification des candidats vaccins qui seront développés en phase I et II et de mettre en place un réseau de centres d'essais cliniques à l'échelle européenne. EAPN est proposé comme projet prioritaire de la communauté européenne dans le cadre du FP6. Par ailleurs, l'ANRS participe aux initiatives internationales ayant pour objectif de définir un agenda scientifique pour le développement d'un vaccin contre l'infection par le VIH, comme la GHAVE. L'Agence est également représentée dans les instances de l'OMS (HIV Vaccine Advisory Board) et est partenaire de la fondation Bill et Melinda Gates dans le cadre du programme Vaccine Consortium Discovery.

2.4. Bibliographie sélectionnée

1. Gahery-Segard H, Pialoux G, Charmeteau B, et al. Multiepitopic B- and T-cell responses induced in humans by a human immunodeficiency virus type 1 lipopeptide vaccine. J Virol 2000;74(4):1694-703.
2. Gahery H, Choppin J, Bourgault I, Fischer E, Maillere B, Guillet JG. HIV preventive vaccine research at the ANRS: the lipopeptide vaccine approach. Therapie 2005;60(3):243-8.
3. Cohen WM, Pouvelle-Moratille S, Wang XF, et al. Scanning the HIV genome for CD4+ T cell epitopes restricted to HLA-DP4, the most prevalent HLA class II molecule. J Immunol 2006;176(9):5401-8.
4. Andrieu M, Desoutter JF, Loing E, et al. Two human immunodeficiency virus vaccinal lipopeptides follow different cross-presentation pathways in human dendritic cells. J Virol 2003;77(2):1564-70.
5. Ogata K, Jaramillo A, Cohen W, et al. Automatic sequence design of major histocompatibility complex class I binding peptides impairing CD8+ T cell recognition. J Biol Chem 2003;278(2):1281-90.
6. Seifert U, Maranon C, Shmueli A, et al. An essential role for tripeptidyl peptidase in the generation of an MHC class I epitope. Nat Immunol 2003;4(4):375-9.
7. Daniel N, Charmeteau B, Grabar S, et al. Use of well-defined HIV-derived epitopes to evaluate CD4(+) and CD8(+) T cell responses in patients with chronic HIV-1 infection treated with HAART. AIDS Res Hum Retroviruses 2004;20(8):827-35.

8. Gahery-Segard H, Pialoux G, Figueiredo S, et al. Long-term specific immune responses induced in humans by a human immunodeficiency virus type 1 lipopeptide vaccine: characterization of CD8+-T-cell epitopes recognized. J Virol 2003;77(20):11220-31.

9. Levy Y, Durier C, Lascaux AS, et al. Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1-infected individuals. Aids 2006;20(3):405-13.

10. Inwoley A, Recordon-Pinson P, Dupuis M, et al. Cross-clade conservation of HIV type 1 Nef immunodominant regions recognized by CD8+ T cells of HIV type 1 CRF02_AG-infected Ivorian (West Africa). AIDS Res Hum Retroviruses 2005;21(7):620-8.

11. Hong SS, Szolajska E, Schoehn G, et al. The 100K-chaperone protein from adenovirus serotype 2 (Subgroup C) assists in trimerization and nuclear localization of hexons from subgroups C and B adenoviruses. J Mol Biol 2005;352(1):125-38.

12. Molinier-Frenkel V, Prevost-Blondel A, Hong SS, et al. The maturation of murine dendritic cells induced by human adenovirus is mediated by the fiber knob domain. J Biol Chem 2003;278(39):37175-82.

13. Fournel S, Wieckowski S, Sun W, et al. C3-symmetric peptide scaffolds are functional mimetics of trimeric CD40L. Nat Chem Biol 2005;1(7):377-82.

14. Espuelas S, Roth A, Thumann C, Frisch B, Schuber F. Effect of synthetic lipopeptides formulated in liposomes on the maturation of human dendritic cells. Mol Immunol 2005;42(6):721-9.

15. Guillet M, Andrieu M, Braudeau C, et al. Serial Evolution of TCR beta Chain Transcript Mobilization in HIV Type-1-Infected Patients Following Vaccine Immune Stimulation and HAART Interruption. AIDS Res Hum Retroviruses 2006;22(7):648-56.

16. Gazagne A, Claret E, Wijdenes J, et al. A Fluorospot assay to detect single T lymphocytes simultaneously producing multiple cytokines. J Immunol Methods 2003;283(1-2):91-8.

17. Silbermann B, Petitprez K, Bouchez H, et al. Reproducible measures of levels and functional activities of antibodies against HIV gp160 in cervicovaginal, rectal, nasal, and oral compartments in HIV-1 infected women : ANRS pre-VAC14 trial. In: AIDS Vaccine; 30 August - 1 September 2004; Lausanne (Switzerland); p. 84.

18. Holl V, Hemmerter S, Burrer R, et al. Involvement of Fc gamma RI (CD64) in the mechanism of HIV-1 inhibition by polyclonal IgG purified from infected patients in cultured monocyte-derived macrophages. J Immunol 2004;173(10):6274-83.

19. Holl V, Peressin M, Decoville T, et al. Nonneutralizing antibodies are able to inhibit human immunodeficiency virus type 1 replication in macrophages and immature dendritic cells. J Virol 2006;80(12):6177-81.

20. Coutsinos Z, Villefroy P, Gras-Masse H, Guillet JG, Bourgault-Villada I. Evaluation of SIV-lipopeptide immunizations administered by the intradermal route in their ability to induce antigen specific T-cell responses in rhesus macaques. FEMS Immunol Med Microbiol 2005;43(3):357-66.

21. Salmon D, Gahery H, Silbermann B, et al. Safety and immunogenicity of HIV Lipopeptides associated or not to a live HIV recombinant canarypox (ALVAC-HIV, vCP1452) in non-HIV-infected volunteers (ANRS-VAC 10). In: AIDS Vaccine; 30 August - 1 September 2004; Lausanne (Switzerland); p. 33.

22. Frey SE, Peiperl L, Baden L, et al. Immunogenicity of ANRS LIPO-5 alone, Sanofi-Pasteur ALVAC-HIV (vCP1452) alone, and ALVAC HIV prime/LIPO-5 boost in healthy, HIV-1 uninfected adult participants. In: AIDS Vaccine; 29 August – 1 September 2006; Amsterdam (Netherlands); p. 169-70.

23. Durier C, Launay O, Meiffredy V, et al. Clinical safety of HIV lipopeptides used as vaccines in healthy volunteers and HIV-infected adults. Aids 2006;20(7):1039-49.

24. Gahery H, Silbermann B, Figueiredo S, et al. Specific Immune Responses Induced in Humans by a new formulation of HIV Lipopeptide Vaccine that combined HIV-1 CD8+ T-cell epitopes with a tetanus toxoid CD4+ T-cell epitope (ANRS VAC-12). In: AIDS Vaccine; 30 August - 1 September 2004; Lausanne (Switzerland); p. 31.

25. Launay O, Durier C, Desaint C, et al. Safety and immunogenicity of intradermal versus intramuscular administration of HIV lipopeptides in HIV uninfected adult volunteers (ANRS VAC16 trial) In: AIDS Vaccine; 6 - 9 September 2005; Montréal (Canada); p. 131.

26. Launay O, Durier C, Desaint C, et al. Dose sparing with intradermal injection of HIV lipopeptides in HIV uninfected adult volunteers: a randomized controlled study (ANRS VAC16 trial). In: AIDS Vaccine; 29 August – 1 September 2006; Amsterdam (Netherlands); p. 199-200.

27. Levy Y, Gahery-Segard H, Durier C, et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. Aids 2005;19(3):279-86.

28. Moris A, Pajot A, Blanchet F, Guivel-Benhassine F, Salcedo M, Schwartz O. Dendritic cells and HIV-specific CD4+ T cells: HIV antigen presentation, T-cell activation, and viral transfer. Blood 2006;108(5):1643-51.

29. Bourgault I, Chirat F, Tartar A, Levy JP, Guillet JG, Venet A. Simian immunodeficiency virus as a model for vaccination against HIV. Induction in rhesus macaques of GAG- or NEF-specific cytotoxic T lymphocytes by lipopeptides. J Immunol 1994;152(5):2530-7.

30. Mortara L, Letourneur F, Villefroy P, et al. Temporal loss of Nef-epitope CTL recognition following macaque lipopeptide immunization and SIV challenge. Virology 2000;278(2):551-61.

31. Villefroy P, Letourneur F, Coutsinos Z, et al. SIV escape mutants in rhesus macaques vaccinated with NEF-derived lipopeptides and challenged with pathogenic SIVmac251. Virol J 2006;3(1):65.

32. Le Borgne S, Le Grand R, Michel ML, et al. Immune responses following simian/human immunodeficiency virus (SHIV) challenge of rhesus macaques after human immunodeficiency virus (HIV)-1 third variable domain (V3) loop-based genetic immunization. J Med Primatol 2000;29(6):371-86.

33. Le Grand R, Vaslin B, Larghero J, et al. Post-exposure prophylaxis with highly active antiretroviral therapy could not protect macaques from infection with SIV/HIV chimera. Aids 2000;14(12):1864-6.

34. Verrier B, Le Grand R, Ataman-Onal Y, et al. Evaluation in rhesus macaques of Tat and rev-targeted immunization as a preventive vaccine against mucosal challenge with SHIV-BX08. DNA Cell Biol 2002;21(9):653-8.

35. Benlhassan-Chahour K, Penit C, Dioszeghy V, et al. Kinetics of lymphocyte proliferation during primary immune response in macaques infected with pathogenic simian immunodeficiency virus SIVmac251: preliminary report of the effect of early antiviral therapy. J Virol 2003;77(23):12479-93.

36. Mederle I, Le Grand R, Vaslin B, et al. Mucosal administration of three recombinant Mycobacterium bovis BCG-SIVmac251 strains to cynomolgus macaques induces rectal IgAs and boosts systemic cellular immune responses that are primed by intradermal vaccination. Vaccine 2003;21(27-30):4153-66.

37. Puaux AL, Michel ML. New gene-based approaches for an AIDS vaccine. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2003;26(5-6):357-72.

38. Vingert BC, Le Grand R, Venet A. Heterogeneity of the simian immunodeficiency virus (SIV) specific CD8(+) T-cell response in mucosal tissues during SIV primary infection. Microbes Infect 2003;5(9):757-67.

39. Puaux AL, Marsac D, Prost S, et al. Efficient priming of simian/human immunodeficiency virus (SHIV)-specific T-cell responses with DNA encoding hybrid SHIV/hepatitis B surface antigen particles. Vaccine 2004;22(27-28):3535-45.

40. Belliard G, Hurtrel B, Moreau E, et al. Tat-neutralizing versus Tat-protecting antibodies in rhesus macaques vaccinated with Tat peptides. Vaccine 2005;23(11):1399-407.

41. Puaux AL, Delache B, Marconi S, et al. Loss of reactivity of vaccine-induced CD4 T cells in immunized monkeys after SIV/HIV challenge. Aids 2005;19(8):757-65.

42. Thiebot H, Vaslin B, Derdouch S, et al. Impact of bone marrow hematopoiesis failure on T-cell generation during pathogenic simian immunodeficiency virus infection in macaques. Blood 2005;105(6):2403-9.

43. Dioszeghy V, Benlhassan-Chahour K, Delache B, et al. Changes in soluble factor-mediated CD8+ cell-derived antiviral activity in cynomolgus macaques infected with simian immunodeficiency virus SIVmac251: relationship to biological markers of progression. J Virol 2006;80(1):236-45.

3. RECHERCHES EN SANTE PUBLIQUE ET SCIENCES HUMAINES ET DE LA SOCIETE (SP-SHS)

La recherche en santé publique et en sciences de l'homme et de la société cherche à produire des connaissances utiles pour améliorer les stratégies de prévention et de prise en charge des personnes atteintes par la VIH et/ou les hépatites B et C. L'effort de l'ANRS dans ce domaine concerne l'ensemble des disciplines scientifiques : sociologie, psychosociologie clinique, psychologie sociale, anthropologie, sciences économiques, sciences politiques et juridiques, épidémiologie. Les travaux issus de l'ANRS contribuent à alimenter la réflexion et les décisions du ministère de Santé dans le domaine de la prévention.

3.1. Organisation de la recherche en SP-SHS

L'évaluation et l'animation de la recherche s'appuie sur un comité scientifique sectoriel (le CSS 5), des actions coordonnées (les AC 18, 23, 25) et un service « recherches en santé publique, sciences de l'homme et de la société (SP-SHS)».

3.1.1. Comité scientifique sectoriel 5

Le CSS5 « Recherches en santé publique, sciences de l'homme et de la société » est composé de 11 chercheurs dont 3 étrangers et deux cliniciens. La Direction générale de la santé y participe en tant qu'observateur.

Chaque année, ce comité et le service de recherches en SP-SHS de l'ANRS rédigent un texte précisant les axes prioritaires de recherche, en particulier ceux définis par les actions coordonnées, afin d'informer la communauté scientifique des principaux domaines sur lesquels l'ANRS sollicite des projets.

Entre 2003 et 2005, le CSS5 a évalué 49 demandes de financement de projets et en a retenu 25, soit un taux de sélection de 51 %. Il a évalué 24 demandes de bourses et en a sélectionné 10, soit un taux de sélection de 41 %.

Tableau 19. Projets et bourses évalués par le CSS5

	2003	2004	2005	TOTAL
PROJETS (FINANCES/SOUMIS)	13/19	8/16	4/14	**25/49**
BOURSES (FINANCEES/SOUMISES)	4/12	2/4	4/8	**10/24**

Le CSS5 examine également les projets et les bourses de recherche dans les pays en développement (49 projets et 34 bourses entre 2003 et 2005). Dans ce cas, il évalue la qualité scientifique des propositions, puis transmet son avis au CSS6 « Recherches dans les pays en développement », qui est décisionnaire.

3.1.2. Actions coordonnées

Trois actions coordonnées ont animé les recherches en SP-SHS sur le VIH, entre 2003 et 2005 :

– AC18 « Comportements et prévention » : elle couvre l'ensemble des recherches produisant des connaissances utiles à la prévention du VIH. Y sont notamment planifiées et organisées les grandes enquêtes sur les attitudes et les comportements face au VIH en population générale et dans les groupes les plus exposés ;

– AC25 « Recherche en santé publique sur les hépatites B et C » : créée en juin 2004, elle vise à développer des recherches sur les circonstances de survenue des hépatites virales et à évaluer l'efficacité de nouvelles politiques de prévention ;

– AC23 « Dynamique des épidémies par le VIH, le VHB et le VHC » : elle initie des recherches associant des biologistes, des épidémiologistes et des biostatisticiens pour mettre au point de nouvelles techniques d'évaluation de la situation épidémique.

Quatre groupes de travail plus restreints ont été mis en place au sein de ces actions coordonnées :

– Migrants face au sida et aux hépatites B et C ;
– La prévention chez les homosexuels masculins ;
– Recherches sur la prévalence du VIH en France ;
– Le test d'infection récente et les méthodes d'estimation de l'incidence.

La recherche en SP-SHS est également représentée au sein d'autres AC de l'ANRS à orientation clinique. C'est notamment le cas de l'AC7 « Cohortes ». Plusieurs études de cohortes sont pluridisciplinaires. L'approche longitudinale est particulièrement adaptée pour étudier des questions telles que l'observance thérapeutique, la qualité de vie ou l'évolution des comportements de prévention. Les cohortes permettent également de mettre en relation les variables socio-comportementales et biomédicales.

Enfin, ces disciplines sont associées à l'AC5 « Essais thérapeutiques du VIH » et à l'AC24 « Essais thérapeutiques dans les hépatites virales », afin notamment de participer à l'évaluation des volets « Observance et qualité de vie» des protocoles de recherche.

3.1.3. Service de recherches en SP-SHS

Ce service est composé de quatre personnes : une responsable (ingénieur de recherche, INSERM), une adjointe (ingénieur de recherche, INSERM) et deux secrétaires (technicienne de recherche, CNRS, et secrétaire d'administration de la recherche, INSERM).

Il coordonne et suit l'ensemble des activités de recherches dans ces disciplines, aussi bien en France que dans les pays en développement, pour le VIH, le VHB et le VHC :

– Organisation et suivi des appels d'offres du CSS5 ;
– Suivi des recherches,
– Organisation et suivi des AC18, 23, 25 ;

– Participation aux travaux du CSS6, AC5, AC 7, AC24 et AC12 ;
– Organisation de journées d'animation scientifique et d'ouvrages de valorisation de la recherche,
– En collaboration avec le service « Recherches dans les Pays en Développement » : suivi des activités du CSS6, de l'AC27 « Recherches socio-économiques sur le sida et accès aux Soins dans les PED », du site « Brésil », (cf. Partie II. §4. « Recherches dans les Pays en développement »).

La constitution et le fonctionnement du réseau de volontaires aux essais vaccinaux de l'ANRS (cf. Partie II. §2. « Recherche vaccinale ») relève également des missions du service.

Sur la période 2003-2005, le service a organisé la sélection de plus de 230 volontaires à partir des 1 700 candidatures reçues à l'ANRS.

3.2. Principaux résultats et programmes en cours sur le VIH-sida

3.2.1. Approches quantitatives

Les recherches sur les comportements vis-à-vis des risques d'infection et de la prévention et sur l'évolution de ces comportements reposent en grande partie sur des enquêtes menées auprès de différentes populations.

Certaines de ces enquêtes sont répétées à intervalle régulier. Elles permettent d'intégrer les nouvelles problématiques de l'infection par le VIH, tels que les progrès thérapeutiques, la chronicisation de la maladie ou encore l'absence de généralisation de l'épidémie dans la population générale. Elles prennent également en compte des évolutions sociales plus larges, qui peuvent influencer les attitudes et les comportements. C'est par exemple le cas de l'évolution des droits des homosexuels et des représentations sociales de l'homosexualité.

L'ANRS conduit et finance ainsi une série d'enquêtes auprès de :

– la population générale (en métropole et dans les Antilles-Guyane) ;
– les homosexuels masculins ;
– les usagers de drogue par voie intraveineuse ;
– les personnes vivant avec le VIH (en métropole et dans les Antilles Guyane).

Tableau 20. Enquêtes de l'ANRS conçues pour être répétées dans le temps

INTITULE	RESPONSABLES SCIENTIFIQUES	POPULATION	ANNEE	PARTENAIRES
KABP 2004	I. Grémy, N. Beltzer, ORS Ile-de-France	5 071 adultes recrutés par téléphone + 319 par téléphone mobile	2004	Fondation de France INPES
KABP-DFA 2004	S. Halfen, I.Grémy, ORS Ile-de-France	3 000 adultes recrutés par téléphone + 400 numéros de téléphone mobile	2004	Fondation de France
PRESSE GAY 2004	A. Velter, InVS	7 560 lecteurs de la presse gay et internautes	2004	
COQUELICOT	M. Jauffrey-Roustide, InVS	1 500 usagers de drogues	2005	
CSF	N. Bajos, INSERM M. Bozon, INED-INSERM	12 060 adultes recrutés par téléphone + 304 par téléphone mobile	2005	Fondation de France, DREES INPES
ANRS -VESPA	Y. Obadia, ORS PACA F. Lert, INSERM	2 932 patients VIH/sida recrutés en milieu hospitaliers	2003	
ANRS-VESPA-DFA	F. Lert, INSERM	446 patients VIH/sida recrutés en milieu hospitalier	2003	
NET GAY BAROMETRE	Alain Léobon, CNRS	4 600 internautes	2004	Université du Québec

Enquêtes en population générale

Les enquêtes KABP (« Knowledge, Attitudes, Beliefs and Practices ») ont été réalisées à six reprises depuis 1990 auprès d'échantillons représentatifs de la population française. Elles permettent de suivre dans le temps les connaissances et les comportements vis-à-vis de l'infection par le VIH.

Les dernières enquêtes ont notamment mis en évidence une érosion, voire une régression des comportements de prévention, en particulier chez les jeunes. L'image du préservatif se détériore et son utilisation diminue sensiblement. C'est à l'évidence un signal d'alerte pour les politiques de prévention (1).

En 1992, une grande enquête sur les comportements sexuels en France a été initiée et financée par l'ANRS. Elle avait permis d'obtenir des informations précieuses, en particulier sur les comportements exposant aux risques de contamination et sur les caractéristiques individuelles, sociales et culturelles auxquelles ces comportements sont liés. Une enquête du même type est actuellement en cours d'analyse, qui vise notamment à déterminer comment les évolutions des modes de vie (concernant

par exemple la structure familiale, le statut des femmes) influent sur les comportements exposant à des risques.

Enquêtes auprès des homosexuels masculins

Les homosexuels masculins constituent le groupe de population le plus exposé. Dès 1987, des enquêtes répétées, dites « Presse Gay », ont été réalisées au travers de questionnaires publiés dans la presse homosexuelle. Ce dispositif est complété depuis 2004 par des enquêtes menées auprès des utilisateurs d'internet.

Ces travaux ont mis en évidence des évolutions notables des comportements et des pratiques sexuelles au fil des années. En particulier, depuis 1997 et surtout 2004 (date de la dernière enquête), on assiste à une reprise des comportements à risque de contamination, en particulier chez les hommes séropositifs :

– plus de 77 % des répondants déclarent au moins un partenaire occasionnel au cours des douze derniers mois précédant l'enquête ;

– 36 % indiquent au moins une pénétration anale non protégée avec des partenaires occasionnels dans les douze derniers mois, soit une augmentation de 70 % entre 1997 et 2004 ;

– 24 % précisent pratiquer régulièrement des pénétrations anales non protégées (une par mois ou plus) avec des partenaires occasionnels, soit une hausse de plus du double par rapport à 1997.

Les prises de risque progressent chez les hommes séropositifs et les personnes qui ne sont pas sûres de leur statut séronégatif ou ne le connaissent pas.

Enfin, les fellations sont, d'une manière générale, très peu protégées : seuls 6 % des répondants indiquent toujours utiliser un préservatif lors d'une fellation ; cette proportion a diminué en continu lors des trois dernières enquêtes (2).

Enquêtes chez les usagers de drogue

Une enquête, ANRS-Coquelicot, a été réalisée en 2005. Les principaux résultats concernent le VHC chez les usagers de drogue (cf. infra).

Enquêtes auprès des migrants d'Afrique sub-saharienne

Ce type d'enquête rencontre de nombreuses difficultés, alors que cette population représente une part croissante des nouveaux cas d'infection par le VIH et de sida. D'une part, les données disponibles sur cette population sont relativement parcellaires. D'autre part, la mobilisation des chercheurs en sciences sociales travaillant auprès des migrants sur les questions relatives au sida reste très faible, malgré les incitations mises en œuvre par l'AC18. Un groupe transversal aux différentes actions coordonnées et dédié aux recherches sur les migrants a récemment été mis en place pour tenter de contourner ces difficultés.

Approche des partenaires sexuels

La prise en charge des partenaires sexuels à l'occasion du diagnostic de VIH ou d'une autre IST de patients. La Grande-Bretagne, les pays scandinaves et les États-Unis, depuis la fin des années 80,

ont étendu au VIH le système de « notification » des partenaires, déjà existant pour les IST. Il existe dans ces pays des procédures standardisées pour atteindre les partenaires sexuels d'une personne diagnostiquée positive et leur proposer diagnostics et prise en charge. En France, il n'existe pas de recommandations nationales en matière de notification des partenaires et la majorité des IST est diagnostiquée dans le cadre de la médecine libérale.

Une étude soutenue par l'ANRS, réalisée auprès de médecins ayant pris en charge une IST ou une infection à VIH en Ile-de-France montre que la majorité des médecins (86,1 %) se préoccupe de l'information du partenaire principal. L'information des autres partenaires sexuels semble en revanche une préoccupation secondaire (3).

Enquête auprès des personnes atteintes par le VIH

En 2003, une grande enquête s'est intéressée aux conditions de vie et de prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Dénommée ANRS-VESPA (VIH : Enquête sur les personnes atteintes), cette enquête a été réalisée en métropole et dans les départements d'outre-mer auprès de 3 336 patients suivis dans un centre hospitalier.

3.2.2. Approches qualitatives

L'ANRS a toujours favorisé le développement de recherches complémentaires aux méthodes quantitatives. L'exploration approfondie des mécanismes qui favorisent ou font obstacle à la mise en œuvre de comportements préventifs ne peut en effet se réaliser que dans le cadre de travaux qualitatifs.

Ces recherches ont un triple objectif :

– Étudier les comportements face au risque, ou la prévention chez des groupes qui échappent aux grandes enquêtes : bisexuels masculins, personnes incarcérées, jeunes en situation de précarité ;

– Intégrer l'analyse du risque à évolution de la conjugalité (couples gays, multipartenariat), au contexte social et à la précarisation ;

– Approfondir les analyses sur des pratiques et des situations nouvelles pouvant exposer aux risques de contamination, afin d'en comprendre les mécanismes et les significations.

Entre 2003 et 2005, ces travaux ont produit des résultats sur les thématiques suivantes : le rapport au sida chez les jeunes précaires, les usagers de drogue incarcérés, l'importance des facteurs psychosociaux dans l'évaluation de la qualité de vie des patients, l'approche ethnologique de l'observance, les relations patients-soignants dans les DFA, le phénomène du bareback, la gestion du risque dans les couples homosexuels.

3.2.3. Recherches en épidémiologie du VIH

Connaître la prévalence et l'incidence d'une épidémie est essentiel pour prendre la mesure des enjeux et définir une politique de santé publique à la hauteur de ceux-ci. La création de l'action coordonnée 23, dénommée jusqu'en 2005 « Dynamique de l'infection VIH », répond à ce besoin.

Trois missions principales lui ont été confiées :

– Mesurer la prévalence et l'incidence de l'épidémie de l'infection par le VIH ;
– Comparer les différentes méthodes disponibles pour réaliser cette mesure ;
– Évaluer le test d'infection récente (TIR) et son utilisation pour approcher l'incidence de l'épidémie.

Dans un premier temps, un important travail de collecte et d'analyse de l'ensemble des données disponibles sur la prévalence de l'infection par le VIH en France a été réalisé. Il a donné lieu à une publication dans le *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* (4).

Méthode directe et rétrocalcul

Deux approches ont été développées par l'AC23.

La première est la « méthode directe ». Elle consiste à subdiviser la population en sous-groupes dont, dans un premier temps, on estime la taille, dans un second temps, la prévalence de l'infection par le VIH. Le nombre de personnes séropositives infectées à un moment donné dans chaque sous-groupe est ensuite additionné pour obtenir la prévalence à l'échelle de la population entière. Les enquêtes de séroprévalence – dont les données sont essentielles pour cette approche de calcul – ayant été interrompues après 1997, la méthode directe n'a pu être utilisée que jusqu'à cette date. Elle aboutit à une estimation de 106 000 personnes infectées par le VIH, avec un intervalle de confiance de plus ou moins 20 000 personnes.

La seconde méthode est une modélisation dite de « rétrocalcul ». Elle consiste à partir des cas de sida déclarés à un moment T et, en tenant compte de la durée d'incubation de l'infection, à déterminer rétrospectivement le nombre de personnes infectées au moment de leur contamination. Cette méthode a pris en compte l'évolution de la prise en charge médicamenteuse des patients depuis 1995. Elle aboutit à estimer la prévalence en 2000 à 88 000 personnes infectées. L'intervalle de confiance de ce résultat est important : il va de 52 300 à 168 000.

Approches complémentaires

Au bilan, compte tenu de la largeur des intervalles de confiance, on peut considérer que les deux méthodes fournissent des résultats voisins. L'inconvénient de la méthode directe est qu'elle nécessite des enquêtes lourdes. De son côté, la méthode du rétrocalcul repose sur des hypothèses dont la validité ne peut être vérifiée. Les deux méthodes apparaissent donc complémentaires, chacune d'elles confortant l'autre. On peut ainsi penser que la prévalence de l'infection par le VIH en France à la fin des années 90 se situait aux alentours de 100 000 cas, ± 30 000.

Apprécier l'évolution de la prévalence se heurte à plusieurs obstacles : d'une part l'imprécision des estimations, d'autre part la nécessité de relancer des enquêtes lourdes et coûteuses. De plus, au fur et à mesure des progrès thérapeutiques, la prévalence tend à augmenter du simple fait de la

réduction de la mortalité. Les membres de l'AC23 considèrent ainsi qu'il est plus intéressant, d'un point de vue de santé publique, de focaliser les efforts sur la mesure de l'incidence.

Deux outils de surveillance

Depuis mars 2003, un nouveau dispositif de surveillance de l'infection par le VIH a été mis en place en France. Il associe une notification obligatoire des cas d'infection et des cas de sida d'une part, et une surveillance virologique d'autre part. Cette dernière repose sur l'utilisation d'un « test d'infection récente » qui permet de déterminer si la contamination date de moins ou de plus de six mois (5). Les premiers résultats de ce nouveau dispositif ont fait l'objet d'une publication en 2004 dans le *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* (6). Ils montrent que, en dépit d'une certaine complexité des procédures, le système fonctionne. Les principaux problèmes qui se posent sont le sous-dépistage et la sous-notification des cas, ainsi que le délai entre l'infection et le dépistage. Une personne dépistée dont la contamination date de plus de six mois n'est en effet pas considérée comme un nouveau cas et ne sera donc pas comptabilisée dans la mesure de l'incidence. Une réflexion a ainsi été engagée au sein de l'AC23 pour développer d'autres modèles de mesure de l'incidence afin de compléter les données de la surveillance et d'affiner celle-ci.

3.2.4. Recherches sur les personnes vivant avec le VIH : prise en charge et conditions de vie

Recherches en sciences sociales dans les cohortes

L'ANRS possède une longue expérience de l'implication des sciences sociales dans les études de cohorte. Depuis 1997, des équipes de chercheurs en sciences sociales ont ainsi été associées aux travaux sur les cohortes ANRS EP11 APROCO, ANRS CO 06 PRIMO, ANRS CO 08 COPILOTE, MANIF 2000, ANRS CO 09 COPANA. L'approche des sciences sociales permet en effet d'appréhender sur la base de méthodologies solides le vécu des patients et leurs comportements, en particulier vis-à-vis de leurs traitements. Les principales thématiques étudiées ont notamment porté sur l'observance, la qualité de vie, les comportements sexuels et la situation psychologique des patients.

L'ensemble des travaux réalisés jusqu'à présent a permis de mettre en évidence des messages importants à la fois pour la pratique clinique et pour les politiques de santé publique, en particulier en ce qui concerne les comportements d'observance.

Il ressort ainsi que :

– L'observance est un phénomène dynamique. Le comportement d'un patient vis-à-vis de la prise de son traitement est susceptible d'évoluer, dans un sens ou dans un autre, tout au long de ce dernier (7).

– L'observance est essentielle au début d'un traitement. Les données issues de la cohorte ANRS EP11 APROCO (7-9) ont ainsi clairement mis en évidence qu'une observance modérée durant les quatre premiers mois de traitement avait un impact important sur le risque d'échec virologique à trois ans. En revanche, une observance modérée au-delà de la première année de traitement

expose à un risque d'échec virologique similaire à celui associé à une observance parfaite. Le succès à long terme d'une multithérapie antirétrovirale se joue ainsi au tout début de celle-ci. C'est donc durant cette période que les interventions en faveur de l'observance doivent être les plus soutenues.

– Plus les effets indésirables sont nombreux, plus ils pèsent sur la qualité de vie du patient, et plus ce dernier présente de risques de ne pas être observant (10-12). C'est la perception et le ressenti des patients vis-à-vis des effets indésirables qui doivent être pris en compte, qui peuvent largement différer de l'approche médicale.

Analyse des retards à l'accès aux traitements

L''enquête « Retard » de l'ANRS menée en 2003 auprès de 267 personnes séropositives avec un taux de CD4 inférieur à 350/mm^3 montre que l'accès tardif aux soins est dû à un accès tardif au dépistage.

Ces patients présentent deux profils majeurs : d'une part, des homosexuels masculins nés en France et intégrés socialement et professionnellement, d'autre part, des femmes nées en Afrique subsaharienne en situation de précarité économique et sociale.

Étude VESPA

L'étude VESPA est une enquête transversale représentative de la population infectée par le VIH suivie en France, qui vise à décrire les conditions de vie et la situation sociale des personnes infectées par le VIH parmi 3 000 patients.

Les premiers résultats (13) montrent la diversité des situations sociales et des conditions de vie des personnes vivant en France aujourd'hui avec le VIH. Malgré l'efficacité des traitements, l'impact de la maladie est confirmé dans tous les aspects de la vie quotidienne :

– Les effets secondaires du traitement sont fréquents, notamment les modifications de l'apparence physique et les troubles sexuels. Ils affectent la qualité de vie (considérée comme mauvaise par 63 % des patients), fortement altérée par rapport à celle de la population générale.

– Plus du quart des personnes vivant avec le VIH ont une invalidité reconnue. Par ailleurs, à caractéristiques sociodémographiques comparables, le risque d'être sans emploi est cinq fois plus élevé parmi ces personnes que dans la population générale. Si une partie de ces pertes d'emploi s'explique par la détérioration de l'état de santé, d'autres mécanismes, en cours d'étude, y contribuent.

– Malgré le risque très faible de transmission materno-fœtale du VIH, parmi les femmes séropositives en âge de procréer, le taux de naissance est plus faible qu'en population générale.

– Chez les homosexuels infectés par le VIH, un score bas de qualité de vie et la prise d'anxiolytiques sont associés à la prise de risque sexuel avec leurs partenaires occasionnels, indépendamment des facteurs liés aux style de vie gay comme le nombre de partenaires, la rencontre des partenaires dans les lieux dédiés au sexe et les prises d'alcool à usage festif.

– La criminalisation de la transmission du VIH n'est pas épistémologiquement justifiée : la proportion de patients qui dissimulent leur statut à leur partenaire principal et qui ne se protégent pas est de 1 %.

Étude VESPA-DFA

L'étude VESPA-DFA a été menée dans les départements français d'Amérique auprès de 400 patients (14). Le retard au dépistage apparaît un élément clé de la situation épidémiologique. Il semble lié à l'isolement.

Les résultats observés sur les traitements (moins de traitement en cours, moins de résultats favorables), sans lien clairement établi avec les facteurs socio-économiques, suggèrent des phénomènes culturels dans le vécu de la maladie et dans les relations entre les personnes atteintes et les équipes soignantes.

3.3. Principaux résultats et programmes en cours sur les hépatites B et C (AC25)

S'agissant d'infections chroniques fréquentes, dont les déterminants sociaux et comportementaux sont importants, comme pour le VIH, leur analyse sociale, sociologique et anthropologique est indispensable pour en comprendre l'impact en santé publique, mesurer leur perception par les différentes catégories de population impliquées, évaluer les barrières au dépistage, expliquer les éventuels échecs des politiques de prévention.

3.3.1. Facteurs de risque de transmission du VHC

Une étude de cohorte réalisée dans le nord-est de la France auprès d'usagers de drogues par voie intraveineuse séronégatifs pour le VHC (15) montre une incidence de neuf contaminations par personne et par année. Les principaux facteurs de risque identifiés sont le partage de seringue, ainsi que le partage du coton utilisé pour les injections.

Une autre étude a porté sur le risque de transmission pour le personnel soignant lors d'un accident d'exposition au sang (16). Réalisée dans plusieurs pays européens, cette étude met en évidence deux grands facteurs de risque : l'utilisation d'une aiguille creuse au moment de l'accident, une charge virale élevée chez le patient source.

Une autre recherche s'est intéressée aux facteurs de risque de contamination chez les personnes récemment infectées (entre 1998 et 2001). Il ressort de cette étude que l'usage de drogue par voie intraveineuse constitue toujours la principale circonstance de risque. Mais cette étude met également en évidence la persistance d'un autre risque, certes beaucoup plus faible : la réalisation d'actes médicaux invasifs répétés.

Enfin, un autre travail portant sur les déterminants de la transmission du VHC de la mère à l'enfant met en évidence deux facteurs de risque indépendants de transmission : la charge virale et la co-infection par le VIH.

3.3.2. Prévalence du VHC chez les usagers de drogue

L'étude ANRS-Coquelicot menée par l'InVS, qui a porté sur 1 462 usagers de drogue ayant sniffé ou injecté au moins une fois dans leur vie (17), montre que la séroprévalence du VHC est très élevée (proche de 60 %). Elle est déjà de 28 % chez les moins de 30 ans, ce qui laisse supposer des contaminations dès l'initiation. Par ailleurs, les pratiques à risque de transmission du VHC persistent : durant le dernier mois, 13 % des usagers de drogue ont partagé leur seringue, 38 % le petit matériel et 28 % la paille de sniff.

3.3.3. Mortalité imputable aux hépatites B et C

La mortalité spécifique aux deux virus a fait l'objet d'une étude récente sous l'égide de l'ANRS (18). On estime ainsi à environ 5 100, le nombre de décès liés à une infection par l'un des deux virus en 2001 (3 600 pour le VHC et 1 500 pour le VHB) ; parmi ces décès, 2 600 (73 %) et 1 300 (88 %) étaient directement imputables respectivement au VHCB et au VHBC.

3.3.4. Prise en charge de l'hépatite C

Une étude qualitative effectuée auprès de personnes en situation de précarité conclut que le retard à la prise en charge de l'hépatite C pourrait s'expliquer par le sentiment d'un danger non immédiat, la peur des effets secondaires du traitement et le souhait de maintenir le secret autour de cette maladie.

En population générale, une enquête quantitative étudie actuellement l'influence de l'environnement urbain/rural sur le taux de détection et les modalités de prise en charge de l'hépatite C et cherche à repérer les inégalités géographiques d'accès aux soins.

Deux autres études anthropologiques viennent de se mettre en place, l'une visant à déterminer chez les médecins et les malades les freins au traitement des personnes atteintes d'hépatite C, l'autre à décrire les représentations et l'expérience des patients dans les hépatites chroniques et les cirrhoses virales.

3.4. Animation et valorisation des recherches

À l'ANRS, la valorisation et le transfert des connaissances se font en relation étroite avec les actions coordonnées qui, sur des thèmes jugés prioritaires, proposent l'organisation de séminaires d'animation de la recherche destinés à faire émerger de nouvelles pistes de recherche et à favoriser le transfert des connaissances acquises vers les acteurs et décideurs. Elles peuvent également initier la publication d'ouvrages de synthèse thématiques édités dans la collection *Sciences sociales et sida*, de l'ANRS.

Trois réunions d'animation ont été organisées entre 2003 et 2005, réunissant environ 150 chercheurs et décideurs :

– « Homosexualités au temps du sida » : actes publiés dans « Homosexualités au temps du sida » (Coll. *Sciences sociales et sida*, ANRS, 2003).

– « Résultats et priorités de recherche dans le domaine des hépatites virales », juin 2005.

– « Sexualité et prévention chez les homosexuels masculins », octobre 2005.

3.5. Bibliographie sélectionnée

(1) Grémy I., S. Halfen, et al. (2005). "Les facteurs de vulnérabilités, notamment sociales, dans la population générale, associés à une moindre perception du risque de transmission du VIH et à une moindre adoption des comportements de prévention." in *38ème session de la Commission de la population et du développement de l'ONU (New York 4 au 8 avril 2005) - Sida et Pauvreté - page 45 (CDP 38/France/4 au 8 avril 2005)*.

(2) Velter, A., A. Bayssou Michel, et al. (2005). "Rencontre des partenaires masculins par internet et comportements sexuels à risque, Enquête ANRS-Presse gay 2004." Bull. Epidémio. Hebdo **46-47**.

(3) Warszawski, J., E. Couturier, et al. (2005). "Infections sexuellement transmissibles et VIH : les partenaires sexuels sont-ils pris en charge en France ?" Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire **48**: 245-6.

(4 Desenclos, J., D. Costagliola, et al. (2005). "La prévalence de la séropositivité VIH en France." Bull. Epidémio. Hebdo **11**: 41-44.

(5) Barin, F., L. Meyer, et al. (2005). "Development and Validation of an Immunoassay for Identification of Recent Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infections and Its Use on Dried Serum Spots " Journal of Clinical Microbiology **43**(9): 4441-7.

(6) Lot, F., F. Cazein, et al. (2004). "Premiers résultats du nouveau dispositif de surveillance de l'infection à VIH et situation du sida au 30 septembre 2003." Bull Epidem Hebdo **24-25**: 102.

(7) Carrieri, P., B. Spire, et al. (2003). "Health-related quality of life after 1 year of highly active antiretroviral therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **32**(1): 38-47.

(8) Carrieri, M. P., F. Raffi, et al. (2003). "Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study." Antivir Ther **8**(6): 585-94.

(9)- Bouhnik, A. D., M. Preau, et al. (2005). Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy." Antivir Ther 10 : 53-61

(10) Spire, B., S. Duran, et al. (2002). "Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach." Soc Sci Med **54**(10): 1481-96.

(11) Desquilbet, L., C. Deveau, et al. (2002). "Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-

infected patients followed in the French PRIMO cohort." Aids **16**(17): 2329-33.

(12) Vincent, E., A. D. Bouhnik, et al. (2004). "Impact of HAART-related side effects on unsafe sexual behaviours in HIV-infected injecting drug users: 7-year follow up." Aids **18**(9): 1321-5.

(13) Lert, F., Y. Obadia, et al. (2004). "Comment vit-on en France avec le VIH-Sida ? ." Population et Société **406**.

(14) Bouillon, K., F. Lert, et al. (2005). "Les patients vivant avec le VIH-Sida dans les départements français d'Amérique : résultats de l'enquête ANRS-VESPA 2003." bull. Epidémio. Hebdo **46-47**: 240-242.

(15) Lucidarme, D., A. Bruandet, et al. (2004). "Incidence and risk factors of HCV and HIV infections in a cohort of intravenous drug users in the North and East of France." Epidemiol Infect **132**(4): 699-708.

(16) Yazdanpanah, Y., G. De Carli, et al. (2005). "Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study." Clin Infect Dis **41**(10): 1423-30.

(17) Jauffret-Roustide, M., E. Couturier, et al. (2004). "Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, étude InVS-ANRS Coquelicot " Bull Epidem Hebdo **33**: 244-249.

(18) Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Sragneau E, Ganne N, Hillon P, Bovet M et al. Evidence for high rates of HCV and HBV-rlated mortality in France : a large scale nationalvsurvey. 41st annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Vienna, Austria, April 36-30,2006

4. RECHERCHES DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

Dans les pays en développement, les années 2003-2005 ont été marquées par une mobilisation générale et effective, qu'elle soit publique (collaboration des États au Fond global et tout particulièrement de la France, 2e donateur) ou privée (multiplications des fondations : Elisabeth Glaser Fondation, Gates Fondation, Clinton Fondation…), bilatérale (Programme du président Bush, PEPFAR) ou multilatérale (Fond global), internationale (OMS) ou nationale (extension des programmes nationaux de lutte contre le sida). Cela a permis d'augmenter de façon significative le nombre de personnes traitées pour le VIH-sida, passant de 400 000 en 2003 à 1,3 M fin 2005, même si les objectifs OMS de 3 M de personnes traitées en 2005 n'ont pas été atteints.

Cette intensification des programmes de prise en charge dans tous les pays où l'ANRS a établi des sites de recherche a fortement influencé les conditions et les orientations de ses programmes. Les conditions : l'articulation recherche-prise en charge et la collaboration avec les autorités des pays s'est avérée facilitée. Les orientations : les questions posées par l'accès au traitement sont devenues prioritaires, qu'elles relèvent des sciences humaines et sociales, cliniques ou de la recherche opérationnelle. L'ANRS s'est en effet mobilisée très tôt, dans le cadre d'un partenariat avec l'OMS, sur

les grandes questions posées par l'élargissement de l'accès aux soins : surveillance des résistances aux antirétroviraux (ARV), évaluation multidisciplinaire de différents systèmes de dispensation des ARV, efficience de différentes modalités de prise en charge des patients dans le contexte de décentralisation, études coût-efficacité, etc.

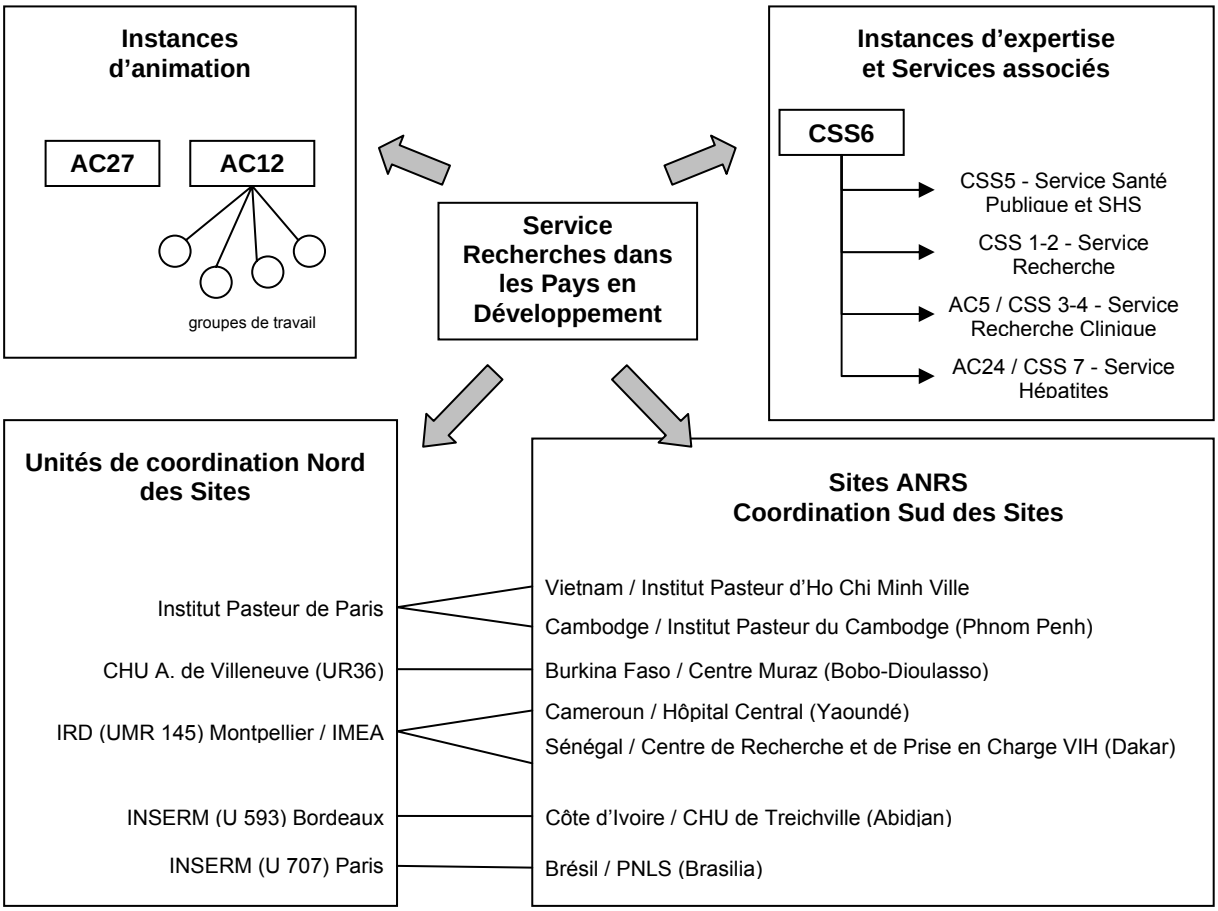
Au niveau de la gestion française de la recherche, deux faits marquants ont influé sur la politique de l'ANRS dans les pays en développement : la suppression du 2e appel d'offre 2004, en raison de certaines contraintes budgétaires, et la crise politique de Côte d'Ivoire, qui a entraîné une réduction des financements du ministère des Affaires étrangères dans le pays et le départ des assistants techniques.

La recherche dans les pays en développement est structurée autour d'un réseau comprenant, en France, des unités de recherche appartenant aux membres du GIP, dans les pays du Sud, les sites ANRS, chaque site étant partenaire d'une unité du Nord assurant le rôle de centre de coordination.

Au niveau de l'Agence, le service « Recherches dans les pays en développement » coordonne l'ensemble, à côté de l'animation des actions coordonnées et de la gestion de l'expertise scientifique.

Fin 2005, le schéma général était le suivant :

Figure 6. Schéma de l'organisation de la recherche dans les pays en développement



4.1. Évolution des structures entre 2003 et 2005

4.1.1. Service Recherches dans les pays en développement (PED)

Compte tenu de la multidisciplinarité des projets, ce service travaille en étroite relation avec tous les services de l'ANRS, et particulièrement avec le service Santé publique et sciences humaines et sociales, cette thématique représentant plus d'un tiers des projets en PED.

Le service était composé de quatre personnes représentant trois temps pleins sur la période 2003-2004, et de trois temps pleins et demi en 2005.

4.1.2. Instances d'expertise

Le comité scientifique sectoriel 6 (CSS6) est le comité responsable de la sélection des projets PED reçus en appels d'offre. Cependant, compte tenu de l'extrême diversité des thématiques en PED, les projets sont également évalués par les autres CSS de l'Agence : ceux-ci émettent un avis technique et scientifique consultatif, le CSS6 étant souverain dans sa décision, qui intègre outre l'évaluation scientifique, la pertinence de la recherche pour les PED et le respect des règles éthiques définies dans la charte éthique de l'ANRS.

Entre 2003 et 2005, 67 projets sur 104 soit 64 %, et 52 % des bourses, ont ainsi été évalués par un autre CSS de l'Agence, portant à 4 le nombre moyen d'experts par projet.

La composition du CSS6 a légèrement évolué sur la période, intégrant en particulier des experts en sciences économiques. Le comité s'est réuni 6 fois entre 2003 et 2005. Il comprend environ 16 membres en permanence, chercheurs du Nord (France et étranger) et du Sud, hormis les représentants institutionnels et associatifs du Nord et du Sud.

4.1.3. Unités de coordination

Ces structures assurent le relais entre l'ANRS et les sites. Elles hébergent les coordonnateurs Nord des sites et assurent la gestion financière et scientifique des projets du côté français.

Elles étaient au nombre de 5 sur la période 2003-2005 :

– Unité « Régulation des infections rétrovirales », institut Pasteur, Paris
– UMR 145, qui associe l'IRD et université de Montpellier 1
– Unité INSERM U593 et université Bordeaux 2
– Unité INSERM U707, hôpital Saint Antoine, Paris
– CHU Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier

Tableau 21. Coordonnateurs Nord entre 2003 et 2005

Afrique

– Burkina Faso : Pr. P. Van De Perre (CHU Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier)

– Cameroun : Pr. E. Delaporte (IRD, Montpellier)

– Côte d'Ivoire : Pr. R. Salamon (INSERM U593, Bordeaux)

– Sénégal : Pr. E. Delaporte (IRD, Montpellier)

Amérique du Sud

– Brésil : Dr. B. Larouzé (INSERM, Paris)

Asie

– Cambodge : Pr. F. Barre-Sinoussi (institut Pasteur, Paris)

– Vietnam : Pr. F. Barre-Sinoussi (institut Pasteur, Paris)

4.1.4. Sites ANRS dans les pays du Sud

Un site est créé lorsque les programmes de recherche et le partenariat entre chercheurs français et chercheurs d'un pays du Sud ont acquis une dynamique telle qu'ils permettent et justifient la mise en place de financements pérennes et d'une collaboration institutionnelle à haut niveau entre l'ANRS et les autorités nationales du pays. Il ne résulte donc pas d'une décision centralisée.

Le site se crée en partenariat d'une part avec un ou des membres du GIP (IRD, institut Pasteur, INSERM) selon leur implication dans les programmes développés, d'autre part avec les programmes nationaux de recherche sur le sida des pays partenaires. Il fait l'objet d'une convention signée par le directeur de l'ANRS et le ministre de la Santé du pays (et dans certains cas par le ministre de la Recherche).

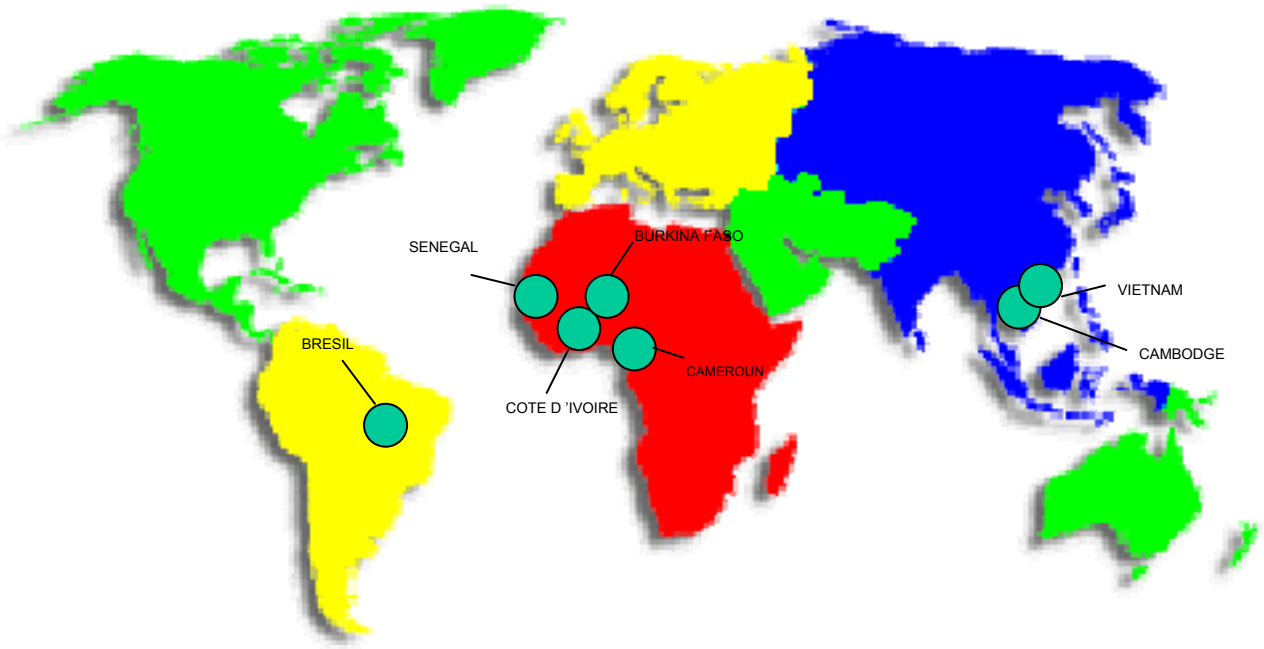
Les sites sont dirigés sur les plans scientifique, logistique et politique par deux coordonnateurs nommés en partenariat, l'un au Nord, l'autre au Sud, choisis par le pays.

L'ANRS fournit des financements pérennes annuels pour le fonctionnement, le personnel, les équipements et les infrastructures du site, renouvelés sur la base de rapports d'activité et de rapports financiers annuels.

Un bilan scientifique est réalisé tous les dis-huit mois sur le site en présence du directeur de l'ANRS et de membres du service PED, d'un représentant du ministère des Affaires étrangères, de l'ambassadeur de France ou de son représentant, des partenaires locaux (chercheurs, PNLS, responsables politiques, associations de patients) et des Institutions Internationales (OMS, NIH, UNAIDS ,etc.).

Implantation des sites ANRS en 2005

Figure 7. Sites ANRS implantés dans les pays en développement



La période 2003-2005 a été marquée par l'ouverture du site Cameroun, portant à sept le nombre de sites ANRS en PED. Cette décision a été prise à la demande du Ministère de la Santé camerounais suite à l'importance des projets financés par l'ANRS dans ce pays depuis plusieurs années et à la qualité du partenariat développé entre les chercheurs des institutions françaises (en particulier l'IRD) et camerounaises.

Tableau 22. Coordonnateurs Sud entre 2003 et 2005

Afrique

– Burkina Faso : Dr. N. Meda (centre Muraz, Bobo-Dioulasso)
– Cameroun : Pr S. Koulla-Shiro (hôpital Central, Yaoundé)
– Côte d'Ivoire : Pr. T. N'Dri-Yoman (CHU de Yopougon, Abidjan)
– Sénégal : Dr. I. N'Doye (institut d'Hygiène sociale, Dakar)

Amérique du Sud

– Brésil : P. Teixeira, puis A. Granjeiro, puis le Dr. C. Possas (ministère de la Santé, Brasilia)

Asie

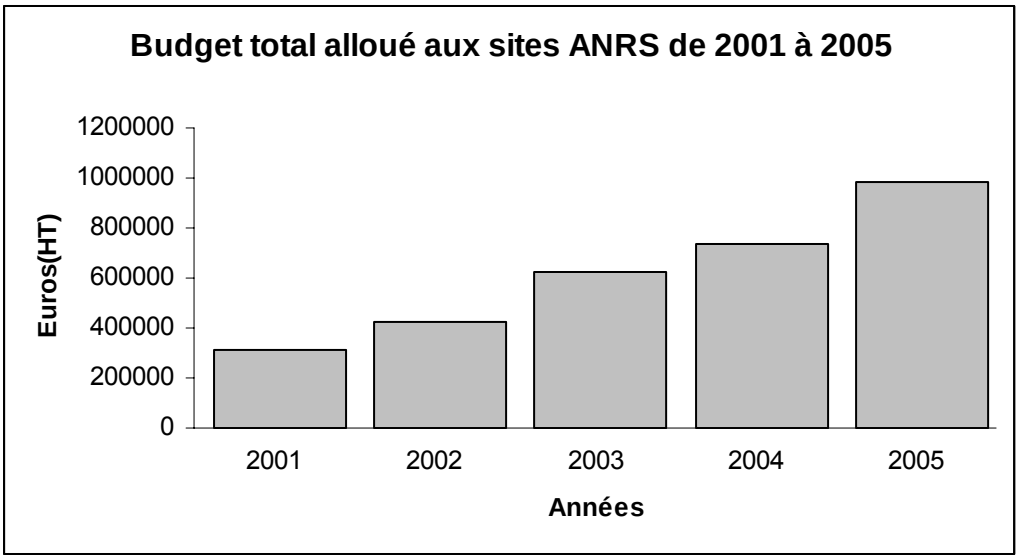
– Cambodge : Dr. M. Chhi Vun (ministère de la Santé, Phnom Penh)
– Vietnam : Dr. T. Xuan Lien (institut Pasteur, Ho Chi Minh Ville)

Soutien aux sites

Les budgets des sites couvrent les frais de fonctionnement (communications, abonnements aux revues internationales, frais d'expédition, missions des coordonnateurs de sites), les équipements, la construction de bâtiments, les salaires de personnels nécessaires à la gestion du site, les Journées Scientifiques sur sites. Les chiffres ci-après ne comprennent donc pas la part des budgets alloués spécifiquement aux projets de recherche.

Le budget annuel alloué aux sites a augmenté régulièrement chaque année d'environ 10 à 15%, voire plus en 2005 du fait de l'ouverture du Site Cameroun et de l'intensification du partenariat avec le Brésil.

Figure 8. Budget total alloué aux sites ANRS de 2001 à 2005



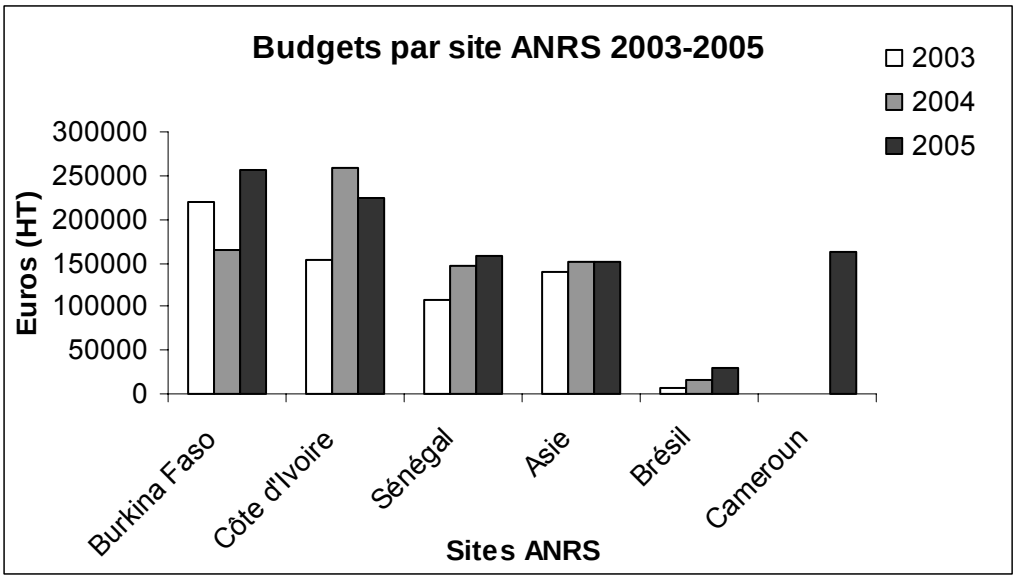
Cette augmentation est liée :

– au contexte spécifique de certains sites

  À partir de 2003, les budgets de Côte d'Ivoire et du Burkina Faso deviennent supérieurs aux budgets des autres sites, pour des raisons contextuelles ayant conduit à une implication moins importante du ministère des Affaires étrangères (MAE), compensée par l'ANRS : au Burkina Faso, le MAE a progressivement réduit son soutien (FSP) au Centre Muraz depuis l'acquisition de son statut d'établissement public burkinabé en 2001 ; en Côte d'Ivoire, depuis les événements politiques de 2004, le MAE a aussi notablement réduit son soutien au laboratoire biologique de recherche, le CeDres (crédits scientifiques et de personnels).

  Par ailleurs, le soutien de l'ANRS à la coordination du site du Brésil est moins important que pour les autres sites, ce pays participant à la prise en charge de la coordination dans le cadre du programme franco-brésilien de lutte contre les IST et le VIH. Le MAE soutient également ce programme, notamment *via* l'ambassade de France au Brésil.

Figure 9. Budgets par site ANRS 2003-2005



– au fort soutien en équipement lourd et infrastructure

Entre 2003 et 2005, l'ANRS a soutenu les sites, non seulement en fonctionnement et vacations, mais a également financé l'équipement en gros matériel et la construction de bâtiments dévolus à la recherche :

Tableau 23. Soutien de l'ANRS aux pays en développenet entre 2003 et 2005

PAYS	ANNEE	EQUIPEMENTS/COUTS	VACATIONS	FAITS MARQUANTS
BRESIL	2003			
	2004			Création du site Brésil/1er budget site. Soutiens financiers de l'ambassade de France et du programme brésilien
	2005			
BURKINA FASO	2003	Centre de calcul au Centre Muraz : Logiciels : 52 500 € Equipement et mobilier: 36 500 €	12,5 ETP : 52 500 €	Construction du centre de calcul à Muraz en 2002 et 2003 : 192 860 €
	2004	Centre de calcul de Muraz : Equipement dont 2 ordinateurs et mobilier: 8 500 €	9,5 ETP : 58 060 €	
	2005	Centre Muraz : Equipement des laboratoires (dont un Automate d'hématologie ; ordinateurs) Centre de calcul : Equipement dont matériel de bureau,	8 ETP : 52 257 € 7,5 ETP : 34 688 €	

		logiciels, interconnexion des bâtiments : 23 950 €		
CAMEROUN	**2003**			
	2004			
	2005	Création d'une Unité de recherche clinique (hôpital central de Yaoundé) ; Equipements de laboratoires (dont 1 spectrophotomètre, matériel pour électrophorèses, hotte PCR UV avec équipement, matériel informatique) à l'hôpital central et hôpital militaire: 60815 € Appui logistique : achat d'un véhicule	6 ETP	Création du sitedu Cameroun. Premier budget site
COTE D'IVOIRE	**2003**	Equipement dont accès internet, site WEB : 14 570 €	25 ETP : 97 412 €	
	2004	Suite équipement du bâtiment ANRS construit en 2002, matériel informatique : 35 000 €	Renforcement de la coordination (situation politique) : 185 000 €	
	2005	Appui au fonctionnement : 20 000 €	Renforcement de la coordination : 188 650 €	
SENEGAL	**2003**	Equipement laboratoire : 12 000 € Centre régional de recherche et de Prise en charge : Equipement : 50 000 €	5 ETP : 34 600 €	Construction du Centre Régional de recherche et de formation sur la prise en charge du VIH/Sida : participation ANRS : 93 000 €
	2004	Equipement de laboratoire et informatique : 35 560 €	5,5 ETP : 50 100 €	
	2005	Informatique et équipement de laboratoire dont 1 groupe électrogène et un poste de sécurité microbiologique : 59 400 €	4 ETP : 35 700 €	
CAMBODGE	**2003**	Institut Pasteur du Cambodge : Equipement d'1 biothèque: 31 000 €		
	2004	Matériel de laboratoire : 25 000 €		
	2005	Equipement de laboratoire : 25 000 €		
VIETNAM	**2003**	Institut Pasteur d'HCMV : Equipement de laboratoire dont 1 rotor, 1 spectrophotomètre ; renforcement de la salle de consultation de Binh Trieu : 32 200 €	2,5 ETP : 13 320 €	
	2004	Equipement de laboratoire : 40 700 €	5 ETP : 10 320 €	
	2005	Equipement de laboratoire pour CMP et thermocycler pour Phanmgoethach et matériel d'hôpital pour Binh Trieu : 43000 €	3 ETP : 10300 €	

Journées scientifiques sur sites

Ces Journées sont structurées de façon à permettre de :

– Faire le point sur l'actualité des programmes de recherche, en présence de la communauté scientifique, de représentants des autorités locales et des instances internationales ;
– Rencontrer les autorités et les programmes nationaux ;
– Visiter les structures de santé et de recherche collaborant aux projets ;
– Aborder les problèmes spécifiques du site (logistiques, financiers, scientifiques…) ;
– Définir un programme prospectif.

Elles ont lieu en moyenne tous les 18 mois sur chaque site. Quelques particularités relevées sur la période :

– À partir de 2004, les réunions des deux sites d'Asie du Sud-est se sont tenues en commun, alternativement au Cambodge et au Vietnam. Cette organisation permet d'optimiser les moyens, de favoriser les échanges et de créer une dynamique de recherche commune entre les deux sites.

– Compte tenu de la situation politique en Côte d'Ivoire, les Journées scientifiques se sont exceptionnellement déroulées en France, à Bordeaux, en 2004 et 2005 (en 2006, la réunion a eu lieu à nouveau à Abidjan). Dans ce contexte, ces réunions ont pris toute leur importance : malgré les difficultés, elles ont en effet permis de réunir les équipes Nord et Sud. Grâce à une forte mobilisation des équipes locales, en lien étroit avec les équipes du Nord, pour assurer la continuité de l'activité de recherche sur le site, les projets ont été conduits normalement.

Tableau 24. Journées scientifiques réalisées entre 2003 et 2005

SITES ANRS	2003	2004	2005
ASIE DU SUD EST (CAMBODGE, VIETNAM)	**17-19 juillet** (Cambodge - Phnom Penh et Vietnam- HCMV)	**18-22 mai** (Vietnam- HCMV)	
BRESIL		**8-9 juin** (Rio de Janeiro) **8-11 décembre** (Sao Paolo)	
BURKINA FASO	**9-11 janvier** (Bobo Dioulasso)	**17-19 juin** (Bobo Dioulasso)	
CAMEROUN	**3-5 février** (Yaoundé)		**26-29 janvier** (Yaoundé)
COTE D'IVOIRE	**30 juin-1er juillet** (Abidjan)	**23 décembre** (Bordeaux)	**31 mars** **1er juillet** (Bordeaux)
SENEGAL		**26-27 février** (Dakar)	**26 mai** (Dakar)

Évolution des sites au cours de la période 2003-2005

– Au Cameroun

Après la signature d'un premier accord cadre entre l'ANRS et le ministère de la Santé en février 2003, l'ouverture du site a été officialisée par la signature d'une convention de partenariat en janvier 2005. Cette convention concrétisait plusieurs années de recherches sur le site. En effet, en

février 2003, dix projets ANRS étaient en cours au Cameroun portant sur l'infection SIV/VIH (ANRS 1254, 1225, 1249), la transmission mère-enfant (ANRS 1267,1234,1271,1262), la prise en charge de l'adulte infecté (ANRS 1264, 1274), la surveillance de la résistance (ANRS 1257). Une unité de coordination de recherche a été construite à l'hôpital Central de Yaoundé en 2005. Quatorze projets ont été mis en place entre 2003 et 2005, en particulier le programme de recherche opérationnelle à quatre volets (ANRS 12108, 12110,12116, 12120).

– Au Brésil

  Un protocole d'accord entre l'ANRS et la coordination nationale brésilienne des MST et du sida a été signé en 2001. L'existence du site Brésil a été officialisée en juillet 2004. À la demande des autorités brésiliennes, Le site Brésil est orienté vers deux thématiques : les recherches en sciences sociales, en particulier en économie de la santé, et la recherche vaccinale. Par ailleurs, le programme brésilien fournit dans tous les cas un co-financement, qu'il s'agisse de projets, de missions ou de réunions conjointes. Onze projets ont été mis en place entre 2003 et 2005 (contre 3 entre 1999 et 2002), montrant le dynamisme de ces équipes.

– En Côte d'ivoire

  Sur ce site, les événements de septembre 2004 ont entraîné une trsè forte réduction du personnel de recherche soutenu par le MAE, tous les assistants techniques ayant été rapatriés en France et aucun poste n'ayant été renouvelé à ce jour. Cependant, la forte structuration du site (le plus ancien à être soutenu par l'ANRS), la mobilisation remarquable tant des équipes du Nord que des équipes locales ont permis de continuer les programmes en cours sans pénalisation. Sept projets, dont l'essai Trivacan (ANRS 1269) incluant le suivi de 860 patients, s'y sont déroulés sur la période.

– Au Sénégal

  Ce site est caractérisé par un programme d'accès aux antirétrovirus mis en place précocement. Dans ce contexte, la recherche clinique et opérationnelle s'est intensifiée sur le site et, en avril 2003, un centre de recherche et de prise en charge du VIH-sida a été inauguré, installé dans l'hôpital de Fann à Dakar et co-financé par l'ANRS. Ce Centre, à vocation régionale, permet d'assurer à la fois le suivi des patients dans les protocoles et la formation de tous les collaborateurs à la recherche clinique. Il est doté d'une pharmacie, d'un laboratoire, d'un service de gestion informatique, de services sociaux d'accueil des patients et d'une salle réservée aux associations de patients vivant avec le VIH. Dix projets ont été mis en place entre 2003 et 2005.

– Au Burkina Faso

  Sur ce site, l'ANRS a financé sur cette période un centre de calcul dans l'enceinte du Centre Muraz. Ce centre de calcul assure la saisie informatique des données de tous les projets du site, de façon coordonnée et centralisée. Il est doté d'informaticiens, de méthodologistes et de statisticiens au service des chercheurs du centre. Le site est depuis toujours un site de recherche sur la femme et l'enfant. Des projets significatifs ont été mis en place entre 2003 et 2005 : essai de prévention de la transmission mère-enfant (Kesho-Bora ANRS 1289), essai de traitement simplifié chez l'enfant (ANRS 12103), prévention des maladies sexuellement transmissibles chez des

femmes à haut risque, prostituées professionnelles et occasionnelles (ANRS 1222), essai de traitement suppressif de l'herpes type 2 (ANRS 1285).

– Au Cambodge

  Ce site a subi un développement particulièrement important sur la période 2003-2005 accompagnant la forte extension de son programme d'accès aux antiretrovirus dans tout le pays. En effet, alors que s'étaient mis en place trois projets en quatre ans, entre 1999 et 2002, 7 nouveaux projets ont vu le jour entre 2003 et 2005, dont un large essai thérapeutique mené en collaboration avec le NIH sur la co-infection tuberculose-VIH (ANRS 1295) et incluant 660 patients dans trois villes du pays. Une unité de recherche clinique s'est progressivement constituée au sein de l'institut Pasteur du Cambodge, comprenant des moniteurs d'études cliniques cambodgiens formés en France à la recherche clinique dans le réseau ANRS.

– Au Vietnam

  Sur ce site, l'ANRS a aussi implanté en 2003 une petite unité de recherche clinique au sein de l'institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville (HCMV). Le site souffre cependant d'une évolution lente des programmes d'accès au traitement, d'un réseau clinique hospitalier peu développé et, d'une mise en place des sciences sociales toujours « culturellement » difficile à réaliser. Trois nouveaux projets en recherche fondamentale ont vu le jour entre 2003 et 2005 dans le cadre d'un partenariat solide et très ancien entre les instituts Pasteurs de Paris et d'HCMV. Les résultats d'une étude sur l'épidémiologie des infections pulmonaires au cours du sida (ANRS 1260) ont fait l'objet d'un rapport transmis aux autorités de santé du pays.

4.1.5. Partenariats institutionnels

L'ANRS a maintenu et renforcé les partenariats déjà engagés.

Institutions françaises impliquées dans la recherche en PED

– Instituts Pasteur du réseau : en Asie (à Phnom Penh et Hô Chi Minh Ville) et en Afrique (Bangui, Dakar, Yaoundé) ;

– IRD : en Thaïlande, au Sénégal et au Cameroun :

– INSERM : en Côte d'Ivoire et au Brésil ;

– Programme ESTHER : tous les sites sont en interaction forte avec l'ANRS. Les capacités communes sont renforcées là où les programmes sont interactifs (Vietnam), la prise en charge et le suivi des patients en particulier, en relais des essais, peuvent être assurés, de même que la formation des médecins ;

- SIDACTION : il vient souvent en complément sur les sites des projets ANRS (financement d'études ancillaires, soutien aux associations de prévention du VIH …).

– En Europe

L'ANRS a continué à participer à l'alliance FACTS constituée par les grandes institutions françaises (INSERM, instituts Pasteurs, IRD, ANRS) pour porter la position de la France au sein de l'EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership). La participation de la France au prochain appel d'offre EDCTP reposera sur l'engagement de l'ANRS à co-financer un ou des projets d'essais thérapeutiques dans la prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Le chef de projet d'un essai thérapeutique financé par l'ANRS (ANRS 12109) bénéficie déjà d'une bourse accordée par l'EDCTP.

– Au niveau international

L'ANRS a maintenu et intensifié ses relations avec :

- OMS

  De nombreux chercheurs du réseau ANRS participent comme experts à l'établissement des directives de prise en charge et de surveillance de l'épidémie (prévention de la transmission mère-enfant traitements par les antiretrovirus, réseau HIV-RESNET). Par ailleurs, l'ANRS a défini sa stratégie de surveillance de la résistance en coordination avec celle de l'OMS. L'Agence participe également à la réflexion sur les orientations de l'OMS en matière de recherche opérationnelle. Enfin, un essai thérapeutique est mené en partenariat entre l'ANRS et l'OMS dans la prévention de la transmlission mère-enfant (essai Kesho-Bora ANRS 1289) ;

- CDC et NIH

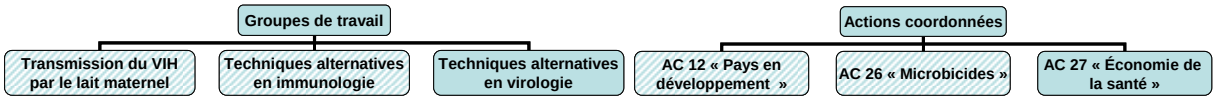
  L'ANRS est co-promoteur avec le NIH de plusieurs études (essai Camelia ANRS1295 ; essai ANRS 1289 ; étude ART-LINC ANRS 1288/12101).

4.2. Instances d'animation : actions coordonnées (AC) et groupes de travail

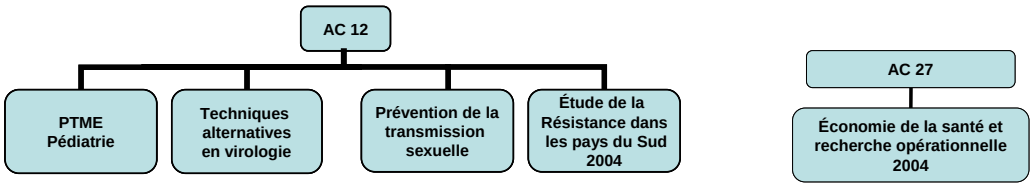
La période a été marquée par le regroupement de toutes les instances d'animation en groupes de travail fonctionnant sous l'égide de l'A12 « Pays en développement », excepté l'AC27 qui a gardé son autonomie de fonctionnement, coordonnée par le service Sciences humaines et sociales de l'ANRS, en collaboration avec le service PED.

Tableau 25. Évolution de l'oraganisation de l'animation PED entre 2001 et 2005

2001-2002



2003-2005



Cette organisation permet d'assurer plus de transversalité entre groupes et entre sites : le bilan des travaux de chaque groupe est présenté chaque année à l'AC12, à laquelle participent les coordonnateurs Nord et Sud de chaque site et les responsables scientifiques des groupes.

4.2.1. Évolution des groupes de l'AC12 entre 2003 et 2005

Groupe Techniques alternatives en immunologie

Le vaste programme d'évaluation de la technique d'énumération des CD4 par la méthode Dynabeads (projet ANRS 1226 ; 6 pays d'Afrique de l'Ouest et 43 techniciens) a été publié en 2003 dans la revue AIDS (1), montrant qu'il existait une très bonne corrélation entre cette méthode et la méthode de référence par cytométrie de flux, pour un coût inférieur à 5 $. À la suite à ces travaux, le groupe, qui s'est réuni à deux reprises, n'a pas jugé opportun de prolonger la réflexion sur le sujet dans le cadre d'un groupe de travail, et ce pour deux raisons :

– d'une part, du fait de l'arrivée des programmes élargis d'antiretrovirus et de la diffusion de techniques plus « confortables » et performantes, à des prix fortement diminués. L'effet concurrence de la validation de la méthode Dynabeads a aussi beaucoup contribué à cette diminution des coûts. Les programmes nationaux ont fait d'autres choix (Cyflow et Facscount en particulier) et ces techniques se sont répandues ;

– d'autre part, il n'a pas été réellement possible de mobiliser des équipes sur le sujet, au Nord comme au Sud.

Groupe Techniques alternatives en virologie

Ce groupe de travail, composé de tous les virologues des sites ANRS au Sud et de virologues des laboratoires partenaires au Nord, s'est réuni une fois par an entre 2003 et 2006. L'objectif initial était la mise au point d'un test de référence de mesure en temps réel de la charge virale plasmatique (test Taqman ANRS) (2). Il s'agit d'un test moléculaire permettant d'obtenir des résultats de charge virale

de façon simple, rapide et moins chère que les tests commerciaux disponibles actuellement. Cette technique devait notamment servir aux protocoles de recherche ANRS menés dans les pays du Sud. Cet objectif a été atteint et le test est depuis largement utilisé dans le cadre d'essais thérapeutiques tels que Trivacan (ANRS 1269) en Côte d'Ivoire, Camelia (ANRS 1295) au Cambodge, Kesho-Bora (ANRS 1289) au Burkina Faso ou des cohortes telles que Primo-CI (ANRS 1220). L'évaluation des pratiques est réalisée par des contrôles de qualité réguliers.

Ces dernières années, la collaboration avec le groupe de quantification virale de l'AC11 a été renforcée par la tenue de réunions communes et la constitution d'un panel de souches VIH-1 de sous-type non-B pour un contrôle qualité commun au Nord et au Sud. Le développement de virus mosaïques recombinants, particulièrement dans les zones à très forte prévalence, suscite des inquiétudes quant à la sensibilité des tests à la détection des nouvelles souches virales. Le test ANRS a progressé dans le choix des séquences choisies pour les amorces et la sonde, prenant en compte les séquences LTR de virus de nombreuses origines géographiques différentes. Pour les virus non-B, dans la majorité des cas, la sensibilité de la technique ANRS s'avère équivalente aux techniques commerciales de routine, voire supérieure dans 40 % des cas.

Des discussions avec l'OMS sur une éventuelle accréditation du test Taqman ANRS sont en cours. De plus, le test est positionné en test académique de référence, ce qui permet une participation de l'ANRS aux discussions internationales, notamment avec les firmes qui développent des tests commerciaux.

Un kit générique regroupant les réactifs, amorces et sondes nécessaires à la réalisation complète de la technique TaqMan ANRS a été préparé par les responsables du groupe et a été commercialisé en tant que test réservé à la recherche par la société Biocentric. Cette présentation sous forme de kit a grandement facilité l'approvisionnement des pays du Sud à un prix très faible (environ 10-15 $ le test, au lieu de 100 $ pour la technique standard).

D'autres techniques ont été mises au point par le groupe de travail, telle que la PCR-ADN de diagnostic du nouveau-né (3), actuellement proposée en routine dans plusieurs pays (Côte d'Ivoire, Cameroun, Cambodge). Des explorations sur la possibilité d'utilisation de papiers buvards sont également en cours.

Groupe Microbicides et prévention de la transmission sexuelle

Ce groupe de travail s'est d'abord centré sur la thématique spécifique des microbicides et a abouti à la soumission à l'ANRS d'un projet sur l'évaluation d'une combinaison de molécules à visée microbicide (ANRS 12145). Les microbicides candidats testés dans le cadre du projet visent deux étapes du processus infectieux : inhibition de l'interaction entre les protéines d'enveloppe du VIH et les récepteurs des cellules de l'hôte ; inhibition de la réplication du virus aux stades précoces. Les candidats sont d'abord évalués séparément, puis en combinaison pour tester l'activité inhibitrice mais également les effets toxiques potentiels. Les différents microbicides candidats testés appartiennent à trois classes de molécules : les lectines de plantes, les polyanions et les inhibiteurs de la reverse transcriptase (NNRTI). Plusieurs virus sont utilisés lors de la réalisation des tests (1XBO8 et SF162).

Ce projet comprend des tests *in vitro*, puis *in vivo*, dont un volet sur un modèle de souris SCID humanisées. Le groupe, composé de plusieurs unités de recherche en Europe (Italie, Grande-Bretagne, Belgique, France, Pays Bas), se réunit régulièrement pour faire le point de l'avancement de ce projet, qui s'inscrit dans un large programme européen de recherche sur les microbicides, le « programme M-PRO ».

En mars 2005, la thématique de ce groupe de travail a été élargie au domaine plus général de la prévention de la transmission sexuelle du VIH, intégrant les chercheurs ayant mené des essais cliniques sur l'impact de la circoncision médicalisée (ANRS 1265) et le contrôle de l'*Herpès Simplex* de type 2 (ANRS 1212 et 1285), ainsi que des intervenants dans le domaine des maladies sexuellement transmises.

Un atelier de travail, regroupant des experts français et internationaux a été organisé les 29 et 30 novembre 2005 sur le thème des différentes techniques existantes de mesure de l'excrétion du VIH-1 et du HSV-2 dans les sécrétions génitales et les ulcères génitaux. Cet atelier, organisé à Paris par l'ANRS en collaboration avec la London School of Hygiene and Tropical Medicine et le département des maladies sexuellement transmises de l'OMS, a débouché sur un consensus sur les techniques à utiliser dans les essais futurs. Un manuscrit est en cours de rédaction.

Groupe Étude de la résistance du VIH aux antirétroviraux (ARV) dans les pays du Sud

Avec la diffusion et l'utilisation de plus en plus large des ARV dans les pays du Sud, l'ANRS a souhaité participer à la surveillance de l'évolution des profils de résistance des souches virales circulantes, d'autant qu'un premier programme pilote (ANRS 1257) avait apporté des résultats préliminaires dans cinq pays d'Afrique et d'Asie (4, 5).

Le groupe créé en février 2005 se réunit annuellement. Il s'est constitué à partir du réseau des virologues, Nord et Sud, participant déjà à différents groupes de travail ANRS. Les objectifs sont d'aider au développement et au suivi des tests de résistance sur les sites ANRS ou dans des laboratoires impliqués dans des projets ANRS, de mettre en place une surveillance de l'émergence des résistances (primaires et secondaires), d'affiner les connaissances des différents sous types viraux pouvant évoluer vers des profils de résistances différents et de perfectionner les algorithmes d'interprétation des mutations de résistance.

Depuis 2005, les laboratoires de virologie Sud participent aux contrôles qualité biannuels organisés depuis de nombreuses années en France par l'AC11. Les résultats obtenus par ce laboratoire permettent d'analyser et d'améliorer éventuellement la technique, et de valider les résultats obtenus avant la mise en place de programmes de recherches.

Un projet spécifique d'étude de la prévalence des résistances chez les sujets n'ayant pas encore reçu d'ARV (ANRS 12134) s'est mis en place fin 2005, en coordination avec le programme HIV-RESNET de l'OMS (réunion commune ANRS-OMS le 21 septembre 2005). Il se déroule sur les sites ANRS de sept pays en Afrique et en Asie du sud-est.

Groupe Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME)

En 2001, l'ANRS a souhaité que s'intensifie la recherche sur la transmission du VIH par l'allaitement et a constitué un groupe intitulé Transmission du VIH par le lait maternel. Le travail du groupe a abouti à la mise en place en 2003 du projet, « Les déterminants de la transmission du VIH par le lait » (projet ANRS 1271). Ce programme multicentrique, multidisciplinaire se déroule sur cinq pays d'Afrique et d'Asie associant recherche fondamentale et recherches en anthropologie et en nutrition. Il se greffe sur l'essai ANRS 1289 de prévention de la transmission mère-enfant. Ce travail est en cours et a déjà donné lieu à plusieurs publications (6-9).

En 2003, a débuté une réflexion plus large sur les perspectives de la recherche en PTME dans les pays du Sud, au moment où arrivaient plusieurs grands résultats d'essais sur le sujet. Par ailleurs, le programme européen EDCTP prévoyait un appel d'Oofre sur la PTME en 2004. Les questions prioritaires posées ont abouti à la mise en place de plusieurs projets ANRS (EDCTP n'ayant retenu aucun projet de PTME au cours de l'appel d'offre 2004) :

– Développement d'alternatives à la nevirapine, dont la prescription en PTME induit des résistances (projet ANRS 12 109) ;
– Développement d'outils de diagnostic pédiatrique précoce (projet ANRS 1263) ;
– Prévention de la TME par le lait (essai randomisé ANRS 1289 en collaboration avec l'OMS et les NIH).

4.2.2. Action coordonnée 27

L'AC27, « Recherches socio-économiques sur le sida et accès aux soins dans les PED », s'est attachée, sur la période 2003-2005, à renouveler les thèmes de recherche à privilégier. Elle a également élargi son domaine de compétence aux travaux relevant d'autres disciplines que l'économie, comme les sciences juridiques et la sociologie, afin de mieux appréhender toutes les dimensions de la question de l'accès aux soins dans les pays du Sud. Les axes prioritaires sur lesquels l'AC27 s'est engagée sont les suivants ; pour certains d'entre eux, des travaux de recherche ont d'ores et déjà été mis en œuvre.

Axe 1. Propriété Intellectuelle et offre de médicaments

– Accords TRIPS sur la santé publique et la pharmacie et leurs évolutions ;
– Mise en œuvre de dispositions post-Doha, notamment l'accord du 30 août, et leurs effets ;
– Après 2005 et accès aux traitements de 2^{e} ligne ;
– Effets et incidence de la multiplication des accords régionaux et bilatéraux (accords TRIPS+) ;
– Évolution de l'offre de génériques : firmes installées, entrantes, rapports de concurrence ;
– Condition de production, de diffusion et de contrôle qualité des ARV et de leurs génériques, rôle des procédures de pré-qualification de l'OMS.

Axe 2. Développement de l'épidémie et les programmes d'accès aux soins

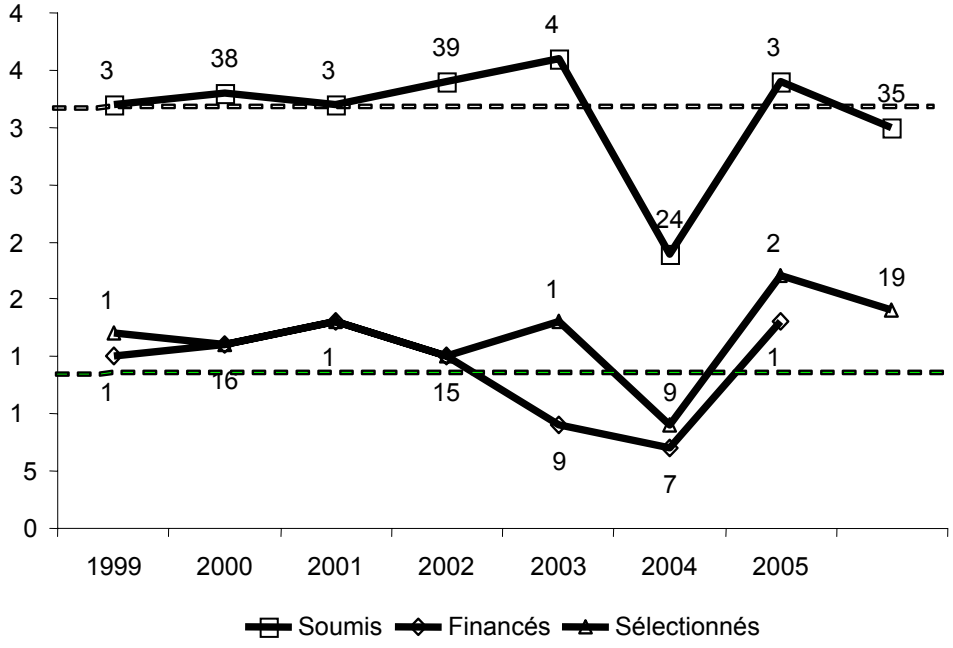
– Impact de la montée des financements internationaux sur l'accès aux soins ;
– Analyse de l'hétérogénéité des modes de financement et de leurs effets sur l'accès aux traitements dans les PED ;
– Effets et dimensions macro-économiques de l'épidémie ;
– Contraintes et conditions du *scaling up* ;
– Analyse comparative du déploiement de différents modèles de politiques publiques de santé ;
– Études coût-efficacité : en particulier dans le cadre de projets de recherche opérationnelle.

4.3. Projets de recherche

4.3.1. Évolution et profil des projets soumis et financés entre 2003-2005

Cent quatre projets ont été soumis au cours des 6 Appels d'offre 2003-2005. Quarante neuf ont été retenus par le CSS6 et 34 ont été financés par l'ANRS.

Figure 10. Évolution des projets de recherches soumis, sélectionnés et financés par l'ANRS dans les PED

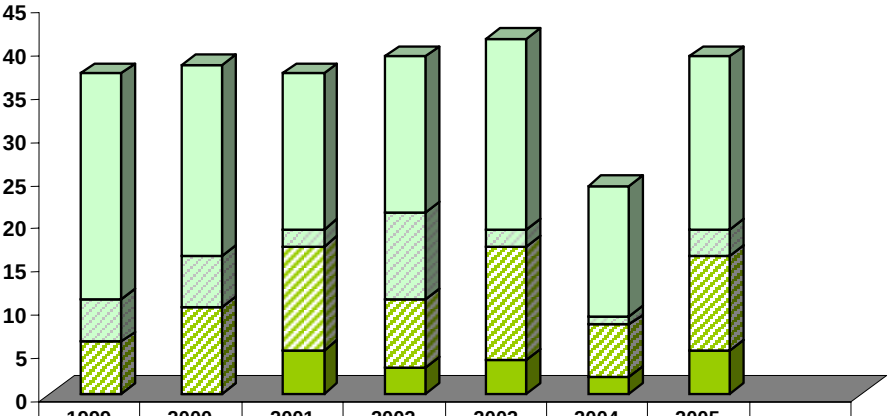


Le nombre de projets soumis à l'ANRS en 2004 a diminué de près de 50 % par rapport aux autres années, du fait de la suppression de la thématique VIH au 2e appel d'offre 2004 : seuls 5 projets ont été soumis sur la thématique hépatites virales en PED, sur les 15 à 20 projets habituels par appel d'offre.

La proportion de projets retenus par le CSS6 est restée régulière, autour de 45 %, excepté en 2004 où le comité n'a retenu que 37 % des projets soumis.

Quant à l'Agence, elle n'a financé que 9 projets en 2003 et 7 en 2004 (soit environ 25 % des projets soumis), contre une moyenne habituelle de 16 projets par an (soit 40 % des projets soumis).

Figure 11. Répartition thématique des projets soumis



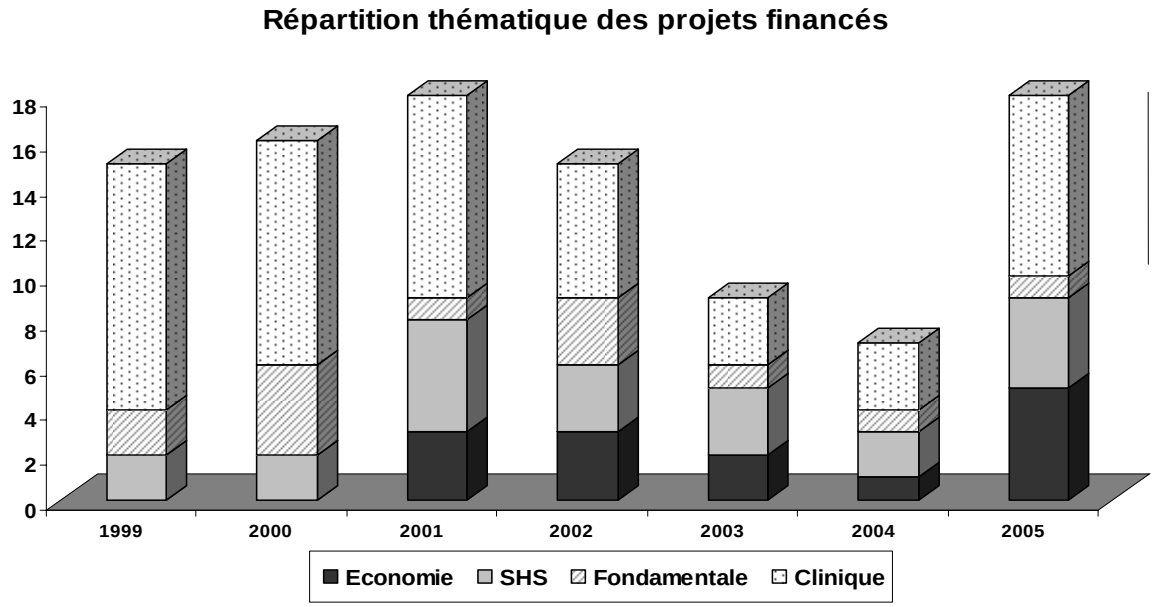
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Clinique	26	22	18	18	22	15	20
Fondamentale	5	6	2	10	2	1	3
Sciences Sociales	6	10	12	8	13	6	11
Economie	0	0	5	3	4	2	5

Economie Sciences Sociales Fondamentale Clinique

La proportion de projets soumis en sciences sociales par rapport aux projets de recherche clinique et fondamentale avait augmenté dès 2001 avec l'arrivée de plusieurs programmes de recherche en économie de la santé faisant suite à la mise en place de l'AC27 « Économie de la santé dans les pays en développement » et au lancement du programme ETAPSUD (Évaluation économique des traitements antirétroviraux dans les pays du Sud).

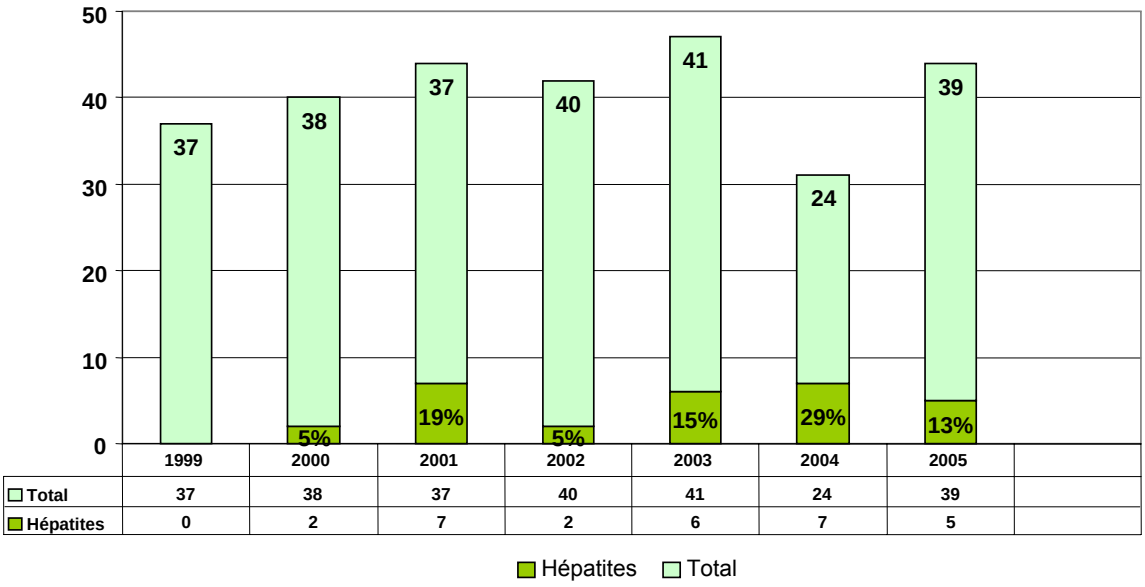
Les sciences de l'homme et de la société (SHS) représentent donc en moyenne 35 % des projets soumis, la recherche fondamentale 11 % et la recherche clinique 54 %. Sur la période 2003-2005, la proportion de projets en SHS a été légèrement supérieure (40 %).

Figure 12. Répartition thématique des projets financés



Le profil des projets financés est à peu près identique à celui des projets soumis. On note cependant une plus grande proportion de projets en sciences économiques retenus en 2005, ce qui correspond au démarrage du programme de recherche opérationnelle sur le site du Cameroun.

Figure 13. Part des projets sur les hépatites parmi les projets soumis



En moyenne : 11% de projets hépatites
14 % entre 2002 et 2005

La proportion de projets consacrés à la recherche sur les hépatites virales a représenté environ 15 % de l'ensemble. On constate, du fait du 2e appel d'offre 2004, qui lui a été exclusivement consacré, une proportion plus élevée en 2004, soit 29 % des projets PED.

Part des projets venant des sites ANRS

Les sites ANRS ont soumis sur la période 84 projets sur les 104 reçus, ce qui représente une part très importante des projets soumis, en légère augmentation par rapport à la période précédente (80 % au lieu d'une moyenne de 70 %).

Environ un tiers des projets financés se déroulent sur plusieurs sites : en 2005, 50 %.

4.3.2. Bourses

L'Agence a reçu 42 demandes de bourses entre 2003 et 2005 dans la thématique PED (39 pré-doctorales, 12 post-doctorales). Elle en a accepté 21 pour financement, soit 50 %, réparties en 16 bourses pré-doctorales et 5 bourses post-doctorales. Le nombre de demandes a augmenté, passant de 9 en 2003 à 23 en 2005 (et de 3 bourses financées à 13). La plupart des bourses concernent les sciences humaines et sociales (77 %). Leur attribution se répartit à part égale entre boursiers d'origine étrangère (pays du Sud) et boursiers d'origine française. Dans tous les cas, ces derniers sont rattachés à un laboratoire français.

4.3.3. Résultats majeurs en 2003-2004 et 2005

Prévention de la transmission mère-enfant (TME) du VIH

De nombreux résultats, essentiels à la prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH et de leurs enfants, ont vu le jour au cours de la période 2003-2005, avec la particularité de concerner toutes les disciplines (recherche fondamentale, clinique et sciences sociales).

– L'essai ANRS 1201 (Programme Ditrame Plus et amendements) a montré, chez les femmes conservant l'allaitement par le sein, que l'ajout de Névirapine à l'AZT en peri-partum permettait de passer de 12,5 % de transmission du VIH à 6,5 % dans une cohorte de femmes suivies à Abidjan. En revanche, l'adjonction d'une troisième molécule (le 3TC) n'apportait pas de différence significative par rapport à la bithérapie en termes d'efficacité, mais réduisait le risque de résistance (10).

– L'essai ANRS 1208 en Thaïlande mené en co-promotion avec le NIH a également montré, que la même bi-thérapie, AZT/NVP, réduisait la TME chez des femmes non allaitantes (11), mais qu'on observait en revanche une moins bonne efficacité du traitement antirétroviral chez ces femmes pré-exposées six mois après l'accouchement, du fait de mutations de résistance (12).

– De nombreux projets en sciences humaines et sociales, articulés autour de ces essais thérapeutiques, ont permis d'appréhender dans sa globalité la question des interventions dirigées

contre l'infection à VIH de la mère et de l'enfant. L'ANRS 1202 a montré par exemple que l'allaitement exclusif (préconisé par toutes les directives et en particulier par l'OMS) n'était pas pratiqué par les femmes, mais qu'en revanche, le sevrage précoce était bien accepté (13). Dans le programme multidisciplinaire de recherche sur les pratiques de l'allaitement en Afrique et en Asie (ANRS 1271), on constate, en particulier au Burkina Faso, que si les messages de prévention médicale peri-partum de la TME sont relativement bien compris, les informations liées à l'allaitement, plus complexes, posent de nombreux problèmes : notion de lait artificiel, durée optimale d'allaitement etc. (14).

– Concernant la contraception, il a été montré dans l'étude ANRS 1201/1202 une acceptabilité élevée des méthodes contraceptives « modernes » (pilules, injectables… : au cours des trois premiers mois de post-partum, plus de 6 femmes sur 10 l'ont utilisé, plus fréquemment les femmes allaitantes (14).

– Le projet ANRS 1253 (Ditrame Plus 3) a permis d'analyser les comportements en matière de sexualité et de procréation selon les modalités de dépistage du VIH au cours de la grossesse et selon le statut VIH des femmes. De nombreux articles ont été publiés dans l'ouvrage « Sexualité et procréation confrontées au sida dans les pays du Sud » (coll. *CePeD*, Centre Population et Développement) (14), qui fait suite à un colloque organisé avec l'ANRS les 22 et 23 novembre 2004 sur le sujet.

– Une étude en Inde (ANRS 12130) a analysé l'impact sur le personnel de santé permanent de l'implantation de programmes de PTME impliquant des personnels temporaires, notamment l'impact négatif des seconds, très valorisés par leur « mission », sur les premiers qui se désinvestissent, ayant le sentiment d'un intrusion dans leur activité habituelle (14).

– Dans le projet Ditrame Plus 3 (ANRS 1253), l'analyse des comportements de prévention adoptés par les femmes et les couples a montré que les femmes dépistées dont le test s'est avéré négatif annonçaient beaucoup plus souvent leur résultat à leur partenaire. Quatre-vingt treize pour cent des femmes incitaient leur partenaire à se faire dépister avec un résultat dans 25 % des cas. Par ailleurs, elles négociaient le préservatif dans 90 % des cas, avec un taux d'utilisation de 35 % par les couples (14).

– Enfin, en recherche fondamentale, l'étude des mécanismes d'action des antirétroviraux sur le placenta (ANRS 1267), a permis de mieux comprendre l'effet préventif des ARV par leur action sur les cytokines placentaires. Les résultats indiquent que les antirétroviraux agissent sur les profils de cytokines placentaires indépendamment de leur action antivirale et qu'il existe un profil « protecteur » contre l'infection VIH-1 à l'interface materno-fœtale.

Prise en charge de l'enfant infecté par le VIH

– Sur le plan clinique, l'essai ANRS 1244/1278 a été l'un des premiers essais pédiatriques effectués en Afrique. Il a évalué l'observance et l'efficacité des antirétroviraux administrés à une cohorte de 160 enfants âgés de 2 à 15 ans. La probabilité de survie à 2 ans dépendait fortement de l'état immunitaire de l'enfant à l'initiation du traitement, avec un seuil critique de CD4 à 5 % (15).

Cependant, si la morbidité a bien baissé sous HAART, les infections pulmonaires restent un problème majeur chez l'enfant, représentant 40 % des événements sous traitement (16).

– Autour de l'essai clinique, s'est mis en place un encadrement psychologique des enfants et de leur famille, qui a fait l'objet d'un travail de recherche (étude ANRS 1277) pour analyser les difficultés liées à l'annonce du statut VIH, à l'adolescence, à la sexualité, etc. Le centre de suivi d'Abidjan est ainsi devenu un lieu de formation et de référence pour la prise en charge de l'enfant (17, 18).

– Un nouvel essai de traitement simplifié a été mis en place chez l'enfant au Burkina Faso fin 2005 (ANRS 12103)

Prise en charge de l'adulte par les antirétroviraux

Deux essais ANRS de tri-thérapie antirétrovirale ont présenté des données innovantes.

– L'essai ANRS 1274, Triomune, publié dans le *Lancet* en juillet 2004 (19) a évalué pour la première fois l'efficacité et la tolérance de la tri-thérapie générique la plus prescrite en première intention en Afrique (Névirapine/D4t/3TC). Il a montré que chez des patients au stade sida (92 % à l'inclusion), la réponse au traitement était très proche de celle observée au Nord chez des patients beaucoup moins avancés dans la maladie et traités avec des produits commerciaux : 80 % présentaient une charge virale inférieure à 400 cps/ml à 24 semaines. Un suivi à plus long terme de ces patients a été mis en place.

– L'essai ANRS 1269, Trivacan, est un des rares essais dans le monde à tester les interruptions thérapeutiques programmées (ITP) en Afrique (Abidjan). L'essai est actuellement en cours, mais en 2005, une première analyse intermédiaire a montré qu'il existait une sur-morbidité dans le groupe traité par ITP guidée par le niveau des lymphocytes CD4 (reprise du traitement quand le taux de CD4 passe en dessous du seuil de 250/mm^3) ayant entraîné l'arrêt de ce bras. Ces données ont été présentées dans le contexte international des essais d'Interruption thérapeutique programmée à la conférence de la CROI à Denver en février 2006 et publiées dans le *Lancet* (20). L'essai continue jusqu'en décembre 2006 avec les deux autres bras de comparaison.

D'autres essais menés au Sénégal ont apporté également des résultats pour la prise en charge des patients en PED :

– L'essai ANRS 1206 a montré que des patients mis sous traitement alors qu'ils étaient fortement immunodéprimés (23 % < 50 CD4 à l'initiation des ARV et 53 % des patients au stade C) maintenaient leur taux de CD4 à 350/mm^3 en moyenne après 18 mois de suivi.

– L'essai ANRS 1207 a montré une bonne efficacité et une bonne tolérance d'une trithérapie innovante, l'association Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz en une prise quotidienne. Les patients de cet essai continuent à bénéficier d'un suivi à plus long terme dans le cadre de la cohorte ANRS 1215.

Prise en charge des infections opportunistes

– Un projet multisites (ANRS 1260) se déroulant sur les deux sites d'Asie (Cambodge et Vietnam), ainsi qu'au Sénégal et en République Centrafricaine, a répondu à une demande des programmes

de ces pays d'améliorer la démarche diagnostique et les algorithmes de prise en charge des pneumopathies. Cette étude a confirmé que la tuberculose restait l'infection pulmonaire la plus fréquente, mais a aussi montré de façon inattendue, en particulier en Asie, l'importance de la pneumocystose, contribuant au plaidoyer d'une mise sous prophylaxie par le cotrimoxazole de tous les patients.

– Par ailleurs, à partir du cas de la Côte d'Ivoire, il a été montré que dans les pays en développement, les stratégies thérapeutiques associant le cotrimoxazole à un traitement antirétroviral ont un ratio coût-efficacité supérieur à celles de la thérapie antirétrovirale seule.

Interventions de prévention de l'infection

– Le résultat majeur dans ce domaine a été celui de l'essai sur la circoncision masculine (ANRS 1265). Réalisé en Afrique du Sud, cet essai randomisé portant sur 3 274 hommes a montré que la circoncision permettait d'éviter 6 infections sur 10 dans cette population. Premier essai apportant des résultats sur les trois essais internationaux en cours, celui-ci a été présenté à la conférence de l'IAS de Rio de Janeiro en juillet 2005. Il a entraîné une grande mobilisation internationale sur le sujet, même si des décisions éventuelles de santé publique ne seront prises que si les résultats sont confortés par les deux autres essais. Les données ont été publiées dans *Plos Medicine* en septembre 2005 (21, 22).

– On peut ajouter en matière de prévention les résultats d'une étude originale menée dans une large population d'homosexuels masculins au Sénégal, sujet exceptionnellement abordé en Afrique. Dans ce pays où la prévalence du VIH se maintient à des taux faibles autour de 1,5 %, 21,5 % de ces hommes ont été trouvés positifs pour le VIH, montrant qu'il y avait urgence à mettre en place un véritable programme de prévention dans cette population (23).

– Au Brésil, le projet ANRS 1252 montre que la progression de l'épidémie dans la région amazonienne est en partie la conséquence des migrations entre l'Amapa et la Guyane Française, auxquelles s'ajoute l'absence de concertation des gouvernements locaux dans la mise en place, dès les années 1980, d'une véritable politique de lutte contre le sida (24).

Essais thérapeutiques dans l'hépatite C chronique

– Un essai d'évaluation du traitement des hépatites chroniques C par l'association d'interféron pegylé et de ribavirine s'est appuyé sur l'infrastructure d'une cohorte populationnelle constituée dans un village du delta du Nil (essai ANRS 1211). Cet essai a permis de montrer une bonne efficacité virologique, ainsi qu'une bonne tolérance du traitement dans une population infectée de façon prédominante par le génotype 4.

– Différents travaux réalisés sur les données de cette cohorte permettent de mieux décrire les caractéristiques actuelles de l'épidémie, ainsi que la morbidité associée à l'infection chronique (25-27).

– Une étude a comparé la qualité de vie chez des personnes non-infectées et des personnes ayant une infection chronique, sans montrer de différence significative entre ces deux groupes (28). Les

bénéfices du traitement sont donc à rechercher dans la survie et la diminution de l'incidence.

– Enfin, une étude d'épidémiologie génétique cherchant les facteurs familiaux de prédisposition à l'infection est en cours (ANRS 12107).

Programmes en socio-économie de la santé

Parmi les résultats importants, on peut citer :

– Les travaux réalisés en Afrique du sud, pays le plus gravement affecté par l'épidémie de sida dans le monde, avec 5 M de séropositifs, analysent l'héritage de la domination coloniale puis de l'Apartheid sur les inégalités de distribution de la maladie dans l'expérience quotidienne des habitants, mais aussi des patients et des soignants (29).

– Une recherche menée au Brésil sur l'industrie du médicament générique, démontre que le *reverse engineering* mis en œuvre par les génériqueurs, contrairement à l'image négative qui lui est associée, s'appuie sur la création de savoirs chez les chimistes brésiliens et conduit au renforcement des capacités de recherche-développement (30).

– Une analyse économétrique et institutionnelle menée dans 9 pays d'Afrique met en évidence les principaux déterminants des prix des ARV, à savoir l'absence de compétition avec des génériques et l'absence de programme public. Parmi d'autres facteurs, ils apparaissent comme fortement corrélés à des prix élevés (31).

– Au Burkina Faso, des travaux en anthropologie ont analysé comment de nouveaux réseaux et liens sociaux se sont construits sur la base du statut de séropositivité.

4.4. Cohortes

Les cohortes soutenues par l'ANRS dans les pays du Sud ont été évaluées en janvier 2003 par un comité d'évaluation *ad hoc* constitué de quatre experts français et étrangers, puis de décembre 2005 à janvier 2006, après consultation d'experts et rencontre avec les responsables de chaque cohorte.

En 2003, l'arrêt du financement de la cohorte Expo-CI (ANRS 1219) de personnes exposées au VIH en Côte d'Ivoire a été décidé compte tenu des difficultés politiques rencontrées sur le site, rendant particulièrement complexe l'organisation d'une cohorte incidente.

4.4.1. Cohorte Primo-CI (ANRS 1220)

En Côte d'ivoire, cette cohorte est constituée d'environ 250 patients à date de contamination connue. Elle a pour objectif principal l'étude de l'histoire de la maladie VIH précédant la mise sous traitement ARV.

Elle a par ailleurs été le support d'activités de recherche fondamentale : études en virologie (32, 33) ou étude de la réactivité croisée entre les épitopes vaccinaux utilisés dans les essais vaccinaux français et ceux des virus présents en Côte d'Ivoire (34). Cette approche permet de valider la

pertinence pour les pays du Sud des épitopes testés dans le programme vaccinal de l'ANRS.

La cohorte a été renouvelée pour trois ans avec la recommandation d'un rapprochement scientifique avec la cohorte française Primo.

4.4.2. Cohorte Cotrame-Precoci (ANRS 1203)

En Côte d'Ivoire encore, cette cohorte, constituée de patients sous prophylaxie des infections opportunistes par le cotrimoxazole, a donné lieu à de nombreuses publications (35-43). Les données recueillies ont également fait l'objet d'une évaluation économique montrant que cette prophylaxie est une intervention très coût-efficace dans le contexte africain (44, 45). La cohorte ayant atteint ses objectifs, elle a été interrompue à la fin de l'année 2005.

4.4.3. Cohorte Issarv-2 (ANRS 1215)

Au Sénégal, cette cohorte concerne le suivi longitudinal de patients traités par les antirétroviraux. Il s'agit de la plus ancienne cohorte africaine de patients traités par tri-thérapie antirétrovirale. Elle apporte des données importantes sur la tolérance et l'efficacité à long terme de ces médicaments dans un contexte africain (46). Elle a été renouvelée pour trois ans en janvier 2006.

4.4.4. Cohorte Yerelon (ANRS 1222)

Au Burkina Faso, cette cohorte est constituée de femmes vulnérables infectées ou non par le VIH. Elle a permis d'évaluer l'incidence du VIH dans cette population (4 % en 2001) et la baisse de cette incidence après une prise en charge adaptée (1 % en 2005). Elle a permis par ailleurs de mener un essai thérapeutique (ANRS 1285) évaluant l'efficacité d'un traitement suppressif de l'*Herpès Simplex* de type 2. Cet essai a démontré la capacité de ce traitement à diminuer l'excrétion vaginale du VIH (47, 48). La cohorte a été renouvelée pour deux ans en 2006.

4.4.5. Méta-analyse des cohortes africaines : le projet ART-LINC, ANRS 1288

Ce large projet collaboratif sponsorisé par l'ANRS et les NIH associe les universités de Bern en Suisse et de Bordeaux 2 en France. Vingt-trois centres de 16 pays africains participent à la mise en commun, dans une base centralisée, des données clinico-biologiques de 9 000 patients suivis dans des programmes de traitement par les ARV. L'objectif est de définir le pronostic des patients sous ARV dans les pays à faibles ressources, de le comparer avec celui des pays développés et d'analyser les différences entre les programmes. Ce projet a donné lieu à des publications majeures montrant en particulier qu'il existait une surmortalité très précoce après la mise sous traitement dans les pays à faibles ressources, probablement liée aux difficultés de prise en charge des co-infections initiales et en particulier de la tuberculose (49). Cette première analyse a également confirmé que la gratuité des traitements était l'un des facteurs essentiels du pronostic vital des patients.

Conclusion

On constate que tous les domaines prioritaires définis dans le schéma de programmation 2004-2006 de l'ANRS ont fait l'objet soit de publications, soit de la mise en route de nouveaux projets accompagnés, dans plusieurs cas, par une forte activité d'animation à l'ANRS.

4.5. Bibliographie sélectionnée

1. Diagbouga S, Chazallon C, et al. Successful implementation of a low-cost method for enumerating CD4+ T lymphocytes in resource-limited settings: the ANRS 12-26 study. Aids 2003;17(15):2201-8.
2. Rouet F, Ekouevi DK, et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. J Clin Microbiol 2005;43(6):2709-17.
3. Rouzioux C, Rouet F, et al. Is Early Diagnosis of HIV Infection Feasible in Resource-Limited Settings ? In: XIIth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005; Boston; 2005.
4. Toni TD, Recordon-Pinson P, et al. Presence of key drug resistance mutations in isolates from untreated patients of Abidjan, Cote d'Ivoire: ANRS 1257 study. AIDS Res Hum Retroviruses 2003;19(8):713-7.
5. Ly N, Recordon-Pinson P, et al. Characterization of mutations in HIV type 1 isolates from 144 Cambodian recently infected patients and pregnant women naive to antiretroviral drugs. AIDS Res Hum Retroviruses 2005;21(11):971-6.
6. Becquart P, Foulongne V, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in breast milk by real time PCR. J Virol Methods 2006;133(1):109-11.
7. Becquart P, Petitjean G, et al. Detection of a large T-cell reservoir able to replicate HIV-1 actively in breast milk. Aids 2006;20(10):1453-5.
8. Desclaux A. La prévention de la transmission du VIH par l'allaitement dans les pays du Sud. In: Khlat M, Guillaume A, eds. Droits et santé en matière de reproduction eu égard au VIH/sida. Paris: Les Collections du CEPED; 2004:119-30.
9. Desclaux A, Crochet S, et al. Le "choix informé" des femmes séropositives qui doivent alimenter leur enfant: interprétations locales, limites et nouvelles questions. In: Desgrées du Loû A, Ferry B, eds. Sexualité et procréation confrontées au sida dans les pays du Sud. Paris: Les Collections du CEPED; 2005:245-62.
10. Dabis F, Bequent L, et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. Aids 2005;19(3):309-18.

11. Lallemant M, Jourdain G, et al. Nevirapine plus zidovudine to prevent mother-to-child transmission. N Engl J Med 2004;15(351):2014-15.

12. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. N Engl J Med 2004;351(3):229-40.

13. Becquet R, Ekouevi DK, et al. Acceptability of exclusive breast-feeding with early cessation to prevent HIV transmission through breast milk, ANRS 1201/1202 Ditrame Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40(5):600-8.

14. Desgrées du Loû A, Ferry B, et al. Sexualité et Procréation confrontées au Sida dans les Pays du Sud. Paris: Les Collections du Ceped; 2006.

15. Fassinou P, Elenga N, et al. Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire. Aids 2004;18(14):1905-13.

16. Kouakoussui A, Fassinou P, et al. Respiratory manifestations in HIV-infected children pre- and post-HAART in Abidjan, the Ivory Coast. Paediatr Respir Rev 2004;5(4):311-5.

17. Aka-Dago-Akribi H, Cacou MC. Psychosexual development among HIV-positive adolescents en Abidjan, Côte d'Ivoire. Reproductive Health Matters 2004;12(23):19-28.

18. Aka-Dago-Akribi H. Le rôle d'une psychologue auprès de femmes et d'enfants conernés par le VIH/SIDA. Développement et santé 2004(173):40-2.

19. Laurent C, Kouanfack C, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. Lancet 2004;364(9428):29-34.

20. Danel C, Moh R, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. Lancet 2006;367(9527):1981-9.

21. Auvert B, Taljaard D, et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. PLoS Med 2005;2(11):e298.

22. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, et al. Authors' reply. PLoS Med 2006;3(1):e67.

23. Wade AS, Kane CT, et al. HIV infection and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Senegal. Aids 2005;19(18):2133-40.

24. Bourdier F. Migration et sida en amazonie française et brésilienne: Ibis Rouge Edition; 2004.

25. Arafa N, El Hoseiny M, et al. Changing pattern of hepatitis C virus spread in rural areas of Egypt. J Hepatol 2005;43(3):418-24.

26. Bakr I, Rekacewicz C, et al. Higher clearance of HCV infection in females compared to males. Gut 2006.

27. Mohamed MK, Bakr I, et al. HCV-related morbidity in a rural community of Egypt. J Med Virol 2006;78(9):1185-9.

28. Schwarzinger M, Dewedar S, et al. Chronic hepatitis C virus infection: does it really impact health-related quality of life? A study in rural Egypt. Hepatology 2004;40(6):1434-41.

29. Fassin D. Afflictions. L'Afrique du Sud de l'apartheid au sida: Karthala; 2004.

30. Cassier M, Correa M. Patents, Innovation and Public Health : Brazilian Public-Sector Laboratories' Experience in Copying AIDS Drugs. In: Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developping Countries Issues and Challenges: ANRS : Coll. Sciences sociales et sida; 2003:89-107.

31. Lucchini S, Cisse B, et al. Decrease in Prices of Antiretroviral Drugs for Developping countries : from political "Philanthropy" to regulated Markets ? In: Economics of AIDS and Access to HIV/AIDS Care in Developping Countries Issues ans Challenges: ANRS : Coll. Sciences sociales et sida; 2003:169-211.

32. Toni T. Etude de la variabilité génétique du VIH-1 en Côte d'Ivoire et relation avec la résistance aux antirétroviraux. (Doctorat de l'université Bordeaux 2. Mention: Sciences Biologiques et Médicales. Option: Biologie Santé). Bordeaux: Université Victor Segalen, Bordeaux 2; 2004.

33. Toni T, Adje-Toure C, et al. Presence of CRF09_cpx and complex CRF02_AG/CRF09_cpx recombinant HIV type 1 strains in Cote d'Ivoire, West Africa. AIDS Res Hum Retroviruses 2005;21(7):667-72.

34. Inwoley A, Recordon-Pinson P, et al. Cross-clade conservation of HIV type 1 Nef immunodominant regions recognized by CD8+ T cells of HIV type 1 CRF02_AG-infected Ivorian (West Africa). AIDS Res Hum Retroviruses 2005;21(7):620-8.

35. Seyler C, Anglaret X, et al. Medium-term survival, morbidity and immunovirological evolution in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy, Abidjan, Cote d'Ivoire. Antivir Ther 2003;8(5):385-93.

36. Gourvellec G, Anglaret X, et al. Observance chez les adultes infectes par le VIH. Etude d'une prophylaxie des infections opportunistes par le cotrimoxazole en Cote d'Ivoire. Presse Med 2004;33(9 Pt 1):595-600.

37. Bonard D, Messou E, et al. High incidence of atypical mycobacteriosis in African HIV-infected adults with low CD4 cell counts: a 6-year cohort study in Cote d'Ivoire. Aids 2004;18(14):1961-4.

38. Anglaret X, Salamon R. Épidémie de sida en Afrique subsaharienne. Med Sci 2004;20(5):593-8.

39. Anglaret X, Toure S, et al. Impact of vital status investigation procedures on estimates of survival in cohorts of HIV-infected patients from Sub-Saharan Africa. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;35(3):320-3.

40. Seyler C, Toure S, et al. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(1):123-7.

41. Loko MA, Toure S, et al. Decreasing incidence of pregnancy by decreasing CD4 cell count in HIV-infected women in Cote d'Ivoire: a 7-year cohort study. Aids 2005;19(4):443-5.

42. Kpozehouen A, Alioum A, et al. Use of a Bayesian approach to decide when to stop a therapeutic trial: the case of a chemoprophylaxis trial in human immunodeficiency virus infection. Am J Epidemiol 2005;161(6):595-603.

43. Nombela N, Kouadio B, et al. Nonantiretroviral drug consumption by CD4 cell count in HIV-infected adults: a 5-year cohort study in Cote d'Ivoire. J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41(2):225-31.

44. Yazdanpanah Y, Losina E, et al. Clinical impact and cost-effectiveness of co-trimoxazole prophylaxis in patients with HIV/AIDS in Cote d'Ivoire: a trial-based analysis. Aids 2005;19(12):1299-308.

45. Goldie SJ, Yazdanpanah Y, et al. Cost-effectiveness of HIV treatment in resource-poor settings--the case of Cote d'Ivoire. N Engl J Med 2006;355(11):1141-53.

46. Laurent C, Ngom Gueye NF, et al. Long-term benefits of highly active antiretroviral therapy in Senegalese HIV-1-infected adults. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;38(1):14-7.

47. Nagot N, Ouedraogo A, et al. Reductions in genital and systemic HIV-1 RNA in coinfected women with Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) suppressive therapy: a randomized placebo-controlled trial. N Engl J Med in press.

48. Ouedraogo A, Nagot N, et al. Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomised controlled trial. . AIDS in press.

49. Braitstein P, Brinkhof MW, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. Lancet 2006;367(9513):817-24.

5. LES RECHERCHES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES : ORGANISATION GENERALE

La recherche clinique et thérapeutique à l'ANRS repose sur une organisation multidisciplinaire associant cliniciens, biologistes (virologues, immunologistes, pharmacologues), méthodologistes et spécialistes des sciences humaines et sociales. Elle regroupe essentiellement les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques, le suivi de cohortes, les recherches en clinique, virologie et immunologie médicale, en mettant en jeu des synergies fortes entre VIH et hépatites virales.

L'ANRS anime et fédère les efforts de recherche dans ces domaines en soutenant des projets novateurs et en assurant leur mise en œuvre dans le respect des bonnes pratiques et de l'éthique.

5.1. Recherche clinique

Deux services de l'ANRS se consacrent à la recherche clinique, l'un chargé des recherches sur le VIH, l'autre des recherches sur les hépatites virales. Ces deux services ont cependant mutualisé un certain nombre de fonctions qui relèvent notamment des obligations légales de l'ANRS en tant que promoteur de recherches biomédicales.

Ces deux services travaillent en étroite collaboration avec les cellules chargées de la Pharmacovigilance et de l'Assurance Qualité.

La recherche clinique à l'ANRS associe étroitement des instances d'animation et d'évaluation scientifique, et des structures opérationnelles chargées du développement et de la mise en œuvre des projets, tout particulièrement ceux qui entrent dans le champ d'application de la loi Huriet modifiée, pour lesquels l'ANRS est promoteur.

L'ensemble du champ couvert par la recherche clinique (VIH et Hépatites) représente, à fin 2005, 38 essais cliniques actifs (près de 2 000 patients inclus dans 200 sites), 15 cohortes (plus de 4 000 patients suivis), et une vingtaine d'études physiopathologiques.

En outre, les services de l'ANRS préparent et suivent le travail des conseils scientifiques sectoriels (CSS) qui examinent une centaine de dossiers par an, incluant des demandes de bourses.

5.2. Centres de méthodologie et de gestion

L'ANRS confie la gestion de ses essais cliniques à des centres de méthodologie et de gestion. Ce sont pour la plupart des structures INSERM. Sous la direction d'un méthodologiste, ces centres regroupent pour chaque projet mis en place, une équipe composée des personnels nécessaires : chef de projet, moniteur(s) d'étude clinique, attaché(s) de recherche clinique, statisticien, data manager, secrétaires et, pour certains centres, un assureur qualité. Chaque équipe travaille en conformité avec : les procédures opératoires standard établies en collaboration avec l'ANRS, les bonnes pratiques cliniques (BPC), la réglementation internationale et la législation en cours. Chaque centre de méthodologie travaille en étroite collaboration avec les services de recherche clinique.

Ainsi, le SC10 INSERM (Villejuif), et les équipes INSERM U720 (Pitié-Salpêtrière), U593 (Bordeaux), U707 (Saint-Antoine), U569 (Bicêtre), U738 (Bichat-Claude Bernard) travaillent en interaction permanente avec l'ANRS et les actions coordonnées en charge de l'évaluation et du suivi scientifique des essais et des cohortes, dont ils assurent le soutien méthodologique. Leur avis est ainsi sollicité pour les protocoles de recherche soumis à l'agence. Ils sont associés à l'élaboration des projets dès leur conception.

Les centres de méthodologie assurent la surveillance des essais et veillent notamment, tout au long de leur déroulement, au maintien du rapport bénéfice/risque tel que défini par le protocole. Ils prennent en charge le monitorage des données et assurent la logistique et l'organisation matérielle nécessaire au bon déroulement de ces essais dans tous les hôpitaux qui y participent.

Ils apportent également l'information nécessaire au bon fonctionnement des conseils scientifiques chargés du pilotage des essais et, le cas échéant, de leurs comités indépendants de surveillance. En fin d'essai, ils réalisent l'analyse des données et participent à l'interprétation des résultats.

En tant qu'acteurs majeurs de la mise en œuvre des bonnes pratiques cliniques, qui garantissent la qualité des données, la confidentialité et le respect des règles éthiques. Les centres de méthodologie et de gestion (principalement le SC10 et l'U593) participent avec le service derecherche clinique à la formation aux BPC et à la pharmacovigilance des moniteurs d'études cliniques ANRS.

Depuis quelques années, et pour faire face à des études particulières concernant notamment l'évaluation de nouvelles molécules, l'ANRS fait appel, en appui de ses centres de gestion, à des sociétés prestataires de services en recherche clinique. En effet, l'évaluation de nouvelles molécules, notamment chez les patients en échecs multiples, nécessite un monitoring très extensif, car ces essais font partie intégrante du dossier d'enregistrement des molécules concernées auprès de l'EMEA et/ou de la FDA.

5.3. Pharmacovigilance

Dès 2001, l'ANRS a créé une unité de vigilance des essais cliniques qui, pour répondre à sa responsabilité de promoteur au regard de la réglementation, centralise au sein de l'Agence les déclarations d'effets indésirables graves issus des essais cliniques. Cette unité s'est dotée d'une base de données adaptée à la gestion des cas et à leur déclaration aux autorités de santé. L'informatisation a été rendue nécessaire par le nombre conséquent d'événements indésirables graves reçus annuellement (en moyenne 400) et l'obligation de réaliser, pour certains essais de médicaments expérimentaux, des rapports de tolérance semestriels, à l'attention des firmes pharmaceutiques fournissant les molécules de ces essais.

L'unité de pharmacovigilance a rédigé, en collaboration avec les centres de méthodologie et de gestion, des procédures visant à harmoniser les modalités de déclaration et les circuits d'information des différents intervenants : investigateur, chef de projet, promoteur, firme pharmaceutique, autorité de santé et comité de protection des personnes. Ces procédures rappellent les responsabilités de chacun.

La directive européenne 2001/CE/20 a défini le cadre de la recherche clinique sur le médicament au niveau européen et notamment les nouvelles règles en matière de déclaration des effets indésirables graves. Dès mai 2004, l'ANRS a choisi pour ses nouveaux essais, dans le domaine du VIH, des hépatites ou du vaccin préventif, d'appliquer cette réglementation européenne, qui prescrit de déclarer immédiatement aux autorités compétentes et au comité de protection des personnes les effets graves et inattendus en relation avec le ou les médicaments expérimentés dans l'essai, ainsi que les faits

nouveaux, et de rédiger annuellement un rapport de sécurité qui est une analyse périodique de la sécurité des patients se prêtant à la recherche.

Cette déclaration doit aussi être envoyée dans la base de données européenne Eudravigilance selon un format électronique spécifique. En mai 2005, l'ANRS s'est inscrit parmi les premiers promoteurs institutionnels européens à Eudravigilance et a ainsi pu transmettre électroniquement ses effets indésirables.

Le rôle de l'unité de pharmacovigilance s'étend au-delà des responsabilités réglementaires nationales ou européennes de l'ANRS. Ainsi, concernant la majorité des essais cliniques des pays en développement, où l'ANRS en tant que promoteur n'a pas l'obligation de déclarer les effets indésirables graves (les médicaments utilisés dans ces essais sont des génériques d'antirétroviraux non-commercialisés en France), les effets indésirables sont néanmoins documentés et saisis dans la base de données de l'ANRS. Ils font l'objet de surveillance régulière sous forme de listings et parfois de rapports sur le modèle européen.

Par ailleurs dans un essai clinique mené au Cambodge en collaboration avec le NIH, sur des médicaments génériques d'antirétroviraux et d'antituberculeux (660 patients suivis pendant un an), l'unité de vigilance de l'ANRS assure la documentation, en collaboration avec les moniteurs et les investigateurs cambodgiens, la saisie, la traduction en anglais des effets indésirables et l'envoi au département de vigilance américain concernant le sida (DAIDS). Celui-ci est assujetti par la loi américaine à déclarer à la FDA les cas étrangers.

5.4. Assurance qualité

La démarche assurance qualité existe depuis de nombreuses années, principalement par l'intermédiaire des centres de méthodologie et de gestion (CMG). Pour structurer de façon décisive l'ensemble du dispositif, l'ANRS a recruté récemment un assureur qualité à plein temps. L'objectif est de mettre en place, à chaque étape du processus des essais cliniques, tous les moyens nécessaires à la réalisation fiable de la recherche. Pour atteindre cet objectif, la cellule assurance qualité travaille sur trois axes :

5.4.1. Procédures opératoires standardisées (POS)

L'ANRS, en tant que promoteur, doit posséder un système qualité comprenant des POS garantissant que les recherches sont réalisées, que les données sont générées, documentées, enregistrées et rapportées conformément au protocole, aux BPC et dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Cette élaboration, déjà partiellement réalisée, consiste à finir d'identifier toutes les POS spécifiques à l'Agence, puis à veiller à leur rédaction et à leur validation en conformité avec les exigences réglementaires. La cellule Assurance Qualité centralisera également la mise en place et la gestion de ces procédures.

5.4.2. Formation et veille réglementaire

Une formation individuelle sur la réglementation des essais cliniques et leurs exigences est dispensée à chaque moniteur d'études cliniques (MEC) lors de sa prise de fonction. Représentant l'ANRS sur les sites d'investigation, ils sont les garants de la qualité de l'information à la source.

La cellule Qualité met également en place un système documentaire contrôlé, *via* une base de données informatisée, accessible à tout le personnel de l'Agence. Dans un premier temps, celle-ci permet un accès rapide et structuré aux textes réglementaires français et internationaux en vigueur.

Une veille réglementaire est également assurée, avec information des personnes concernées et mise à jour du système documentaire.

5.4.3. Audits

Le troisième axe en développement est la réalisation d'audits internes (au sein même de l'Agence) et externes (sur les sites d'investigations ou dans les CMG). Ainsi, l'ANRS pourra évaluer, à toutes les étapes d'une recherche, les conditions de la réalisation de cette recherche dans le respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des bonnes pratiques cliniques et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

5.5. Métiers de la recherche clinique

Dès sa création en 1989, l'ANRS a été confrontée à la nécessité de développer intensément la recherche clinique, notamment les essais thérapeutiques, en réponse à la demande de la communauté hospitalière et des associations de malades. La mise en œuvre concrète de ces recherches sur de multiples sites cliniques, dans le respect des règles de bonnes pratiques, a rapidement souligné la nécessité de disposer, directement sur les lieux de réalisation des essais, de personnels spécifiquement dédiés à cette activité. L'ANRS a ainsi largement contribué au financement et à la mise en place de postes ouverts à des professionnels de la recherche clinique et ce, à quatre niveaux.

5.5.1. Moniteurs d'études cliniques (MEC)

Dans les services cliniques, lieu de recrutement des malades dans les protocoles de recherche, l'ANRS a créé des postes de moniteurs d'études cliniques (MEC), médecins intervenant en priorité dans les essais thérapeutiques. Le MEC travaille en liaison étroite avec le technicien d'études cliniques (TEC) créé par la Direction des Hôpitaux sur le même site, et a pour fonction principale d'assister l'investigateur du site dans la mise en place et le bon déroulement des essais, dans le respect de la réglementation en matière de protection des personnes, de traçabilité de l'information et de qualité des données. L'ANRS a également créé un petit nombre de postes de techniciens de

recherche clinique (TRC) en complément des effectifs de TEC, afin de venir en aide aux MEC pour la réalisation de tâches liées à la logistique et à l'organisation matérielle des essais sur les sites.

Tableau 26. Effectifs 2006 des moniteurs d'études cliniques (boursiers et vacataires)

TYPE D'AFFECTATION	NOMBRE DE POSTES (EN ETP)
SITES HOSPITALIERS VIH ET CO-INFECTION	46
SITES HOSPITALIERS HEPATITES	8
CENTRES DE METHODOLOGIE ET DE GESTION	24
ANRS SIEGE	0

Évaluation de l'activité des MEC dans les sites hospitaliers VIH

Dès la création des postes de moniteurs en 1997, les cliniciens ont vivement apprécié l'aide fournie par les MEC. De fait, ceux-ci ont dynamisé l'ensemble de la recherche clinique de l'ANRS. La demande d'attribution de bourses par les cliniciens s'est donc accrue d'année en année, en même temps que l'expansion de la recherche clinique de l'ANRS. En 2006, l'ensemble des MEC ANRS affectés aux sites cliniques VIH représente 45 équivalents temps plein et 67 personnes, une partie d'entre eux travaillant à mi-temps.

C'est pourquoi l'attribution et le renouvellement des postes de MEC tiennent compte depuis toujours des performances de recherche des sites hospitaliers, jugées principalement sur les rapports d'activité annuels produits par les moniteurs. Pour améliorer encore la procédure d'évaluation, des enquêtes approfondies ont été réalisées tous les deux ans depuis 2000 sur des critères aussi objectifs que possible. Dans chaque site VIH, ces enquêtes permettent de comparer le nombre de MEC existants avec un nombre théoriquement attribuable selon des critères d'activité prédéfinis reposant pour l'essentiel sur le nombre de patients inclus dans les essais et cohortes ANRS à une période donnée, mais reposant aussi sur l'implication de chaque service dans la coordination des études ANRS au niveau national.

Les enquêtes menées en 2000 et 2002 ont été reconduites en 2004 sur l'ensemble des sites VIH dotés d'un ou plusieurs MEC de l'ANRS. La tendance déjà observée en 2002 s'est confirmée au travers de l'enquête 2004, puisque le nombre d'études en cours et le nombre total de patients inclus dans les essais et cohortes ANRS a continué de s'accroître.

De la même façon, par comparaison de l'activité des sites dotés de MEC avec l'activité globale tous sites confondus, le fort degré d'implication des premiers se confirme puisque les 35 sites bénéficiant

de moniteurs (sur plus de 100 sites au total) réalisent 84 % des inclusions dans les essais thérapeutiques et un peu plus de 60 % dans les cohortes de patients adultes. Ces sites, répartis pour moitié environ entre la région parisienne et la province, sont très majoritairement implantés au sein des CHU et CHRU.

Les 35 sites dotés de MEC en 2004 ont inclus dans les essais thérapeutiques ANRS 6,5 % de leur file active VIH et 7,4 % dans les cohortes, soit au total près de 14 % de leurs patients. Si l'on y ajoute les patients inclus dans les essais industriels sur ces mêmes sites, c'est au total presque 20 % des patients qui prennent part aux études cliniques, témoignant ainsi du dynamisme des services hospitaliers français du VIH dans le domaine de la recherche clinique.

L'enquête sur l'activité des MEC a été reconduite en 2006 ; elle est actuellement en cours d'exploitation. Il sera peut-être possible de rapprocher les résultats de cette enquête avec certaines données issues du dispositif sur les indicateurs de qualité des sites cliniques, ce qui permettra de compléter l'évaluation quantitative par des éléments qualitatifs (notamment la façon dont les essais ANRS sont conduits au sein des différents sites).

Difficultés du recrutement des MEC dans les sites hospitaliers VIH

Si le soutien de l'ANRS au financement de ces postes demeure primordial, aucune des solutions trouvées pour recruter et maintenir en place ces personnes n'est vraiment satisfaisante car beaucoup de ces postes sont temporaires (bourses ou CDD) et le service public, à la différence de l'industrie, peut difficilement offrir promotion ou plans de carrière. Cela explique l'instabilité de beaucoup de ces personnels, souvent captés par l'industrie dès qu'ils ont acquis de l'expérience.

Ces dernières années, l'apport de médecins formés à l'étranger a permis de pourvoir un nombre non négligeable de ces postes jugés peu attractifs pour les médecins issus des facultés françaises. Cependant, les récentes évolutions de la réglementation relative à l'exercice médical hospitalier soulèvent d'autres difficultés, limitant de fait le recours aux médecins à diplômes étranger extra-européen.

En effet, s'il demeure possible de recruter ces médecins dans le cadre des bourses de MEC, il ne sera pas possible de leur confier certaines des tâches incombant normalement aux moniteurs, telles que le recueil du consentement éclairé des patients, la prescription d'examens ou de médicaments et la déclaration des événements indésirables graves, pour lesquelles une qualification médicale reconnue est nécessaire.

En outre, il ne leur sera pas possible de poursuivre leur activité de moniteur au-delà des trois années de la bourse de MEC, dans la mesure où une éventuelle prolongation ne peut être financée par l'ANRS que sous forme de demi-journées hospitalières, ce type de rémunération ne pouvant bénéficier qu'à des personnes autorisées à exercer la médecine en France.

Pour ces raisons, l'ANRS a récemment recommandé aux responsables des sites cliniques ayant recruté des médecins à diplôme étranger sur bourse de MEC, de mettre à profit les trois années de bourse pour inciter et préparer ces médecins à présenter le concours d'autorisation d'exercice de la médecine en France.

5.5.2. Moniteurs ou techniciens d'études biologiques ou sociales (MEB, TEB, MES)

Dans les laboratoires hospitaliers de biologie, essentiellement de virologie et d'immunologie, des moniteurs d'études biologiques (MEB) et quelques techniciens (TEB) interviennent également dans les essais de l'ANRS. Il peut s'agir d'un laboratoire assurant la coordination virologique ou immunologique pour l'ensemble des sites d'un essai, ou d'un laboratoire traitant les prélèvements d'un site clinique particulièrement actif dans les essais ANRS. Les études comportant un volet important dans le domaine des sciences sociales disposent par ailleurs de moniteurs d'études sociales (MES).

Tableau 27. Effectifs 2006 des moniteurs d'études biologiques (boursiers et vacataires)

TYPE D'AFFECTATION	NOMBRE DE POSTES (EN ETP)
LABORATOIRES HOSPITALIERS DE VIROLOGIE-IMMUNOLOGIE :	17
LABORATOIRES SITUES DANS UN PAYS EN DEVELOPPEMENT :	2
ANRS SIEGE	0

Tableau 28. Comparaison de l'activité de recherche des sites cliniques VIH dotés de MEC entre 2000 et 2004

	2000	2002	2004	ÉVOLUTION
NOMBRE DE SERVICES DOTES DE MEC	32	33	34	+6%
FILE ACTIVE VIH DE CES SERVICES	26173	31000	36660	+40%
RECRUTEMENT EFFECTIF DANS LES ESSAIS	1336	1656	2365	+77%
RECRUTEMENT EFFECTIF DANS LES COHORTES	2161	2703	2701	+25%
NOMBRE DE MEC ATTRIBUES (EN ETP)	37.0	40.5	44.0	+19%

5.5.3. Chefs de projets et attachés de recherche clinique (ARC)

Les centres de méthodologie et de gestion ont prioritairement besoin de postes de chefs de projet, médecins expérimentés prenant en charge tout le suivi et l'animation d'un protocole multicentrique avec l'investigateur principal. Ces structures ont également besoin d'attachés de recherche clinique (ARC), entraînés à la vérification sur site des données d'un essai, d'assureurs qualité aptes à former

les personnels, à rédiger et faire appliquer des procédures opérationnelles standardisées, ainsi que de gestionnaires de bases de données (data manager).

5.5.4. Spécialistes du pilotage de projets

Au siège de l'ANRS, des spécialistes des affaires réglementaires et de l'accompagnement de projets, ainsi que des personnes compétentes en pharmacovigilance et en assurance qualité ont été recrutés.

5.6. Biothèque de l'ANRS

Depuis sa création, l'ANRS, dans un but de recherche, conserve des échantillons sanguins prélevés sur des sujets inclus dans les essais cliniques, les cohortes ou les études physiopathologiques.

5.6.1. Principe

Un nombre limité d'échantillons (suspensions lymphocytaires, ADN isolé, etc.) est conservé en azote liquide. La grande majorité (sang total, plasma, sérum, culots lymphocytaires) sont conservés dans des congélateurs à – 80°C.

En vue de promouvoir à la fois la sécurité du stockage, la généralisation des bonnes pratiques, le respect de l'éthique et la valorisation scientifique des échantillons, une biothèque centrale a été installée dans les locaux de l'Établissement Français du Sang (EFS) de la région Rhône-Alpes à Lyon-Beynost, avec un parc de 20 congélateurs à – 80°C. Comme l'indique la convention signée en 2002, cet établissement est prestataire de service pour le compte de l'ANRS promoteur d'essais cliniques : il enregistre les échantillons sur une base de données informatisée (GEBA), garantit la sécurité de leur conservation, extrait sur demande un nombre donné d'échantillons en vue d'une recherche biologique. Le SC10 de l'INSERM (Dr. Jean-Pierre Aboulker) est co-signataire de la convention en tant que responsable du suivi scientifique de la biothèque ; il reçoit régulièrement la base GEBA concernant les essais dont il assure la gestion. En 2004, un avenant à la convention implique l'unité INSERM U593 (Pr. Geneviève Chêne) dans la centralisation à l'EFS des échantillons de ses propres essais, et il est prévu d'intégrer de la même façon d'autres centres de méthodologie et de gestion (CMG).

5.6.2. Fonctionnement

Un comité de pilotage de la biothèque incluant les responsables de CMG qui interviennent dans les essais cliniques de l'ANRS se réunit tous les trimestres sous la présidence d'un représentant de l'ANRS. Son rôle est d'optimiser le fonctionnement de la biothèque, de favoriser de nouveaux développements et d'informer tous les acteurs de la recherche. Ce comité n'intervient pas dans les décisions scientifiques proprement dites : en effet, l'utilisation des tubes pour une recherche définie dans le protocole continue à relever du conseil scientifique de l'essai clinique et du CMG

correspondant. Si des études sont proposées après la fin d'un essai, y compris des études transversales, l'avis préalable d'un comité scientifique *ad hoc* sera nécessaire avant d'autoriser l'extraction d'un échantillon.

La constitution de la biothèque consiste en un premier temps à transférer à Lyon des tubes stockés, parfois depuis de nombreuses années, dans de multiples laboratoires de virologie ou d'immunologie. Ensuite on s'efforce d'éviter la reconstitution de stocks périphériques par la gestion dite « en flux tendu » des échantillons, c'est-à-dire leur collecte régulière et d'autant plus fréquente que le nombre de tubes générés dans un site est plus grand, au minimum tous les quatre mois. Une personne du SC10 s'occupe de la gestion du flux tendu à l'échelon national pour l'ensemble des CMG.

Au 30 Juin 2006, 267 000 échantillons provenant d'essais cliniques ont été centralisés à Lyon et répertoriés dans la base GEBA. Le processus de centralisation se poursuit en impliquant d'autres CMG : U707 (Fabrice Carrat), U720 (Dominique Costagliola). Il est prévu également de centraliser la cohorte ANRS CO8 Aproco-Copilote et de nouvelles cohortes, telles que ANRS CO12 Cirvir (beaucoup d'échantillons provenant d'anciennes cohortes restent stockés au Centre d'Hémobiologie Périnatale et à l'Institut National de Transfusion Sanguine, à l'hôpital Saint-Antoine). Pour les CMG qui hésitent à assumer l'ensemble des tâches que suppose la centralisation, le SC10 propose de jouer le rôle de service opérateur, c'est-à-dire à prendre totalement en charge la logistique. L'utilisation des tubes pour une recherche définie continue en effet à relever du conseil scientifique d'une étude clinique, thérapeutique ou d'une cohorte. L'équipe informatique du SC10 a réalisé récemment des développements informatiques qui devraient améliorer encore la gestion de la biothèque et le contrôle de sa qualité. Ainsi l'application Biothweb permet, *via* internet sécurisé, de consulter directement la base GEBA à l'EFS de Lyon, ce qui rend visible à tout moment les saisies faites par l'EFS dans cette base. Ainsi encore, l'application Bioqualido permettra, en accord avec les bases cliniques des études, et en tenant compte des aspects réglementaires et éthiques, de dépister les incohérences. Enfin, une application a également été développée destinée à assurer la traçabilité des mouvements de tubes.

S'agissant de recherches chez l'homme, qui entrent dans le cadre de la réglementation européenne et nationale, toutes les précautions ont été prises pour assurer l'anonymisation des données biologiques et des données cliniques correspondantes. Par ailleurs, les formulaires de consentement des patients incluent la notion de stockage d'échantillons biologiques pour des études concernant la recherche décrite dans le protocole. Enfin, les formulaires de consentement mentionnent spécifiquement, s'il y a lieu, un stockage d'ADN en vue d'études génétiques, et la possibilité pour le patient de demander à tout moment la destruction de l'échantillon prélevé dans ce but.

6. RECHERCHES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DANS LE DOMAINE DU VIH

6.1. Instances scientifiques

Le service de recherche clinique s'appuie sur quatre actions coordonnées (AC) et un comité scientifique sectoriel (CSS).

Les quatre actions coordonnées sont : l'AC5 « Essais thérapeutiques VIH », l'AC7 « Cohortes », l'AC11 « Virologie médicale », l'AC22 « Lipodystrophies et complications métaboliques associées aux traitements antirétroviraux ». Le CSS chargé d'évaluer les projets de recherche soumis aux appels d'offres de l'ANRS est le CSS3 « Recherches cliniques dans l'infection VIH ».

6.2. Essais thérapeutiques et AC5

Les essais thérapeutiques représentent l'un des axes forts de l'action de l'ANRS. Ils sont évalués au sein de l'AC5. Fin 2005, 97 essais thérapeutiques VIH dont l'agence s'est directement portée promoteur sont terminés (15 134 patients inclus) et 20 essais sont en cours ou sur le point de démarrer. Environ 1 300 patients sont actuellement suivis, dans ces essais thérapeutiques.

La mise en œuvre des essais thérapeutiques requiert une organisation coordonnée impliquant les centres de méthodologie et de gestion et un réseau clinique regroupant environ 120 services hospitaliers de suivi VIH adultes sur le territoire national. Parmi ces sites, 40 ont joué un rôle particulièrement important dans le recrutement des patients et pour certains dans la conception et le suivi des protocoles (et bénéficient à ces titres d'un ou plusieurs postes de moniteur d'études cliniques). Ils réalisent 84 % de l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques et leur file active de patients VIH représente 86 % de la file active hospitalière nationale. Vingt-deux de ces sites sont en région parisienne, 18 en province. Aux 120 sites de patients adultes, il faut ajouter 70 sites « mère-enfant » qui sont notamment impliqués dans l'Enquête Périnatale Française et dans les essais pédiatriques de l'ANRS. Les médecins des sites cliniques sont largement représentés au sein de l'AC5.

Plusieurs membres de l'AC5 ont fait partie du groupe d'experts dirigé successivement par le Pr. J.-F. Delfraissy, puis par le Pr. P. Yéni, chargés par le ministère en charge de la Santé d'émettre des recommandations pour la prise en charge des personnes infectées par le VIH. Cette interaction étroite favorise la mise en place rapide de pratiques médicales adaptées.

Les résultats des essais thérapeutiques menés par l'AC5 ont eu des conséquences directes sur les recommandations faites par les pouvoirs publics concernant les stratégies à adopter aux niveaux national et international.

De façon plus récente, l'expertise de l'AC5 est sollicitée pour les essais thérapeutiques mis en œuvre dans les pays en développement.

Afin d'améliorer l'efficience de l'AC5 dans les missions qui lui ont été confiées et mieux la positionner dans la recherche internationale, le directeur de l'Agence a souhaité que ses travaux et orientations soient évalués régulièrement par deux experts internationaux (Pr. Stéfano Vella, Rome, et Scott Hammer, New York).

Il existe des relations étroites entre l'AC5, l'AC7 et l'AC11. L'AC5 entretient des relations avec l'AC11, dont les virologues interviennent dans la quasi totalité des essais ANRS, ainsi qu'avec l'AC7, pour la fourniture de données épidémiologiques et la définition de nouveaux axes d'observation et de surveillance.

6.2.1. Groupes de travail de l'AC5

L'AC5 a une double fonction d'animation et d'évaluation des essais qui lui sont proposés par les investigateurs. Chaque année, les axes prioritaires sont définis par des groupes de travail puis discutés par les membres de l'AC5.

Les groupes de travail concernent les domaines suivants : antiviraux, immunothérapie, pharmacologie et complications liées aux traitements antirétroviraux. Ils sont composés de cliniciens, méthodologistes, virologues, immunologistes, pharmacologues. Leur fonction est d'animer la recherche et de contribuer à l'élaboration et à la maturation d'essais thérapeutiques. La participation de membres extérieurs aux groupes permet d'élargir le nombre de personnes impliquées dans les essais thérapeutiques.

Afin de générer de nouveaux protocoles de stratégies thérapeutiques, l'AC5 participe largement à l'organisation du séminaire annuel de recherche clinique ANRS et organise une journée de réflexion sur un thème prioritaire

Au cours de la période 2003-2005, l'AC5 s'est intéressée à tous les aspects de la prise en charge de l'infection par le VIH et a permis de maintenir à un haut niveau international la recherche clinique française dans ce domaine.

6.2.2. Immunothérapie

Sept essais thérapeutiques ont été réalisés dans le domaine de l'immunothérapie spécifique et non-spécifique.

L'ANRS a poursuivi son implication dans l'évaluation de l'interleukine-2 au cours de l'infection par le VIH. **L'essai ANRS 079** a permis de confirmer, dans le contexte d'une tri-thérapie, le bénéfice à long terme de l'utilisation de l'interleukine-2 chez les patients séropositifs, en terme d'augmentation franche des lymphocytes T CD4 et d'une meilleure réponse aux antigènes de rappel vaccinaux (9). L'ANRS, par sa participation aux essais internationaux Silcaat et Esprit, devrait permettre de valider dans les années à venir le bénéfice clinique de l'utilisation de l'Interleukine-2 associée à une tri-thérapie chez les patients ayant un nombre de lymphocytes T CD4 supérieur ou inférieur à 300/mm^2. L'interleukine-2 est également évaluée dans les **essais ANRS 119 Interstart et ANRS 123** Etoile afin d'évaluer, chez les patients ne recevant pas de traitement antirétroviral ou en échec de traitement antirétroviral, le bénéfice de l'IL-2 en terme d'augmentation des lymphocytes T CD4 ; il s'agit de déterminer s'il faut différer la mise en route d'une tri-thérapie chez des patients naïfs de traitement ou attendre la mise à disposition de molécules plus efficaces chez les patients porteurs de virus multi-résistants. Les résultats de ces essais sont attendus en 2007.

Deux essais d'immunothérapie spécifiques du VIH ont également été menés dans le contexte de la primo-infection (**essai ANRS 095 Primovac**) ou chez les patients à la phase chronique de l'infection, bien contrôlés sous tri-thérapie (**essai ANRS 093 VacciI-2**). Ces deux essais ont utilisé une

immunothérapie spécifique comprenant une association du vaccin Canarypox ALVAC-HIV (Vcp 1433), de lipopeptides (LIPO-6T) et d'interleukine-2.

Si les résultats n'ont pas été concluants dans le cadre de l'essai ANRS 095 Primovac, l'essai ANRS 093 Vaccil-2, pour la première fois, a permis de démontrer qu'il était possible chez les patients à la phase chronique de l'infection de stimuler les réponses spécifiques anti-VIH avec un bénéfice en terme de meilleur contrôle de la réplication virale à l'arrêt du traitement antirétroviral. Cet essai a donc apporté la preuve qu'il était possible d'induire chez les personnes infectées par le VIH une immunité spécifique capable d'altérer l'histoire naturelle de l'infection. Cet essai a également permis de mieux identifier les réponses immunes capables de bloquer la réplication virale (4, 10, 11). Il est un encouragement important à la poursuite des recherches dans le domaine de l'immunothérapie spécifique de l'infection par le VIH. Les résultats de l'essai ANRS 093 Vaccil-2 ont d'ailleurs confirmé et conforté les résultats préliminaires obtenus **dans l'essai ANRS 094 Vacciter**, terminé en 2002, utilisant le même vaccin Canarypox recombinant (16).

6.2.3. Interruptions thérapeutiques

Sept essais thérapeutiques ont également été menés dans le cadre des interruptions thérapeutiques, une thématique d'actualité dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH, compte tenu de la toxicité des traitements antirétroviraux et de la nécessité de poursuivre ces traitements à vie.

Deux essais ont abordé la question de ces interruptions thérapeutiques au stade de la primo-infection, **les essais ANRS 112 Interprim et ANRS 100 Primstop** avec, pour objectif, d'obtenir grâce aux interruption, un meilleur contrôle de la réplication virale à l'arrêt du traitement. Les résultats de l'essai ANRS 100 n'ont pas confirmé les premiers résultats optimistes observés aux Etats-Unis (6). Ceux de l'essai ANRS 112 Interprim sont en attente.

L'essai ANRS 128 Penta 11 vise à étudier l'innocuité des interruptions chez les enfants, pour qui, on le sait, l'observance des traitements est difficile. Cet essai est réalisé dans le cadre du réseau Penta auquel l'ANRS participe depuis de nombreuses années.

Enfin, quatre essais ont été menés chez des adultes chroniquement infectés par le VIH et bien contrôlés sous trithérapie : **les essais ANRS 105 Intervac, ANRS 106 Window, ANRS 116 Salto et ANRS 118 Iliade**. Ces essais, réalisés dans un domaine actuellement controversé, ont récemment donné lieu à plusieurs communications internationales. La qualité des informations fournies dans ces études est largement reconnue sur le plan international. Elles font partie des essais pivots sur la question débattue des interruptions de traitement.

La question des interruptions des traitements antirétroviraux n'est pas aujourd'hui définitivement tranchée et ce, même si les résultats de l'essai international Smart ont montré une augmentation du risque de progression clinique en cas d'interruption du traitement antirétroviral. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans les essais ANRS 105 Intervac et ANRS 106 Window, et les différences entre les essais d'interruption demandent à être mieux comprises. Des études complémentaires à partir des données disponibles dans ces essais sont en cours. Plus récemment, l'essai ANRS 118 Iliade réalisé

en collaboration avec le NIH aux Etats-Unis a été mis en place pour évaluer l'effet de l'interleukine-2 afin de retarder la nécessité de reprise d'un traitement après interruption.

6.2.4. Essais pédiatriques

L'ANRS a poursuivi son implication dans les essais pédiatriques.

Trois nouveaux essais ont été réalisés dans le cadre du réseau Penta **: les essais ANRS 084 Penta 5, ANRS 087 Penta 7 et ANRS 103 Penta 9**, qui visent à évaluer la tolérance et l'efficacité de différentes combinaisons de traitement chez les enfants et les nourrissons (16, 5).

L'essai ANRS 096 s'est intéressé à la prise en charge des couples sérodifférents désirant un enfant grâce à une assistance médicale à la procréation (AMP). Cet essai réalisé à Toulouse, de même que l'essai similaire parisien, ont été à la base d'une nouvelle législation française sur la procréation médicale assistée, qui est maintenant disponible dans un grand nombre de centres en France, et cela au vu des résultats satisfaisants obtenus dans le cadre de ces essais ANRS**.**

6.2.5. Essais de stratégie

Plusieurs essais de stratégie thérapeutique ont également été mis en place au cours de cette période.

L'essai international ANRS 089 Initio auquel la France a largement contribué, évaluant différentes combinaisons de traitements chez les patients n'ayant jamais été traités (17).

Les essais ANRS 091 Montana et ANRS 099 Alizé visant à évaluer une mono-prise des traitements antirétroviraux chez les personnes naïves ou au stade chronique de l'infection en évaluant une molécule nouvelle, l'emtricitabine. Ces deux essais ont permis de valider l'utilisation de tri-thérapies en prise unique journalière, stratégie très largement utilisée aujourd'hui, ainsi que l'efficacité et la tolérance de l'emtricitabine qui est également l'une des molécules les plus prescrites actuellement (7, 12, 13).

L'essai ANRS 127 2IP vise à évaluer une nouvelle stratégie de traitement basée sur des combinaisons de deux anti-protéases chez les sujets naïfs.

Deux essais ont également été réalisés chez des patients présentant un échappement virologique avec des virus résistants à tous les médicaments actuellement disponibles. **L'essai ANRS 107 Puzzle-2** en particulier a pu évaluer l'efficacité, la tolérance et les interactions pharmacocinétiques de deux nouvelles molécules utilisées chez ces patients : l'atazanavir et le tenofovir, qui ont permis de mettre en évidence des interactions inattendues entre ces molécules, et de mieux préciser leur efficacité dans ces situations difficiles (14, 15). De même **l'essai ANRS 109 Vista** a évalué une stratégie d'attente chez ces patients en situation d'échec thérapeutique.

6.2.6. Maladies opportunistes et cancers

Plusieurs essais ont abordé la question des maladies opportunistes observées chez les patients immunodéprimés, qu'il s'agisse d'infections opportunistes ou de cancers.

L'essai ANRS 114 Pneumovac a permis d'optimiser la vaccination anti-pneumococique chez les personnes infectées par le VIH en validant un nouveau schéma vaccinal. **L'essai ANRS 125** évalue l'intensification du traitement antirétroviral chez les patients présentant une infection opportuniste pour laquelle on ne dispose pas de traitement spécifique. Enfin, **l'essai ANRS 129 BKVIR** évalue actuellement l'efficacité et la tolérance d'une tri-thérapie chez les patients présentant une tuberculose.

L'essai ANRS 085 Ritux a permis de confirmer l'efficacité du rituximab associé à une chimiothérapie classique de type CHOP dans le traitement des lymphomes, combinaison qui est d'ailleurs devenue un traitement de référence pour cette maladie encore fréquente chez les personnes infectées par le VIH (2). De même, **l'essai ANRS 117 Castlemab** a validé l'efficacité du rituximab dans la Maladie de Castleman, une maladie rare mais extrêmement grave observée dans le contexte de l'infection par le VIH.

6.2.7. Complications liées aux traitements

Sept essais se sont intéressés aux complications des traitements antirétroviraux qui, au cours des années 2003 à 2005, ont été une des préoccupations majeures des médecins et des patients. **Les essais ANRS 110 et ANRS 126 Vihistatine** ont eu pour but d'évaluer la tolérance et les interactions entre des statines et des trithérapies afin d'améliorer les désordres lipidiques des personnes infectées par le VIH et permettre de définir les statines utilisables en association aux trithérapies.

Les essais ANRS 108 Nonuke, ANRS 113 Lipiot et ANRS 121 Hippocampe se sont intéressés aux traitements des lipo-atrophies très invalidantes chez les personnes infectées par le VIH en évaluant de nouvelles stratégies de traitement sans analogue nucléosidique ou en utilisant une glitazone pour corriger cette lipo-atrophie. Les résultats de ces essais ANRS ont permis de valider ces stratégies de traitement des lipo-atrophies, même si certaines des associations proposées pourraient présenter une efficacité antivirale moindre. Là encore, les essais réalisés par l'ANRS dans ce domaine font autorité au niveau international.

L'essai ANRS 111 Cophar-2 a eu pour but de valider un suivi pharmacologique des tri-thérapies chez les personnes infectées par le VIH afin d'ajuster les posologies pour optimiser l'efficacité en limitant les effets indésirables. Cette étude a permis d'observer la grande variabilité des mesures des concentrations plasmatiques chez ces patients et de confirmer la moindre efficacité du nelfinavir par rapport aux autres antiprotéases. Cette molécule ne fait d'ailleurs aujourd'hui plus partie des molécules recommandées dans le traitement de l'infection par le VIH.

Tableau 29. Essais terminés et en cours pendant la période 2003-2005

NUMERO, TITRE	TITRE DEVELOPPE	COORDONNATEUR	CENTRE GESTION	INCLUSIONS
ANRS 079	Essai randomisé de phase II d'un traitement par IL-2 administré par voie sous cutanée, associé à une trithérapie antirétrovirale (D4T-3TC-indinavir), comparé à la trithérapie antirétrovirale seule, chez des patients séropositifs pour le VIH, ayant un taux de CD4 compris entre 200 et 500 par mm^3	Y. Lévy	Inserm SC10	118/120
ANRS 084 PENTA V	Essai randomisé de phase II comparant la tolérance et l'efficacité d'inhibiteurs de la transcriptase inverse : lamivudine, zidovudine, abacavir, en présence ou non de l'antiprotéase nelfinavir.	M. Debré	Inserm SC10	1/10 en France
085 RITUX	Evaluation de l'efficacité du rituximab associé à une chimiothérapie par CHOP dans le traitement des lymphomes chez les patients infectés par le VIH	F. Boué C. Gisselbrecht	Inserm U720	60/60
087 PENTA VII	Essai multicentrique ouvert, non randomisé, de phase I/II pour évaluer la tolérance, la toxicité, la pharmaco-cinétique et l'activité de l'association Zérit® (d4T) + Videx® (ddI) + Viracept® (NFV) chez les nourrissons infectés par le VIH-1 âgés de moins de 12 semaines	A. Faye	Inserm SC10	8/15 en France
ANRS 089 INITIO	Etude randomisée sans insu sur les traitements évaluant différentes stratégies thérapeutiques d'associations d'antirétro-viraux chez les personnes infectées par le VIH non préalablement traitées	PM. Girard	Inserm SC10	276/300
ANRS 091 MONTANA	Etude pilote évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association FTC + ddI + efavirenz administrée en une prise unique journalière dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral	JM. Molina	Inserm U330	40/39
ANRS 093 VACCIL-2	Evaluation immunovirologique d'une stratégie d'immunothérapie spécifique par vaccination par l'association de lipopeptides et ALVCA-HIV suivi de l'administration d'IL-2 chez des patients infectés par le VIH-1 et traités par antirétroviraux: phase II.	Y. Lévy JF Delfraissy	Inserm SC10	71/70
ANRS 094 VACCITER	Immunisation thérapeutique par canary pox recombinant ALVAC-HIV (vCP 1433) chez des patients VIH ayant plus de 400 CD4 et une charge virale inférieure à 200 copies/ml sous traitement antirétroviral: phase II	C. Katlama	Inserm U720	50/50
ANRS 095 PRIMOVAC	Virologique de 2 stratégies d'immunothérapie, non spécifique par IL-2 et spécifique par vaccination par ALVAC-HIV (vCP 1433) et lipopeptides (LIPO-6T) suivie de l'administration d'IL-2, chez des patients infectées par le VIH-1 et traités précocement par antirétroviraux après la primoinfection: phase II	C. Goujard	Inserm SC10	43/60
ANRS 096	Prise en charge des couples sérodifférents désirant un enfant, dont l'homme a une sérologie VIH positive, par assistance médicale à la procréation	L. Bujan	NA	57/60 couples
ANRS 099 ALIZE	Essai randomisé de phase III comparant l'efficacité et la tolérance du maintien d'une trithérapie avec antiprotéase par rapport à son	JM. Molina	Inserm U330	355/350

	changement pour l'association FTC-ddl-efavirenz administrée en une prise unique journalière chez les patients infectés par VIH-1 présentant une charge virale indetectable.			
ANRS 100 PRIMSTOP	Evaluation d'un traitement antirétroviral puissant avec interruptions séquentielles programmées (ISP) de traitement chez des sujets présentant une primo-infection symptomatique à VIH.	B. Hoen	Inserm SC10	29/29
ANRS 101 ESPRIT	Etude internationale randomisée ouverte de phase III de l'interleukine-2 recombinante (Proleukine®) administrée par voie sous-cutanée chez des patients infectés par le VIH-1 ayant une numération de CD4 supérieure ou égale à 300 cellules par mm^3.	L. Weiss	Inserm SC10	182/200
ANRS 103 PENTA 9	Essai de phase II/III randomisé, sans insu sur les traitements, comparant l'efficacité et la tolérance à long terme de différentes combinaisons d'antirétroviraux et différentes stratégies de changement de ces traitements chez l'enfant.	M. Debré	Inserm SC10	17/20
ANRS 105 INTERVAC	Essai multicentrique évaluant l'intérêt du PEG-interféron au cours des interruptions thérapeutiques programmées chez des sujet bien contrôlés par le traitement antirétroviral.	F. Boué	Inserm U720	169/200
ANRS 106 WINDOW	Essai randomisé de phase III comparant une stratégie de tratement antirétroviral (ARV) continu par rapport à une stratégie de traitement ARV intermittent chez des sujets infectés par le VIH-1, prétraités par une association d'ARV ayant permis de maintenir depuis au moins 6 mois un taux de lymphocytes CD4>400µl et un ARN-VIH plasmatique < 200 copies par ml.	B. Marchou JM. Molina	Inserm SC10	403/400
ANRS 107 PUZZLE-2	Essai thérapeutique évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association de ténofovir DF et d'atazanavir (BMS-232632) pharmacologiquement potentialisée par du ritonavir, pendant 6 mois, chez des patients infectés par le VIH en échecs virologiques multiples.	C. Piketty	Inserm SC10	53/50
ANRS 108 NONUKE	Etude randomisée comparative évaluant l'impact de l'interruption des analogues nucléosidiques chez des patients infectés par le VIH et présentant un syndrome de lipoatrophie sous traitement antirétroviral.	MA Valantin C. Katlama	Inserm U720	100/100
ANRS 109 VISTA-1	Efficacité et tolérance d'une stratégie d'attente par l'instauration d'une bithérapie antirétrovirale chez des patients infectés par le VIH en impasse thérapeutique.	O. Launay	Inserm U720	27/40
ANRS 110	Etude de l'activité, de la tolérance et des interactions pharmacocinétiques de la pravastatine avec les inhibiteurs de protéase chez le patient HIV positif hypercholestérolémique traité par trithérapie antirétrovirale.	E. Aslangul	Inserm U738	4/48 interrompu
ANRS 111 COPHAR-2	Essai pilote d'adaptation posologique précoce des inhibiteurs de protéase en fonction de leurs concentrations plasmatiques résiduelles chez des patients infectés par le VIH et naïf d'inhibiteurs de protéase.	D. Salmon	Inserm U738	115/100
ANRS 112 INTERPRIM	Essai multicentrique comparant 3 stratégies thérapeutiques chez des sujets au stade aigu de	D. Emilie	Inserm U330	91/90

	la primo-infection par le VIH.			
ANRS 113 LIPIOT	Essai randomisé de phase III, en double aveugle, multicentrique, évaluant l'effet de la pioglitazone versus placebo sur la régression des lipodystrophies chez les patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral stable depuis six mois	W. Rozenbaum L. Slama	Inserm U720	130/130
ANRS 114 PNEUMOVAC	Essai randomisé de phase II d'évaluation immunologique de la réponse vaccinale anti-pneumococcique chez des patients infectés par le VIH et ayant entre 200 et 500 lymphocytes T CD4.	P. Lesprit	Inserm U330	212/212
ANRS 116 SALTO	Essai d'interruption du traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH traités avec des nombres de lymphocytes TCD4≥350/mm^3 et un ARN plasmatique du VIH ≤ 50 000 copies/ml.	C. Piketty	Inserm U720	119/130
ANRS 117 CASTELMAB	Etude multicentrique de phase II évaluant l'efficacité du rituximab dans le traitement de la Maladie de Castelman multicentrique symptomatique et chimiodépendante au cours de l'infection par le VIH.	E Oksendhendler	Département Biostatistique Hôpital Saint-Louis	24/25
ANRS 118 ILIADE	Essai de phase II/III d'évaluation de l'effet de l'IL-2 sur la préservation des lymphocytes T CD4 après interruption du traitement antirétroviral chez des patients VIH+ avec un taux de lymphocytes T CD4 ≥500 cellules/mm^3 et traités par antirétroviraux.	Y. Lévy	Inserm U593	140/160
ANRS 119 INTERSTART	Essai randomisé de phase II-III sans insu sur le traitement, évaluant chez des patients infectés par le VIH naïfs d'antirétroviraux la tolérance de l'IL-2 sous-cutanée et son efficacité pour maintenir, en l'absence de traitement antirétroviral, un taux de CD4 > 300 par mm^3	J-M. Molina	Inserm SC10	130/130
ANRS 120 Fosivir	étude multicentrique randomisée, contrôlée contre placebo, de l'effica-cité de l'alendronate dans le traitement de l'ostéopo-rose associée au VIH	S. Rozenberg	Inserm U720	1051/1000 screenés 46/140 inclus
ANRS 121 Hippocampe	étude randomisée, comparative évaluant l'impact sur la survenue d'un syndrome lipo-atrophique d'une thérapie antirétrovirale dépourvue d'analogue nucléosidique chez des patients infectés par le VIH, naïfs de tout traitement.	C. Duvivier	Inserm U720	118/112
ANRS 122 Silcaat	Étude multicentrique randomisée de phase III portant sur l'efficacité clinique et biologique de l'interleukine-2 humaine recombinante administrée par voie sous-cutanée, chez les patients infectés par le VIH ayant un nombre de cellules CD4+ compris entre 50 et 300/mm^3 sous traitement antirétroviral actif	Y. Lévy	Inserm SC10	110 en France
ANRS 123 Etoile	Etude de l'efficacité immunologique de l'adjonction d'interleukine-2 (IL-2) sous-cutanée à un traitement antirétroviral optimisé chez des patients infectés par le VIH en situation d'échec thérapeutique ayant un compte de CD4 <200/mm3 après une multithérapie antirétrovirale	J-P. Viard	Inserm U593	57/98
ANRS 125	Intensification therapeu-tique précoce par une combinaison antiretrovirale incluant l'enfuvirtide dans le traitement de la leucoencéphalite multifocale progressive au cours de l'infection par	J. Gasnault	Inserm U720	26/30

	le VIH-1.			
ANRS 126 Vihstatine	Etude comparative, randomisée, de l'efficacité et de la tolérance de la rosuvastatine et de la pravastatine chez des patients dyslipidémiques traités par antirétroviraux	E. Aslangul	Inserm U720	71/86
ANRS 127 2IP	Essai de Phase II, randomisé, sans insu sur les traitements, évaluant l'activité antivirale de deux combinaisons antirétro-virales associant uniquement 2 inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir, pendant 48 semaines, chez des patients naïfs d'inhibiteur de protéase	R. Landman	Inserm SC10	61/60
ANRS 128 Penta 11	Interruption thérapeutique chez l'enfant présentant une infection VIH-1 chronique	F. Monpoux	Inserm SC10	8/20 en France
ANRS 129 BKVIR	Essai pilote évaluant l'efficacité d'une trithérapie antirétrovirale en monoprise journalière associant tenofovir-emtricitabine et efavirenz chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une infection par Mycobacterium tuberculosis	O. Lortholary	Inserm U593	20/110
ANRS 130 Apollo	Etude de l'efficacité de l'intensification initiale par l'enfuvirtide d'une trithérapie de première ligne chez des patients infectés par le VIH-1 présentant une immunodépression sévère	V. Joly	Inserm U593	21/220

6.3. Cohortes et AC7

L'ANRS soutient 15 grandes cohortes nationales, pour la moitié d'entre elles depuis plus de dix ans.

L'AC7 « Cohortes » a pour objectifs de favoriser la réflexion multidisciplinaire au sein et entre les cohortes, de mettre en œuvre une harmonisation de leur logistique et de promouvoir leur visibilité à l'échelon national et international.

6.3.1. Principales évolutions

Les évaluations conduites en 2002-2003 ont conduit à renouveler 12 cohortes et à en créer 3 nouvelles témoignant d'un dynamisme important de la communauté scientifique française dans ce champ de recherche. Elles ont également abouti à une nouvelle organisation mise en place en 2004-2005, concentrant la mission de l'AC7 sur l'animation scientifique et rassemblant l'ensemble des cohortes portant sur l'infection par le VIH et sur les hépatites virales.

Le suivi capitalisé (les plus anciennes des cohortes ont plus de 20 ans de recul), le maintien de la qualité des données et l'adaptation à de nouveaux axes de recherche du fait de l'évolution de l'histoire de la maladie (majoritairement sous traitement), de collaborations importantes avec, d'une part les biologistes, d'autre part les chercheurs en sciences sociales, a permis d'acquérir de nouvelles connaissances originales.

Enfin, la visibilité des cohortes à l'échelon international a été croissante grâce à une participation très active de la communauté française aux principales collaborations internationales et a affirmé un leadership français en créant deux nouveaux projets collaboratifs européens : COHERE sur l'infection par le VIH-1 et ACHIEVE sur l'infection par le VIH-2.

6.3.2. Cohortes existantes et nouvelles cohortes

Cohortes de l'AC7, véritables plateformes de recherche

Les cohortes de l'AC7 ont établi un consensus sur leur définition : « Ensemble de sujets (un ou plusieurs groupes) ayant une ou plusieurs caractéristiques communes, suivis prospectivement pour une durée au moins égale à 3 années, selon un schéma standardisé. Une telle cohorte doit être conçue pour répondre à plusieurs questions de recherche épidémiologique, clinique, biologique ou de santé publique, même si certaines d'entre elles ne sont pas encore formulées de façon précise au démarrage de la cohorte. Cette cohorte doit être en lien avec les objectifs de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales.»

Les cohortes de l'AC7 sont donc de véritables « plateformes » de recherche, ce qui permet de les distinguer de projets ponctuels utilisant ce schéma d'étude, financés *via* le CSS3.

Douze cohortes maintenues, 3 nouvelles cohortes

Les champs thématiques couverts par le dispositif des cohortes de l'AC7 sont très nombreux et concernent à la fois l'infection par le VIH-1 et le VIH-2, l'étude d'adultes, d'enfants et de la transmission mère-enfant :

– Cohortes généralistes : ANRS CO3 Aquitaine, ANRS CO4 FHDH, ANRS CO5 VIH2) ;

– Cohortes démarrant à un stade spécifique : ANRS CO2 SEROCO-HEMOCO depuis la date estimée de séroconversion ; ANRS CO6 PRIMO depuis la date de primo-infection ; ANRS CO9 COPANA depuis la date de mise sous traitement antirétroviral pour des patients initialement naïfs ; ANRS CO15 pour les patients survivant à long terme ;

– Cohortes de patients exposés à une classe ou une thérapeutique spécifique : ANRS CO8 APROCO-COPILOTE, ANRS CO14 IL2 ;

– Cohortes de patients infectés ou co-infectés par une hépatite virale : ANRS CO7 RIBAVIC, ANRS CO12 CIRVIR, ANRS CO13 HEPAVIH ;

– Cohortes mères et enfants : ANRS CO1 EPF, ANRS CO10 ENFANTS INFECTES, ANRS CO11 OBSERVATOIRE EPF.

Parmi ces cohortes, les 3 nouvelles sont ANRS CO14 IL2, ANRS CO12 CIRVIR et ANRS CO13 HEPAVIH, démontrant un volontarisme marqué dans le champ de l'étude des hépatites virales. Pour les cohortes existantes, une réorientation importante des objectifs des cohortes EPF mères et enfants, et de la cohorte APROCO-COPILOTE a été opérée.

Modèle décentralisé, source de succès à moyen et long terme

L'organisation et le financement de la recherche française ont conduit à créer des bases de données pour répondre à des questions scientifiques spécifiques initiées et coordonnées par des chercheurs d'équipes de recherche ou de services cliniques différents. Ce modèle décentralisé, qui pourrait paraître peu optimal en première approche, est, au contraire, une réussite à long terme : de nouvelles

équipes de recherche peuvent être motivées tout en préservant les initiatives réussies des plus anciennes, les sources de financements sont très diversifiées, la réactivité aux nouveaux axes de recherche est grande. L'ensemble des cohortes a été ainsi maintenu pendant un suivi très long à un niveau scientifique très élevé : cela constitue un ensemble cohérent unique à l'échelon national et international, permettant une position internationalr forte et visible du fait de la taille et de la qualité des données disponibles pour les collaborations.

6.3.3. Principaux faits scientifiques marquants 2003-2005

Les nouvelles connaissances produites valorisent d'une part les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, socio-comportementales et thérapeutiques engrangées dans le cadre du recueil standardisé ou de l'exploitation de biothèques dont presque toutes les cohortes disposent, d'autre part les collaborations multidisciplinaires très nombreuses et anciennes.

Pronostic clinique et réponse immuno-virologique

Un suivi étendu à cinq ans en médiane du sous-groupe de patients de la cohorte ANRS CO4 FHDH qui avait permis de mettre en évidence la fréquence des réponses immuno-virologiques dissociées a confirmé l'importance de la réponse immuno-virologique précoce (6 mois) sur le pronostic clinique (30) et souligne que toutes les mesures doivent être prises pour garantir le succès du premier traitement antirétroviral et préserver le meilleur pronostic à moyen terme. Par ailleurs, la même cohorte a montré que la réponse immunologique est possible mais moindre chez les sujets de plus de 50 ans, en dépit d'une meilleure réponse virologique (31). Combinés avec une prise en charge plus tardive des patients âgés de plus de 50 ans, ces résultats expliquent le risque plus élevé de progression clinique et ouvrent la voie aux recherches sur un axe vieillissement et infection par le VIH.

Dans la cohorte CO3 Aquitaine, l'étude des facteurs associés à la décroissance des lymphocytes CD4+ après interruption des antirétroviraux chez des patients ayant plus de 400 cellules/mm3 a montré un rôle majeur et défavorable de la valeur la plus basse du taux de lymphocytes CD4+ dans l'histoire du patient (47)

Chez les patients infectés par le VIH-2 (ANRS CO4 VIH2), la réponse immuno-virologique semble inférieure à celle attendue d'après les connaissances acquises au cours de l'infection par le VIH-1 (4). Ce résultat inattendu peut être expliqué par l'administration de traitements suboptimaux vis-à-vis du VIH-2. Plusieurs études de la cohorte VIH-2 visent à identifier les résistances du VIH-2 aux antirétroviraux (22, 24) en vue d'identifier les molécules les plus efficaces et envisager des essais cliniques à l'échelon national, voire international.

L'étude d'hypothèses concernant l'association entre certains polymorphismes génétiques et la progression clinique au sein de la cohorte ANRS CO2 SEROCO (19, 27, 29) est un exemple de collaboration importante d'une part avec les immunologistes, d'autre part avec d'autres cohortes de séroconverteurs à l'échelon européen.

Les travaux des cohortes CO2 SEROCO et CO6 PRIMO sur le rôle du niveau d'ADN proviral dans les cellules mononucléées circulantes vis-à-vis du risque de progression spontanée de la maladie (40)

révèlent l'intérêt de ce marqueur supplémentaire et permettent d'envisager son utilisation pour guider les indications thérapeutiques.

L'étude de la réponse viro-immunologique a nécessité des développements méthodologiques préalables importants (34, 44, 46) qui témoignent d'une collaboration constante avec les biostatisticiens pour répondre aux questions cliniques, biologiques, socio-comportementales et épidémiologiques émergentes.

6.3.4. Pathologies associées

Le travail sur l'infarctus du myocarde au sein de la cohorte ANRS CO4 FHDH a été le premier à mettre en évidence une association entre la durée d'exposition aux inhibiteurs de protéase et le risque d'infarctus du myocarde. Pour ce travail, les cas d'infarctus du myocarde ont été validés par retour au dossier patient (37).

En appliquant un modèle prédictif validé au sein de la population générale française (cohorte PRIME), la cohorte ANRS CO8 APROCO-COPILOTE a montré une augmentation de 20 % du risque à 5 ans de maladie coronarienne chez les hommes et de 59 % chez les femmes infectés par le VIH-1, le tabagisme expliquant 65 % de ce sur-risque chez les hommes et 29 % chez les femmes (41). L'analyse des données à 36 mois de la progression de l'athérosclérose par la mesure de l'épaisseur intima-média au sein d'une sous-étude de la cohorte ANRS CO3 AQUITAINE montre une diminution de l'épaisseur de l'intimamédia associée à la prise d'hypolipémiants et au sevrage tabagique (43).

Un travail de la cohorte ANRS CO4 FHDH a mis en évidence un risque augmenté de cancers du poumon chez les patients infectés par le VIH, probablement parce qu'ils ne sont plus fumeurs. Il met aussi en évidence un sur-risque de maladie de Hodgkin par rapport à la population générale, ainsi qu'une augmentation de l'incidence de maladie de Hodgkin entre la période pré-HAART (avant 1995, date d'arrivée des tri-thérapies) et post-HAART (à partir de 1996), ce qui soulève l'hypothèse d'un rôle des antirétroviraux sur cette augmentation du risque, sur un fond de risque plus élevé lié à l'infection à VIH (32).

Aspects socio-comportementaux

Deux cohortes se sont particulièrement impliquées dans les aspects socio-comportementaux et leur impact sur la maladie.

Les travaux de la cohorte CO8 APROCO-COPILOTE ont montré que l'observance initiale a plus d'impact sur la réponse virologique et immunologique à long terme que des déviations modérées de l'observance au cours du suivi ultérieur. Les interventions pour améliorer l'observance doivent être privilégiées au moment des premiers mois suivant la mise sous traitement. Au sein de la même cohorte, l'impact positif sur la qualité de vie d'un traitement efficace et bien toléré (20) et de la qualité de la relation avec le médecin traitant (21) ont été mis en évidence.

Un travail de la cohorte ANRS CO6 PRIMO a montré l'impact de la stabilité de l'emploi et de la vie en couple sur les hospitalisations et la progression clinique (25).

Mères et enfants

L'étude des facteurs de risque de transmission résiduelle du VIH-1 de la mère à l'enfant à l'ère des multithérapies (enfants nés depuis 1997) montrent le rôle majeur du contrôle de la charge virale à l'accouchement avec un taux de transmission très bas en cas de charge virale indétectable (0,3 %), ainsi que le lien avec la durée du traitement antirétroviral pendant la grossesse. En outre, le taux de transmission est six fois plus élevé chez les grands prématurés que chez les enfants nés à terme. Nos résultats suggèrent, du point de vue de la prévention de la transmission, de commencer le traitement prophylactique avant le début du troisième trimestre, et d'autant plus tôt qu'il existe des signes de prématurité.

Une revue exhaustive portant sur les 4 426 enfants nés avant août 1999 dans la cohorte EPF a permis d'établir que 0,3 % à 0,5 % des enfants exposés à la zidovudine et/ou à l'association zidovudine-lamivudine présentaient une symptomatologie clinique, biologique, radiologique compatible avec une dysfonction mitochondriale persistante (18). L'essentiel de la symptomatologie est neurologique (hypertonie, retard cognitif, convulsion, troubles du comportement) et s'accompagne de la présence d'anomalies de la substance blanche et du tronc cérébral à l'IRM (42)

6.3.5. Projets européens actuels et perspectives

Le leadership des cohortes observationnelles européennes est reconnu à l'échelon international et se fonde sur un dispositif important de collaborations auxquelles les cohortes françaises participent activement en fournissant des données, en participant aux comités scientifiques et en analysant les données pour des projets spécifiques.

Quatre collaborations anciennes sont financées par la Communauté Européenne et viennent de bénéficier d'un renouvellement pour les années 2006-2010 comme « Concerted Actions » :

– CASCADE (Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe) : collaboration d'études sur des patients ayant une date estimée de séroconversion, coordonnée par le Medical Research Council (MRC) (K Porter), Londres. Les cohortes ANRS CO2, ANRS CO3 AQUITAINE, ANRS CO4 FHDH, ANRS CO6 PRIMO contribuent à la base de données. L. Meyer (vice-présidente) et G. Chêne sont membres du « Steering Committee » ;

– EuroSIDA, collaboration d'études sur le pronostic de patients adultes, coordonnée par le Copenhagen HIV Program (JD Lundgren), Copenhague. La cohorte ANRS CO3 AQUITAINE contribue à la base de données ;

– PENTA/ECS : collaboration d'études sur la transmission mère-enfants et le suivi d'enfants infectés, coordonnée par l'université de Padoue (C Gioacquinto), Italie. Les cohortes ANRS CO1 EPF, ANRS CO10 ENFANTS INFECTES et ANRS CO11 OBSERVATOIRE EPF contribuent à la base de données et représentent la série la plus importante et ayant le plus de recul. J Warszawski est membre du « Steering Committee » ;

– EuroHIV RESISTANCE : collaboration d'études sur la prévalence de résistance aux antirétroviraux, coordonnée par le département de Virologie (C. Boucher), université d'Utrecht. D. Costagliola est membre du « Steering Committee ».

Deux collaborations initiées en 1999-2000 ont produit leurs premiers résultats en 2002-2003.

– La collaboration DAD (Data Collection on Adverse event of anti-HIV Drugs) : coordonnée par le Copenhagen HIV Program, elle est financée par un consortium d'industries pharmaceutiques et concerne le thème du risque cardio-vasculaire des antirétroviraux (25) ;

– La cohorte ANRS CO3 AQUITAINE : elle contribue à la base de données et F. Dabis est membre du « Steering Committee ». Depuis sa création, en 2000, les cohortes ANRS CO3 AQUITAINE, CO4 FHDH (représentant le plus grand contingent de patients) et ANRS CO8 APROCO-COPILOTE contribuent à la collaboration ART-CC (Antiretroviral Cohort Collaboration), coordonnée par M Egger (université de Berne), visant à étudier le pronostic des patients débutant un traitement pour la première fois (26). F. Dabis, D. Costagliola et G. Chêne sont membres du « Steering Committee ».

Trois exemples marquants de publications initiées par des chercheurs français peuvent être soulignés dans la période 2003-2005 :

– Au sein de CASCADE : une proportion faible de séroconverteurs contrôlent spontanément la charge virale et ont un meilleur pronostic à long terme (35) ;

– Au sein de ART-CC : la réponse immuno-virologique après 6 mois de traitement antirétroviral a un rôle pronostique majeur par rapport aux valeurs avant traitement (21) ;

– Au sein de DAD : l'hypertension artérielle n'est pas associée au traitement antirétroviral au cours de l'infection par le VIH, mais aux facteurs de risque traditionnels : âge, sexe, tabac, indice de masse corporelle (45).

Ces expériences ont conduit à catalyser les atouts de la communauté scientifique française pour bâtir deux nouvelles collaborations européennes pour la mise en œuvre desquelles l'ANRS a apporté un soutien majeur.

– COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe) : il s'agit d'une collaboration de 33 cohortes de 30 pays européens visant à répondre à des questions scientifiques nécessitant de très grandes bases de données. Cette initiative est pilotée par Ian Weller, Président (University College, Londres), Dominique Costagliola (INSERM U720, Paris) et Bruno Ledergerber (Swiss HIV COhort), vice-présidents, Geneviève Chêne (INSERM U593, Bordeaux) et JD Lundgren (CHIP, Copenhague), investigateurs principaux et responsables des deux centres coordonnateurs régionaux. Les cohortes d'adultes, d'enfants et de mères infectées sont partie prenante de cette collaboration dont le premier projet a vu le jour en 2005 et a produit ses premiers résultats en 2006.

– ACHIEVE (A Collaboration on HIV2 infection in Europe) vise à rassembler les chercheurs de 9 pays d'Europe et d'un pays d'Afrique (Gambie) afin d'améliorer la validité des tests de

quantification du VIH-2 et d'étudier la réponse au traitement chez les patients infectés par le VIH2.

Un nouveau projet de collaboration européenne sur les patients asymptomatiques à long terme a été financé en 2005 et est en cours de mise en place, capitalisant l'expérience de la cohorte ANRS CO15 ALT (36) et la collaboration forte entre biologistes, épidémiologistes et cliniciens.

Ces collaborations européennes se construisent en partenariat avec deux collaborations de cohortes des pays en développement également initiées grâce à des chercheurs de cohortes de l'AC7 : ART-LINC, puis WADA en Afrique de l'Ouest. Cette dernière collaboration fait partie du consortium IeDEA du NIH, dont F. Dabis est le président.

Tableau 30. Cohortes ANRS en cours

Table au 30.	Nom de la cohorte	Titre	Coordonnateur	Date debut	Inclus / prevus
ANRS CO1	EPF	Etude prospective multicentrique de la transmission materno-fœtale du VIH-1 et/ou du VIH-2. Enquête Périnatale française	J Warszawski Stéphane Blanche	1986	700 mères enfants/an
ANRS CO2	SEROCO-HEMOCO	Cohorte de patients à date de contamination connue permettant l'étude de l'histoire naturelle de la maladie	Laurence Meyer	1988	1748
ANRS CO3	AQUITAINE	Cohorte de patients infectés par le VIH-1 et suivi dans un système de surveillance hospitalière du Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine - GECSA	François Dabis	1988	6 481
ANRS CO4	FHDH	Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH	D Costagliola	1992	103594
ANRS CO5	VIH-2	Histoire naturelle de l'infection VIH-2 chez les adultes vivants et suivis en France	Sophie Matheron Geneviève Chene Françoise.Brun Vezinet	1993	620
ANRS CO6	PRIMO	Cohorte Primo-infection	Laurence Meyer J-F Delfraissy	1996	694/800
ANRS CO7	RIBAVIC	Suivi de cohorte des patients inclus dans le protocole RIBAVIC comparant l'activité de l'Interféron (PEG-IFN alpha-2b versus IFN alpha-2b) en association avec la Ribavirine chez les patients porteurs d'une hépatite chronique C non-traitée et co-infectés par le VIH	Firouzé Bani Sadr	2002	247/ 416
ANRS CO8	COPILOTE	Cohorte de patients infectés par le VIH et observés à partir de la mise sous inhibiteurs de protéase, suivi long terme. (Suite de la Cohorte APROCO)	Catherine Leport Geneviève Chene François Raffi	2003	710/1000
ANRS CO9	COPANA	Cohorte de patients non traités par antirétroviraux à l'inclusion	Laurence Meyer C. Goujard	2004	407/ 1000
ANRS CO10	ENFANTS INFECTES	Cohorte d'enfants infectés par le VIH	J Warszawsk iCatherine Dollfus Albert Faye	2004	592/320
ANRS CO11	OBSERVATOIRE -EPF	Observatoire national sur l'infection à VIH de la mère et de l'enfant et sa prévention	J Warszawski Stéphane Blanche	2005	195/300 mères enfants

ANRS CO12	CIRVIR	Projet de cohorte prospective multicentrique de malades atteints de cirrhose virale B et C non compliquée	J-C Trinchet	2005	75/3000
ANRS CO13	HEPAVIH	Collaboration inter- cohortes de sujets co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C	François Dabis Dominique Salmon	2005	207/1000
ANRS CO14	COHORTE IL-2	Cohorte de patients traités par l'interlukine 2	D Costagliola JP Aboulker Yves Lévy	2005	700
ANRS CO15	ALT	Projet d'étude de l'immunité cellulaire et de la charge virale des sujets asymptomatiques à long terme (ALT) au cours de l'infection par HIV	Brigitte Autran D Costagliola	1994	71/70

Tabelau 31. Cohortes ANRS VIH terminées

CODE	NOM DE LA COHORTE	TITRE	COORDONNATEUR	DEBUT / FIN	INCLUS / PREVUS
EP11	APROCO	Cohorte de patients infectés par le VIH observés à partir de la mise sous inhibiteurs de protéase (ou antiprotéases)	Catherine Leport Geneviève Chêne	1997 2003	1283
	MANIF 2000	Cohorte de patients VIH+ contaminés par toxicomanie IV	Yolande Obadia	1995 2003	467

6.4. Virologie médicale et AC11

L'AC11 est une structure d'animation dont les recherches conduisent à un soutien des essais cliniques et des études de physiopathologie portant notamment sur les cohortes. Elle est tout particulièrement chargée des missions de développement, de standardisation et d'interprétation des techniques de virologie médicale. Les contrôles de qualité y occupent une part importante. Elle contribue également à la surveillance de certaines caractéristiques virologiques allant jusqu'aux données épidémiologiques (résistance aux antiviraux, diversité génétique…).

S'appuyant sur quelques laboratoires leaders dans différents domaines de la virologie médicale et sur le réseau des laboratoires de virologie des centres hospitaliers universitaires (CHU) et de quelques centres hospitaliers généraux (CHG), elle permet de disposer d'une qualité très homogène de réalisation des tests lors des études multicentriques et de disposer d'informations biologiques validées sur des effectifs importants. Vingt-six laboratoires de province, 16 laboratoires d'Ile-de-France, 1 laboratoire suisse (Genève), et 3 structures de recherche (INSERM U720, INSERM U271, et Institut national de la transfusion sanguine (INTS) sont impliqués à des niveaux divers.

6.4.1. Organisation de l'AC11

L'AC11 est structurée en six groupes de travail : Quantification VIH ; Résistance du VIH ; Résistance du VIH ; PED ; EBV ; VHC ; VHB.

Une structure évolutive

Les orientations de l'AC11 sont proposées au sein d'un comité scientifique rassemblant les responsables des groupes de travail et des représentants d'autres AC impliquées (5, 7, 12, 20, 24) afin d'adapter de manière trans-disciplinaire les choix stratégiques aux besoins perçus. Il s'agit d'une structure évolutive dont certains groupes disparaissent lorsque les actions à mener ne semblent plus prioritaires, d'autres groupes étant créés en fonction des nouveaux besoins. Par exemple, le développement des thérapeutiques antirétrovirales efficaces à la fin des années 90 a très significativement fait diminuer l'incidence des infections opportunistes et donc la pertinence des travaux du groupe « Virus opportunistes », qui avait pris en charge le développement et la standardisation des techniques de détection et de quantification de ces virus. En 2001, ce groupe a été remplacé par un groupe plus restreint s'intéressant spécifiquement à la résistance du CMV aux antiviraux. En 2005, ce groupe a à son tour été remplacé par un autre groupe, consacré lui à la standardisation des techniques de quantification de l'ADN du virus d'Epstein-Barr (EBV), utiles à l'analyse des pathologies tumorales associées à ce virus chez les patients infectés par le VIH (particulièrement utilisées par un groupe de travail clinico-biologique sur les lymphomes). Un autre type de réflexion transversale a conduit récemment à créer en 2002 un nouveau groupe de travail dédié à la résistance du virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés par le VIH, du fait de la forte prévalence de cette situation et de l'utilisation de molécules antirétrovirales (3TC, tenofovir) actives sur les deux virus, mais sélectionnant également des mutants résistants dans les deux cas. Cette réflexion avait été menée avant que l'ANRS ne prenne en charge la recherche sur le virus de l'hépatite B. Les missions consistent donc aussi à tenter d'anticiper les besoins futurs en concepts et outils virologiques.

Collaborations avec les études menées dans les pays du Sud

Au cours des dernières années, des réflexions et actions communes ont été menées avec l'AC12 pour faire bénéficier les études menées dans les pays du Sud de celles menées par l'AC11, particulièrement sur les sites ANRS. C'est ainsi que le transfert d'une technique consensus de quantification de l'ARN VIH plasmatique par PCR en temps réel a été effectué avec succès sur certains sites du Sud, permettant de réduire le coût par rapport à celui des techniques commerciales de façon drastique. Un groupe spécifique dédié à la résistance du VIH aux antirétroviraux dans les pays du sud a été créé en 2005. Ses travaux devraient permettre, grâce à une méthodologie rigoureuse compatible avec les attentes de l'OMS, de disposer de données précises concernant la fréquence des virus présentant des mutations de résistance dans des populations représentatives (patients naïfs de traitement, patients traités) de différents pays (sites ANRS), tout en transférant progressivement le savoir-faire sur ces sites.

Faits marquants

En dehors de nombreux contrôles de qualité réalisés par l'ensemble des groupes de travail de l'AC11, les résultats les plus marquants des différents groupes sont les suivants :

– Le développement et la standardisation des tests de quantification de l'ARN VIH plasmatique par PCR en temps réel ont été réalisés de façon à quantifier de façon équivalente les différents sous-

types de VIH-1 du groupe M, ce qui a été vérifié et appliqué avec succès aussi bien dans les laboratoires du Nord que les laboratoires du Sud (64).

– Le développement et la standardisation des tests de quantification de l'ADN VIH cellulaire par PCR en temps réel ont permis de montrer que ce marqueur était particulièrement prédictif de l'évolution de l'infection, en appliquant l'outil développé aux cohortes de l'ANRS (40, 53).

– Les études de corrélation entre le génotype et la réponse virologique *in vivo* à chaque antiviral, notamment pour les molécules d'apparition récente, permettent de mettre à jour périodiquement un algorithme d'interprétation des mutations de résistance qui constitue l'une des références internationales (www.hivfrenchresistance.org). Ces études sont faites selon une méthodologie originale associant virologues, pharmacologues et biostatisticiens (51, 56-1, 66).

6.4.2. Technique HIV par PCR temps réel développée par les groupes AC11

La mesure de la charge virale, ARN VIH, plasmatique a été développée pour faciliter les essais thérapeutiques et les études de cohorte en France et dans les sites ANRS des pays du Sud. La technique de PCR temps réel est un test moléculaire permettant, avec les nouveaux instruments, d'obtenir des résultats de charge virale de façon simple, rapide et moins chère que les tests commerciaux disponibles actuellement.

Impact international

Le test est maintenant fonctionnel et accessible sous forme de kit commercialisé par la société Biocentric. Le kit, qui regroupe les réactifs commerciaux nécessaires, est vendu comme test réservé à la recherche. Il est en place en routine dans différents sites ANRS et a fait l'objet de plusieurs publications, présentations orales, conférences et affiches (cf. Bibliographie). Le travail réalisé à Abidjan fait partie des cinq publications de référence sur la question des tests de charges virales dans les pays à ressources limitées. L'évaluation des pratiques est faite par des contrôles de qualité réguliers.

Objectifs

Le premier objectif de travail des groupes AC11 et AC12 concerne les deux points critiques que sont l'impact de la diversité génétique des HIV-1 et la standardisation de la quantification avec des références internationales, voire des équivalences en unités internationales. Le développement de virus mosaïques recombinants, particulièrement dans les zones à très forte prévalence, suscite des inquiétudes quant à la sensibilité des tests pour détecter les nouvelles souches virales. Le test ANRS a progressé dans le choix des séquences pour les amorces et la sonde, prenant en compte les séquences LTR de virus de nombreuses origines géographiques différentes. Le test est positionné en test académique de référence, ce qui permet une participation de l'ANRS aux discussions internationales, notamment avec les firmes qui développent des tests commerciaux.

Le deuxième objectif est le développement d'un test ADN VIH basé sur les mêmes amorces et sonde et sur le même principe de PCR temps réel. Il doit permettre de développer des tests de diagnostic de

l'infection de l'enfant, notamment en cas de collecte d'échantillons sur buvards pour les centres à distance des laboratoires des sites. Il doit également servir à l'extension des études de charge virale cellulaire sanguine, dans le cadre des études portant sur le réservoir et sa valeur prédictive.

Enfin, des réunions avec les groupes Primates de l'ANRS vont permettre d'étendre tout le développement de cette technologie aux PCR temps réel appliqué aux virus des primates.

C. Rouzioux a participé à plusieurs conférences, tables rondes et congrès internationaux pour la présentation du test ANRS, ainsi qu'aux discussions sur la question des besoins et de l'intérêt du suivi par charge virale des patients dans les pays du Sud. Cette recherche opérationnelle s'inscrit aussi dans la chaîne complète du système de soins indispensable à la mise à disposition des antirétroviraux.

Les études continues, répétées ou discontinues de prévalence des variants VIH présentant des mutations de résistance VIH chez des patients naïfs de traitement identifiés lors d'une infection récente (étude PRIMO), ou à distance de la primo-infection (étude ODYSSÉE), ou chez des patients traités (étude MULTIVIR) permettent de disposer des données les plus informatives au niveau européen (53, 59). Dans le domaine des hépatites, les travaux des groupes ont notamment permis de contribuer à l'étude de la compartimentation du VHC (49, 50, 60, 63) et à l'étude de la diversité génétique du VHC *via* une standardisation technologique (54, 55, 62, 65).

Si l'objectif principal est de contribuer au mieux au développement des actions de l'ANRS, il faut reconnaître l'effet structurant extrêmement positif de l'AC11 sur l'ensemble de la virologie médicale française qui constitue désormais un réseau national très soudé permettant des études multicentriques de grande ampleur.

6.5. Complications métaboliques et AC22

L'AC22 joue un rôle d'animation important dans la recherche sur les complications métaboliques et les lipodystrophies associées aux traitements antirétroviraux. Elle interagit avec le groupe Complications de l'AC5. Ses objectifs sont :

– Réfléchir aux questions posées par ces complications : définition clinique, physiopathologie, prise en charge ;

– Inciter la communauté médicale et les laboratoires pharmaceutiques à mieux explorer les paramètres cliniques de la lipodystrophie en définissant de façon plus rigoureuse les méthodes d'analyse clinique ;

– Inciter les équipes de recherche fondamentale travaillant dans le domaine du métabolisme énergétique et du tissu adipeux à s'impliquer sur ces thèmes ;

– Inciter les équipes cliniques travaillant en endocrinologie sur le métabolisme lipidique, le métabolisme osseux et en cardiologie à proposer des investigations cliniques appropriées.

Cet effort coordonné par l'ANRS a permis aux équipes françaises d'occuper une place significative dans ce domaine.

6.5.1. Études sur la physiopathologie des lipodystrophies réalisées *in vitro* et *ex vivo*

Plusieurs études ont utilisé différents modèles d'adipocytes murins ou humains. Elles ont concerné des équipes spécialisées du domaine du tissu adipeux qui se sont intéressées à l'effet des antirétroviraux grâce à l'ANRS : équipe INSERM de J. Capeau et M. Caron (Paris, hôpital Saint-Antoine), CNRS de C. Dani (Nice) CNRS de L. Penicaud (Toulouse) et INSERM d'A. Bouloumié (Toulouse).

Les principaux résultats ont permis de montrer un effet différentiel de certains inhibiteurs de protéase (IP) sur les adipocytes, aboutissant à des anomalies de différenciation et à une augmentation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires par ces cellules, alors que l'adiponectine est diminuée. L'effet sur la différenciation implique en outre les facteurs de transcription et les métalloprotéases matricielles(76, 78, 84, 95, 96).

La capacité des adipocytes à être infectés par le VIH a été étudiée. En situation d'inflammation locale, une infectivité des adipocytes est rapportée *in vitro* (86).

Les anomalies présentes dans le tissu adipeux lipoatrophique des patients étudiées au niveau morphologique dans le groupe de J. Capeau et J.P. Bastard montrent une diminution des adipocytes, une fibrose et une inflammation tissulaire, ainsi qu'une augmentation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires et une baisse de l'adiponectine (83).

L'essai ANRS EP29 LIPOSTOP, coordonné par P. Leclercq (Grenoble) et J. Capeau, a conduit à étudier le tissu adipeux chez des patients bien contrôlés chez lesquels le traitement antirétroviral a été interrompu pendant six mois. La fonction du tissu adipeux sous-cutané, analysé avant et six mois après l'arrêt, montre une amélioration du statut inflammatoire, de la différenciation et de la fonction mitochondriale, cette amélioration étant reliée à l'arrêt du traitement soit par IP, soit par analogues de thymidine.

6.5.2. Études sur la toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Les études *in vitro* dans le groupe de J. Capeau et M. Caron montrent que les analogues de thymidine, mais pas les autres INTI, sont capables d'altérer la fonction adipocytaire en induisant une dysfonction mitochondriale et de modifier la sécrétion des cytokines et de l'adiponectine (77, 84).

Le groupe de M. Rigoulet (CNRS Toulouse) a étudié sur des modèles animaux la toxicité de l'AZT : une toxicité plus forte a été observée dans le tissu adipeux sous-cutané que dans le tissu viscéral. Cet effet pourrait résulter de la plus grande richesse en mitochondries et des capacités oxidatives supérieures du tissu adipeux viscéral par rapport au tissu adipeux sous-cutané (80, 81).

La fonction mitochondriale du tissu adipeux de patients lipodystrophiques a été comparée à celle de contrôles dans le groupe INSERM d'A. Lombes (Paris) : les anomalies observées suggèrent la présence d'un stress oxydant qui pourrait être impliqué dans l'apoptose et les anomalies des cytokines observées dans ce tissu.

La toxicité mitochondriale musculaire des INTI a été étudiée chez les patients de l'étude MITOVIR. Ces travaux montrent que les patients sous analogues de thymidine ou traités antérieurement par ces molécules présentent des signes musculaires de toxicité mitochondriale, même plusieurs mois après arrêt des INTI (82).

6.5.3. Études cliniques sur la lipodystrophie

La prévalence et la sévérité des lipodystrophies dans la population pédiatrique a été évaluée chez 130 enfants suivis dans trois centres parisiens sous la responsabilité de C. Levy-Marchal (INSERM, hôpital Robert Debré) avec un suivi longitudinal de deux ans. Une résistance sévère à l'insuline a été observée au niveau du tissu adipeux hypertrophique analysé par micro-dialyse chez certains enfants, bien qu'ils n'aient pas présenté des formes sévères de lipodystrophie. La puberté représente la période à laquelle les enfants infectés traités sont les plus susceptibles de développer une lipodystrophie et des troubles métaboliques, ceux-ci restant ensuite stables dans l'évolution. Chez ces enfants, les taux d'adiponectine sont abaissés en relation avec une résistance à l'insuline et un profil de dyslipidémie (69, 94).

Dans les populations de patients adultes, il a été a montré que les taux circulants de l'adiponectine et du TNFα étaient modifiés et corrélés à la lipodystrophie, à la résistance à l'insuline et aux anomalies métaboliques de ces patients (97).

Dans l'essai clinique utilisant la pioglitazone (64 patients) contre placebo (66) sur un an (essai ANRS 113 LIPIOT), coordonné par W. Rozenbaum et L. Slama (Paris, hôpital Tenon), le traitement par la pioglitazone de patients présentant une lipoatrophie périphérique a permis de regagner de la masse adipeuse sur les membres chez les patients ne prenant pas de stavudine et d'améliorer le profil des adipokines sans détériorer le profil lipidique.

Dans l'essai ANRS 108 NONUKE coordonné par C. Katlama et M.-A. Valantin (Paris, hôpital de la Pitié), les patients présentant une lipoatrophie périphérique ont soit modifié leur traitement en supprimant tous les INTI, remplacés par IP et INNTI, soit poursuivi le traitement antérieur : l'arrêt des INTI, et en priorité de d4T ou AZT, a permis une récupération partielle du tissu adipeux périphérique.

6.5.4. Études sur les anomalies osseuses

Le groupe de W. Rozenbaum et M.-C. de Vernejoul (Paris, hôpitaux Tenon et Lariboisière) a étudié la masse osseuse et les marqueurs de résorption osseuse chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ou sous traitement antirétroviral. Une baisse de la densité osseuse avec augmentation de

la résorption osseuse est observée chez les patients VIH+ traités ou non et quel que soit le traitement, suggérant un effet de l'infection elle-même (67).

6.5.5. Études sur le risque cardiovasculaire

L'évaluation de l'incidence de l'infarctus du myocarde dans le DMI2 montre une augmentation de cette incidence en fonction de la durée de traitement par un inhibiteur de protéase. Le suivi à plus long terme est en cours d'analyse. Le pronostic du syndrome coronaire aigü chez les sujets infectés par le VIH, en comparaison des sujets non-VIH, est étudié dans l'étude multicentrique PACS (20 centres de cardiologie). Les inclusions sont terminées (105 sujets VIH+, 190 sujets VIH-) et les patientss seront suivis pendant trois ans. (F. Boccara, A. Cohen, Paris, hôpital Saint-Antoine). Un versant fondamental est en cours d'étude (étude ANRS EP 34 PACS-BIO).

Les études sur l'ostéoporose carotidienne et les dyslipidémies ont déjà été citées dans le chapitre Cohortes.

Fin 2005, le problème des complications associées au traitement reste important. On espère que les molécules de 2^{e} génération (Inhibiteurs nucléosidiques ou inhibiteurs de protéase) auront moins d'effets secondaires mais cela reste à montrer. Le risque cardiovasculaire à long terme chez les patients traités par les antirétrovirus reste donc une question essentielle. D'autres questions ne posent concernant les risques éventels accrus chez des patients atteints de cancer (Immunosurveillance qualitativement insuffisante ?) ou d'atteinte cérébrale à type de vieillissement prématuré.

6.6. Recherche clinique évaluée par le CSS3

Les projets consacrés aux infections opportunistes et les complications sont fortement représentés parmi les projets soumis et financés par l'ANRS.

Tableau 32. Nombre de demandes de financement de projets et de bourses déposées et accordées par le CSS3 entre 2003 et 2005

	2003	2004	2005
PROJETS DE RECHERCHE			
Nombre de dossiers déposés	32	19	43
Nombre de dossiers retenus	13	7	21
	41 %	37 %	49 %
DEMANDES DE BOURSES			
Nombre de dossiers déposés	11	11	22
Nombre de dossiers retenus	4	3	8
	36 %	27 %	36 %
REPARTITION DES BOURSES			
Bourses pré-doc déposées	8	10	14
Bourses post-doc déposées	3	1	8
Bourses pré-doc retenues	5	3	4
Bourses post-doc retenues	0	0	4

Figure 14. Appels d'offres CSS3 2003-2005. Projets financés par thématiques

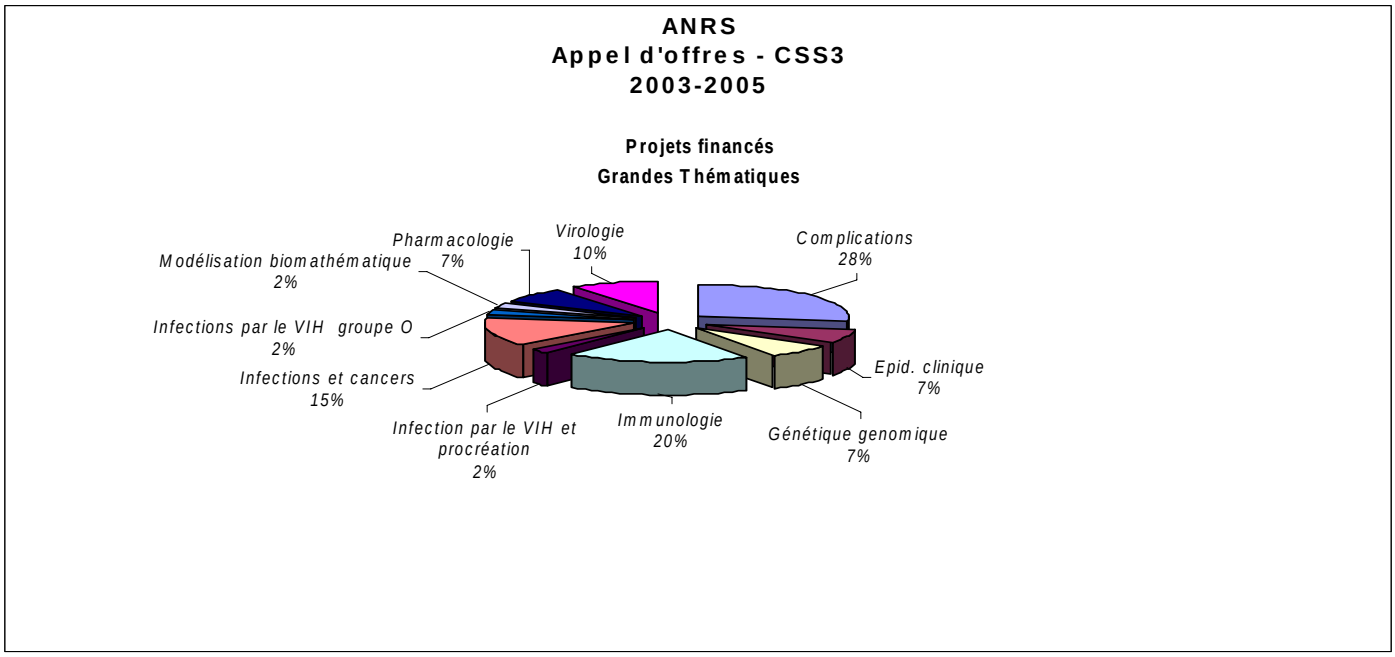
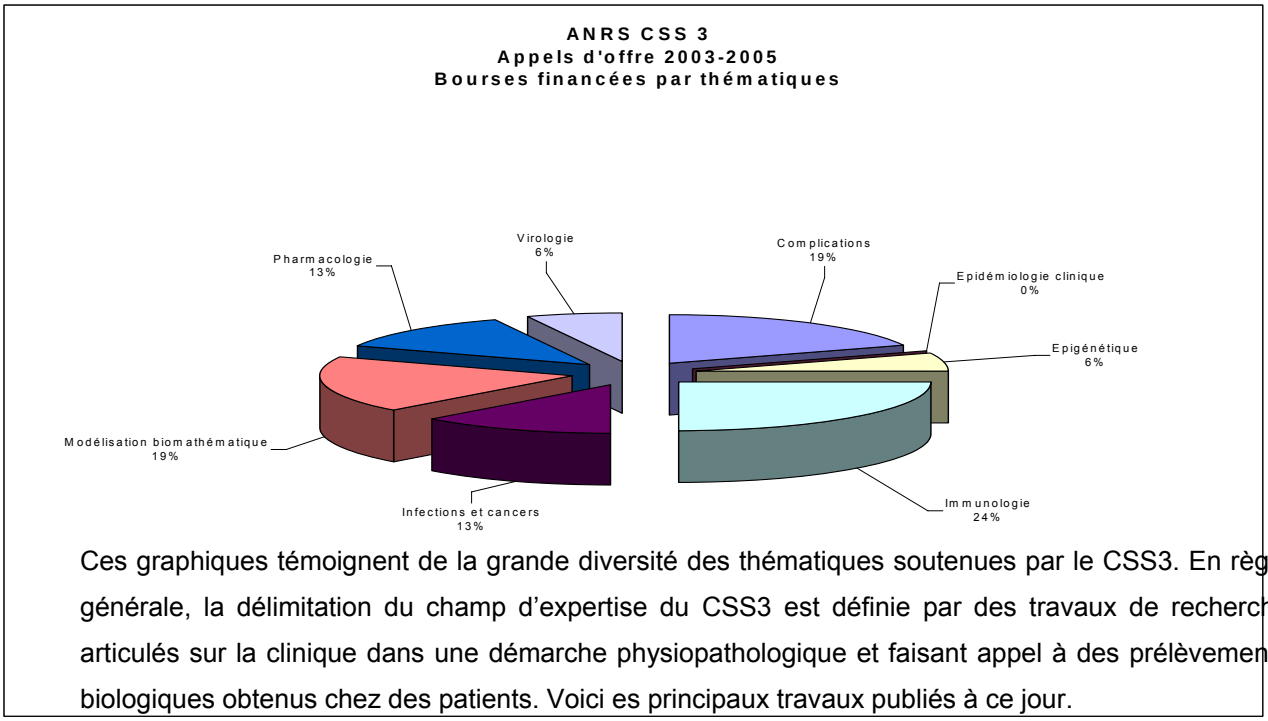


Figure 15. Appels d'offres CSS3 2003-2005. Bourses financées par thématiques



Ces graphiques témoignent de la grande diversité des thématiques soutenues par le CSS3. En règle générale, la délimitation du champ d'expertise du CSS3 est définie par des travaux de recherche articulés sur la clinique dans une démarche physiopathologique et faisant appel à des prélèvements biologiques obtenus chez des patients. Voici es principaux travaux publiés à ce jour.

6.6.1. Virologie clinique

Les travaux de l'équipe d'A. Hance ont été centrés sur l'évolution des populations virales très diverses coexistant chez les patients infectés. Cette équipe a montré que des fluctuations importantes de ces populations se produisent au cours de l'évolution de la résistance aux antiviraux, mettant l'accent sur l'importance des populations virales minoritaires indétectables par les techniques virologiques usuelles (102, 112, 113). Ce travail a également conduit à la description de l'importance considérable du brassage génétique de ces populations virales par recombinaison (103).

Les travaux de l'équipe de F. Mammano ont montré la diversité des comportements viraux au regard de la pression exercée par les anticorps neutralisants, indépendamment du tropisme de ces virus (115). Ce groupe a montré là encore l'importance du contexte génétique viral et de la diversité génétique de l'enveloppe du VIH dans l'évolution de la résistance aux inhibiteurs de fusion (107).

Les travaux sur la fitness et la résistance aux nucléosides ont montré l'importance du contexte cellulaire dans l'expression de ces phénotypes, principalement en lien avec le cycle cellulaire et le métabolisme des désoxynucléotides endogènes (99, 118).

La diversité des souches virales archivées chez des patients recevant des antirétroviraux sur le long terme a été montrée par Lambotte *et al* (111).

6.6.2. Immunopathologie

Becq *et al* (98) ont montré une corrélation entre la production plasmatique d'IL7, principale cytokine

contrôlant la dynamique du pool des cellules TCD4, et l'amplitude de la reconstitution quantitative des CD4 observés lors du traitement antirétroviral.

Des travaux comparatifs menés chez des patients contrôlés virologiquement par les antirétroviraux, mais respectivement répondeurs et faiblement répondeurs immunologiques (en terme d'augmentation des CD4 circulants) (105) plaident en faveur d'une reconstitution thymique similaire mais d'une destruction périphérique augmentée du fait de la destruction périphérique des CD4 naïves, avec un rôle prépondérant des souches VIH à tropisme X4.

Combadieue *et al* (104) ont montré l'augmentation de l'expression du récepteur de la fractalkine à la surface des cellules CD8, notamment lorsqu'elles sont activées, suggérant le rôle de CX3CR1 et de son ligand dans la migration et la régulation des CD8 effectrices.

6.6.3. Physiopathologie du syndrome d'immunorestauration

L'étude des réponses spécifiques vis-à-vis des antigènes mycobactériens a permis de montrer l'intensité des réponses chez les patients atteints de tuberculose et présentant un syndrome d'immunorestauration (comparativement à des patients ne présentant pas de syndrome d'immunorestauration lors du traitement antirétroviral débuté au décours d'un traitement antituberculeux pour tuberculose active) (100).

6.6.4. Physiopathologie des lymphômes non hodgkiniens (LNH) et des maladies de Kaposi

À partir d'une large banque tissulaire de LNH survenus d'une part chez des patients immunodéprimés (transplantés et sida), d'autre part dans la population générale, une large étude multicentrique a montré que le phénotype MSI-IH (haute instabilité des microsatellites) était observé exclusivement chez les patients immunodéprimés (106).

Les réponses cytotoxiques anti-HHV8 (antigènes de latence, antigènes lytiques) ont été étudiées d'une part sur des groupes de patients présentant des maladies de Kaposi associées ou non à l'infection VIH, d'autre part chez des patients infectés par le HSV8 et demeurant asymptomatiques. Il a été montré les liens existant entre l'intensité de ces réponses CD8 et le contrôle de l'infection HSV8.

6.6.5. Pathologie mitochondriale et toxicité adipocytaire des traitements antirétroviraux intensifs (HAART)

Les principaux travaux publiés ont été mentionnés précédemment. Des données ont été obtenues par Vernochet *et al* sur l'impact des différents inhibiteurs de protéase sur la différenciation adipocytaire, de même que les effets activateurs de l'expression de TNF α, IL6 et leptine et, *a contrario*, d'inhibiteurs de PPAR γ et de l'adiponectine(96).

6.6.6. Co-infection VIH-VHB

Le suivi prospectif d'une cohorte de 325 patients co-infectés VIH et VHB (Lacombe *et al* AIDS, 2006) a permis de montrer l'association entre la sévérité de l'hépatopathie et le génotype G du VHB. Au sein de la même cohorte, les cinétiques de décroissance de la réplication du VHB sous adefovir ou tenofovir ont été caractérisées (Lacombe *et al* AIDS, 2005). Des nouvelles mutations conférant une résistance sélective à l'adefovir ont été décrites (108, 109).

6.6.7. Quelques pistes de réflexions pour le CSS3

– clarifier le rôle du CSS3 dans l'évaluation d'études physiopathologiques nichées dans des essais thérapeutiques, et développer ce type d'approche en améliorant le dialogue entre AC5 et CSS3 ;

– mieux tirer profit des prélèvements conservés dans de bonnes conditions lors des essais soutenus par l'ANRS et des corrélations biocliniques qui peuvent être recherchées ;

– certaines études physiopathologiques pourraient être envisagées, *a priori* plutôt que le plus souvent (situation actuelle) a posteriori ;

– poursuite de l'orientation multidisciplinaire du CSS 3.

Tableau 33. Études physiopathologiques VIH terminées et en cours pendant la période 2003-2005

N°	TITRE DE LA RECHERCHE	COORDONNATEURS (FRANCE)	ÉTAT
ANRS EP 18	ATEMA Evaluation prospective du risque de maladies athéromateuse au cours de l'infection par le VIH	D. Vittecoq	Inclusions terminées
ANRS EP 20	IMMUNOTHERAPIE IL-7 Etude pré-clinique de l'immunothérapie par IL-7	J.-F. Delfraissy J.-H. Colle	Etude terminée
ANRS EP 21	PARADOX TB Caractérisation immuno-logique du syndrome de réactivation paradoxale (SRP) de l'infection à *M. tuberculosis* au cours de la restauration immunitaire sous HAART chez le patient infecté par le VIH1	A. Bourgarit B. Autran	Etude terminée
ANRS EP 24	GYNODYN Pharmacodynamie des antirétroviraux, comparti-mentalisation et dynamique de sélection de variants résistants dans le tractus génital de femmes infectées par le VIH suivies prospectivement, naïves ou en échec thérapeutique	O. Launay L. Belec	Inclusions terminées
ANRS EP 26	Reconstitution immunitaire en réponse aux traitements antirétroviraux chez l'enfant infecté par le VIH-1	S. Blanche Y. Rivière	En cours
ANRS EP 27	GRAF Analyse des signatures géniques et fonctionnelles des cellules T CD8 cytotoxiques/mémoires chez les patients infectés par le VIH-1: Rôle de CX3CR1	P. Debré C. Combardière	Etude terminée

N°	TITRE DE LA RECHERCHE	COORDONNATEURS (FRANCE)	ÉTAT
ANRS EP 28	Exploration innovante du compartiment NK et de ces cibles au cours de l'infection VIH et de son traitement	P. Debré P. Paul	Etude terminée
ANRS EP 29	LIPOSTOP Evolution des anomalies adipocytaires et de la lipoatrophie chez des patients en interruption programmée de traitement antirétroviral	P. Leclerc J. Capeau	Etude terminée
ANRS EP 30	GECEM Fonction cardiaque et capacités oxydatives périphériques évaluées en situation dynamique chez le patient infecté par le VIH sous thérapie hautement active : Détection des anomalies par des méthodes non-invasives	P. Messner P. Obert G. Thoni	Etude terminée
ANRS EP 31	Enfants exposés in utero à l'AZT : recherche d'un effet sur l'organisation nucléaire et épigénétique de leur génome	S. Blanche E. Viegas-Pequignot	Etude terminée
ANRS EP 32	THYM'X4 Etude de la physiopatho-logie de l'émergence de variants X4 chez des patients infectés par le VIH-1 sous traitement antirétroviral efficace : Hypothèse d'une atteinte thymique, conséquences cliniques et implications thérapeutiques	P. Massip N. Israel	Etude terminée
ANRS EP 33	Etude pré-clinique de IL-7 : rôle dans la reconstitution sous HAART et analyse du mode d'action ex vivo	J.-F. Delfraissy J.-H. Colle	En cours
ANRS EP 34	PACS-BIO Rôle des facteurs viro-induits dans la pathogénèse du syndrome coronaire aigu chez le patient VIH+ traité	F. Boccara P. Benlian	Inclusions terminées
ANRS EP 36	HIV CONTROLLERS Patients infectés par le VIH depuis plus de 10 ans avec ARN viral plasma-tique < 400 copies/ml en l'absence de tout traitement : étude des mécanismes impliqués dans le contrôle de l'infection	J.-F. Delfraissy O. Lambotte	En cours

6.7. Bibliographie séléctionnée

Références bibliographiques de l'AC5 « Essais thérapeutiques dans l'infection du VIH »

1. Aboulker, J. P., A. Babiker, et al. (2004). "Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome." Aids **18**(2): 237-45.

2. Boue, F., J. Gabarre, et al. (2006). "Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma." J Clin Oncol **24**(25): 4123-8.

3. Delaugerre, C., G. Peytavin, et al. (2005). "Virological and pharmacological factors associated with virological response to salvage therapy after an 8-week of treatment interruption in a context of very advanced HIV disease (GigHAART ANRS 097)." J Med Virol **77**(3): 345-50.

4. Durier, C., O. Launay, et al. (2006). "Clinical safety of HIV lipopeptides used as vaccines in healthy volunteers and HIV-infected adults." Aids **20**(7): 1039-49.

5. Gibb, D. M., R. L. Goodall, et al. (2003). "Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial." Pediatr Infect Dis J **22**(1): 56-62.

6. Hoen, B., I. Fournier, et al. (2005). "Structured treatment interruptions in primary HIV-1 infection: the ANRS 100 PRIMSTOP trial." J Acquir Immune Defic Syndr **40**(3): 307-16.

7. Journot, V., G. Chene, et al. (2006). "Use of efavirenz is not associated with a higher risk of depressive disorders: a substudy of the randomized clinical trial ALIZE-ANRS 099." Clin Infect Dis **42**(12): 1790-9.

8. Launay, O., X. Duval, et al. (2006). "Lamivudine and indinavir/ritononavir maintenance therapy in highly pretreasted HIV-infected patients (ANRS 109 VISTA) " Antivir Ther, *sous presse*.

9. Levy, Y., C. Durier, et al. (2003). "Effects of interleukin-2 therapy combined with highly active antiretroviral therapy on immune restoration in HIV-1 infection: a randomized controlled trial." Aids **17**(3): 343-51.

10. Levy, Y., C. Durier, et al. (2006). "Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1-infected individuals." Aids **20**(3): 405-13.

11. Levy, Y., H. Gahery-Segard, et al. (2005). "Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients." Aids **19**(3): 279-86.

12. Molina, J. M., V. Journot, et al. (2005). "Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial." J Infect Dis **191**(6): 830-9.

13. Molina, J. M., G. Peytavin, et al. (2004). "Pharmacokinetics of emtricitabine, didanosine and efavirenz administered once-daily for the treatment of HIV-infected adults (pharmacokinetic substudy of the ANRS 091 trial)." HIV Med **5**(2): 99-104.

14. Piketty, C., L. Gerard, et al. (2004). "Virological and immunological impact of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor withdrawal in HIV-infected patients with multiple treatment failures." Aids **18**(10): 1469-71.

15. Piketty, C., L. Gerard, et al. (2006). "Salvage therapy with atazanavir/ritonavir combined to tenofovir in HIV-infected patients with multiple treatment failures: randomized ANRS 107 trial." Antivir Ther **11**(2): 213-21.

16. Tubiana, R., G. Carcelain, et al. (2005). "Therapeutic immunization with a human immunodeficiency virus (HIV) type 1-recombinant canarypox vaccine in chronically HIV-infected patients: The Vacciter Study (ANRS 094)." Vaccine **23**(34): 4292-301.

17. Yeni, P., D. A. Cooper, et al. (2006). "Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial." Lancet **368**(9532): 287-98.

Références bibliographiques de l 'AC7 « Cohortes »

18. Barret, B., M. Tardieu, et al. (2003). "Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort." Aids **17**(12): 1769-85.

19. Capoulade-Metay, C., L. Meyer, et al. (2005). "Influence of the R22H variant of macrophage inflammatory protein 1beta/Lag-1 in HIV-1 survival." Aids **19**(8): 831-3.

20. Carrieri, P., B. Spire, et al. (2003). "Health-related quality of life after 1 year of highly active antiretroviral therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **32**(1): 38-47.

21. Chene, G., J. A. Sterne, et al. (2003). "Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies." Lancet **362**(9385): 679-86.

22. Damond, F., F. Brun-Vezinet, et al. (2005). "Polymorphism of the human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) protease gene and selection of drug resistance mutations in HIV-2-infected patients treated with protease inhibitors." J Clin Microbiol **43**(1): 484-7.

23. Damond, F., G. Collin, et al. (2005). "Letter. In vitro phenotypic susceptibility to nucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-2 isolates with the Q151M mutation in the reverse transcriptase gene." Antivir Ther **10**(7): 861-5.

24. Damond, F., S. Matheron, et al. (2004). "Selection of K65R mutation in HIV-2-infected patients receiving tenofovir-containing regimen." Antivir Ther **9**(4): 635-6.

25. Dray-Spira, R., A. Gueguen, et al. (2005). "Temporary employment, absence of stable partnership, and risk of hospitalization or death during the course of HIV infection." J Acquir Immune Defic Syndr **40**(2): 190-7.

26. Egger, M., M. May, et al. (2002). "Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies." Lancet **360**(9327): 119-29.

27. Faure, S., L. Meyer, et al. (2003). "Deleterious genetic influence of CX3CR1 genotypes on HIV-1 disease progression." J Acquir Immune Defic Syndr **32**(3): 335-7.

28. Friis-Moller, N., C. A. Sabin, et al. (2003). "Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction." N Engl J Med **349**(21): 1993-2003.

29. Geskus, R. B., L. Meyer, et al. (2005). "Causal pathways of the effects of age and the CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on AIDS development." J Acquir Immune Defic Syndr **39**(3): 321-6.

30. Grabar, S., I. Kousignian, et al. (2004). "Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV." Aids **18**(15): 2029-38.

31. Grabar, S., V. Le Moing, et al. (2005). "Response to highly active antiretroviral therapy at 6 months and long-term disease progression in HIV-1 infection." J Acquir Immune Defic Syndr **39**(3): 284-92.

32. Herida, M., M. Mary-Krause, et al. (2003). "Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients." J Clin Oncol **21**(18): 3447-53.

33. Kousignian, I., S. Abgrall, et al. (2003). "Modeling the time course of CD4 T-lymphocyte counts according to the level of virologic rebound in HIV-1-infected patients on highly active antiretroviral therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **34**(1): 50-7.

34. Kousignian, I., B. Autran, et al. (2003). "Markov modelling of changes in HIV-specific cytotoxic T-lymphocyte responses with time in untreated HIV-1 infected patients." Stat Med **22**(10): 1675-90.

35. Madec, Y., F. Boufassa, et al. (2005). "Spontaneous control of viral load and CD4 cell count progression among HIV-1 seroconverters." Aids **19**(17): 2001-7.

36. Martinez, V., D. Costagliola, et al. (2005). "Combination of HIV-1-specific CD4 Th1 cell responses and IgG2 antibodies is the best predictor for persistence of long-term nonprogression." J Infect Dis **191**(12): 2053-63.

37. Mary-Krause, M., L. Cotte, et al. (2003). "Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men." Aids **17**(17): 2479-86.

38. Matheron, S., S. Pueyo, et al. (2003). "Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort." Aids **17**(18): 2593-601.

39. Preau, M., C. Leport, et al. (2004). "Health-related quality of life and patient-provider relationships in HIV-infected patients during the first three years after starting PI-containing antiretroviral treatment." AIDS Care **16**(5): 649-61.

40. Rouzioux, C., J. B. Hubert, et al. (2005). "Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts." J Infect Dis **192**(1): 46-55.

41. Saves, M., G. Chene, et al. (2003). "Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population." Clin Infect Dis **37**(2): 292-8.

42. Tardieu, M., F. Brunelle, et al. (2005). "Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine." AJNR Am J Neuroradiol **26**(4): 695-701.

43. Thiebaut, R., V. Aurillac-Lavignolle, et al. (2005). "Change in atherosclerosis progression in HIV-infected patients: ANRS Aquitaine Cohort, 1999-2004." Aids **19**(7): 729-31.

44. Thiebaut, R., G. Chene, et al. (2003). "Time-updated CD4+ T lymphocyte count and HIV RNA as major markers of disease progression in naive HIV-1-infected patients treated with a highly active antiretroviral therapy: the Aquitaine cohort, 1996-2001." J Acquir Immune Defic Syndr **33**(3): 380-6.

45. Thiebaut, R., W. M. El-Sadr, et al. (2005). "Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients." Antivir Ther **10**(7): 811-23.

46. Thiebaut, R., H. Jacqmin-Gadda, et al. (2003). "Bivariate longitudinal model for the analysis of the evolution of HIV RNA and CD4 cell count in HIV infection taking into account left censoring of HIV RNA measures." J Biopharm Stat **13**(2): 271-82.

47. Thiebaut, R., I. Pellegrin, et al. (2005). "Immunological markers after long-term treatment interruption in chronically HIV-1 infected patients with CD4 cell count above 400 x 10(6) cells/l." Aids **19**(1): 53-61.

Références bibliographiques de l'AC 11 « Virologie médicale »

48. Bard, J. M., R. Lassalle, et al. (2006). "Association of apolipoproteins C3 and E with metabolic changes in HIV-infected adults treated with a protease-inhibitor-containing antiretroviral therapy." Antivir Ther **11**(3): 361-70.

49. Bourlet, T., R. Levy, et al. (2003). "Multicenter quality control for the detection of hepatitis C virus RNA in seminal plasma specimens." J Clin Microbiol **41**(2): 789-93.

50. Briat, A., E. Dulioust, et al. (2005). "Hepatitis C virus in the semen of men coinfected with HIV-1: prevalence and origin." Aids **19**(16): 1827-35.

51. Brun-Vezinet, F., D. Costagliola, et al. (2004). "Clinically validated genotype analysis: guiding principles and statistical concerns." Antivir Ther **9**(4): 465-78.

52. Descamps, D., M. L. Chaix, et al. (2005). "French national sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naive chronically infected patients in 2001-2002." J Acquir Immune Defic Syndr **38**(5): 545-52.

53. Lambotte, O., F. Boufassa, et al. (2005). "HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication." Clin Infect Dis **41**(7): 1053-6.

54. Laperche, S., N. Le Marrec, et al. (2005). "Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection." J Clin Microbiol **43**(8): 3877-83.

55. Laperche, S., F. Lunel, et al. (2005). "Comparison of hepatitis C virus NS5b and 5' noncoding gene sequencing methods in a multicenter study." J Clin Microbiol **43**(2): 733-9.

56. Marcelin, A. G., D. Affolabi, et al. (2004). "Resistance profiles observed in virological failures after 24 weeks of amprenavir/ritonavir containing regimen in protease inhibitor experienced patients." J Med Virol **74**(1): 16-20.

57. Marcelin, A. G., C. Chazallon, et al. (2006). "External validation of atazanavir/ritonavir genotypic score in HIV-1 protease inhibitor-experienced patients." J Acquir Immune Defic Syndr **42**(1): 127-8.

58. Masquelier, B., K. Bhaskaran, et al. (2005). "Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance and the role of resistance algorithms: data from seroconverters in the CASCADE collaboration from 1987 to 2003." J Acquir Immune Defic Syndr **40**(5): 505-11.

59. Masquelier, B., D. Costagliola, et al. (2005). "Prevalence of complete resistance to at least two classes of antiretroviral drugs in treated HIV-1-infected patients: a French nationwide study." J Med Virol **76**(4): 441-6.

60. Masquelier, B., C. Droz, et al. (2003). "R57K polymorphism in the human immunodeficiency virus type 1 protease as predictor of early virological failure in a cohort of antiretroviral-naive patients treated mostly with a nelfinavir-containing regimen." Antimicrob Agents Chemother **47**(11): 3623-6.

61. Masquelier, B., C. Tamalet, et al. (2004). "Genotypic determinants of the virological response to tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients." Antivir Ther **9**(3): 315-23.

62. Nicot, F., F. Legrand-Abravanel, et al. (2005). "Heterogeneity of hepatitis C virus genotype 4 strains circulating in south-western France." J Gen Virol **86**(Pt 1): 107-14.

63. Pasquier, C., L. Bujan, et al. (2003). "Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV." J Med Virol **69**(3): 344-9.

64. Rouet, F., D. K. Ekouevi, et al. (2005). "Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting." J Clin Microbiol **43**(6): 2709-17.

65. Sandres-Saune, K., P. Deny, et al. (2003). "Determining hepatitis C genotype by analyzing the sequence of the NS5b region." J Virol Methods **109**(2): 187-93.

66. Vora, S., A. G. Marcelin, et al. (2006). "Clinical validation of atazanavir/ritonavir genotypic resistance score in protease inhibitor-experienced patients." Aids **20**(1): 35-40.

Références bibliographiques de l'AC22 « Lipodystrophies et complications métaboliques associées aux traitements antirétroviraux : du fondamental à la clinique »

67. Amiel, C., A. Ostertag, et al. (2004). "BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment." J Bone Miner Res **19**(3): 402-9.

68. Bard, J. M., R. Lassalle, et al. (2006). "Association of apolipoproteins C3 and E with metabolic changes in HIV-infected adults treated with a protease-inhibitor-containing antiretroviral therapy." Antivir Ther **11**(3): 361-70.

69. Beregszaszi, M., C. Dollfus, et al. (2005). "Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children." J Acquir Immune Defic Syndr **40**(2): 161-8.

70. Beregszaszi, M., D. Jaquet, et al. (2003). "Severe insulin resistance contrasting with mild anthropometric changes in the adipose tissue of HIV-infected children with lipohypertrophy." Int J Obes Relat Metab Disord **27**(1): 25-30.

71. Boccara, F. and A. Cohen (2003). "Coronary artery disease and stroke in HIV-infected patients: prevention and pharmacological therapy." Adv Cardiol **40**: 163-84.

72. Boccara, F., S. Ederhy, et al. (2005). "Clinical characteristics and mid-term prognosis of acute coronary syndrome in HIV-infected patients on antiretroviral therapy." HIV Med **6**(4): 240-4.

73. Boccara, F., E. Teiger, et al. (2006). "Percutaneous coronary intervention in HIV infected patients: immediate results and long term prognosis." Heart **92**(4): 543-4.

74. Bonnet, F., E. Balestre, et al. (2004). "Fibrates or statins and lipid plasma levels in 245 patients treated with highly active antiretroviral therapy. Aquitaine Cohort, France, 1999-2001." HIV Med **5**(3): 133-9.

75. Boue, F., J. Gabarre, et al. (2006). "Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma." J Clin Oncol **24**(25): 4123-8.

76. Bourlier, V., A. Zakaroff-Girard, et al. (2005). "Protease inhibitor treatments reveal specific involvement of matrix metalloproteinase-9 in human adipocyte differentiation." J Pharmacol Exp Ther **312**(3): 1272-9.

77. Caron, M., M. Auclair, et al. (2004). "The HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors stavudine and zidovudine alter adipocyte functions in vitro." Aids **18**(16): 2127-36.

78. Caron, M., M. Auclair, et al. (2003). "Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation." Aids **17**(17): 2437-44.

79. Chironi, G., L. Escaut, et al. (2003). "Brief report: carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients." J Acquir Immune Defic Syndr **32**(5): 490-3.

80. Deveaud, C., B. Beauvoit, et al. (2005). "Site specific alterations of adipose tissue mitochondria in 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT)-treated rats: an early stage in lipodystrophy?" Biochem Pharmacol **70**(1): 90-101.

81. Deveaud, C., B. Beauvoit, et al. (2004). "Regional differences in oxidative capacity of rat white adipose tissue are linked to the mitochondrial content of mature adipocytes." Mol Cell Biochem **267**(1-2): 157-66.

82. Ghosn, J., M. Guiguet, et al. (2005). "Muscle and liver lactate metabolism in HAART-treated and naive HIV-infected patients: the MITOVIR study." Antivir Ther **10**(4): 543-50.

83. Jan, V., P. Cervera, et al. (2004). "Altered fat differentiation and adipocytokine expression are inter-related and linked to morphological changes and insulin resistance in HIV-1-infected lipodystrophic patients." Antivir Ther **9**(4): 555-64.

84. Lagathu, C., J. P. Bastard, et al. (2004). "Antiretroviral drugs with adverse effects on adipocyte lipid metabolism and survival alter the expression and secretion of proinflammatory cytokines and adiponectin in vitro." Antivir Ther **9**(6): 911-20.

85. Mary-Krause, M., L. Cotte, et al. (2003). "Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men." Aids **17**(17): 2479-86.

86. Maurin, T., C. Saillan-Barreau, et al. (2005). "Tumor necrosis factor-alpha stimulates HIV-1 production in primary culture of human adipocytes." Exp Cell Res **304**(2): 544-51.

87. Mercie, P., R. Thiebaut, et al. (2005). "Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients." HIV Med **6**(6): 380-7.

88. Mercie, P., R. Thiebaut, et al. (2002). "Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement." Ann Med **34**(1): 55-63.

89. Saves, M., G. Chene, et al. (2003). "Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population." Clin Infect Dis **37**(2): 292-8.

90. Saves, M., F. Raffi, et al. (2002). "Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy." Clin Infect Dis **34**(10): 1396-405.

91. Thiebaut, R., V. Aurillac-Lavignolle, et al. (2005). "Change in atherosclerosis progression in HIV-infected patients: ANRS Aquitaine Cohort, 1999-2004." Aids **19**(7): 729-31.

92. Thiebaut, R., W. M. El-Sadr, et al. (2005). "Predictors of hypertension and changes of blood pressure in HIV-infected patients." Antivir Ther **10**(7): 811-23.

93. Thiebaut, R., M. Saves, et al. (2003). "(Epidemiology of atherosclerotic cardiovascular risk in HIV-1 infected patients)." Presse Med **32**(30): 1419-26.

94. Verkauskiene, R., C. Dollfus, et al. (2006). "Serum Adiponectin and Leptin Concentrations in HIV-Infected Children with Fat Redistribution Syndrome." Pediatr Res.

95. Vernochet, C., S. Azoulay, et al. (2003). "Differential effect of HIV protease inhibitors on adipogenesis: intracellular ritonavir is not sufficient to inhibit differentiation." Aids **17**(15): 2177-80.

96. Vernochet, C., S. Azoulay, et al. (2005). "Human immunodeficiency virus protease inhibitors accumulate into cultured human adipocytes and alter expression of adipocytokines." J Biol Chem **280**(3): 2238-43.

97. Vigouroux, C., M. Maachi, et al. (2003). "Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy." Aids **17**(10): 1503-11.

Références bibliographiques du CSS3 « Recherche clinique dans l'infection VIH »

98. Beq, S., M. T. Rannou, et al. (2004). "HIV infection: pre-highly active antiretroviral therapy IL-7 plasma levels correlate with long-term CD4 cell count increase after treatment." Aids **18**(3): 563-5.

99. Bouchonnet, F., E. Dam, et al. (2005). "Quantification of the effects on viral DNA synthesis of reverse transcriptase mutations conferring human immunodeficiency virus type 1 resistance to nucleoside analogues." J Virol **79**(2): 812-22.

100. Bourgarit, A., G. Carcelain, et al. (2006). "Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients." Aids **20**(2): F1-7.

101. Bourgarit, A., G. Carcelain, et al. (2006). "Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients." Aids **20**(2): F1-7.

102. Charpentier, C., D. E. Dwyer, et al. (2004). "Role of minority populations of human immunodeficiency virus type 1 in the evolution of viral resistance to protease inhibitors." J Virol **78**(8): 4234-47.

103. Charpentier, C., T. Nora, et al. (2006). "Extensive recombination among human immunodeficiency virus type 1 quasispecies makes an important contribution to viral diversity in individual patients." J Virol **80**(5): 2472-82.

104. Combadiere, B., S. Faure, et al. (2003). "The chemokine receptor CX3CR1 controls homing and anti-viral potencies of CD8 effector-memory T lymphocytes in HIV-infected patients." Aids **17**(9): 1279-90.

105. Delobel, P., M. T. Nugeyre, et al. (2006). "Naive T-cell depletion related to infection by X4 human immunodeficiency virus type 1 in poor immunological responders to highly active antiretroviral therapy." J Virol **80**(20): 10229-36.

106. Duval, A., M. Raphael, et al. (2004). "The mutator pathway is a feature of immunodeficiency-related lymphomas." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(14): 5002-7.

107. Labrosse, B., L. Morand-Joubert, et al. (2006). "Role of the envelope genetic context in the development of enfuvirtide resistance in human immunodeficiency virus type 1-infected patients." J Virol **80**(17): 8807-19.

108. Lacombe, K., J. Gozlan, et al. (2005). "Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate." Aids **19**(9): 907-15.

109. Lacombe, K., A. Ollovert, et al. (2006). "A novel mutation with resistance to Adefovir but not to Tenovofir in an HIV-HBV co-infected patient." AIDS (sous presse).

110. Lambert, M., M. Gannage, et al. (2006). "Differences in the frequency and function of HHV8-specific CD8 T cells between asymptomatic HHV8 infection and Kaposi sarcoma." Blood.

111. Lambotte, O., M. L. Chaix, et al. (2004). "The lymphocyte HIV reservoir in patients on long-term HAART is a memory of virus evolution." Aids **18**(8): 1147-58.

112. Lecossier, D., N. S. Shulman, et al. (2005). "Detection of minority populations of HIV-1 expressing the K103N resistance mutation in patients failing nevirapine." J Acquir Immune Defic Syndr **38**(1): 37-42.

113. Morand-Joubert, L., C. Charpentier, et al. (2006). "Low genetic barrier to large increases in HIV-1 cross-resistance to protease inhibitors during salvage therapy." Antivir Ther **11**(2): 143-54.

114. Pasquier, C., M. Daudin, et al. (2005). "(HIV risk and procreation, how to reduce HIV and HCV transmission risk for serodiscordant couples?)." Med Mal Infect **35 Suppl 2**: S26-7.

115. Skrabal, K., S. Saragosti, et al. (2005). "Human immunodeficiency virus type 1 variants isolated from single plasma samples display a wide spectrum of neutralization sensitivity." J Virol **79**(18): 11848-57.

116. Vergu, E., A. Mallet, et al. (2005). "A modeling approach to the impact of HIV mutations on the immune system." Comput Biol Med **35**(1): 1-24.

117. Vernochet, C., S. Azoulay, et al. (2005). "Human immunodeficiency virus protease inhibitors accumulate into cultured human adipocytes and alter expression of adipocytokines." J Biol Chem **280**(3): 2238-43.

118. Wurtzer, S., S. Compain, et al. (2005). "Effect of cell cycle arrest on the activity of nucleoside analogues against human immunodeficiency virus type 1." J Virol **79**(23): 14815-21.

7. RECHERCHES SUR LES HEPATITES VIRALES ET LES CO-INFECTIONS VIH-VHC

L'élargissement des missions de l'ANRS à l'ensemble de « la recherche fondamentale, clinique, thérapeutique et en santé publique sur les hépatites virales B et C » au 1er janvier 2004 a constitué une réponse aux réalités épidémiologiques de ces deux pathologies et aux enjeux de santé publique qui en découlent. Elle a en effet conduit à une réorganisation en profondeur du dispositif. Si l'AC24 est maintenue dans son rôle d'animation et d'évaluation pour des essais thérapeutiques, l'AC20 disparaît et trois nouvelles actions coordonnées sont créées pour animer les recherches autour de trois champs importants. L'AC29 est chargée des « Mécanismes de l'entrée virale des virus des hépatites dans les cellules cibles », l'AC30 des « Mécanismes de la carcinogenèse dans les cirrhoses secondaires aux hépatites virales », l'AC25 de la « Recherche en santé publique sur les hépatites virales ». Pour les deux premières thématiques, la France possède des équipes particulièrement en pointe.

Du côté des appels d'offres, le CSS4 est chargé de l'évaluation de la recherche fondamentale, le CSS7 de l'évaluation de la recherche clinique et le CSS5 de l'évaluation de la recherche en santé publique.

Les recherches fondamentales, cliniques et thérapeutiques sont désormais gérées par un service dédié de 4 personnes qui devient indépendant. Les recherches en santé publique relèvent du service de recherches en santé publique, sciences de l'homme et de la société de l'ANRS. La recherche dans les pays en développement est coordonnée par le service du même nom.

Cette organisation est complétée par différents groupes de travail. Ainsi, à l'AC11 « Virologie médicale » a été adjoint dès 2001 un groupe consacré au VHC, depuis 2004 un autre dédié au VHB .

La période 2003-2005 est donc une période charnière pour la recherche sur les hépatites virales avec notamment :

– la publication des résultats des premiers projets de recherche clinique et thérapeutique financés sur l'hépatite C ;

– a structuration du service « Hépatites » et la mise en place des instances scientifiques dédiées, à la suite de l'élargissement des missions à l'ensemble des recherches fondamentale, clinique et thérapeutique pour les hépatites B et C.

Ainsi, depuis sa création au 1er janvier 2004, le service a mis à profit l'expérience acquise par les services du VIH pour le suivi et la mise en place des études tant en recherche fondamentale que clinique.

Cependant, si la transposition de l'organisation de la recherche VIH a pu être réalisée au niveau de la gestion à l'ANRS jusqu'à la mutualisation de certaines activités (pharmacovilange, assurance qualité…), l'implantation de l'ANRS dans la communauté scientifique des hépatologues ne s'est pas faite d'emblée.

En effet, dans le domaine du VIH, l'ANRS s'est développée parallèlement à l'épidémie en apportant des projets de recherche répondant aux questions qui se posaient au fur et à mesure. En revanche, à l'arrivée des hépatites à l'ANRS, le réseau de cliniciens impliqués était déjà structuré par l'industrie pharmaceutique et les sociétés savantes. Dans un premier temps, le rôle l'ANRS n'a donc pas toujours été perçu.

De plus, la communauté des hépatologues n'a pas bénéficié de moyens humains spécifiques (tels que les « postes fléchés sida ») pour répondre au surcroît de travail lié à l'application des protocoles de l'Agence pour le suivi des patients et le recueil des données. Les années 2004 et 2005 ont donc été consacrées au renforcement de l'implantation de l'ANRS dans le paysage de la recherche clinique des hépatites virales, ainsi qu'à la réponse aux difficultés rencontrées.

Fin 2005, soit deux ans après l'élargissement de ses missions, l'ANRS est devenue dans le domaine des hépatites virales un acteur quasi incontournable pour les demandes de bourses et la recherche fondamentale, ainsi qu'un acteur de plus en plus présent pour la recherche clinique.

7.1. Organisation de la recherche

En 2003, l'activité de recherche clinique dans le domaine de VHC est assurée par un moniteur

d'études cliniques et un ingénieur d'étude INSERM (en congés maternité puis parental durant cette période), assistés d'une secrétaire vacataire à mi-temps. L'activité comporte l'organisation de réunions d'animation et d'évaluation (AC24, CSS4), la mise en place administrative et réglementaire des protocoles d'essais thérapeutiques, cohortes et projets d'études cliniques. En l'absence de centres de gestion, cette activité participe aussi à la mise en place logistique des protocoles.

L'équipe est placée sous l'autorité hiérarchique du responsable du service de recherche clinique, commun aux recherches sur le VIH et l'Hépatite C.

À partir de 2004, l'extension des missions de l'ANRS à la recherche fondamentale pour l'hépatite C et à l'ensemble des recherches fondamentale, clinique et thérapeutique pour l'hépatite B, s'accompagne de la création d'un service dédié à la gestion de l'ensemble des recherches sur les hépatites virales. À partir du premier trimestre 2004, le service « Recherches fondamentales, cliniques et thérapeutiques dans les hépatites virales» est constitué de :

– une responsable de service pharmacien mise à disposition par l'AFSSAPS ;
– un moniteur d'étude clinique chargé de la mise en place et du suivi des essais thérapeutiques (procédures réglementaires, budget, aide à la rédaction des contrats avec les firmes pharmaceutiques fournissant les médicaments et avec les prestataires pharmaceutiques pour le conditionnement et l'expédition des médicaments vers les centres cliniques) ;
– un ingénieur d'études INSERM, qui assure le suivi et la mise en place administrative et financière des projets retenus pour financement à l'issue des procédures d'appels d'offres (projets de recherche et études cliniques) ;
– un secrétariat composé d'une technicienne de recherche INSERM, d'une vacataire mi-temps ;

La pharmacovigilance des études hépatiques est assurée par l'équipe chargée de ces activités à l'ANRS.

7.2. Recherche fondamentale

La recherche fondamentale est organisée de façon classique par rapport au fonctionnement de l'ANRS, avec d'un côté un mouvement qui va des chercheurs vers l'Agence, dans le cadre des appels d'offres (CSS4 et CSS7), de l'autre, une animation de la recherche qui va de l'Agence vers les chercheurs, au sein des actions coordonnées (AC29 et AC30).

7.2.1. Activités d'évaluation : CSS4 et CSS7

Jusqu'à fin 2003, c'était le CSS4 « Recherches cliniques, physiopathologiques et en santé publique dans l'hépatite C » qui assurait l'évaluation les demandes de financement des projets et des bourses soumis aux deux appels d'offres annuels de l'ANRS.

À partir de 2004, l'évaluation des demandes de financement, bourses et projets, est réalisée selon le type de recherche par le CSS4 « Recherche fondamentale dans les hépatites virales » ou le CSS7 « Recherche clinique et physiopathologiques dans les hépatites virales ».

Recherche fondamentale financée par l'ANRS

Les voies de recherche principalement financées pour l'hépatite C ou pour l'hépatite B portent sur trois grandes thématiques : la virologie, l'immunologie et la physiopathologie des lésions hépatiques.

À ce jour, beaucoup plus de projets ont été soumis et financés dans l'hépatite C que dans l'hépatite B, l'ANRS ayant d'abord été en charge de l'hépatite C. Cet écart tend à s'estomper. De même, entre les trois thématiques, ce sont d'abord les projets de virologie qui ont été majoritairement financés, puis les projets en immunologie. Les recherches sur la physiopathologie de la maladie hépatique sont devenues de plus en plus présentes dans une troisième vague. Aujourd'hui, la répartition des financements entre les trois thématiques est assez équilibrée. Ainsi pour l'hépatite C, 26 projets ont été financés en virologie, 20 en immunologie et 17 en physiopathologie hépatique.

– Hépatite C

Les équipes françaises sont depuis longtemps très en pointe en biologie structurale. C'est en France que la structure tridimensionnelle de la polymérase du virus C a été décrite pour la première fois. Aujourd'hui, des équipes travaillent sur d'autres protéines, en particulier des protéines d'enveloppe et des protéines non structurales, comme la protéine NS5A. La connaissance de la structure de ces protéines vise à aider au développement de molécules antivirales qui les prennent pour cibles. La France dispose également de très bonnes équipes concernant le cycle de réplication du virus C, notamment les mécanismes moléculaires de l'entrée virale. C'est ce qui avait conduit à la création de l'AC29, animée par J. Dubuisson. Ces équipes produisent un effort collectif qui vise à expliquer les mécanismes d'entrée. L'objectif est là encore de développer des approches thérapeutiques fondées soit sur la neutralisation par immunothérapie, soit sur des approches antivirales inhibant les étapes précoces du cycle de réplication.

Par ailleurs, les travaux actuels portent sur l'immunologie cellulaire, en particulier les réponses adaptatives cellulaires. En physiopathologie, différents aspects sont étudiés, en particulier les mécanismes de survenue de la stéatose hépatocytaire, ceux de la fibrogenèse et de la progression de la maladie hépatique, ceux qui sous-tendent la survenue du cancer primitif du foie.

– Hépatite B

Les recherches sur l'hépatite B suivent le même chemin que celles sur l'hépatite C. Elles sont structurées selon les mêmes trois grandes thématiques, la carcinogenèse, le développement d'antiviraux et l'analyse des mécanismes de résistance étant des problématiques particulièrement importantes du virus B. À ce jour, moins de projets sur l'hépatite B ont été financés, d'une part parce que moins d'équipes s'y intéressent en France, d'autre part parce que cette pathologie est encore nouvelle à l'ANRS et que le réseau de recherche sur le modèle de celui de l'hépatite C reste à créer.

La place de la recherche française à l'échelle internationale est attestée par le nombre de communications et de publications françaises dans les congrès et revues internationales. Ainsi, lors du congrès de recherche fondamentale sur l'hépatite C (Montréal, octobre 2005), sur les 92 présentations orales, 48 étaient nord-américaines, 32 européennes dont 8 françaises. La France était en tête en nombre de publications pour l'Europe.

Tableau 34. Nombre de projets et bourses financés par rapport au nombre de demandes entre 2003 et 2005

	2003 CSS4	2004 CSS4 CSS7	2005 CSS4 CSS7
PROJETS DE RECHERCHES			
Nombre de dossiers déposés	31	42	58
Nombre de dossiers retenus	11 35 %	20 48 %	32 55 %
DEMANDES DE BOURSES			
Nombre de dossiers déposés	17	29	32
Nombre de dossiers retenus	5 29 %	12 41 %	16 50 %
REPARTITION DES BOURSES			
Bourses pré-doc déposées Bourses post-doc déposées	13 4	16 13	11 14
Bourses pré-doc retenues Bourses post-doc retenues	4 1	7 5	6 4

Les études physiopathologiques sont issues de demandes évaluées par le CSS4 jusqu'en 2003, par le CSS 7 depuis 2004.

La France est aujourd'hui un pays leader en recherche fondamentale et translationnelle sur les hépatites virales. Cette position est le fruit d'un mouvement très largement amplifié par l'action de l'ANRS, en terme de financement et d'animation de la recherche.

Malgré les craintes initiales, la communauté des chercheurs sur les hépatites virales est bien insérée dans l'ANRS et joue pleinement son rôle au sein des AC et des CSS.

Cf. détail des études physiopathologiques financées par l'ANRS dans Partie II. § 7.3. « Recherche clinique et thérapeutique ».

7.2.2. Activités d'animation

Action coordonnée 29

Treize personnes constituent cette AC conscrée à l'entrée virale, qui travaillent sur des axes de recherche complémentaires. Le groupe se réunit en moyenne tous les 4 mois et organise ses réunions autour de le présentation et la discussion des projets de chacun et des contributions d'intervenants extérieurs.

Les projets impliquant l'AC29 représentent une part significative des projets déposés lors des appels d'offres (une dizaine de projets sur la période 2003-2005). Cela se traduit par une production scientifique importante : 48 publications dans le domaine de l'entrée virale sont issues de projets financés par l'ANRS.

Quarante-huit articles ont été publiés dans : *Journal of Virology* (17), *Journal of Biological Chemistry* (9), *Journal of General Virology* (7), *Proceedings of the National Academy of Science* (4), *Hepatology* (3), *Biology of the Cell* (2), *Embo J* (1), *Journal of Experimental Medicine* (1), *FASEB Journal* (1), *Virology*, (1), *Glycobiology* (1), *Seminars in Liver Diseases* (1).

Priorités de recherche de l'AC29 :

– Études structurales avec, dans un premier temps, une priorité sur la détermination de la structure de l'ectodomaine de la glycoprotéine E2, ainsi que celle des domaines transmembranaires des glycoprotéines E1 et E2 ;

– Modèles d'étude pour l'entrée du VHC : l'importance de rapprocher les modèles utilisés actuellement pour étudier l'entrée virale a été soullignée. Un grand nombre de projets sont actuellement basés sur un outil pseudoparticules utilisant un vecteur rétroviral ayant incorporé les protéines d'enveloppe du VHC à sa surface. Cet outil, qui représente une avancée très importante pour l'étude de l'entrée du VHC, permet de développer rapidement des études fonctionnelles. Les résultats obtenus avec les pseudoparticules dans des modèles d'hépatocytes primaires et dans des cellules HepaRG (proches des hépatocytes primaires) avec du virus natif doivent cependant être validés. Le développement récent d'un système de culture cellulaire pour le VHC impose désormais de réaliser des études comparatives incluant ce modèle. Les études sur le virus GBV-B (virus proche du VHC), pour lequel un modèle animal est disponible, doivent aussi être poursuivies afin de déterminer dans quels aspects ce modèle peut être intéressant pour le VHC ;

– Recherche sur les récepteurs : le système pseudoparticules a permis de montrer que les molécules CD81 et SR-BI sont impliquées dans l'entrée du VHC. Ces deux molécules ne sont cependant pas suffisantes pour permettre l'entrée des pseudoparticules lorsqu'elles sont exprimées de façon ectopique. Il est donc important d'identifier la ou les autres molécules conduisant à l'entrée virale. Il serait de plus intéressant d'identifier la séquence des événements conduisant à l'entrée virale et de comprendre le rôle fonctionnel des molécules impliquées dans l'entrée virale. Les différentes équipes engagées dans la recherche sur les récepteurs devront donc orienter leur recherche dans ce sens ;

– Étude des mécanismes de fusion et identification du peptide de fusion : l'étude des mécanismes de fusion fait partie intégrante de l'étude de l'entrée virale. L'analyse structurale des changements conformationnels conduisant à la fusion entre l'enveloppe virale et une membrane cellulaire est à la base de nouvelles approches thérapeutiques, notamment dans le domaine du VIH. Cela implique des études à la fois biologiques et structurales. Il est donc important qu'un rapprochement entre les équipes de structuralistes et de virologistes classiques puisse s'opérer pour un développement plus rapide de la compréhension des mécanismes de fusion ;

– Identification de la voie d'endocytose empruntée : les virus enveloppés peuvent entrer dans la cellule cible en fusionnant leur enveloppe avec la membrane plasmique ou avec une membrane d'un compartiment interne. Dans ce deuxième cas, le virus doit d'abord entrer dans la cellule par endocytose. Les données actuellement disponibles sur le VHC suggèrent que ce virus entre dans

les cellules cibles par endocytose. Différentes voies d'endocytose sont décrites et il est important d'identifier et de caractériser la voie empruntée par le VHC. Selon les premiers travaux de membres du groupe, le VHC emprunte une voie dépendante de la clathrine. Les investigations doivent être poursuivies afin d'identifier avec précision le compartiment intracellulaire où a lieu la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule cible ;

– Caractérisation des particules natives du VHC : il existe peu d'informations actuellement sur les particules natives du VHC. Elles semblent associées à des lipoprotéines qui pourraient jouer un rôle dans l'entrée virale. Les travaux sur la caractérisation de ces particules natives doivent être poursuivis afin de mieux comprendre les mécanismes d'entrée du VHC. Le nouveau système de culture cellulaire pour le VHC devrait aider à la caractérisation biochimique de particules fonctionnelles. Il est cependant nécessaire d'étendre les études à la comparaison avec des particules isolées de patients. Une collaboration étroite entre équipes utilisant le nouveau système de culture cellulaire et équipes travaillant sur le virus natif est essentielle pour répondre à ces questions ;

– Neutralisation virale et entrée virale : les anticorps neutralisants interfèrent avec l'entrée virale. Il est donc essentiel d'étudier les mécanismes conduisant à la neutralisation virale, ainsi que l'échappement du virus à la réponse neutralisante. Il est en effet nécessaire de comprendre la dualité entre le besoin d'échapper à la réponse immune humorale neutralisante (ou de l'éviter) et celui de maintenir des capacités constantes à reconnaître des récepteurs et co-récepteurs. Ce travail doit ce faire à deux niveaux, clinique et fondamental. En un premier temps, des corrélations évntuelles doivent être établies entre la présence d'anticorps neutralisants chez le patient et la présence d'un niveau potentiel de contrôle de l'infection. En un second temps, les épitopes neutralisants devront être identifiés afin de déterminer leur niveau de conservation, ainsi qu'un masquage éventuel par les glycannes présents sur les protéines d'enveloppe du VHC ;

– Entrée du VHB : en France, peu d'équipes travaillent sur l'entrée du VHB. Il est donc important d'encourager les équipes à développer des projets sur cet axe.

Action coordonnée 30 «Mécanismes de la carcinogenèse dans les cirrhoses secondaires aux hépatites virales »

L'AC30 a été créée à la suite de l'extension des missions de l'ANRS aux recherches sur les hépatites virales B et C. Sa première réunion s'est tenue à l'automne 2004. Le groupe de l'AC30 est constitué de 11 personnes aux compétences complémentaires : anatomopathologistes, biologistes moléculaires, généticiens, virologues, épidémiologistes, hépatologue.

L'AC30 cherche à comprendre les mécanismes de carcinogenèse hépatique spécifiquement liés à l'infection virale. Il s'agit de recherches translationnelles sur la base de projets de recherche aussi bien fondamentaux que cliniques.

Thématiques développées dans le cadre de l'AC30 :

– Modélisation animale de la carcinogenèse hépatique liée au VHB et au VHC dans le but d'identifier les meilleurs modèles animaux pour l'analyse des voies de carcinogenèse et la recherche

thérapeutique. Ces réunions ont permis de dresser le bilan et de caractériser les modèles existants en vue de définir de nouveaux axes de recherche ;

– Susceptibilité génétique et environnementale en vue d'identifier des facteurs de risque génétiques éventuellement en interaction avec des facteurs environnementaux participant à la carcinogenèse hépatique liée aux virus : réflexions et maturation de projets de recherche ancillaires à la cohorte ANRS CO 12 Cirvir, cohorte de patients atteints de cirrhoses d'origines virales B ou C ;

– Identification de nouvelles voies de carcinogenèse liées aux virus.

7.2.3. Journées du Réseau national hépatites

Ces journées annuelles ont été mise en place afin de pur permettre aux chercheurs fondamentaux français travaillant dans le domaine des hépatites virales de présenter leur projet et de se rencontrer.

L'initiative et l'organisation de ces journées ont reposé sur trois personnes. À partir de septembre 2004, l'ANRS a repris l'organisation logistique de ces journées (1,5 jour), ce qui permet d'augmenter leur visibilité. Elles se déroulent fin septembre-début octobre, juste avant les Journées annuelles de l'AFEF (Associations pour l'étude du foie). Le programme scientifique est élaboré à la suite d'un appel à abstracts.

À terme, l'objectif de ces Journées annuelles est de devenir un carrefour d'échanges entre chercheurs fondamentaux et cliniciens, répondant ainsi à l'évolution des besoins d'une recherche devenue de plus en plus translationnelle.

7.3. Recherche clinique et thérapeutique

La recherche clinique regroupe essentiellement les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques, le suivi de cohortes et la virologie médicale dans le domaine des hépatites virales B et C. Les projets émanent des activités d'animation ou des instances d'évaluation.

7.3.1. Activités d'animation

L'animation de la recherche clinique dans le domaine des hépatites virales est réalisée par l'AC11 « Virologie médicale », plus spécifiquement par les deux groupes dédiés aux hépatites virales (groupe VHC et groupe VHB) et par l'AC24 « Essais thérapeutiques dans les hépatites virales ». L'AC24, comme son homologue dans le VIH l'AC5, a des missions d'animation et d'évaluation.

Virologie médicale et AC11

L'AC11 « Virologie médicale » est une structure d'animation transversale à la recherche clinique chargée de développer, standardiser et aider l'interprétation des techniques de virologie médicale en assurant la mise au point, l'évaluation, la standardisation et le suivi de la réalisation de toutes les méthodes et études de virologie médicale nécessaires à la recherche clinique, en particulier aux

essais menés par l'Agence. L'AC11 se compose de plusieurs sous-groupes, dont un sur le VHC et un sur le VHB.

Le groupe VHC a été créé en 2001, le groupe VHB en janvier 2003, avant l'extension des missions de l'ANRS à la recherche sur l'hépatite B. Initialement, ce groupe a été mis en place pour répondre aux questions sur la résistance du virus de l'hépatite B chez les patients co-infectés par le VIH, en raison de la forte prévalence de la co-infection et de l'utilisation de molécules antirétrovirales actives sur les deux virus qui, dans les deux cas, sélectionnent des mutants résistants.

Groupe VHC de l'AC11

Créé en 2001, le groupe de travail VHC de l'AC11 implique aujourd'hui 18 laboratoires français (1). Les travaux réalisés ont d'abord porté sur la standardisation de techniques : mesure de l'ARN VHC par PCR en temps réel. La sensibilité obtenue est < 1000 UI/ml, la spécificité de 100 % et la reproductibilité < 0.2 log (Castellain, *J Clin Virol* 2005) ; mise en évidence de l'ARN VHC dans le plasma séminal, avec la mise au point d'une technique consensus (Bourlet, *J Clin Microbiol* 2002, Pasquier, *J Med Virol* 2003) validée et optimisée (Bourlet, *J Clin Microbiol* 2003) et ayant servi à des travaux dérivés (Briat, *AIDS* 2005).

Participent aux activités du groupe : 6 laboratoires implantés en région parisienne (Avicenne, Créteil, INTS, Necker, Paul-Brousse, Pitié-Salpêtrière) et 12 laboratoires implantés en province (Amiens, Angers, Bordeaux, Brest, Clermont-Ferrand, Limoges, Marseille, Rouen, Saint-Etienne, Strasbourg, Tours, Toulouse).

– Caractérisation génomique

  Les travaux du groupe de travail ont permis la caractérisation génomique par séquençage, notamment de la région NS5B, avec le développement d'un protocole consensus (technique princeps, Sauné, *J Virol Methods* 2003). Ce protocole a été diffusé à l'ensemble des laboratoires du groupe et a permis la constitution d'une banque commune de référence. L'intérêt est de disposer d'une technique de référence pour la caractérisation du génotype et du sous-type. Cette technique a été appliquée pour tracer l'origine d'une infection et les modalités de transmission d'un patient à l'autre (épidémie de génotype 4 chez des homosexuels avec pratiques à risque), pour faire des liens entre les sous-types et les modes de contamination (sous-type 2a plus fréquent chez les usagers de drogues par voie intraveineuse). Elle a aussi permis de définir et de mieux caractériser l'épidémie de génotype 5 en Auvergne (avec une prévalence de 10 % dans cette région, alors qu'elle est de 1,5 % en France), par la collecte et la caractérisation de tous les génotypes 5 identifiés dans les laboratoires du groupe, afin de rechercher des groupements génétiques en fonction des zones géographiques. Cette technique a été transférée à l'institut Pasteur de Yaoundé et a été notamment utilisée dans des projets ANRS chez les femmes enceintes (Njoum, *J Med Virol* 2003), dans la population Bantous (Njoum, *J Med Virol* 2003) et dans la population générale (Pasquier, *J Med Virol* 2005).

  Le groupe de travail a par ailleurs réalisé des analyses d'échantillons à partir des techniques standardisées. Cela fut le cas pour la mesure de l'ARN du VHC (Lefrère, *J Clin Microbiol* 2004) et

le séquençage de la région NS5B (Laperche, *J Clin Microbiol* 2005 et Laperche, *J Clin Microbiol* sous presse).

– Réalisations en cours et perspectives

  À l'heure actuelle, les travaux du groupe visent à montrer l'intérêt d'avoir un séquençage avec une étude de la sensibilité intrinsèque des génotypes 4, 5, 6 à l'interféron-α pégylé + ribavirine (*vs* génotype 1a et 1b). Une étude prospective avec plus de 500 patients va être mise en place. Le groupe de travail s'attache également à la caractérisation du polymorphisme des régions codant pour les enzymes cibles des futurs antiviraux (protéase, hélicase et polymérase) et à la caractérisation de virus recombinants. Il est par ailleurs prévu de :

  – poursuivre les contrôles de qualités multicentriques, notamment pour les techniques de PCR en temps réel disponibles sur le marché et pour lesquelles l'existence de biais est connue ;

  – préciser la persistance du virus dans les cellules mononuclées du sang périphérique chez des patients où le virus a été éliminé du sérum ;

  – rechercher des causes de résistance ou de non-réponse au traitement en établissant des relations entre réponse virale et pharmacologie (dosage de la ribavirine/HPLC, méthodes biologiques de dosage de l'interféron-a pégylé), afin de mieux préciser l'impact de la pharmacologie sur la réponse au traitement (Boulestin, *AAC* 2005, Francois, *AAC* 2005).

Groupe VHB de l'AC11

L'objectif prioritaire de ce groupe est d'étudier la résistance du virus de l'hépatite B aux antiviraux dans le cadre de la co-infection VIH-VHB.

Le groupe HBV résistance de l'AC11 est composé de représentants de 16 laboratoires de virologie français, d'un clinicien, et d'un méthodologiste statisticien.

Les projets concernant la période 2003-2005 ont consisté en la réalisation de contrôles de qualité portant sur la quantification de la charge virale et sur le séquençage du génome du VHB. Un recensement des différentes techniques d'extraction, amplification et séquençage du gène de la polymérase virale a été réalisé en parallèle.

Les perspectives 2006 consistent en une étude des résistances du VHB chez les patients co-infectés VIH-VHB, l'étude Multivir, sera mise en place. Il s'agit d'une étude multicentrique qui doit inclure 300 à 400 patients. Dans une première étape, cette étude sera transversale afin d'obtenir des informations d'épidémiologie moléculaire du VHB chez les co-infectés VIH-VHB, puisque aucune donnée n'est actuellement disponible à large échelle. Cette étude repose sur différents aspects :

– Détermination de la charge virale sur les 300-400 échantillons par trois techniques différentes : PCR quantitative commerciale, technique d'ADN branché nouvelle version 3, PCR temps réel maison ou commerciale ; objectif : mettre en évidence l'intérêt clinique respectif de ces techniques en différentes situations de charges virales ou de génotypes ;

– Détermination des génotypes du VHB chez des patients co-infectés VIH-VHB par analyse phylogénique réalisée à partir des séquences du gène de la polymérase virale ;

– Détermination du profil de mutation du gène de la polymérase pouvant conférer une résistance à la lamivudine, l'adéfovir ou d'autres antiviraux comme le ténofovir ;

– Autres aspects recherchés : sérologies Delta et VHC, qui seront contrôlées chez tous les patients.

7.3.2. Activité d'animation et d'évaluation : l'AC24 « Essais thérapeutiques dans les hépatites virales »

La première réunion de l'AC24 a eu lieu en janvier 2000, initialement pour les essais thérapeutiques dans l'hépatite C. À partir de 2004, elle étendu ses actions à l'hépatite B.

L'AC24 repose sur une organisation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues, méthodologistes et représentants associatifs, qui se réunissent toutes les six semaines. Elle a des fonctions d'animation et d'évaluation. Les projets d'essais thérapeutiques peuvent être proposés par les investigateurs toute l'année, indépendamment des appels d'offres. Lorsqu'un projet est proposé à l'AC24, le président désigne 2 à 3 rapporteurs, généralement des membres de l'AC24, mais parfois aussi des cliniciens ou des biologistes extérieurs selon les besoins d'expertise. Les conclusions des rapporteurs permettent d'initier rapidement un échange sur le fond du projet avec l'investigateur, dont la présence lors des discussions est fortement souhaitée.

Dans un premier temps, les discussions portent sur la pertinence du projet proposé par rapport aux priorités de recherche annuelles de l'AC24 et par rapport aux protocoles nationaux et internationaux. Si le projet est jugé pertinent, l'AC24 propose et discute avec l'investigateur les modifications pouvant permettre de préciser ou clarifier les objectifs ou la méthodologie. La faisabilité des projets, notamment par rapport aux capacités d'inclusions en France, est aussi très précocement discutée.

L'expertise de l'AC24 est aussi parfois sollicitée pour les essais thérapeutiques mis en œuvre dans les pays en développement. Les essais de stratégies thérapeutiques sont une priorité majeure de l'ANRS et sont complémentaires de l'approche développée par l'industrie pharmaceutique. Actuellement, 6 essais ont été réalisés et 11 sont en cours, et l'AC24 dispose d'ores et déjà d'un portefeuille de recherches.

– Essais dans le domaine de l'hépatite C

Dans ce domaine, l'interféron pégylé a montré sa supériorité par rapport à l'interféron standard. Les doses de ribavirine ont été précisées mais, en l'absence de nouvelles molécules antivirales permettant d'espérer un meilleur taux d'éradication virale, les priorités thérapeutiques de l'AC24 se sont orientées vers la mise en place d'essais de stratégie à visée antifibrosantes. L'objectif est de ralentir la dégradation de l'atteinte hépatique par le virus C, notamment la progression de la fibrose vers la cirrhose avant la survenue des complications morbides dont le carcinome hépato-cellulaire. Quatre essais sont ainsi menés ou en cours de mise en place avec cette finalité : 3 s'adressent aux patients non-répondeurs à la bithérapie pégylée (ANRS HC 10 Pento, ANRS HC 15 NRfi, ANRS HC

19 Fibrosar), un aux patients naïfs de traitement antiviral (ANRS HC 17 Prazor).

Un autre axe de recherche a été la prévention des effets secondaires liés à la bithérapie pégylée, notamment la dépression ; cet axe est étudié par l'essai ANRS HC 18 Paropeg.

D'autres essais de stratégie sont menés notamment pour la prévention de la récidive du carcinome hépato-cellulaire (ANRS HC 06 Lipiocis).

Dans le domaine de la co-infection avec le VIH, 2 essais sont en cours pour des patients non-répondeurs à un premier traitement du VHC : ANRS HC 09 Secoiia, ANRS HC 12 Fibrostop.

– Essais dans le domaine de l'hépatite B

Fin 2005, la mission étant assez nouvelle pour l'AC24, seuls 2 essais de stratégies thérapeutiques étaient en cours de mise en place : ANRS HB 01 Emvipeg pour les patients co-infectés VIH-VHB, ANRS HB 02 pour les patients VHB mono-infectés.

La problématique de l'hépatite B est totalement différente de celle du virus C. Pour ce dernier, on sait qu'on obtient environ 50 % de guérison avec les traitements actuels. En revanche, pour l'hépatite B, il est très difficile d'obtenir une guérison, c'est-à-dire une séroconversion Hbs, car les approches thérapeutiques disponibles permettent d'obtenir assez facilement une inhibition de la réplication virale et une amélioration histologique.

Soutiens apportés aux centres investigateurs : moniteurs d'études cliniques (MEC)

Parallèlement aux discussions sur les protocoles thérapeutiques, l'un des objectifs de l'AC24 est de constituer un réseau d'investigateurs cliniques inscrits dans une véritable synergie. Ce réseau existe, mais doit être élargi.

Ce réseau doit permettre de créer une dynamique, les difficultés de recrutement dans les essais thérapeutiques étant fréquentes, essentiellement en raison d'un manque de moyens humains dans les services cliniques. Pour les hépatites, il n'existe pas d'équivalents des CISIH créés pour l'infection par le VIH. En France, les services d'hépatologie ont une activité très importante, ce qui pose des problèmes pour assurer le suivi supplémentaire lié à l'inclusion de patients dans un essai. Une réflexion a été menée pour apporter des moyens humains aux centres et faciliter les inclusions dans les essais proposés par l'ANRS. Cette réflexion a abouti à trois dispositions :

– le développement de postes de moniteurs d'études cliniques (MEC) dans les centres investigateurs ayant un potentiel d'inclusion important ; le directeur de l'ANRS a autorisé l'ouverture de 7 nouveaux postes de MEC dans les centres d'hépatologie à partir de 2006 ;

– la création de postes de techniciens d'études cliniques (TEC) itinérants : dans l'étude ANRS HC 15 NRfi, 2 TEC vont se déplacer à la demande, en fonction des besoins, dans les centres investigateurs ne bénéficiant pas de postes MEC. Ce dispositif expérimental permettra d'analyser les demandes des investigateurs et, à terme, de voir comment y apporter une solution plus pérenne ;

– l'annualisation du versement du soutien clinique : le soutien clinique correspond à 30 € par visite

prévue par le protocole, en dédommagement du surcroît de travail imposé par le protocole pour le suivi des patients ; cette somme est à ce jour versée *a posteriori* de l'étude et ne peut être utilisée que par l'intermédiaire et selon les règles administratives du centre de gestion de l'étude. L'annualisation du versement du soutien clinique permettrait une utilisation plus concomitante à l'étude, par une participation au financement de vacations d'ARC ou de TEC dans le service.

AC24 et groupe de travail

Jusqu'en juin 2005, et contrairement à l'AC5, l'AC24 fonctionnait sans groupe de travail. Un groupe de travail « Stratégies thérapeutiques » a été mis en place à partir de septembre 2005. Ce groupe est constitué de 10 cliniciens et virologues ; un méthodologiste devrait le compléter. Il a pour fonction de contribuer à l'élaboration et à la maturation d'essais thérapeutiques dans les domaines de recherche identifiés comme prioritaires par l'AC24.

Centres de méthodologie et de gestion

La mise en place des premiers essais thérapeutiques dans le domaine des hépatites virales n'a pas toujours pu bénéficier de la logistique d'un centre de gestion. Certaines études ont été gérées à partir de l'engagement de l'investigateur coordonnateur et d'un chef de projet choisi par lui-même et financé par l'ANRS. Cette organisation non satisfaisante, notamment en raison du manque d'expérience de gestion des essais des chefs de projets, sollicitait beaucoup la personne en charge de la mise en place et du suivi des essais à l'ANRS.

Depuis 2004, tous les essais mis en place bénéficient de la logistique d'un centre de gestion. Ainsi, plusieurs centres contribuent à la réalisation des protocoles, dont l'unité INSERM U593 (2 protocoles), le SC10 INSERM (1 protocole), les CIC de Rennes (2 protocoles) et de Nancy (1 protocole), les centres de recherche clinique d'Angers (1 protocole) et de Lyon (2 protocoles).

L'unité INSERM U707 est cependant devenue le principal acteur de la réalisation méthodologique et pratique des essais dans le domaine des hépatites virales, soit par une gestion globale de l'étude et de la méthodologie (3 études), soit par une contribution à la méthodologie et à l'analyse des données de l'étude (2 protocoles).

L'ANRS a ainsi su faire évoluer la gestion des essais dans le sens d'une plus grande structuration des recherches.

Actions de communication menées par l'AC24

– Symposium AFEF-ANRS

Les Journées annuelles de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) fin septembre-début octobre sont un rendez vous de référence pour l'ensemble des hépatologues français. Pour y être présente, l'ANRS y organise depuis quelques années un symposium « AFEF-ANRS » intégré dans le programme des Journées. Ce temps de parole laissé à l'ANRS est l'occasion de présenter les résultats des recherches financées et de promouvoir les derniers protocoles acceptés par l'AC24.

– Plaquette « Hépatites virales – Essais thérapeutiques en cours »

Cette plaquette réalisée avec le service communication de l'ANRS depuis 2004, a pour objectifs de présenter de façon synthétiques les essais thérapeutiques de l'Agence dans le domaine des hépatites virales (co-infection avec le VIH comprises) pour l'année à venir. Un tableau croisé présente les essais possibles en fonction du profil des patients, ensuite, chaque essai est présenté sur une double page avec la stratégie thérapeutique étudiée et le descriptif de l'essai et de l'inclusion (objectifs principal et secondaires, durée du suivi, principaux critères d'inclusion et d'exclusion). Pour l'édition 2005, le format de cette plaquette a été adapté au format « blouse » pour en augmenter l'utilisation par les cliniciens. Cette plaquette est actualisée chaque année à l'occasion des Journées de l'AFEF.

– Journée d'animation AC24

Le 13 septembre 2005, une réunion d'animation sur la thématique de la cirrhose chez les patients infectés par le VIH a été organisée pour réunir les cliniciens du VIH et des hépatites, responsables de santé publique et représentants associatifs afin d'attirer l'attention sur la prise en charge de ces patients et la nécessité d'un dépistage et d'une intervention thérapeutique plus précoce. Cette réunion a aussi permis de faire le point sur les questions scientifiques actuellement non-résolues.

La journée a été très satisfaisante pour les membres participants (121 personnes) et a été à l'origine de plusieurs articles sur la co-infection dans la presse médicale ou généraliste (*Le Monde*,14 septembre, *Le Quotidien du Médecin*, 19 septembre, dépêche APM, 14 septembre, *Têtu*, *Le journal du sida*, novembre 2005). Cependant, le public visé, cliniciens internistes et infectiologues notamment, n'est pas venu. Un article reprenant les grandes conclusions a été rédigé pour être diffusé sur les sites des sociétés savantes de ces disciplines. Cette synthèse été mise en ligne sur le site de l'ANRS (www.anrs.fr), avec les communications des intervenants.

Présentations des essais de l'AC24 menés ou en cours de mise place pendant la période 2003-2005

Hépatite C

- ANRS HC 01 Corist

  Cet essai pilote a évalué les interactions entre la ribavirine et la stavudine chez des patients co-infectés VIH-VHC et naïfs de traitement pour le VHC. Les inclusions ont été modestes (31 patients inclus sur les 60 prévus initialement), en raison de l'introduction large de la bi-thérapie anti-VHC chez les patients co-infectés VIH-VHC. Les résultats obtenus conduisent à conclure que la co-prescription de la ribavirine et de la stavudine n'a pas d'influence sur la charge virale VIH.

  Salmon-Ceron D, Lassalle R, Pruvost A, Benech H, Bouvier-Alias M, Payan C, Goujard C, Bonnet E, Zoulim F, Morlat P, Sogni P, Perusat S, Treluyer JM, Chene G, CORIST-ANRS HC1 Study Group. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: a CORIST-ANRS HC1 trial. *Clin Infect Dis. 2003 May 15;36(10):1295-304. Epub 2003 May 9.*

- ANRS HC 02 Ribavic

  Cet essai contrôlé et randomisé a évalué chez 454 patients co-infectés VIH-VHC la bi-thérapie interféron pégylé-α-2b + ribavirine versus la bi-thérapie interféron + ribavirine en traitement de première intention de l'hépatite C. Cet essai a conclu à une meilleure efficacité de l'association interféron pégylé-α-2b + ribavirine. Les conclusions principales de ce protocole sont :

  - une tolérance médiocre au traitement, puisque 25 % des patients ont dû l'arrêter en raison d'effets secondaires ;
  - une efficacité potentielle mais réduite d'un facteur 2 par rapport à celle observée chez les patients mono-infectés VHC, quel que soit le génotype ;
  - une supériorité de la combinaison interféron pégylé-ribavirine par rapport à l'interféron standard associé à la ribavirine chez les patients infectés par un génotype 1, mais pas chez les patients infectés par un génotype non-1 ;
  - l'absence d'efficacité antirétrovirale en terme de contrôle de la multiplication VIH chez des patients traités par interféron pégylé.

  L'essai ANRS HC 02 Ribavic a été l'un des deux grands essais pivots internationaux multicentriques ayant montré la supériorité de la bi-thérapie interféron pégylé-α-2b + ribavirine sur la bi-thérapie jusqu'alors standard dans le traitement de l'hépatite C chez les patients coinfectés. Il a donc été très important en termes de résultats et de démonstration de la capacité de l'ANRS à réaliser de grands essais sur les hépatites virales. Les résultats ont fait l'objet d'une production scientifique poursuivie en 2006.

  Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Ceron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Dec 15;292(23):2839-48.

  Bani-Sadr F, Carrat F, Rosenthal E, Piroth L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Bonarek M, Colin de Verdiere N, Pialoux G, Cacoub P, Pol S, Perronne C; ANRS HC02-Ribavic Study Team. Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment. Clin Infect Dis. 2005 Dec 15;41(12):1806-9. Epub 2005 Nov 11.

  Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, Hor R, Rosenthal E, Goujard C, Morand P, Lunel-Fabiani F, Salmon-Ceron D, Piroth L, Pialoux G, Bentata M, Cacoub P, Perronne C; The ANRS Hc02-Ribavic Study Team. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Sep 1;40(1):47-52.

Le suivi d'une partie des patients inclus dans l'essai ANRS HC 02 Ribavic se poursuit avec la cohorte ANRS CO 07 Ribavic.

– ANRS HC 03 Bitri

L'essai ANRS HC 03 Bitri est un essai national randomisé en double insu qui a comparé la bi-thérapie interféron pégylé + ribavirine à une tri-thérapie interféron pégylé, ribavirine + amantadine chez des patients mono-infectés VHC non-répondeurs à une bi-thérapie préalable interféron + ribavirine.

Au total 204 patients ont été inclus. Les résultats montrent qu'une tri-thérapie par amantadine, interféron pégylé et ribavirine apporte un bénéfice limité en terme de réponse virologique par rapport à la seule bi-thérapie interféron pégylé + ribavirine. Ce protocole est le premier essai thérapeutique VHC de l'ANRS pour lequel une dérogation a pu être obtenue pour la fourniture de la ribavirine dans le cadre de son indication d'AMM.

Maynard M, Pradat P, Bailly F, Rozier F, Nemoz C, Si Ahmed SN, Adeleine P, Trepo C; French Multicenter Group. Amantadine triple therapy for non-responder hepatitis C patients. Clues for controversies (ANRS HC 03 BITRI). J Hepatol. *2006 Mar;44(3):484-90. Epub 2005 Dec 20.*

– ANRS HC 04 Hepacamp

Cette étude contrôlée a évalué le risque de transmission du VHC lors des procédures d'assistance médicale à la procréation. Les premiers résultats montrent une absence de risque de transmission du virus au bébé lorsque, au sein du couple, l'homme est infecté par le VHC. L'analyse est en cours concernant la situation des couples où la femme est infectée par le VHC. Cette étude a dü être arrêtée en 2001.

– ANRS HC 06 Lipiocis

Cet essai évalue l'intérêt d'une injection de lipiodol radioactif chez des patients présentant un cancer du foie d'étiologie virale ou alcoolique ayant été traités par chirurgie ou radiofréquence. L'objectif est de déterminer si l'injection de lipiodol radioactif permet de prévenir la récidive tumorale. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique prévoit l'inclusion de 100 patients. Les inclusions sont en cours.

– ANRS 07 Rifil-2

Cette étude pilote, conduite chez 20 patients infectés par le VHC génotype 1 non-répondeurs à une bi-thérapie par interféron + ribavirine, ayant une hépatopathie modérée ou sévère, a montré qu'un traitement par IL-2 concomitant à une bi-thérapie par interféron + ribavirine n'augmente pas le taux de réponse virologique par rapport à la seule bi-thérapie interféron + ribavirine.

Alric L, Thebault S, Peron JM, Balard P, Metivier S, Pipy B, Izopet J, Vinel JP. Pilot study of interferon-alpha-ribavirin-interleukin-2 for treatment of nonresponder patients with severe liver disease infected by hepatitis C virus genotype 1. *J Viral Hepat. 2006 Feb;13(2):139-44.*

Boulestin A, Sandres-Saune K, Alric L, Pipy B, Dubois M, Vinel JP, Izopet J. Evolution of hepatitis C virus quasispecies during therapy with IL2 combinated to alpha interferon and ribavirin. *Antivir Ther. 2005;10(4):499-504.*

– ANRS HC 08 Thevic

Cette étude pilote, prospective et monocentrique a évalué la faisabilité de la transplantation hépatique chez 15 patients coinfectés par le VHC et le VIH dans une situation immunologique stable sous traitement antirétroviral. Les inclusions sont terminées et les patients sont actuellement en cours de suivi. L'évaluation doit comparer la survie attendue en l'absence de transplantation et la survie réelle après transplantation.

Cette pilote constitue d'ores et déjà l'une des plus grosses séries de patients transplantés avec une coinfection.

– ANRS HC 09 Secoiia

Cette étude pilote évalue l'interleukine-2 (IL-2) associée à la bithérapie interféron pégylé α-2a + ribavirine en traitement de première intention de l'hépatite C chez 75 patients coinfectés VIH/VHC non-répondeurs. Les inclusions se sont terminées en décembre 2005.

– ANRS HC 10 Pento

Cet essai évalue l'association de la pentoxyphilline et de la vitamine E chez des patients avec une fibrose et n'ayant pas répondu à un traitement par interféron pégylé + ribavirine. L'objectif est la suspension de l'évolution de la fibrose. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double-insu, versus placebo est réalisé chez 100 patients. Les inclusions se sont terminées fin décembre 2005.

– ANRS HC 11 Hepimur

Il s'agit d'un projet d'essai multicentrique de tolérance en escalade de doses du murabutide, un immuno-stimulant non-spécifique associé à la combinaison interféron pégylé-ribavirine chez des patients co-infectés VIH-VHC après échec d'un premier traitement par interféron et ribavirine. L'objectif principal de cet essai est de déterminer la dose maximale tolérée de murabutide.

Cet essai est en attente de fourniture du murabutide par le laboratoire, qui a rencontré des problèmes matériels. Aucune production du murabutide n'est à ce jour possible mais elle devrait pouvoir reprendre en 2006. La pertinence de cette étude a été discutée et confirmée par l'AC24 en 2005.

– ANRS HC 12 Fibrostop

Cet essai évalue un traitement par interféron pégylé α-2a versus un suivi sans traitement chez des patients coinfectés VIH/VHC non-répondeurs et présentant une fibrose F2. L'objectif est de déterminer si l'interféron pégylé α-2a présente une activité suspensive sur l'évolution de la fibrose. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique est réalisé chez 150 patients. Les inclusions sont en cours bien que très difficiles.

– ANRS HC 13 Lympho C

Cette étude thérapeutique devait initialement évaluer le traitement par l'association interféron pégylé-ribavirine des hémopathies lymphoïdes de bas grade associées au virus de l'hépatite C.

En l'absence de partenariat industriel possible pour la fourniture de la bi-thérapie pégylée et de la suppression de la commission de dérogation, ce projet a été transformé en étude observationnelle. Il est en cours de mise en place ; les inclusions ont débuté en octobre 2006.

– ANRS HC 14 Cinevir

Cet qui avait pour objectif de comparer deux durées de traitement par l'association interféron pégylé-ribavirine en fonction de la cinétique de l'ARN du VHC chez des patients porteurs d'une hépatite chronique C et naïfs de tout traitement. Le protocole sera restreint à des patients en situation thérapeutique difficile (infectés par un génotype 1 et/ou 4).

Ce projet a été abandonné du fait de la mise en place d'un projet concurrent au niveau international.

– ANRS HC 15 NRfi

Cet essai compare un traitement par interféron pégylé à faible dose associé ou non à la ribavirine afin d'évaluer l'intérêt de la ribavirine associée à l'interféron pégylé α-2b comme traitement suspenseur de la fibrose. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double-insu est réalisé chez 454 patients. Les inclusions ont débuté en août 2006.

– ANRS HC 16 Gammatri

Cette étude pilote évalue l'efficacité d'une tri-thérapie associant interféron γ, interféron pégylé α-2a et ribavirine chez des patients ne répondant pas, après douze semaines de traitement, à la bi-thérapie interféron pégylé α-2b + ribavirine. Cette étude pilote, non comparative, multicentrique est réalisée chez 65 patients. L'étude est en cours.

– ANRS HC 17 Prazor

Cet essai évalue l'intérêt de la prazozine, un médicament anti-fibrosant, en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine chez des patients de génotype 1 ou 4, avec une fibrose modérée à sévère (F≥2). L'objectif est de déterminer si la prazozine permet de suspendre l'évolution de la fibrose. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double-insu versus placebo de prazozine est réalisé chez 115 patients. Les inclusions sont en cours.

– ANRS HC 18 Paropeg

Cet essai évalue l'utilisation de la paroxétine, antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, chez des patients recevant une bithérapie par interféron pégylé α + ribavirine. L'objectif est de déterminer si la paroxétine permet de prévenir le syndrome dépressif fréquemment associé à la bi-thérapie. Cet essai randomisé, contrôlé en double-insu, versus placebo est réalisé chez 144 patients. Les inclusions sont en cours.

– ANRS HC 19 Fibrosar

Cet essai évalue l'irbésartran comme traitement suspenseur de la fibrose chez des patients présentant une contre-indication à la bithérapie interféron pégylé + ribavirine. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double-insu, versus placebo est réalisé chez 200 patients. Les inclusions ont débuté courant 2006.

Hépatite B

– ANRS HB 01 EMVIPEG

Cette étude pilote évalue chez des patients sous bi-thérapie d'antiviraux depuis six mois la poursuite de cette bi-thérapie associée à l'interféron pégylé α-2a. L'objectif est de déterminer si cette stratégie thérapeutique permet d'améliorer le taux de séroconversion Hbe. Cette étude pilote, multicentrique, sans insu sur le traitement est réalisée chez 55 patients. Les inclusions ont débuté courant 2006.

– ANRS HB 02

Cet essai évalue un vaccin à ADN nu chez des patients recevant une bi-thérapie lamivudine + adéfovir. L'objectif est d'évaluer l'impact de la vaccination sur la prévention du risque de rechute virologique après arrêt de la bi-thérapie d'antiviraux. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique est réalisé chez 40 patients. L'essai est en cours de mise en place.

L'INSERM a souhaité reprendre la promotion de ce projet en mars 2005.

7.3.3. Cohortes

Fin 2005, trois cohortes sont actives ou en cours en mise en place dans le domaine des hépatites virales.

Tableau 35. Cohortes actives sur les hépatites virales et les co-infections VIH-VHC

COHORTES	TITRE	INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	ÉTAT
ANRS C0 07 Ribavic	Cohorte de suivi des patients inclus dans le protocole ANRS HC 02 Ribavic – protocole comparant l'activité de l'interferon (peg-IFN α-2b versus IFN α -2b) en association avec la ribavirine chez les patients porteurs d'une hépatite chronique C non traitée et coinfectés par le VIH	F Bani Sadr	Inclusions terminées. En cours de suivi.
ANRS CO 12 Cirvir	Cohorte prospective, multicentrique, de patients atteints de cirrhose virale Bet/ou C non compliquée.	JC Trinchet	En cours de mise en place
ANRS CO 13 Hepavih	Collaboration inter cohortes de sujets co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C	F Dabis D Salmon	En cours d'inclusion

7.3.4. Études physiopathologiques

Les études physiopathologiques sont essentielles pour connaître les mécanismes en jeu au cours des hépatites virales B et C ; elles sont aussi à ce titre une donnée essentielle pour l'amélioration des traitements et de la prise en charge des patients.

À ce jour, 23 études cliniques de physiopathologie ont été promues par l'ANRS. Cinq d'entre elles sont terminées, une a été interrompue, 12 ont achevé leurs inclusions, 3 sont en cours d'analyse et 2 sont en phase de mise en place. Parmi les études en cours de réalisation ou de lancement, 4 portent sur l'immunologie, 2 sur l'histoire naturelle et la fibrose au cours des hépatites, 2 sur la compartimentation cellulaire, 2 sur les lipides, 2 sur le VHB et enfin 2 sur la co-infection VIH/VHC.

L'effort de recherche sur la physiopathologie des hépatites virales est donc conséquent. Aussi, il importe de mieux faire connaître les possibilités de financement et les modalités d'évaluation des études physiopathologiques par l'ANRS. Parallèlement, la coordination avec les AC24, AC29 et AC30 va être renforcée. Enfin, une concertation va être mise en œuvre pour favoriser la coordination entre les propositions d'actions émises par le comité stratégique du plan national hépatites virales de la Direction générale de la santé et les missions de recherche de l'ANRS.

Les études physiopathologiques menées et acceptées pour financement entre 2003 et 2005 sont :

– ANRS HC EP 07 (responsable scientifique : M.-A. Ziol, hôpital Jean-Verdier, Bondy)

  Cette étude explore la reconnaissance spécifique du virus de l'hépatite C par les lymphocytes T CD8+ et caractérise leurs fonctions effectrices dans le foie *ex vivo* et *in situ* : étude comparative longitudinale de patients à activité histologique stable ou évolutive.

  Les résultats indiquent que la présence d'interféron γ produit en réponse au VHC par les cellules T du foie est associée à une fibrose moindre du foie et à une progression plus lente de la fibrose suggérant que l'interféron γ secrété par les cellules T du foie limiterait la progression des lésions hépatiques. En cours de soumission.

– ANRS HC EP 09 (responsable scientifique : M. Leruez-Ville, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris)

  Cette étude explore la présence du VHC dans le compartiment génital masculin.

  Ainsi, les particules virales retrouvées dans le sperme semblent provenir très majoritairement de leur transfert passif du sang dans le compartiment génital.

  L'étude montre que presque la moitié des hommes infectés par le VHC et co-infectés par le VIH-1 peuvent avoir de l'ARN VHC détectable dans leur sperme. Cela confirme la possibilité d'une transmission sexuelle du VHC, notamment chez les hommes co-infectés par le VIH.

  AIDS, 2005; 19(16): 1827-35 et *Gynecol. Obstet. Fertil.,* 2005; 33(9): 684-90.

– ANRS HC EP 10 Ribavic

  Cette étude physiopathologique est une cohorte et est désormais identifiée en tant que telle « ANRS CO 07 Ribavic »

– ANRS HC EP 11 (responsable scientifique : S. Caillat-Zucman, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris)

  Cette étude explore le rôle des lymphocytes T CD8 anti-viraux dans le développement de lésions hépatiques au cours de l'infection chronique par le VHC.

  Elle montre que l'infiltrat inflammatoire CD8 intrahépatique non-spécifique du VHC contribue à la nécrose hépatocellulaire, à la fibrose et à l'hépatite chronique active, alors que les lymphocytes T CD8 spécifiques du virus exercent un effet protecteur vis-à-vis de ces lésions et jouent ainsi le rôle de lymphocytes régulateurs.

  Ce projet a fait l'objet de présentations orales au 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), à San Francisco, en novembre 2005 et à l'European Federation of International Medicine (EFIM), à Paris, en septembre 2005.

– ANRS HC EP 12 (responsable scientifique : C. Feray, Hôtel-Dieu, Nantes)

  Cette étude caractérise les déterminants viraux impliqués dans la compartimentation réplicative du VHC : stratégie de détection, de validation fonctionnelle et clinique. Les premières conclusions montrent que l'existence d'une compartimentation est fréquente mais non-constante et suggère que l'adaptation au type cellulaire pourrait impliquer, comme pour le poliovirus, une régulation traductionnelle.

  Cette compartimentation permet de dépister des co-infections/surinfections par des souches distinctes complètement sous-estimées par l'étude des souches du plasma. Une population de patients ayant une co-infection par des souches strictement lymphocytaires a pu ainsi être définie.

  Hepatol., 2004; 39(3): 817-25 et *J. Virol.,* 2005; 79(10): 6349-57.

– ANRS HC EP 13 (responsable scientifique : B. Nalpas, INSERM U370, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris)

  Cette étude explore les génétiques de la sévérité de l'hépatite chronique C et le rôle des gènes impliqués dans les mécanismes de fibrogenèse/fibrolyse.

  Elle est en cours d'analyse.

– ANRS HC EP 14 (responsable scientifique : A. Abergel, Hôtel-Dieu, Clermont-Ferrand)

  Cette étude décrit une épidémie due au génotype 5 du virus de l'hépatite C en Auvergne : aspects épidémiologiques et phylogénétiques.

  Les premières conclusions sont que les patients infectés par un génotype 5 ont été contaminés soit par des injections soit par transfusion. Ces résultats rappellent les études italiennes qui ont montré le rôle majeur qu'a joué ce mode de contamination. La confrontation des résultats virologiques avec les données de toutes les enquêtes transfusionnelles et des données épidémiologiques est en cours.

  J. Clin. Microbiol., 2004; 42: 3030-35.

Présentation orale aux VI^{e} Journées francophones de virologie, Paris, 22-23 avril 2004. Poster au 11th International Symposium on HCV & related viruses à Heidelberg, octobre 2004.

– ANRS HC EP 15 (responsable scientifique : O. Boyer, laboratoire d'immunologie, CHU de Rouen)

Cette étude explore le répertoire des lymphocytes T sanguins de patients infectés par le VHC avec vascularité, cryoglobulinémie ou auto-anticorps.

Ainsi, comparés aux cellules des patients témoins négatifs, les cellules T extraites du foie des patients infectés par le VHC et atteints de vascularites montrent une polarisation des Th1 au niveau du foie.

J. Hepatol., 2004; 41(6): 1031-7.

– ANRS HC EP 16 (responsable scientifique : C. Feray, Hôtel-Dieu, Nantes)

Phénotypes et régulations transcriptionnelles des lymphocytes B avant traitement par interféron et après rémission d'une infection par le VHC.

Ainsi, dans 14 cas étudiés, il existe des souches VHC spécifiques des Lymphocytes B et des monocytes/cellules dendritiques ; cette population de quasi-espèces est distincte des virions immunocomplexés. L'existence de brin négatif dans ces deux types cellulaires a été démontrée également. L'analyse de l'infection des lymphocytes périphériques non-triés et donc non-dégradés chez 119 patients montre que 38 % d'entre eux ont une infection occulte des LMPS (Lympho-monocytes périphériques sanguins) par des souches très distantes des souches plasmatiques et que 9 % des génotypes des LMPS sont indétectables dans le plasma.

Hepatol., 2004; 39(3): 817-25. *J. Virol.,* 2005; 79(10): 6349-57.

– ANRS HC EP 17 Fibroco (responsable scientifique : D. Roulot, hôpital Avicenne, Bobigny)

Cette étude explore les mécanismes des lésions hépatiques au cours de la co-infection VHC-VIH par comparaison des réponses immunes cellulaires anti-VHC et de la réplication virale C chez des patients infectés par le VHC seul ou co-infectés par le VHC et le VIH.

Elle est en cours d'analyse.

– ANRS HC EP 18 (responsable scientifique : C. Feray, Hôtel-Dieu, Nantes)

Cette étude explore les phénotypes et régulations transcriptionnelles des lymphocytes B avant traitement par interféron et après rémission d'une infection par le VHB.

Cette étude en cours d'analyse.

– ANRS HC EP 19 ELI-B (responsable scientifique : A.-M. Roque-Afonso, INSERM U785, hôpital Paul-Brousse, Villejuif)

Cette étude monocentrique vise à comparer le nombre de cellules B mémoire productrices d'anticorps anti-HBs entre patients transplantés et témoins non-transplantés, et entre patients transplantés, selon l'indication de la transplantation. Les inclusions ont débuté au cours du 2^{e} trimestre 2005.

– ANRS HC EP 20 Treg C (responsable scientifique : H. Trebeden-Nègre, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)

  Cette étude explore le rôle des lymphocytes T régulateurs dans la physiopathologie des complications auto-immunes de l'hépatite virale C. Cette étude monocentrique inclut chez 90 patients. Les inclusions ont débuté au cours du 1er semestre 2006.

– ANRS HC EP 21 (responsable scientifique : B. Autran, INSERM U543, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)

  Cette étude explore les caractéristiques immunologiques et virologiques associées à la guérison de l'infection par le virus de l'hépatite C au cours de l'infection par le VIH. Il s'agit d'une étude multicentrique chez 60 patients. Les inclusions ont débuté au cours du 2e trimestre 2005.

– ANRS HC EP 22 (investigateur : D. Samuel, centre hepato-biliaire, hôpital Paul-Brousse, Villejuif)

  Cette étude vise à détecter la forme super-enroulée de l'ADN du VHB chez les patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire sur cirrhose virale B. Elle est en cours de mise en place fin 2005.

– ANRS HC EP 23 Fibrostar (investigateur : J.P. Zarski, hôpital La Tronche, Grenoble)

  Cette étude vise à faire une évaluation comparative des marqueurs non-invasifs de fibrose hépatique et de la ponction biopsie hépatique chez les patients atteints d'une hépatite chronique C. Il s'agit d'une étude multicentrique nationale chez 700 patients. Ellle était en cours de mise en place fin 2005.

7.4. Recherche clinique et thérapeutique dans le domaine de la co-infection VIH–hépatites virales

Jusqu'en 2005, les essais thérapeutiques pour les patients VIH étaient proposés et évalués à l'AC 24.

En parallèle, compte tenu des spécificités propres à cette situation clinique, un groupe de travail Co-infection, commun à l'AC5 et à l'AC24, a été crée en 2003.

Pour information, et afin de recueillir les avis des différentes commissions, les projets étaient soumis successivement à l'AC24, à l'AC5 et au groupe de travail Co-infection. Les nombreuses dissensions ont empêché un fonctionnement optimal du groupe. Les différences de sensibilités et de priorités entre cliniciens hépatologues et infectiologues ont finalement nui à la discussion des protocoles de co-infection. En septembre 2005, le directeur de l'Agence a décidé de suspendre les activités de ce groupe et de les remplacer par une réunion trimestrielle commune à l'AC5 et à l'AC24.

Les objectifs de ce nouveau groupe sont d'apprécier la pertinence scientifique et la faisabilité des protocoles proposés dans le domaine de la co-infection mais aussi de développer une politique de projets sur la co-infection.

Le groupe est composé de personnes issues de l'AC5 et de l'AC24, de personnes extérieures ayant un intérêt pour la co-infection et de représentants des associations de patients. La présidence est assurée conjointement par les présidents de l'AC5 et de l'AC24.

Cette nouvelle organisation devrait permettre d'avoir des discussions constructives pour faire aboutir un nombre plus important de projets dans le domaine de la co-infection, problématique qui constitue pour 2006 un thème prioritaire de l'agence. La première réunion s'est tenue le 17 janvier 2006.

Tableau 36. Essais thérapeutiques dans le domaine de la co-infection VIH–hépatites virales

ESSAI	TITRE	INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	ÉTAT
ANRS HB 01 Emvipeg	Étude pilote multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement additif par interféron pégylé a-2a (Pegasys®), en association avec Ténofovir DF et Emtricitabine (Truvada®), dans le traitement de l'hépatite chronique B avec antigènémie HBe positive chez les patients infectés par le VIH.	L. Piroth P. Miailles	En cours de mise en place Début des inclusions en décembre 2006
ANRS HB 02	Essai de Phase II de la tolérance et de l'efficacité, chez des porteurs chroniques de l'AgHBs ayant une charge virale inférieure à 400 UI/ml sous traitement antiviral, d'une immunisation anti-VHB par ADN nu dans le contrôle de la réplication virale après arrêt du traitement.	H. Fontaine	En cours de mise en place Début des inclusions en 2007
ANRS HB 03 VIHVAC-B	Essai vaccinal randomisé comparant l'immunogénicité et la tolérance de trois schémas de vaccination contre le virus de l'hépatite B chez des patients infectés par le VIH ayant des lymphocytes T CD4 entre 200 et 500 mm^3	O. Launay	En cours de mise en place Début des inclusions 1er trimestre 2007
ANRS HB 04	Essai multicentrique, randomisé comparant l'immunogénicité d'un schéma vaccinal renforcé contre le VHB (40 mg à S0, S4 et S24), chez des patients infectés par le VIH n'ayant pas répondu à une première vaccination anti-VHB et à une injection de rappel.	D. REY	En cours de mise en place Début des inclusions en 2007
ANRS HC 02 Ribavic	Protocole thérapeutique évaluant l'activité de l'interféron (PEG-IFN versus IFN alpha-2b) en association avec la ribavirine chez les patients porteurs d'une hépatite c non traitée et coinfectés par le VIH.	C. Perronne	Terminé Suivi des patients dans la cohorte ANRS CO 10 Ribavic
ANRS HC 03 Bitri	Comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement par bithérapie associant interféron-peg, ribavirine et placebo et par trithérapie associant interféron-peg, ribavirine et amantadine dans le traitement de l'hépatite chronique active C après une non-réponse à un traitement préalable interféron + ribavirine.	C. Trépo	Terminé
ANRS HC 04 Hepacamp	Assistance médicale à la procréation (AMP) et virus de l'hépatite (VHC) : Évaluation du risque de transmission lorsqu'un des membres du couple est infecté.	F. Roudot-Thoraval	Arrêté en mai 2001
ANRS HC 06 Lipiocis	Essai thérapeutique randomisé de traitement adjuvant du carcinome hépatocellulaire par Lipiocis.	O. Rosmorduc	En cours d'inclusion

ANRS HC 07 **Rifil 2**	Étude pilote au cours de l'hépatite chronique virale C de l'efficacité d'"une trithérapie par IL-2-IFNα-ribavirine chez les patients infectés par un génotype 1 non répondeurs à une bithérapie par IFN-ribavirine ayant une hépatopathie modérée ou sévère.	L. Alric	Terminé
ANRS HC 09 **Secoiia**	Essai pilote non comparatif de l'ajout d'IL-2 à une bithérapie PEG-IFNα et ribavirine pour le traitement de l'hépatite C chronique chez des patients co-infectés VIH-VHC non-répondeurs après 3 mois de cette bithérapie.	L. Weiss	Inclusions terminées
ANRS HC 10 Pento	Étude cas contrôle de l'efficacité de la tolérance de l'association pentoxy-philline-tocophérol sur la fibrose hépatique secondaire à une hépatite C chronique.	H. Fontaine	Inclusions terminées
ANRS HC 11 **Hépimur**	Essai de tolérance en escalade de dose de murabutide associé à PEG-INFα et ribavirine chez des patients co-infectés VIH-VHC après échec d'un premier traitement par INFα et ribavirine.	X. de la Tribonnière	Essai en attente
ANRS HC 12 **Fibrostop**	Efficacité d'un traitement prolongé par interféron alpha-2a pégylé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, en échec d'un traitement actif sur une hépatite C chronique active.	JM. Chapplain	En cours d'inclusion
ANRS HC 13 **Lympho-C**	Étude observationnelle des lymphomes non hodgkiniens de phénotype B chez les patients atteints d'hépatite C.	O. Hermine	Début des inclusions septembre 2006
ANRS HC 15 NRfi	Intérêt de l'association viraféron pegylé-ribavirine dans le traitement au long cours de la fibrose hépatique des malades ayant une hépatite chronique virale C.	D. Guyader	Début des inclusions 1er août 2006
ANRS HC 16 **Gammatri**	Étude pilote de l'interféron g en association au Peginterféron α2b et à la ribavirine chez des patients ayant une hépatite chronique C et non répondeurs à l'association Peginterféron α-2b/ribavirine.	P. Couzigou	Inclusions terminées
ANRS HC 17 Prazor	Étude randomisée en double insu de l'efficacité de la prazosine en association au peginterféron α-2b et à la ribavirine dans le traitement des patients atteints d'hépatite chronique virale C de génotype 1 ou 4 avec fibrose sévère et naïfs de traitement.	V. de Ledinghen	En cours d'inclusion
ANRS HC 18 **Paropeg**	Évaluation de l'efficacité de la paroxétine dans la prévention du syndrome dépressif chez les malades ayant une hépatite chronique C traités par PEG-Interféron α et ribavirine. Étude randomisée en double insu, multicentrique.	JP. Bronowicki	En cours d'inclusion
ANRS HC 19 **Fibrosar**	Étude des effets d'un sartan sur l'évolution de la fibrose hépatique au cours des hépatites chroniques virales.	P. Calès	Début des inclusions 1er septembre 2006

Tableau 37. Études physiopathologiques et épidémiologiques dans le domaine de la co-infection VIH–hépatites virales

ESSAI	TITRE	COORDONNATEUR	ÉTAT

ESSAI	TITRE	COORDONNATEUR	ÉTAT
ANRS HC EP 01 trivir	Étude de l'impact de la trithérapie antirétrovirale associant une antiprotéase sur l'infection virale C : analyse clinico-biologique, virologique, immuno-pathologique.	H. Zylberberg	Étude terminée
ANRS HC EP 02 Immune Vir C	Réponse immune au VHC et progression de la cirrhose : histoire naturelle, coinfection VIH et impact des traitements antiviraux.	T. Poynard	Étude terminée
ANRS HC EP 03	Relation entre variabilité du virus de l'hépatite C et sévérité de la récidive après transplantation hépatique.	C. Feray	Étude terminée
ANRS HC EP 04 Nutri C 2000	Étude de l'association entre apports alimentaires, composition en acides gras du tissu adipeux et progression de la fibrose dans l'hépatite C chronique.	P. Couzigou	Étude terminée
ANRS HC EP 05	Action des particules virales VHC associées aux lipoprotéines sur la différenciation et la maturation des cellules dendritiques.	C. Bréchot Responsable scientifique : V. Lotteau	Étude terminée
ANRS HC EP 06	Interactions entre le virus de l'hépatite C et le métabolisme lipidique.	C. Bréchot	Étude terminée
ANRS HC EP 07	Exploration de la reconnaissance spécifique du virus de l'hépatite C par les lymphocytes T CD8+ et étude de leurs fonctions effectrices dans le sang et le foie, *ex vivo* et *in situ* : étude comparative longitudinale de patients à activité histologique stable ou évolutive.	D. Roulot Responsable scientifique : M. Ziol	Étude terminée
ANRS HC EP 09	Étude de la présence du virus de l'hépatite C (VHC) dans le compartiment génital masculin.	E. Dulioust Responsable scientifique : M. Leruez-Ville	Étude terminée
ANRS HC EP 11	Rôle des lymphocytes TCD8 anti-viraux dans le développement de lésions hépatiques au cours de l'infection chronique par le VHC.	P. Cacoub Responsable scientifique : S. Caillat-Zucman	Étude terminée
ANRS HC EP 12	Caractérisation des déterminants viraux impliqués dans la compartimentation réplicative du VHC : stratégie de détection, de validation fonctionnelle et clinique.	C. Feray	Étude terminée
ANRS HC EP 13	Bases génétiques de la sévérité de l'hépatite chronique C : Rôle des gènes impliqués dans les mécanismes de fibrogénèse/fibrolyse.	B. Nalpas	Étude terminée
ANRS HC EP 14	Description d'une épidémie due au génotype 5 du virus de l'hépatite C en Auvergne : Aspects épidémiologiques et phylogénétiques.	A. Abergel	Étude terminée
ANRS HC EP 15 Vir Rep-01	étude du répertoire des lymphocytes T sanguins de patients infectés par le VHC avec vascularite, cryoglobulinémie ou auto-anticorps.	P. Cacoub Responsable scientifique : O. Boyer	Étude terminée
ANRS HC EP 16	Phénotypes et régulations transcriptionnelles des lymphocytes B avant traitement par interféron et après rémission d'une infection par le VHC.	C. Féray	Étude terminée
ANRS HC EP 17 **Fibroco**	Mécanismes des lésions hépatiques au cours de la co-infection VHC-VIH : Étude dans le foie et dans le sang des réponses immunes cellulaires anti-VHC et de la réplication virale C chez des patients infectés par le VHC seul ou co-infectés par le VHC et le VIH.	D. Roulot	Étude terminée

ESSAI	TITRE	COORDONNATEUR	ÉTAT
ANRS HC EP 18	Compartimentation réplicative du VHC dans les lymphocytes et les monocytes du sang et du sperme.	A. Devaux Responsable scientifique : C. Féray	
ANRS HC EP 19 ELI-B	Étude comparative visant à évaluer le nombre de cellules B mémoire productrices d'anticorps anti-HBs chez des patients transplantés et non transplantés.	D. Samuel Responsable scientifique : AM. Roque-Afonso	
ANRS HC EP 20	Étude du rôle des lymphocytes T régulateurs dans la physiopathologie des complications auto-immunes de l'hépatite virale C.	P. Cacoub Responsable scientifique : H. Trébéden-Negre	
ANRS HC EP 21 TREG C	Étude des caractéristiques immunologiques et virologiques associées à la guérison de l'infection par le virus de l'hépatite C au cours d'une infection par le VIH.	S. Dominguez Responsable scientifique : B. Autran	
ANRS HC EP 22 DNA	Détection de la forme superenroulée de l'ADN VHB chez les patients transplantés pour le carcinome hépatocellulaire sur cirrhose virale B.	D. Samuel Responsable scientifique : A-M. Roque-Afonso	
ANRS HC EP 23 Fibrostar	Évaluation comparative des marqueurs biologiques de la fibrose hépatique : intérêt dans la prise en charge des patients atteints d'une hépatite chronique à virus C.	JP. Zarski	

7.5. Bibliographie sélectionnée

Recherche fondamentale

Astier-Gin, T., P. Bellecave, et al. (2005). "Template requirements and binding of hepatitis C virus NS5B polymerase during in vitro RNA synthesis from the 3'-end of virus minus-strand RNA." Febs J **272**(15): 3872-86.

Bain, C., P. Parroche, et al. (2004). "Memory T-cell-mediated immune responses specific to an alternative core protein in hepatitis C virus infection." J Virol **78**(19): 10460-9.

Bartosch, B., J. Dubuisson, et al. (2003). "Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes." J Exp Med **197**(5): 633-42.

Bartosch, B., G. Verney, et al. (2005). "An interplay between hypervariable region 1 of the hepatitis C virus E2 glycoprotein, the scavenger receptor BI, and high-density lipoprotein promotes both enhancement of infection and protection against neutralizing antibodies." J Virol **79**(13): 8217-29.

Boulant, S., M. Becchi, et al. (2003). "Unusual multiple recoding events leading to alternative forms of hepatitis C virus core protein from genotype 1b." J Biol Chem **278**(46): 45785-92.

Breiman, A., N. Grandvaux, et al. (2005). "Inhibition of RIG-I-dependent signaling to the interferon pathway during hepatitis C virus expression and restoration of signaling by IKKepsilon." J Virol **79**(7): 3969-78.

Callens, N., Y. Ciczora, et al. (2005). "Basic residues in hypervariable region 1 of hepatitis C virus

envelope glycoprotein e2 contribute to virus entry." J Virol **79**(24): 15331-41.

Erdtmann, L., N. Franck, et al. (2003). "The hepatitis C virus NS2 protein is an inhibitor of CIDE-B-induced apoptosis." J Biol Chem **278**(20): 18256-64.

Jaoude, G. A. and C. Sureau (2005). "Role of the antigenic loop of the hepatitis B virus envelope proteins in infectivity of hepatitis delta virus." J Virol **79**(16): 10460-6.

Malmassari, S., Y. C. Lone, et al. (2005). "In vivo hierarchy of immunodominant and subdominant HLA-A*0201-restricted T-cell epitopes of HBx antigen of hepatitis B virus." Microbes Infect **7**(4): 626-34.

Merle, P., S. de la Monte, et al. (2004). "Functional consequences of frizzled-7 receptor overexpression in human hepatocellular carcinoma." Gastroenterology **127**(4): 1110-22.

Paradis, V., F. Degos, et al. (2005). "Identification of a new marker of hepatocellular carcinoma by serum protein profiling of patients with chronic liver diseases." Hepatology **41**(1): 40-7.

Penin, F., J. Dubuisson, et al. (2004). "Structural biology of hepatitis C virus." Hepatology **39**(1): 5-19.

Roingeard, P., C. Hourioux, et al. (2004). "Hepatitis C virus ultrastructure and morphogenesis." Biol Cell **96**(2): 103-8.

Voisset, C., N. Callens, et al. (2005). "High density lipoproteins facilitate hepatitis C virus entry through the scavenger receptor class B type I." J Biol Chem **280**(9): 7793-9.

Yu, M. Y., B. Bartosch, et al. (2004). "Neutralizing antibodies to hepatitis C virus (HCV) in immune globulins derived from anti-HCV-positive plasma." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(20): 7705-10.

Recherche clinique et thérapeutique

Bani-Sadr, F., F. Carrat, et al. (2005). "Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy." J Acquir Immune Defic Syndr **40**(1): 47-52.

Bani-Sadr, F., F. Carrat, et al. (2005). "Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment." Clin Infect Dis **41**(12): 1806-9.

Bieche, I., T. Asselah, et al. (2005). "Molecular profiling of early stage liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection." Virology **332**(1): 130-44.

Boyer, O., D. Saadoun, et al. (2004). "CD4+CD25+ regulatory T-cell deficiency in patients with hepatitis C-mixed cryoglobulinemia vasculitis." Blood **103**(9): 3428-30.

Carrat, F., F. Bani-Sadr, et al. (2004). "Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial." Jama **292**(23): 2839-48.

Henquell, C., C. Cartau, et al. (2004). "High prevalence of hepatitis C virus type 5 in central France

evidenced by a prospective study from 1996 to 2002." J Clin Microbiol **42**(7): 3030-5.

Lavillette, D., Y. Morice, et al. (2005). "Human serum facilitates hepatitis C virus infection, and neutralizing responses inversely correlate with viral replication kinetics at the acute phase of hepatitis C virus infection." J Virol **79**(10): 6023-34.

Pawlotsky, J. M., H. Dahari, et al. (2004). "Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C." Gastroenterology **126**(3): 703-14.

Pivert, A., C. Payan, et al. (2004). "(Comparison of hepatitis C viral RNA and core antigen kinetics in the therapeutic follow up of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infected patients, treated by bitherapy interferon-ribavirin, within the framework of RIBAVIC protocol)." Pathol Biol (Paris) **52**(9): 522-8.

Rigolet, A., P. Cacoub, et al. (2005). "Genetic heterogeneity of the hypervariable region I of Hepatitis C virus and lymphoproliferative disorders." Leukemia **19**(6): 1070-6.

Roque-Afonso, A. M., D. Ducoulombier, et al. (2005). "Compartmentalization of hepatitis C virus genotypes between plasma and peripheral blood mononuclear cells." J Virol **79**(10): 6349-57.

Saadoun, D., O. Boyer, et al. (2004). "Predominance of type 1 (Th1) cytokine production in the liver of patients with HCV-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis." J Hepatol **41**(6): 1031-7.

Salmon-Ceron, D., R. Lassalle, et al. (2003). "Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: a CORIST-ANRS HC1 trial." Clin Infect Dis **36**(10): 1295-304.

PARTIE III.

INFORMATION ET COMMUNICATION SCIENTIFIQUE

Le précédent rapport d'activité décrivait les nouvelles priorités de l'ANRS en matière d'information scientifique et de communication, définies en 1999, à l'arrivée de Michel Kazatchkine à la direction de l'Agence. Ces priorités se fondaient sur le constat d'un nouvel environnement scientifique, social et politique tant au plan national qu'international. Ces stratégies de communication ont été maintenues dans la période 2003-2005 :

– amplification de l'organisation des rencontres scientifiques, en particulier internationales ;
– actions de communication, en particulier: sur et vers les pays en développement, et vers la presse ;
– élaboration d'actions de communications sur des thématiques nouvelles : hépatites virales ;
– organisation des relations publiques ;
– élaboration d'actions publicitaires.

Les publics prioritaires de l'Agence ont continué d'être :

– la communauté scientifique ;
– les médias ;
– les décideurs ;
– le grand public et le réseau Volontaires pour un vaccin ;
– les associations représentant les patients.

Le présent rapport montre les principales actions réalisées pour chaque public entre 2003 et 2005. Cette période a été marquée par l'amplification de l'identité de l'Agence au niveau international et par un positionnement fort sur des questions scientifiques ayant un grand impact politique (tels la propriété intellectuelle et l'accès aux médicaments dans les pays du Sud). Pour cela, l'Agence a renforcé ses relations avec les décideurs. Elle a également augmenté le nombre des rencontres scientifiques, en particulier internationales. Elle a ancré sa communication grand public autour des appels à volontaires pour les essais de vaccin, maintenu sa communication avec les médias, ainsi que sa présence dans les salons. Elle a mis en ligne son site web fin 2003. Elle a organisé l'information auprès des hépatologues autour de deux moments forts : le colloque de l'AFEF (Association française pour l'étude du foie) et la réunion annuelle du réseau national Hépatites.

Les objectifs de communication de l'ANRS sont liés à ses objectifs d'activité. Ils ont été définis par le nouveau directeur de l'Agence, sur la base des résultats 2005.

Cette importante activité du service Information scientifique et communication est montée en puissance dans la période 2003-2005. Elle vise à organiser des manifestations scientifiques et éditer des publications au label ANRS, ainsi qu'à apporter un soutien à l'organisation de manifestations et à l'édition de publications extérieures.

1. MANIFESTATIONS

1.1. Au plan international

Entre 2003 et 2005, l'ANRS a organisé 10 rencontres scientifiques, dont 5 internationales (entre 2000 et 2002, 7, dont 3 internationales). La plus importante d'entre elles a été la deuxième conférence de l'International Aids Society « HIV Pathogenesis and treatment », en Juillet 2003 à Paris, dont l'ANRS a assuré l'entière organisation. Elle a rassemblé 7 000 scientifiques, médecins, représentants associatifs,

personnalités politiques (N. Mandela, J. Chirac) autour d'un programme scientifique de jeuat niveau. Cette conférence a contribué à rendre l'Agence plus visible au niveau international.

L'Agence a poursuivi la valorisation des travaux français dans les colloques internationaux. Ainsi, lors de la conférence mondiale sur le sida de Bangkok, en 2004, elle a organisé le symposium satellite « Promouvoir la recherche opérationnelle pour élargir l'accès à la prévention et aux traitements ». À Rio de Janeiro, en 2005, elle est intervenue sur le thème « Co-infection VIH-tuberculose » dans une réunion organisée avec le Forum for Collaborative HIV Research. Dans une maifestation organisée par le Brésil (ministères de la Santé, des Affaires étrangères et le congrès) et la France (ministère des Affaires étrangères), elle a participé au symposium « Le nouveau droit de la propriété intellectuelle dans le domaine de la santé et du vivant », qui a rassemblé à Brasilia des experts de l'AC28 et des représentants politiques des deux pays.

1.2. Au plan national

Au plan national, l'ANRS a privilégié le rapprochement des communautés. Ainsi, en 2004, elle a rassemblé cliniciens du Nord et du Sud dans son séminaire annuel de recherche clinique. L'année suivante, celui-ci accueillait une importante délégation canadienne pour les Premières journées franco-québecoises. En 2005, elle s'est rapproché des infectiologues et microbiologistes rassemblés au sein de la RICAI (Réunion annuelle interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse) en y organisant un premier symposium consacré à l'accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud.

Dans le domaine des hépatites, le réseau national des hépatites virales a tenu pour la première fois en 2005 sa réunion annuelle sous l'égide de l'ANRS. Depuis, l'Agence assuree le financement et l'organisation matérielle de cette réunion, qui accueille les représentants de la recherche fondamentale. Dans le domaine clinique, les Journées annuelles de l'AFEF (Association française pour l'étude du foie) sont un moment annuel fort de l'année lors duquel l'Agence organise un symposium satellite sur les recherches qu'elle soutient. Dans la moitié de ces manifestations, l'Agence avait un stand d'exposition.

1.3. Soutiens

Par ailleurs, l'ANRS apporte un soutien financier à des colloques scientifiques dans le cadre de sa commission Colloques et publications. Entre 2003 et 2005, elle a soutenu 30 colloques pour un montant de 522 105,95 € HT.

2. DOCUMENTS DE COMMUNICATION

L'édition de *ANRS Informations* s'est poursuivie (3 numéros). Dans la période 2000-2002, 9 numéros avaient été réalisés. Cet écart est principalement dû à l'organisation, en 2003, de la conférence de Paris « Pathogénése et traitement », à la réalisation du site Web et à des déficits en personnels.

La collection *Sciences sociales et sida* a publié 3 ouvrages (dont 2 en 2003), avec une diffusion élargie aux chercheurs de cette discipline. Le nombre de titres parus a diminué (en moyenne 2 par an les années précédentes).

En 2003, une brochure a été réalisée sur la recherche vaccinale à l'ANRS, ainsi qu'une plaquette sur les recherches dans les pays en développement. Les documents de relations publiques ont été réactualisés. L'ensemble de ces documents a été traduit en anglais.

Par ailleurs, depuis 2005, l'ANRS met à disposition pour les participants à ses colloques, des documents de synthèse sur les essais thérapeutiques, cohortes, et recherches dans les pays en développement.

Enfin, fin 2003, après deux années d'élaboration, le site web a été lancé. Le projet a dû faire face au départ du webmestre et à de graves problèmes techniques (dysfonctionnements des moteurs de recherche), qui ont abouti à la rupture des relations avec le prestataire. Le site a été refondu en 2005, avec la résolution des problèmes de personnels du service Information et communication.

En 2004, une plaquette a été réalisée sur les essais thérapeutiques en cours dans le domaine des hépatites. Cette plaquette est actualisée chaque année pour les journées de l'AFEF et diffusée dans les réseaux cliniques de l'Agence.

La commission Colloques et publications a soutenu 16 publications, pour un montant de 147 571,88 € HT.

3. MEDIAS

L'ANRS privilégie la communication auprès des médias au moment des événements phares que constituent les conférences internationales, les 1er décembre, la Journée mondiale du Sida, et, dans une moins mesure, les publications scientifiques. Elle médiatise ses Appels à volontaires dans les médias grand public.

Trente communiqués ou dossiers de presse ont été réalisés par le service Information scientifique et communication, certains accompagnés d'une conférence de presse. Ce chiffre est constant par rapport à la période précédente.

L'ANRS a communiqué sur plusieurs événements qui ont eu d'importantes retombées dans la presse nationale et nternationale, certains dans un contexte de crise : l'annonce des résultats de l'AC28 en faveur de l'accès aux traitements dans les pays du Sud ; l'annonce des premiers résultats des essais sur le vaccin thérapeutique ; les annonces de suspension et de reprise des essais vaccinaux ; les résultats d'une étude franco-sud africaine sur l'impact de la circoncision sur la transmission sexuelle du VIH.

Fin 2004, la deuxième campagne d'envergure nationale pour recruter des volontaires pour l'essai de vaccin préventif ANRS Vac 18 a été très largement relayée par les médias grand public nationaux et régionaux et a permis de recruter les volontaires attendus (cf. chapitre Communication vers le grand public). Les médias ont ensuite été régulièrement informés des étapes successives de suspension et de reprise des essais vaccinaux décidés par l'AFSSAPS début 2005. Cette communication complexe et a dû être gérée dans l'urgence.

Dans les pays du Sud où sont implantés ses sites, l'ANRS a continué à expliquer les raisons et objectifs de ses programmes de recherche lors des conseils scientifiques. Entre 2003 et 2005, elle a produit des communiqués et organisé des conférences de presse au Sénégal et au Cameroun pour annoncer l'ouverture de son site dans ce pays. Cette activité a été moins importante que pendant la période 2000-2002 où, pour la première fois, la presse de ces pays avait été informée. La presse internationale a cependant été informée des résultats obtenus dans les pays du Sud en matière de prévention de la transmission mère-enfant et d'utilisation des médicaments génériques. Elle a également organisé la communication sur l'essai réalisé en Afrique du Sud visant à limiter la transmission sexuelle du VIH par la

circoncision. Cette annonce délicate, en raison de son impact potentiel sur les comportements, tant au Nord qu'au Sud, a été réalisée en étroite relation avec l'OMS et l'ONUSIDA, ainsi qu'avec l'INSERM.

Pour la première fois en 2004, l'ANRS a ouvert son séminaire de recherche clinique à la presse. Depuis, lorsque le thème est susceptible d'intéresser le public, elle diffuse un dossier de presse. Dans le domaine clinique, la période 2003-2005 a été marquée par l'annonce des premiers résultats sur le vaccin thérapeutique à la Conférence internationale sur les rétrovirus (CROI). À la suite d'une rupture d'embargo par un journaliste, l'ANRS a dû gérer un emballement médiatique sans précédent tant en France qu'à l'étranger.

Les résultats des recherches en sciences sociales, en particulier des grandes enquêtes, sont toujours très attendus des médias. Ce fut le cas pour l'enquête ANRS Vespa réalisée aux Antilles-Guyane, l'enquête Presse Gay, ou encore l'enquête KABP. Chacune de ces annonces a donné lieu à une conférence de presse, y compris sur place. Les autres moments forts de la communication ont été les résultats sur les études portant sur les thèmes prioritaires de l'Agence : la propriété intellectuelle et l'accès aux traitements dans les pays du Sud. Un voyage de presse a été organisé à Brasilia (avec l'AFP, le *Figaro*, le *Quotidien du Médecin*) à l'occasion du colloque franco-brésilien sur ce thème, en 2004. L'ANRS a également consacré une conférence de presse sur le sujet l'année suivante à l'occasion du « 1er décembre » et annoncé la parution de son ouvrage « Economics of Aids » lors de la Conférence de l'IAS, à Paris, en 2003 ; l'écho médiatique a été international.

La communication sur les hépatites virales a été avant tout institutionnelle, avec l'annonce de l'élargissement des missions de l'Agence à l'ensemble des hépatites en 2004. L'ANRS a également annoncé les résultats de deux études majeures : ANRS Ribavic et la mortalité en France liée à ces pathologies.

4. DECIDEURS

La communication vers les décideurs s'organise autour des événements d'intérêt général ou politique organisés par l'ANRS : principalement, conférences internationales sur l'accès aux traitements dans les pays du Sud et résultats d'études sur les populations.

La communication majeure vers les décideurs a été la conférence de l'IAS organisée par l'ANRS à Paris, en 2003, sur « Pathogenèse et traitement ». Les décideurs politiques et institutionnels nationaux et internationaux étaient présents et ont été informés des principales conclusions. Un fichier de personnalités a été constitué depuis pour informer ou solliciter ce groupe (envois de communiqués de presse ou de publications).

Le service Communication a participé à la Lettre d'information du groupe d'études sur le sida à l'Assemblée et, en 2004, a réalisé un numéro sur la recherche. Il a également organisé la participation de responsables politiques à des rencontres les impliquant (conférence franco-brésilienne sur la propriété intellectuelle à Brasilia, conférence satellite de la RICAI sur le même sujet) et mené des actions de sensibilisation de ce public à des travaux de santé publique (résultats de l'enquête Vespa aux Antilles).

5. GRAND PUBLIC

L'ANRS a continué à solliciter le grand public pour les Appels à volontaires. Pour la première fois, en 2004, des volontaires engagés dans le réseau Volontaires pour un vaccin ont joué un rôle direct dans le recrutement en allant à la rencontre du public.

L'ANRS a organisé en 2004, à l'approche du 1er décembre, journée mondiale du sida, son second Appel à volontaires national pour son essai ANRS Vac 18. Il s'est appuyé à nouveau sur l'engagement des membres du réseau Volontaires pour un vaccin qui, pour la première fois, ont accepté d'aller à la rencontre du public pour expliquer leurs motivations et tenter d'augmenter le recrutement. Des affiches ont été réalisées.

La campagne 2004 a été articulée autour de deux temps forts :

– la conférence de presse annonçant le lancement de l'essai Vac 18 et la présentation de la campagne ;

– deux journées d'information animées par des volontaires du réseau à Paris (cité des sciences et de l'industrie), Toulouse (musée d'art moderne), Nantes (théâtre Graslin) et Marseille (hôpital Sainte-Marguerite).

Les médias presse, radio et télévision, nationaux et régionaux, ont largement contribué au succès de l'opération, qui a abouti à 4 000 demandes d'information et au recrutement de 130 volontaires.

En 2005, les décisions successives de gel et de reprise des essais vaccinaux se sont accompagnées d'une communication auprès des volontaires. Le plan de communication a été axé sur deux principes : informer les volontaires des essais concernés avant la presse, privilégier le contact direct *via* des réunions d'information.

6. COMMUNICATION AVEC LES ASSOCIATIONS REPRESENTANT LES PATIENTS

Les relations de l'Agence avec les associations, particulièrement TRT-5, se sont poursuivies. Les réunions trimestrielles ont été maintenues par le nouveau directeur. L'ANRS a continué à soutenir l'organisation des Journées annuelles du TRT-5 auxquelles participent de nombreux cliniciens et chercheurs liés à l'agence.

Pour les patients, elle a édité un document précisant les données de l'essai de vaccination thérapeutique mal relayées par la presse. Ce document, de la série *ANRS Actualités thérapeutiques*, a été diffusé dans tous les centres cliniques du réseau.

7. COLLOQUES ET SUPPORTS DE COMMUNICATION

7.1. Manifestations scientifiques ANRS de 2003 à 2005

En 2003

Deuxième conférence de l'IAS sur le VIH, « Pathogenèse et traitement » : 13-17 juillet 2003, Palais des Congrès, Paris, stand ANRS (7 000 participants).

En 2004

– Sixième séminaire de recherche clinique sur l'infection par le VIH, « Interventions thérapeutiques au Nord et au Sud. Questions croisées » : 1-2 avril 2004, institut Pasteur, Paris (460 participants) ;

– Symposium Franco-brésilien, « Le nouveau droit de la propriété intellectuelle dans le domaine de la santé et du vivant », organisé avec le ministère de la Santé, le ministère des Relations extérieures, le congrès

brésilien, l'Institut national de la propriété intellectuelle brésilien et le ministère français des Affaires étrangères : 23-24 juin 2004, ministère des Affaires étrangères, Brasilia (200 participants) ;

– Leadership program session, « Promouvoir la recherche opérationnelle pour élargir l'accès aux traitements et à la prévention », organisé avec l'OMS et l'Onusida lors de la XV^{e} Conférence internationale sur le sida (11-16 juillet), présence ANRS sur stand France : 13 juillet 2004, Bangkok, Thaïlande, (100 participants) ;

– Symposium ANRS-AFEF, lors des 55es Journées de l'AFEF (29 septembre-2 octobre) : 1er octobre 2004, Maison de la Chimie, Paris, stand ANRS.

En 2005

– Septième séminaire de recherche clinique sur l'infection par le VIH, « Journées franco-québécoises » : 23-24 mai 2005, Institut Pasteur, Paris (500 participants) ;

– Réunion HIV-TB, coorganisée avec le Forum Collaborative HIV Research lors de la 3^{e} Conférence Internationale sur le sida de l'IAS (International AIDS Society, 24-27 juillet) : Rio de Janeiro, stand ANRS, (65 participants) ;

– 6^{e} réunion du réseau national hépatites virales de l'ANRS : 27-28 septembre, Le Mégarama, Bordeaux (60 participants) ;

– Symposium ANRS-AFEF, dans le cadre des Journées de l'AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) (28-30 septembre), « Cirrhose et CHC : prise en charge et thérapeutique dans le cadre de l'ANRS », « Actualité sur les essais thérapeutiques de l'AC24 », : 30 septembre, stand ANRS (600 participants) ;

– 14^{e} Conférence internationale sur le VIH-sida (CISMA) : 4-9 décembre, Abuja, Nigeria, stand commun avec le GIP ESTHER (10 000 participants) ;

– Journée ANRS RICAI, dans le cadre de la 26^{e} réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse et associée à la journée mondiale de lute contre le sida, « Accès aux antirétroviraux dans les pays du Sud. État des lieux et perspectives » : 1er décembre, Palais des Congrès, Paris (300 participants).

7.2. Supports de communication ANRS de 2003 à 2005

2003

– *ANRS information* : n°39 « Recherche clinique : un environnement en pleine évolution », décembre 2003-janvier 2004, (40 pages) ;

– Collection *Sciences sociales et sida* : « Economics of Aids and Access to HIV/AIDS Care in Developing Countries. Issues and challenges », juin 2003 (484 pages) ; « Homosexualités au temps du sida. Tensions sociales et identitaires », octobre 2003 (292 pages) ;

– Plaquette « La recherche vaccinale contre le VIH à l'ANRS », septembre 2003, (80 pages, bilingue) ;

– *ANRS actualité thérapeutique : «* À propos des essais de vaccin thérapeutique », mars 2003 (3 pages) ;

– *Rapport d'activité de l'ANRS 2000-2002,* janvier 2003 (303 pages).

2004

– *ANRS information* : n° 40, numéro spécial ANRS « Transcriptases : XV^{e} conférence internationale sur le sida 2004 à Bangkok », automne 2004 (67 pages) ;

– Collection *Sciences sociales et sida* : « The Senegalese Antiretroviral Drug Access Initiative. An EconomicSocial Behavioural and Biomedical Analysis », april 2004, (230 pages), édité également sous forme de CD-Rom ;

– Plaquette « Une agence de recherches pour lutter contre le VIH-sida et les hépatites virales », réactualisation juin 2004, disponible en anglais, (16 pages) ;

– Plaquette « L'ANRS dans les pays en développement », réactualisation juin 2004, disponible en anglais (40 pages) ;

– Document technique « Livret des résumés du 6^{e} séminaire de recherche clinique sur l'infection par le VIH. Interventions thérapeutiques au Nord et au Sud : questions croisées », 1er-2 avril 2004 (61 pages) ;

– Document technique « Hépatites virales : essais thérapeutiques en cours », septembre 2004 (23 pages).

2005

– *ANRS information* : n°41 « Les recherches en sciences sociales en France. État des lieux à l'ANRS », juillet-août 2005, (52 pages) ;

– Plaquette « Le centre régional de recherche et de formation sur la prise en charge du VIH-sida. CHNU Fann, Dakar, Sénégal », mai 2005, (8 pages) ;

– Document technique « Livret des résumés du 7^{e} séminaire de recherche clinique sur l'infection par le VIH. Journées franco-québécoises », 23-24 mai 2005, (74 pages) ;

– Document technique « Recherches biomédicales dont l'ANRS est promoteur. Recherches de l'ANRS dans les pays en développement. Fiches résumées », mai 2005, (163 pages) ;

– Document technique « Hépatites virales : essais thérapeutiques en cours », septembre 2005, (32 pages).

Tableau 38. Colloques soutenus par l'ANRS de 2003 à 2005

ANNEE	TITRE	LIEU	€HT	€TTC
2003	V^es Journées Francophones de Virologie. 10-11/04/2003	Paris	4 500	4 500
	4^e colloque international sur les protéines. 14-17/09/2003	Strasbourg	12 541,81	15 000
	Strategies for the development of HIV. 16-18/06/2003	Addis Abeba	10 000	10 000
	Steering Committee – Nairobi. 21-26/09/2003	Nairobi	45 000	45 000
	Steering Committee - Nairobi - satellite ANRS	Mselatti	6 993,60	6 993,60
	Atelier international. 10-11/11/2003 Chiang Mai	Thaïlande	10 769	10 769
	Journée de réflexion sur immunothérapeutie-vaccins thérapeutiques. mars 2003	Paris	7 500	7 500
	Séminaire VIH/Sida	Marseille	84 866,22	101 500,00
			182 170,63	201 262,60
2004	Aids Vaccine 2004		19 418,32	19 418,32
	Plus de soins pour mieux vivre. 8-11/12/03	Dakar	8 000	8 000
	Microbicides. 28-31/03/2004	Londres	15 00	15 000
	Conférence mondiale sur le sida	Bangkok	10 000	10 000
	Journée de réflexion sur la coinfection VIH-hépatites. mars 2004	Paris	7 500	7 500
	Symposium Franco-brésilien. 23-24/06/2004	Brasilia	15 022	15 022
	Conférences Dominique Dormont. 3-4/12/2004	Paris	4 500	4 500
	La santé de la reproduction confrontée au sida. 22-23/11/2004	Nogent/Marne	10 000	10 000
			89 440,32	89 440,32
2005	1^st European Consensus Conference	Paris	34 500	34 500
	Génomique fonctionnelle du foie. 18-20/05/2005	Rouen	5 000	5 000
	XXV^e Congrès international de la population	Tours	20 000	20 000
	VII^es Journées francophones de virologie	Paris	2 000	2 000
	3^e conférence du programme africain sur le vaccin. 17-19/10/2005	Yaoundé	50 000	50 000
	IAS - Pathogenesis & treatment. juillet 2005	Rio	50 000	50 000
	9^es Journées Mycobactériologie de langue française. 28-30/09/2005	Montpellier	8 400	8 400
	5^e NC symposium Nucléocapside du virus HIV. 18-20/09/2005	Montréal	12 000	12 000
	17^e Congrès Internat. Pathogenèse Rétroviralea. octobre 2005	St Malo	4 000	4 000
	3^es Journées VIH/sida de la francophonie	Bruxelles	15 000	15 000
	Journée de réflexion. 1^er avril 2005	Paris	7 500	7 500
	2^es Journées Médicales et Pharmaceutiques. 12-17/12/2004	Ouagadougou	7 000	7 000
	2^es Journées Médicales et Pharmaceutiques. 12-17/12/2004	Ouagadougou	595	595
			250 495	250 495

Tableau 39. Ouvrages et supports de communication soutenus par l'ANRS de 2003 à 2005

ANNEE	TITRE	H.T.	T.T.C.
2003	Sexualité, normes et contrôle social	1 524,49	1 823,29
	Transcriptase	11 433	11 433
	Protocoles - complément	2 000	2 000
	HIV/AIDS mother to child transmission in India	1 000	1 000
	Revue de presse sida	11 000	11 000
	Projet Revue AIDS : supplément « Evaluation of drug access initiative »	16 664,77	16 664,77
		43 622,26	43 921,06
2004	Nature - supplément	21 164,95	21 164,95
	Revue de presse sida	6 416,67	6 416,67
	Revue Transcriptase - année 2004/2005	11 434	11 434
	Revue Protocoles	13 000	13 000
	Rapport du groupe d'experts 2004 - Delfraissy	6 000	7 176
		58 015,62	59 191,62
2005	Revue Transcriptase - numéro spécial Bangkok - 18/03/2005	15 000	15 000
	Revue Transcriptases - année 2005	11 434	11 434
	Traduction « When bodies remember »	5 000	5 000
	Protocoles	13 000	13 000
	Résister au sida. Récits et visions du Sud	1 500	1 500
		45 934,00	45 934,00

PARTIE IV.

BILAN FINANCIER ET DE GESTION

1. Recettes

Tableau 40. Ressources de l'ANRS sur la période 2003-2005 (en €)

	2003	2004	2005
TOTAL DES PRODUITS	38 305 089,15	42 831 720,38	41 716 203,88

La progression des recettes de l'ANRS est notamment liée à l'accompagnement du ministère de la Recherche dans le cadre de l'élargissement des missions aux hépatites virales et à un meilleur suivi des retours de soldes de crédits non utilisés.

Les participations extérieures dans le cadre des essais et des études de l'ANRS sont restées relativement stables sur la période.

2. Dépenses de subvention

En 2005, 38,5 M€ de crédits ont été engagés en subventions directes aux projets de recherche sur l'ensemble de l'exercice.

La part du budget de subventions que l'ANRS a consacrée en 2005 pour le VIH-sida était de 86 % et de 14 % pour les hépatites. En 2006, elle est évaluée à environ 84 % pour le VIH-sida et à 16 % pour les recherches sur les hépatites virales.

Tableau 41. Réalisations financières par thématique de recherche sur la période 2003-2005 (en euros)

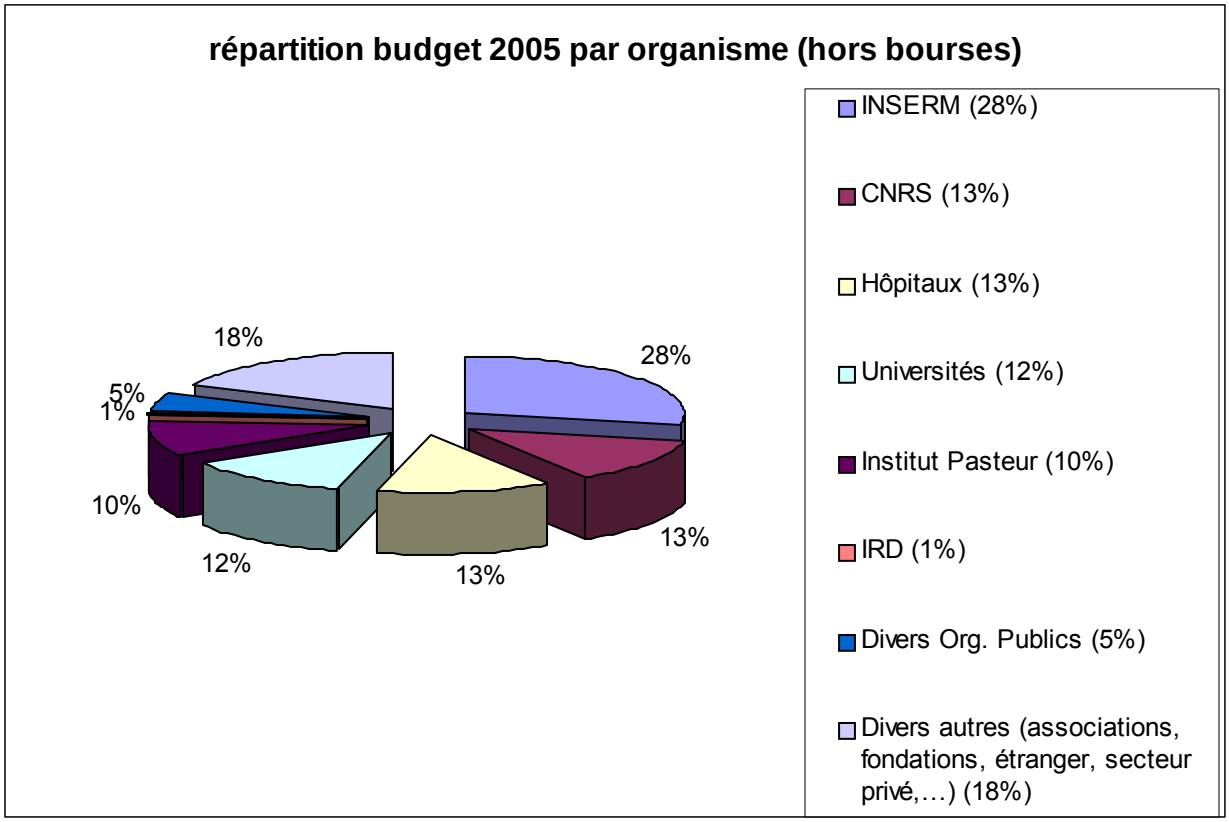
	2003	2004	2005
RECHERCHE BIOLOGIQUE FONDAMENTALE VIH	7 988 560 (24,2 %)	6 557 248 (15,47 %)	7 701 041 (20,26 %)
RECHERCHE VACCINALE VIH	2 888 346 (8,68 %)	5 112 967 (12,06 %)	3 970 488 (10,45 %)
RECHERCHE CLINIQUE VIH	12 317 350 (37,04 %)	15 354 296 (36,22 %)	11 599 473 (30,52 %)
RECHERCHES EN SCIENCES DE L'HOMME ET DE LA SOCIETE	2 024 786 (6,09 %)	1 287 045 (3,04 %)	2 472 385 (6,51 %)
RECHERCHES DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT	5 258 276 (15,81 %)	10 493 174 (24,75 %)	6 434 724 (16,93 %)
RECHERCHE SUR LES HEPATITES	2 541 020 (7,64 %)	3 442 160 (8,12 %)	5 529 329 (14,55 %)
COLLOQUES ET PUBLICATIONS	238 767 (0,72 %)	148 632 (0,35 %)	296 429 (0,78 %)
TOTAL SUBVENTIONS HORS FRAIS DE GESTION	33 257 105	42 395 522	38 003 869,00

Tableau 42. Répartition des fonds versés dans les organismes et opérateurs de l'ANRS dans le cadre des programmes de recherche financés

	2003	%	2004	%	2005	%
INSERM	8 704 020,84	25,87	13 260 449,29	30,94	7 072 768,69	18,39
CNRS	11 231 162,65	33,38	10 059 941,97	23,47	15 951 596,38	41,48
IRD	331 553,54	0,99	483 686,44	1,13	207 182,00	0,54
INSTITUT PASTEUR	1 520 865,55	4,52	1 853 861,62	4,33	2 026 211,72	5,27
TOTAL MEMBRES GIP	**21 787 602,58**	**64,75**	**25 657 939,32**	**59,87**	**25 257 758,79**	**65,67**
UNIVERSITES	1 843 383,89	5,48	6 262 966,16	14,61	3 019 403,53	7,85
A.P.-H.P. - HÔPITAUX	3 541 906,02	10,53	3 237 131,86	7,55	3 840 090,79	9,98
ETABLISSEMENTS PUBLICS	1 573 764,77	4,68	769 238,44	1,79	1 069 334,04	2,78
FONDATIONS - ASSOCIATIONS	2 715 209,83	8,07	3 724 067,54	8,69	3 223 200,34	8,38
INDUSTRIELS	100 276,06	0,30	1 466 288,64	3,42	164 958,30	0,43
ETRANGER	1 772 082,97	5,27	1 414 761,17	3,30	1 404 583,00	3,65
MONITORAGE	109 328,09	0,32	238 343,49	0,56	367 262,62	0,95
DIVERS	204 014,79	0,61	88 026,75	0,21	112 694,52	0,29
TOTAL AUTRES ORGANISMES	**11 859 966,42**	**35,25**	**17 200 824,05**	**40,13**	**13 201 527,14**	**34,33**
TOTAUX	**33 647 569,00**	**100,00**	**42 858 763,37**	**100,00**	**38 459 285,93**	**100,00**

Près des 2/3 des subventions de l'ANRS sont donc versées aux organismes membres du GIP.

Figure 16. Répartition du budget 2005 par type d'organismes gestionnaires (hors bourses)



Parallèlement au soutien des projets de recherche, des subventions sont directement affectées au soutien en personnels.

Tableau 43. Nombre de boursiers-allocataires de recherche soutenus par le biais de financements annuels récurrents en ETP sur la période 2002-2005

	2002	2003	2004	2005
MEC/MEB/POSTMEC-B	73	88	81	98
PRE/POST-DOCTORANTS	126	127	104	118
CDD	61	71	76	75
TOTAL	260	286	261	291

Figure 17. Nombre de personnels boursiers financés par l'ANRS sur la période 2002-2005

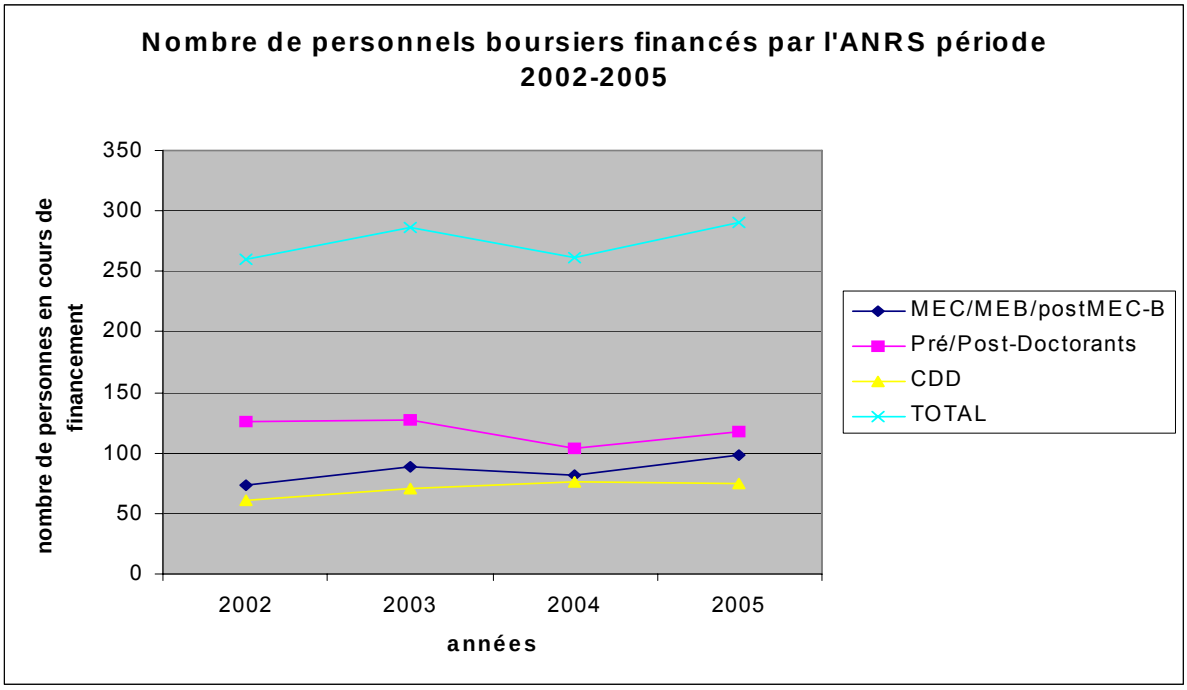
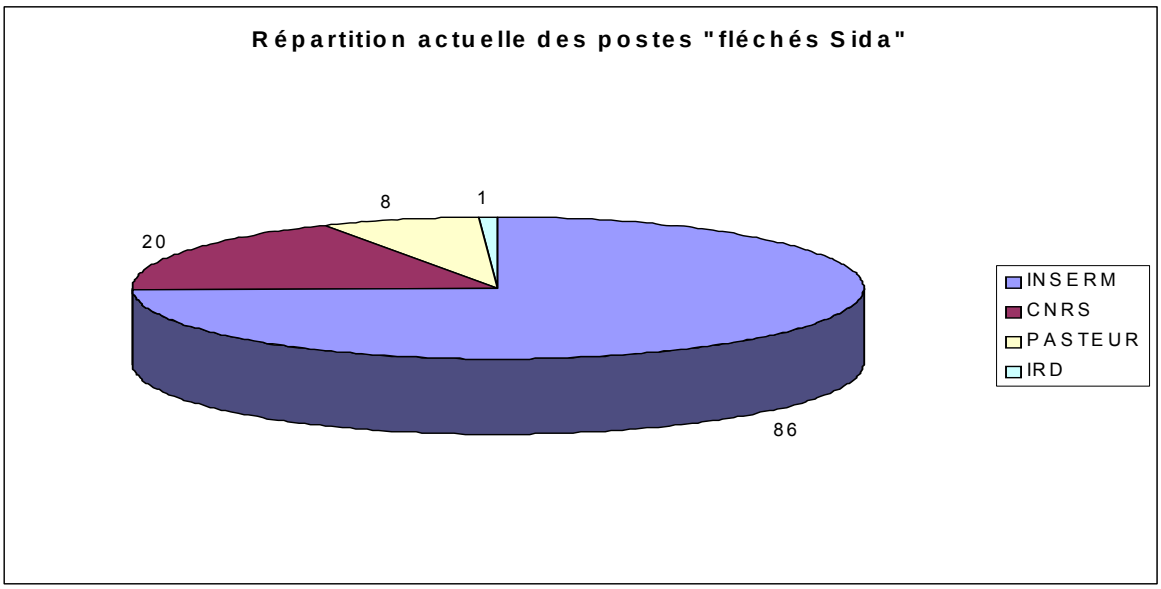


Figure 18. Répartition théorique des postes fléchés « sida » fin 2005 (en ETP)



Une étude est actuellement en cours pour un suivi étroit de ces postes, notamment de leur maintien dans la thématique de recherche VIH-sida.

3. Fonctionnement courant de l'Agence

Les dépenses de fonctionnement de l'Agence ont représenté 1,4 M€ en 2005, soit 3,4 % de son budget total. Ces dépenses sont constituées de dépenses de personnels propres, du fonctionnement courant (locaux, charges) et des dépenses relatives de communication scientifique. Sur la période 2003-2005, la part

des ressources de l'ANRS affectées à son fonctionnement courant n'a ainsi pas dépassé 4 % du budget total.

Le nombre de personnels travaillant au siège s'éleve fin 2005 à 41,5 ETP, répartis dans six services scientifiques, un service d'information et de communication scientifique et un service administratif.