



Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales

Le 24 septembre 2007

## DOSSIER DE PRESSE

# 2<sup>èmes</sup> Journées scientifiques

Site ANRS du Cameroun  
25 - 26 septembre

## Le site ANRS du Cameroun

Le site ANRS du Cameroun a ouvert ses portes en 2005. Il est dirigé par le Pr Sinata Koulla Shiro, du Service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Central et Faculté de médecine et sciences biomédicales à Yaoundé, et par le Pr Eric Delaporte, du laboratoire VIH et maladies associées à l'Université Montpellier I et IRD.

La collaboration entre chercheurs camerounais et français est antérieure à l'ouverture du site et a abouti à des résultats importants. Parmi ceux-ci, l'essai Triomune®/ANRS 1274 a apporté la preuve, en 2004, de l'efficacité et de la bonne tolérance d'une combinaison d'antirétroviraux génériques en une prise par jour. Ou encore, la démonstration, au début des années 2000, d'un risque d'émergence au Cameroun de nouveaux rétrovirus portés par des singes infectés, ainsi que la grande diversité des souches de virus du sida dans le pays.

Aujourd'hui, deux ans après l'ouverture du site, **plus de vingt programmes sont en cours**, certains pluridisciplinaires et / ou menés dans plusieurs sites ANRS. **Cet effectif témoigne de la grande activité du centre, qui couvre des champs allant de la biologie moléculaire aux sciences sociales.**

L'activité scientifique repose sur une collaboration Nord-Sud bien établie. Comme au sein de tous les autres sites ANRS situés dans les pays du Sud, chaque projet de recherche est conduit par une équipe locale et une française. Les équipes françaises impliquées appartiennent à l'Institut de recherche pour le développement (IRD), à l'Université, à des unités Inserm et CNRS, ou encore à l'institut Pasteur. Ces recherches s'appuient également sur une collaboration avec Esther (Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau).

Côté Sud, on recense également de très nombreux partenaires : pour l'aspect clinique, l'Hôpital de jour, le service d'infectiologie de l'Hôpital central et l'hôpital militaire de Yaoundé; concernant l'aspect biologique, le centre Pasteur du Cameroun, le Centre de recherches et de santé des armées (Cresar) lui-même associé à l'Institut de recherches médicales et d'études des plantes médicinales (IMPM). Enfin, en matière de sciences sociales, les travaux sont réalisés en collaboration avec l'Université catholique de l'Afrique centrale à Yaoundé.

Les plateformes biologiques du centre Pasteur du Cameroun et du Cresar, associé à l'IMPM, l'IRD et l'ANRS, sont de haut niveau et permettent à des travaux de biologie moléculaire de pointe d'être réalisés sur place.

## La recherche soutenue par l'ANRS au Cameroun

Le site du Cameroun s'est peu à peu imposé comme un site pluridisciplinaire. Trois axes de recherche majeurs émergent toutefois, autour desquels la majorité des projets scientifiques s'articulent : la virologie, la clinique, le passage à l'échelle.

- **La Virologie**

Compte tenu de la grande diversité des souches virales du VIH identifiées au Cameroun, la virologie y est incontestablement l'axe traditionnel de la recherche.

Trois groupes de VIH-1 y sont en effet présents : le groupe M, mais aussi le groupe O, dont les premiers cas ont été découverts dans ce pays, et enfin le groupe N, jusqu'ici endémique. Les équipes camerounaises et françaises (en collaboration avec une équipe américaine) ont permis de grandes avancées dans la connaissance du virus, en particulier sur ses origines. Les virus d'immunodéficience simienne (SIV), à l'origine de l'apparition du VIH, ont également été identifiés dans la région dans les populations sauvages de grands singes.

En 2006, une équipe a confirmé dans *Science*<sup>1</sup>, que le chimpanzé *Pan Troglodytes* était le réservoir des souches M et N du VIH-1. Toujours en 2006, la même équipe a identifié le gorille comme réservoir de la souche O dans *Nature*<sup>2</sup>.

### - L'origine

Un certain nombre de projets de recherche du site ont pour ambition de **poursuivre l'amélioration des connaissances sur les origines du virus, sa diversité génétique et ses conséquences**. Deux programmes ont pour objectif d'étudier le complexe rétroviral des virus simiens, et d'identifier des risques potentiels de transmission homme-singe. **ANRS 1254**, aujourd'hui clos, a identifié des espèces de singe porteuses de SIV, caractérisé ces virus, déterminé leur prévalence et permis de documenter leur variabilité génétique.

**L'étude ANRS 12125**, encore en cours, en est une poursuite logique : après une analyse élargie des SIV au plan moléculaire et phylogénétique, des outils de diagnostic sont en cours d'élaboration pour tester des populations humaines isolées et déceler un éventuel risque de transmission inter-espèces.

Des données complémentaires d'épidémiologie moléculaire sont désormais disponibles sur la répartition géographique des virus O, N et M qui infectent naturellement à la fois les chimpanzés et les gorilles.

### - Les résistances

L'autre grande priorité en virologie du site du Cameroun est **l'étude des résistances du virus** et de ses mutations. Il en existe deux types :

**acquises**, les résistances sont liées à une mauvaise utilisation des antirétroviraux (ARV) ;

---

<sup>1</sup> Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, Bailes E, Takehisa J, Santiago ML, Bibollet-Ruche F, Chen Y, Wain LV, Liegeois F, Loul S, Ngolle EM, Bienvenue Y, Delaporte E, Brookfield JF, Sharp PM, Shaw GM, Peeters M, Hahn BH. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV 1. *Science* 2006 Jul 28 ; 313 (5786) : 523-6

<sup>2</sup> Van Heuverswyn F, Li Y, Neel C, Bailes E, Keele BF, Liu W, Loul S, Butel C, Liegeois F, Bienvenue Y, Ngolle EM, Sharp PM, Shaw GM, Delaporte E, Hahn BH, Peeters M. Human immunodeficiency viruses : SIV infection in wild gorillas. *Nature* 2006 Nov 9 ; 444 (7116) : 164

**naturelles**, le sujet est infecté par un virus divergent, portant naturellement des mutations de résistances à certains ARV.

Ces résistances ont un impact potentiellement important sur la thérapeutique, qui peut se révéler alors inefficace. L'étude **ANRS 12134** vise ainsi à évaluer la fréquence du VIH-1 résistant aux ARV chez des patients naïfs de tout traitement et nouvellement infectés. Il s'agit d'une étude réalisée sur plusieurs sites ANRS, qui produira des résultats globaux et pour chacun des pays (Burkina Faso, Cambodge, Cameroun, Côte d'Ivoire, Sénégal, Vietnam).

Ce projet ANRS est réalisé en collaboration avec l'Organisation de coordination pour la lutte contre les endémies en Afrique centrale (OCEAC) pour assurer une surveillance de l'évolution virale dans les pays d'Afrique.

#### **- La diversité génétique**

Les chercheurs s'intéressent également aux **super infections**. Jusqu'à maintenant, la diversité du virus se logeait dans des différences de sous-types ; désormais, pour beaucoup, les virus circulants sont des recombinants, c'est-à-dire des virus mélangés, ayant pris des morceaux de génomes des uns et des autres. Certaines personnes infectées par un virus se sont ensuite infectées une seconde fois avec un autre virus, génétiquement différent. Ce phénomène pose des questions de résistance aux traitements, mais aussi de transmission, avec un « imbroglio virologique » ayant des conséquences sur le diagnostic, et également sur la mise au point d'un vaccin potentiel. L'étude **ANRS 1297**, menée conjointement avec le site ANRS du Sénégal, a pour objectif de caractériser la prévalence et l'incidence de ces doubles ou triples infections.

A terme, les conclusions de ces travaux seront très importantes, notamment pour les populations africaines très concernées par ce phénomène de sur-infection.

-----  
**Etudes virologiques citées :**

***ANRS 1254 Identification et caractérisation moléculaire des SIV susceptibles de présenter un risque pour l'homme en Afrique centrale : évaluation du risque de transmission inter-espèces entre singes et hommes***

***ANRS 12125 Identifier et caractériser les virus de l'immunodéficience simienne circulants chez les primates non-humains au Cameroun et évaluer de potentielles nouvelles transmissions inter-espèces du SIV du singe à l'homme au Cameroun***

Martine Peeters (Laboratoire « VIH/Sida et Maladies associées », Université de Montpellier) et Eitel Mpoudi-Ngole (Centre de Recherche médicale, Yaoundé).

***ANRS 12134 Evaluation de la fréquence de virus VIH-1 résistant aux antirétroviraux chez des patients naïfs de traitement en Afrique et en Asie du Sud-Est.***

Martine Peeters (Laboratoire « VIH/Sida et Maladies associées », Université de Montpellier), Marie-Laure Chaix (Laboratoire de virologie, Hôpital Necker).

*Etude conjointe avec les autres sites ANRS des pays du Sud.*

***ANRS 1297 Etude de la prévalence des doubles infections et l'incidence des super-infections avec un sous-type/CRF différent dans 2 cohortes de patients vivant avec le VIH en Afrique.***

Martine Peeters (Laboratoire « VIH/Sida et Maladies associées », Université de Montpellier) Pr Souleymane Mboup (CHU Le Dantec, Dakar)

*Etude conjointe au site sénégalais de l'ANRS*

- **La Clinique**

La prévalence de l'infection est estimée à 5,4 % au Cameroun (*voir annexe*). L'évolution de l'épidémie y est particulière : elle a démarré relativement tardivement pour se propager ensuite rapidement. Compte tenu du temps d'incubation moyen de la maladie (5 à 10 ans), les services de santé sont aujourd'hui confrontés à un nombre important de patients qui nécessitent une mise sous traitement. Ainsi, à l'hôpital de jour de l'Hôpital central de Yaoundé, on recense 40 nouveaux patients par semaine présentant un tel profil. Cette situation pose le problème du **choix de la première ligne de traitement, de la stratégie thérapeutique à moyen terme et du suivi des patients**.

Dans le même temps, apparaissent des cas d'échec thérapeutique pour les premiers patients mis sous traitement au début des années 2000. Les chercheurs doivent s'interroger sur les meilleures stratégies de seconde ligne à mettre en œuvre.

### **- Première ligne**

En 2004, les équipes travaillant sur le site ANRS de Yaoundé avaient apporté la preuve de l'efficacité et de la tolérance de la Triomune®, qui représentait alors une **innovation majeure** pour l'accès au traitement, en tant que première combinaison générique d'ARV à dose fixe<sup>3</sup> (ANRS 1274). Cette trithérapie générique en une prise par jour a considérablement modifié les conditions d'accès aux ARV dans les pays en développement. Notamment en raison de son faible coût (du simple au double avec des molécules *princeps*), les bailleurs de fonds internationaux ont peu à peu accepté d'engager des programmes de mises sous traitement à large échelle, avec la Triomune® en première ligne.

La cohorte de patients constituée dans le cadre de cette étude est restée sous la surveillance des chercheurs. Après trois ans de Triomune®, **certains effets secondaires ont été détectés**, notamment en raison de la présence de D4T dans la combinaison, qui pose des problèmes de neuropathies et de lipodystrophies. Des résultats à trois ans indiquent toutefois que pendant les deux premières années, le traitement est actif et parfaitement toléré. **Sans bouleverser le choix de la Triomune® en première ligne**, il convient donc, au terme des deux premières années de traitement, d'en **anticiper le changement**.

Quatre autres projets sur les thérapeutiques de première et seconde ligne, actuellement en phase de démarrage, témoignent de la grande richesse de la recherche clinique sur ce site. L'une des ambitions est en effet **d'innover et de proposer des alternatives aux recommandations de l'OMS**, pour élargir le champ des possibilités. **Concernant les premières lignes**, l'étude **ANRS 12115 DAYANA**, réalisée conjointement avec le site ANRS du Sénégal, évalue plusieurs nouveaux traitements simplifiés fabriqués par les firmes, dont un inhibiteur de protéase (IP) renforcé par du lopinavir. L'étude **ANRS 12168 DYNAMO** permettra d'évaluer l'efficacité d'un traitement de première ligne adapté aux souches du groupe O, ces virus présentant des résistances naturelles à certaines molécules recommandées par l'OMS.

---

<sup>3</sup> Laurent<sup>1</sup> C., Kouanfack<sup>2</sup> C., Koulla-Shiro<sup>3</sup> S., Nkoué<sup>3</sup> N., Bourgeois<sup>1</sup> A., Calmy<sup>4</sup> A., Lactuock<sup>4</sup> B., Nzeusseu<sup>2</sup> V., Mognutou<sup>3</sup> R., Peytavin<sup>5</sup> G., Liégeois<sup>1</sup> F., Nerrienet<sup>6</sup> E., Tardy<sup>2</sup> M., Peeters<sup>1</sup> M., Andrieux-Meyer<sup>4</sup> I., Zekeng<sup>7/8</sup> L., Kazatchkine<sup>9</sup> M., Mpoudi-Ngolé<sup>3</sup> E., Delaporte<sup>1</sup> E. for ANRS 1274 study group, **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**, in *The Lancet* 2004, 364, pp.29-34

## - Seconde ligne

Une étude clinique d'évaluation des traitements de seconde ligne recommandés par l'OMS doit débiter en 2008. L'étude **ANRS 12169 2 LADY** sera réalisée également sur le site du Sénégal. Il s'agit d'un des premiers essais thérapeutiques sur les secondes lignes dans les pays du sud.

## - L'enfant

L'étude **ANRS 12140 PEDIACAM** cherche à évaluer la faisabilité d'une multithérapie précoce chez des nourrissons infectés. Elle évaluera également la réponse aux vaccins dans le cadre du programme élargi de vaccination actuellement mis en œuvre dans le pays.

-----  
**Etudes cliniques citées :**

***ANRS 1274 TRIOMUNE® Evaluation à court et long terme de l'efficacité et de la tolérance d'une association d'antirétroviraux génériques utilisés au Cameroun.***

Pr Eric Delaporte (Laboratoire « VIH/Sida et Maladies associées », Université de Montpellier)  
Pr Sinata Koulla Shiro (Service des maladies infectieuses, Hôpital central, Yaoundé)

***ANRS 12115 DAYANA. Essai de phase III sans insu sur les traitements, randomisé, évaluant à Dakar et Yaoundé l'efficacité virologique et la tolérance de 4 nouveaux traitements antirétroviraux simplifiés pendant 48 semaines, chez des patients naïfs d'antirétroviraux, infectés par le VIH-1.***

Roland Landman, (IMEA, hôpital Bichat)  
Papa Salif Sow, (CHN de Fann, Dakar, Sénégal)  
*Etude conjointe au site sénégalais.*

***ANRS 12140 PEDIACAM. Impact des multithérapies antirétrovirales et du Programme élargi de vaccination sur l'évolution et la prise en charge des nourrissons infectés par le VIH-1 au Cameroun.***

Albert Faye, (hôpital Robert Debré, Paris)  
Mathurin Cyrille Tejiokem (Centre Pasteur, Cameroun)

***ANRS 12169 2 LADY. Evaluation de trois stratégies de traitement antirétroviral (2<sup>e</sup> ligne ARV, Dakar-Yaoundé)***

Jacques Reynes, (CHU de Montpellier)  
Sinata Koulla-Shiro (Service des maladies infectieuses, Hôpital Central, Yaoundé)

***ANRS 12168 DYNAMO. Diversité moléculaire des souches VIH-1 du groupe O et prise en charge thérapeutique au Cameroun***

Jean Christophe Plantier (Hôpital Charles Nicolle, Rouen)  
Charles Kouanfack (Service des maladies infectieuses, Hôpital Central, Yaoundé)

- **Passage à l'échelle**

Le Cameroun a décidé d'élargir l'accès aux soins des personnes vivant avec le VIH. Cette décision se traduit par une montée en puissance de son programme d'accès aux ARV : une nouvelle politique de distribution des médicaments a été mise en place en province au niveau des districts. En d'autres termes, il s'agit du « passage à l'échelle ».

Sur la base des recommandations de l'OMS, la distribution des médicaments et le suivi des patients devraient se dérouler selon une prise en charge « allégée » des patients sans avoir systématiquement recours à un médecin et sans analyse de marqueurs biologiques.

Les équipes françaises et camerounaises du site ANRS se sont engagées dans **plusieurs programmes multidisciplinaires et complémentaires** pour évaluer cette stratégie dans une démarche de recherche dite « opérationnelle ».

Une première étude, **ANRS12120 POLART**, aborde la question sous les angles tant clinique que psychosocial ou économique. Trois districts camerounais, Douala, Bafoussan et Maroua, sont concernés par ce projet qui cherche à répondre à une question essentielle : **l'offre de soins est-elle reproductible en province ?** Dans la capitale et les plus grandes villes, les structures, le matériel et le personnel sont suffisants pour assurer la prise en charge des patients. La prise en charge peut-elle être aussi efficace dans les provinces les plus reculées, où tous ces critères ne sont pas remplis ? **Pourra-t-elle être possible au niveau des structures de base de la pyramide sanitaire camerounaise ?**

D'autres interrogations surgissent également dans le cadre de la mise en place de cette stratégie décentralisée. De faisabilité, mais aussi de stratégie bioclinique (presque aucun marqueur biologique n'est utilisé), d'acceptabilité, de perception, de coût /efficacité, d'impact sur le système de santé, etc.

En partenariat avec Esther (Ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau), le projet **ANRS 12110 STRATALL** compare dans des hôpitaux de districts périphériques, **la prise en charge allégée à la prise en charge de référence**. L'évolution clinique, l'impact du traitement sur la vie quotidienne, l'observance, les coûts du traitement, ou encore l'acceptation de l'approche allégée sont étudiés.

*Recommandée par l'OMS, la stratégie d'allègement du suivi des patients permet de ne pas avoir à mettre en place des infrastructures coûteuses. Le suivi thérapeutique n'est en effet pas réalisé sur la base d'analyse de marqueurs biologiques ou immunologiques, mais de constatations cliniques. Souvent, l'interlocuteur n'est pas médecin mais agent de santé ou agent communautaire. Si cette approche a déjà permis de considérablement développer la prévention, l'accès aux traitements et aux soins, elle présente des risques potentiels au niveau clinique (prise en charge des effets secondaires par exemple), au niveau de l'individu, qui peut ne pas adhérer à cette pratique, ne pas être convaincu par un agent non médecin, et donc mal se soigner, mais aussi au niveau de la communauté. Si l'observance aux traitements se révèle mauvaise, le risque de voir apparaître des résistances sera élevé. ANRS 12110 STRATALL permettra de valider cette stratégie ou, éventuellement, de s'orienter vers d'autres options, comme par exemple la création de centres spécialisés, stratégie retenue dans le cadre de la tuberculose.*

L'aspect financier de la décentralisation est envisagé dans le cadre de l'étude **ANRS 12116 EVAL**, qui évalue l'impact de l'accès aux traitements sur les conditions économiques, professionnelles, sociales et personnelles des patients. Dans cette étude, est étudié le lien pouvant exister entre les dépenses de soins restant à la charge du patient ainsi que les conditions de vie d'une part, et d'autre part l'observance et l'efficacité des traitements.

D'autres aspects sont tout aussi importants lorsque l'on envisage d'élargir l'accès aux traitements jusqu'à l'échelon le plus bas de la pyramide sanitaire. Ainsi **l'approvisionnement en ARV et en outils de suivi, mais aussi l'organisation de leur distribution** sont les objets de l'étude **ANRS 12108**.

Enfin, trop souvent ignoré au Sud, le **burn-out, ou épuisement professionnel**, est également l'objet d'une étude, **ANRS 12144**. Facteur d'instabilité professionnelle et d'absentéisme, il entraîne une détérioration de la qualité des soins, mais aussi des troubles familiaux et conjugaux, ou encore des usages excessifs de drogues ou d'alcool.

-----  
**Etudes « passage à l'échelle » citées :**

**ANRS 12120 POLART. La problématique de l'accès aux médicaments contre le sida au Cameroun. Enjeux, avancées, limites et perspectives de la décentralisation d'une offre de soins.**

Fred Eboko (IRD, Yaoundé)

Luc Sindjoun (Université de Yaoundé II)

**ANRS 12110 STRATALL. Décentralisation de l'accès aux ARV en Afrique : évaluation clinique de la prise en charge des patients sous ARV dans des hôpitaux de district selon une approche de suivi allégé.**

*En partenariat avec Esther (Ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau).*

Christian Laurent (IRD, Montpellier)

Charles Kouanfack (Hôpital Central, Yaoundé)

**ANRS 12116 EVAL. Evaluation du programme camerounais d'accès aux ARV : impact sur la prise en charge et les conditions de vie de la population infectée par le VIH.**

Jean-Paul Moatti (ORS PACA, Marseille)

Séverin Abega (Institut de Recherches socio-anthropologiques, Yaoundé)

**ANRS 12108 Passage à l'échelle et approvisionnement en médicaments et outils de suivi biologique. Le cas du Cameroun et du Brésil : analyse et enseignement pour d'autres pays.**

Benjamin Coriat (Université Paris 13, Paris)

Marie-José Essi (Fondation Paul Ango Ela de Géopolitique en Afrique centrale, Yaoundé)

**ANRS 12144 « Epuisement professionnel » et prise en charge des personnes vivant avec le VIH / Sida au Cameroun**

Josiane Tantchou Yakam, (IRD, Marseille) (Boursière)

## Annexes

### Le Cameroun en quelques chiffres

Source Onusida, OMS

<b>Population (2005)</b>	16.3 millions
<b>Population vivant sous le seuil de pauvreté (2004)</b>	17,1%
<b>Espérance de vie à la naissance pour les hommes (2005)</b>	50 ans
<b>Espérance de vie à la naissance pour les femmes (2005)</b>	51 ans
<b>Quotient de mortalité infanto-juvénile, pour 1000 naissances vivantes (2004)</b>	149
<b>Prévalence du VIH chez les adultes</b>	5.4 %
<b>Adultes de 15 ans et plus vivant avec le VIH</b>	470 000
<b>Nombre d'adultes sous ARV *</b>	37 000
<b>Nombre d'adultes nécessitant une mise sous ARV</b>	108 000

\* Juin 2007 – source CNLS

## **L'ANRS au Sud**

La recherche dans les pays du Sud est une priorité de l'Agence qui y consacre près d'un quart de son budget chaque année (soit 13 millions d'euros environ, hors personnels). Les programmes financés s'inscrivent dans les priorités de santé publique des pays. Chaque site est placé sous la responsabilité conjointe d'un coordinateur national et d'un coordinateur français. Environ 65 % des projets de recherche sont réalisés au niveau des sites.

Les sites :

### **En Afrique**

2007 : Le Caire, Egypte

2005 : Yaoundé, Cameroun

1995 : Dakar, Sénégal

1995 : Abidjan, Côte d'Ivoire

1994 : Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

### **En Asie**

2000 : Hô-Chi-Minh-Ville, Vietnam

2000 : Phnom-Penh, Cambodge

### **En Amérique Latine**

2001 : Brésil.