



Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

**SCHEMA DE PROGRAMMATION SCIENTIFIQUE
ET D'ORIENTATION DES MOYENS
2007-2009**

Perspectives scientifiques et budgétaires

20 mars 2007

SOMMAIRE

<u>I – Introduction</u>	page 3
1/ Le contexte épidémiologique	page 3
2/ L'ANRS : présentation générale	page 4
3/ Les publications scientifiques	page 6
4/ L'élaboration d'un nouveau schéma de programmation scientifique et d'évolution des moyens	page 8
<u>II – Les axes de développement transversaux</u>	page 9
1/ Les collaborations européennes et internationales	page 9
2/ L'éthique, fondement de l'action de l'ANRS	page 9
3/ Le développement des synergies institutionnelles : le rapprochement avec le GIP-ESTHER	page 11
<u>III – Les recherches thématiques</u>	page 13
1/ Les recherches fondamentales VIH	page 13
2/ Les recherches vaccinales VIH	page 17
3/ Les recherches cliniques et thérapeutiques VIH	page 24
4/ Les recherches en sciences humaines et sociales	page 30
5/ Les recherches dans les pays en développement	page 34
6/ Les recherches sur les hépatites virales	page 40
7/ Le soutien à colloques et l'information scientifique	page 46
<u>IV – Les moyens</u>	page 47
1/ Eléments du bilan du schéma de programmation 2004-2006	page 47
2/ Les perspectives 2007-2009	page 53
<u>V - Les conclusions et recommandations du Conseil Scientifique</u>	page 60

I - INTRODUCTION

1/ Le contexte épidémiologique dans les domaines du VIH-sida et des hépatites virales

- En France et dans les pays industrialisés, 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.

Si la mortalité liée au **VIH-sida** a fortement diminué en France et dans les pays riches avec l'avènement des trithérapies, on sait que le virus continue à se multiplier lentement chez les personnes atteintes (110 000 patients dont 80 000 reçoivent un traitement ARV). On est donc, dans l'état actuel de nos connaissances, amené à les traiter indéfiniment sans être capable d'éradiquer le virus, donc de supprimer le risque de transmission. La recherche est confrontée à de nouveaux défis : découvrir de nouveaux médicaments et élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques, utiliser au mieux les nouvelles molécules, simplifier les traitements sans prendre des risques inconsidérés, combattre les résistances virales, réduire les effets secondaires des antirétroviraux.

Dans un contexte mondial où plus de 50 millions de patients sont infectés par le VIH-sida et où 8 millions nécessitent un traitement en urgence par les ARV, l'ANRS a en outre acquis depuis plusieurs années une expertise et une crédibilité dans ses programmes de recherche dans les pays en développement, grâce à une présence active sur le terrain et des résultats concrets publiés et internationalement reconnus.

- Dans le domaine des **hépatites virales**, et selon les dernières estimations, qui datent de janvier 2005, il y a actuellement en France métropolitaine aux alentours de 500 000 personnes atteintes d'une hépatite C chronique, parmi lesquelles 30 000 seraient coinfectées par le VIH, et environ 300 000 autres personnes présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite B (1) ; 9 % d'entre elles seraient coinfectées par le VIH. La prévalence de l'hépatite C chronique est plus élevée chez les femmes (0,99 % versus 0,73 % chez les hommes), en particulier chez celles qui sont âgées de plus de 40 ans.

A l'inverse, c'est chez les hommes que l'infection chronique par le virus de l'hépatite B est la plus forte (1,19 % versus 0,16 % pour les femmes), en particulier chez ceux des tranches d'âge 18-29 ans et 50-59 ans. Environ 20 % des patients présentant une hépatite chronique C et 5 à 10 % de ceux qui ont une hépatite chronique B atteignent le stade de la cirrhose responsable de décompensations cliniques et de carcinomes hépato-cellulaires (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 de ces deux hépatites virales est particulièrement forte puisqu'elles touchent davantage les personnes en situation de précarité. Ainsi, leur prévalence est 3 à 3,5 fois plus élevée chez les bénéficiaires de la Couverture maladie universelle complémentaire.

Autre fait qui mérite d'être souligné : seules 49 % et 56 % des personnes infectées respectivement par le virus de l'hépatite B et celui de l'hépatite C ont connaissance de leur statut. L'infection par les virus des hépatites B et C est aussi un problème majeur de santé publique dans les pays en développement. L'OMS 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'Égypte et le Cameroun.

Compte tenu de ces réalités épidémiologiques et sociales, les hépatites virales B et C confrontent le système de soins à des enjeux importants. De fait, les besoins en matière de recherche, aussi bien fondamentale, clinique, thérapeutique et en santé publique sont à la mesure de ces enjeux.

2/ L'ANRS : présentation générale

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 ainsi à tous les domaines des recherches fondamentales, vaccinales, cliniques, thérapeutiques, et en sciences humaines, en France et dans les pays en développement.

L'agence mène ses actions en partenariat avec les ministères en charge de la Recherche, de la Santé et des Affaires Etrangères ainsi qu'avec les 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 et 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 décidées au niveau de la direction de l'agence.

La pertinence de ces thèmes prioritaires est en outre chaque année validée par un comité scientifique composé majoritairement d'experts étrangers, et réexaminée en fonction du déroulement des programmes.

C'est notamment dans ce cadre que 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 300 services. Actuellement 3 500 patients sont inclus dans des essais ou cohortes ANRS.

Les projets de soutien aux équipes de recherche et de demande de bourses qui parviennent deux fois par an à l'ANRS au travers de ses appels d'offres sont évalués et classés par des comités d'experts.

Sur cette base, le directeur décide, en fonction des orientations scientifiques prioritaires définies par le conseil d'administration après avis du conseil scientifique et des possibilités financières de l'agence, du financement des projets.

Fin 2006, la liste des Actions Coordinées (AC) et des Comités Scientifiques Sectoriels (CSS) est la suivante :

- Les Actions Coordonnées (AC) :

AC5	Essais Thérapeutiques	J-P Molina
AC7	Cohortes	Geneviève Chene
AC11	Virologie Médicale	Francis Barin
AC 12	Pays en développement	François Dabis
AC14-1	Chimiokines	Bernard Roques
AC14-2	Complexe de préintégration	
AC14-3	Protéines virales auxiliaires	
AC18	Comportements et prévention	Geneviève Paicheler
AC21	Homéostasie Lymphocytaire	Brigitte Autran
AC22	Lipodystrophies et complications métaboliques	Jacqueline Capeau
AC23	Dynamique des épidémies VIH, VHC et VHB	Joseph Lellouch
AC24	Essais thérapeutiques dans les hépatites virales	Marc Boulière
AC25	Recherches en santé publique, SHS dans le domaine des Hépatites	Jean-Claude Desenclos
AC 27	Recherches socio-économiques sur la santé et l'accès aux soins dans les pays du sud	Benjamin Coriat
AC28	Essais Vaccinaux préventifs	Yves Lévy
AC29	Mécanismes de l'entrée des hépatites dans leurs cellules cibles	Jean Dubuisson
AC30	Mécanismes de la carcinogenèse dans les cirrhoses secondaires aux hépatites virales	Jessica Zucman-Rossi
AC 31	Cellules dendritiques, présentation de l'antigène et immunité innée	Anne Hosmalin

- les Comités Scientifiques Sectoriels (CSS)

CSS 1	Recherches fondamentales sur les relations hôte-virus VIH	Fernando Arenzana
CSS 2	Biologie Structurale et génétique moléculaire	Pierre Sonigo
CSS 3	Recherches cliniques et physiopathologiques	Pierre-Marie Girard
CSS 4	Recherches fondamentales et physiopathologie dans les hépatites virales	<i>Jean-Michel Pavlowsky</i>
CSS5	Recherches en santé publique sciences de l'homme et de la société	<i>Jean-Paul Moatti</i>
CSS 6	Pays en développement	François Bourdillon
CSS 7	Recherches cliniques et épidémiologiques dans les hépatites virales	Christian Trepo

3/ Les publications scientifiques sur financements ANRS

En terme de publications scientifiques, la recherche française sur le VIH occupe sur les trois dernières années la deuxième position derrière les Etats-Unis, aussi bien en impact qu'en nombre (troisième place pour la recherche fondamentale sur le sida derrière les Etats-Unis et le Royaume Uni, deuxième place en recherche clinique et thérapeutique après les Etats-Unis et première place pour les essais en pays du Sud dans le domaine du VIH). Cette seconde place mérite d'être soulignée car elle est rare dans le domaine biomédical.

Dans le domaine des hépatites virales, la France occupe la 4^{ème} place après les Etats-Unis, le Japon et l'Italie.

La « production scientifique » de l'agence, par le biais des études qu'elle finance et qu'elle coordonne, s'élève ainsi à plus de 1 200 publications sur la période 2002-2005, dont près de la moitié avec un Impact Factor supérieur à cinq.

Le recensement des publications scientifiques issues des travaux de recherche de l'ANRS financés majoritairement par l'agence a été réalisé au cours du 1^{er} semestre 2006. Les tableaux ci-après présentent les résultats obtenus, dont il convient de souligner l'importance tant qualitative que quantitative.

Tableau 1 : publications 2002-2005, en fonction du facteur d'Impact

	<i>Impact Factor > 5</i>	<i>Impact Factor < 5</i>	TOTAL
<i>Recherches Fondamentales</i>	275	203	478
<i>Recherches Vaccinales</i>	32	36	68
<i>Recherches Sur la Science de l'Homme et de la Société (¹)</i>	15	83	98
<i>Recherches Sur les Pays en Voie de Développement (²)</i>	74	119	193
<i>Recherches Cliniques VIH</i>	132	151	283
<i>Recherches Sur les Hépatites Virales</i>	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

* Données 19 octobre 2006

Tableau 2 : Publications 2002-2005 en fonction de l'année

	2002	2003	2004	2005	TOTAL
<i>Service de Recherches Fondamentales</i>	114	119	110	135	478
<i>Service de Recherches Vaccinales</i>	13	19	15	21	68
<i>Service de Recherches Sur la Science de l'Homme et de la Société</i>	13	21	24	40	98
<i>Service de Recherches Sur les Pays en Voie de Développement</i>	40	57	52	44	193
<i>Service de Recherches Cliniques VIH</i>	68	72	64	79	283
<i>Service de Recherches Sur les Hépatites Virales</i>	16	18	28	34	96
TOTAL	264	306	293	353	1216

Au cours de ces quatre années (2002-2005), les travaux directement financés par l'ANRS ont ainsi donné lieu à 1 216 publications dont 6,2% appartiennent au corpus mondial d'excellence (Top 1% des articles cités - Seuils ISI par disciplines et par années). Fait particulièrement remarquable pour l'ANRS car pour 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 de la France que nous avons identifiés dans le corpus mondial du Top 1% du domaine VIH/SIDA & HCV.

Deux pour-cent (2%) des travaux financés par l'ANRS sont publiés dans des journaux de grand prestige (IF 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 deux dans « Immunity », prestigieux journal d'immunologie. En clinique, 5 publications dans « Lancet » et 3 dans « New England Journal of Medicine », les 2 plus grandes revues généralistes du domaine médical.

4/ L'élaboration d'un nouveau schéma de programmation scientifique et d'évolution des moyens 2007-2009

L'année 2006 marque la fin du schéma de programmation scientifique et d'évolution des moyens 2004-2006, voté au premier conseil d'administration de l'année 2004, et fixant un plan stratégique triennal scientifique et financier pour l'ANRS.

Dans le cadre de ses activités, et notamment de grands programmes pluriannuels, le plan stratégique est ainsi apparu comme un outil très important tant au niveau du pilotage scientifique que de la gestion financière de l'agence. Cet engagement des membres a fortement participé à la dynamique de construction de nouveaux projets de recherche et a permis d'initier des réflexions d'envergure dont on mesure dès aujourd'hui les premières retombées.

Face à ce constat, le conseil d'administration, à l'occasion de sa séance du 15 novembre 2006, a validé le principe de l'élaboration d'un nouveau schéma pour les trois prochaines années, dans le cadre d'une démarche et d'un travail commun mené par l'ensemble des membres du GIP et coordonné par le ministère de la recherche. Un représentant des associations de patients est également associé à la démarche.

II – LES AXES DE DEVELOPPEMENT TRANSVERSAUX

1/ Les collaborations européennes et internationales

Le renforcement de coopérations au niveau européen apparaît de plus en plus comme une priorité pour l'ANRS dans les prochaines années, et notamment :

- dans le domaine de la recherche vaccinale :
 - avec un essai vaccinal qui doit être mis en place au cours du premier semestre 2007, en partenariat avec Eurovacc, et associant la Suisse, le Royaume-Uni et l'Allemagne. Cet essai fait notamment suite à l'appel à volontaires lancé à l'occasion du 1^{er} décembre ;
 - avec une initiative lancée au niveau européen par l'ANRS pour regrouper l'ensemble des partenaires concernés afin de constituer une véritable structure européenne d'évaluation des différentes stratégies vaccinales, qui pourra être présentée dans le cadre du VII^{ème} PCRD de l'Union Européenne ;
 - avec une participation potentielle au programme européen « EDCTP » (European Developing Countries clinical Trials Partnership), vaccin en tant que promoteur et coordonnateur d'une étude (2007-2009).
- dans le domaine de la recherche clinique :
 - avec le soutien d'un projet de cohorte observationnelle qui permettrait de fait un recrutement et une taille critique plus pertinente pour répondre à des questions telles que la primo-infection ou les stratégies d'interruption thérapeutique (projet intitulé « COHERE », « Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe ») ;
 - avec la constitution, dès 2007, d'un réseau européen associant 25 partenaires et visant à constituer une plate-forme clinique (projet intitulé « NEAT », « European Aids Treatment Network »).
- dans le domaine de la recherche dans les pays en développement, avec la relance du programme de l'Union Européenne « EDCTP », dans lequel l'ANRS est très impliquée, tant du point de vue scientifique qu'au niveau des financements alloués, et qui devrait permettre d'augmenter notre capacité à développer la recherche clinique dans les pays du sud et notre visibilité au niveau de l'Europe.

Des liens forts existent également avec de grandes institutions internationales OMS, UNAIDS, Fonds Mondial ou encore Global HIV Vaccine Enterprise.

L'ANRS est ainsi la seule agence nationale en Europe qui se consacre exclusivement à recherche sur le VIH/sida et les hépatites virales, et la seule agence européenne qui finance des essais thérapeutiques indépendants de l'industrie.

2/ L'éthique comme fondement de l'action de l'ANRS

Le sida a été, pendant de longues années, une épidémie pour laquelle on ne connaissait pas de traitement efficace, épidémie qui rappelait en cela les grandes épidémies du Moyen Age. L'enjeu étant la survie de millions de malades, il aurait été tentant de faire fi des règles éthiques pour que la recherche avance plus rapidement.

Cela n'a pas été le choix de l'ANRS qui a, dès l'origine, intégré l'éthique comme composante essentielle de sa réflexion.

Les textes normatifs qui ont vu le jour ces dernières années imposent des obligations, que l'ANRS respecte, mais également une démarche plus générale sur certains sujets.

C'est ainsi que l'ANRS développe aujourd'hui sa réflexion en matière éthique dans le cadre de projets spécifiques mais également sur des sujets transversaux.

L'ANRS a doublé depuis l'année 2000 son engagement financier concernant les recherches dans les pays en développement. Cet engagement financier s'est accompagné d'une réflexion approfondie dans un domaine où les recherches soulèvent des questions éthiques spécifiques.

La recherche dans les pays en développement fait face à de nombreuses problématiques : pénurie des systèmes de santé, grandes inégalités d'accès aux soins des populations, faible investissement des pays dans la recherche, rareté des équipes de chercheurs locaux, absence de cadres légaux et réglementaires nationaux pour la recherche ou absence de comité 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 en éthique dans le cadre d'une large consultation de cliniciens, de chercheurs, d'associations, en France et dans les pays du Sud, et 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.

L'ANRS a entamé un travail d'évaluation de cette charte qu'elle souhaite poursuivre du fait de l'importance de l'impact de ce texte sur les recherches mais également sur ses relations avec les autres institutions de recherche, notamment au niveau international (les National Institutes of Health aux Etats-Unis, la Bill and Melinda Gates Foundation...) et avec les partenaires étatiques des pays où les recherches sont menées.

En outre, dans la période triennale 2007-2009, l'ANRS prévoit de mener dans les pays du Sud des recherches qui vont l'amener à poser des questions éthiques particulières, et notamment en rapport avec les projets détaillés ci-dessous.

L'ANRS va ainsi financer une étude concernant l'impact de la circoncision sur la prévalence de l'infection dans la population générale d'un township d'Afrique du Sud (Orange Farm) et sur les attitudes et comportements sexuels vis-à-vis de situations à risque. Cette étude, qui sera menée par Bertran Auvert, Mohamed Haffejee (Université de Witz, Johannesburg) et Dirk Taljaard (Progressus CC, Johannesburg) sera réalisée en étroite concertation avec les autorités de santé du pays et avec les associations de patients. Il est prévu la circoncision de 20.000 hommes adultes dans le cadre de cette recherche. L'ANRS souhaite mettre en place pour ce projet un comité interinstitutionnel ad hoc de réflexion éthique, dont l'objectif est d'accompagner les équipes de recherche. Ce comité regroupera notamment l'Inserm, l'IRD, l'Institut Pasteur et le laboratoire d'éthique de l'Université Paris 5 ainsi que des représentants des associations de patients.

Dans le cadre de sa stratégie européenne, l'ANRS entend également donner une place importante à l'éthique dans ses projets évalués par les services de la Commission Européenne.

Des sujets plus transversaux font également l'objet d'une réflexion éthique indispensable, réflexion qui doit être développée dans la période triennale à venir. Ainsi, la question de la recherche sur les échantillons biologiques humains fait actuellement l'objet de nombreuses modifications législatives et réglementaires. L'ANRS a suivi de très près toutes ces évolutions et est consciente du fait que celles-ci impliquent une réflexion approfondie sur les procédures d'information et de consentement des personnes qui font le don de matériel biologique, mais également sur la communication avec ces personnes tout au long du travail sur les échantillons.

Cette réflexion s'inscrit dans le cadre plus large de la communication avec les participants aux essais, personnes malades ou volontaires sains. Cette réflexion a été initiée notamment dans le cadre de la Cohorte Aproco, en collaboration avec les associations de patients, et qui pourrait être poursuivie et généralisée aux différentes recherches promues par l'ANRS.

Par ailleurs, l'ANRS souhaite se positionner sur des projets de recherche ou d'aide à la réflexion en éthique dans les domaines qui sont couverts par ses missions. Ainsi, en collaboration avec des associations de pays du Nord, elle envisage le développement de collaborations avec des associations de pays du Sud en vue d'une meilleure appréhension par ces dernières des problèmes éthiques posés par les recherches sur le sida ou les hépatites virales.

3/ Le développement des synergies institutionnelles : le rapprochement avec le GIP-ESTHER

Un troisième axe transversal est par ailleurs important à souligner : le renforcement du partenariat existant entre l'ANRS et le GIP-ESTHER¹ pour les recherches menées dans les pays en développement, et tout particulièrement sur les sites ANRS. Cette collaboration pourrait notamment être formalisée par la signature d'un accord-cadre courant 2007.

Les objectifs de ce partenariat pourraient être :

- d'échanger des informations portant sur les pays communs d'intervention, à travers les journées scientifiques ANRS et des comités de liaison et des réunions pays ESTHER ;
- d'envisager de façon commune et partagée la stratégie d'intervention dans les pays, et notamment la mise en place de partenariats recherche/action structurés ;

¹ Lors de la conférence d'Abidjan (CISMA) de 1997, la France a défendu avec détermination l'égalité de l'accès aux soins en matière de lutte contre le VIH/SIDA. Fort de cette position et des recommandations de l'Assemblée Générale Extraordinaire des Nations Unies sur le VIH/SIDA des 25-27 juin 2001, le gouvernement français a pris l'initiative de mettre en place le programme "Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau" (ESTHER) avec d'autres partenaires afin de favoriser l'accès aux soins des personnes vivant avec le VIH/SIDA dans les pays en développement. Confortée par d'autres pays européens (Espagne, Italie, Luxembourg), ce programme a reçu le soutien de Kofi Annan, Secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies. L'Organisation Mondiale de la Santé et l'ONUSIDA y sont associées. En mars 2002, un Groupement d'intérêt public (GIP) est créé à l'initiative de Bernard Kouchner, par les ministères français chargés de la Santé et de la Coopération afin de piloter l'initiative Esther.

- de partager les résultats des recherches pour apporter notamment une aide à l'évaluation des programmes de décentralisation, de passage à l'échelle et des stratégies thérapeutiques ;
- d'initier des projets de recherche opérationnelle, notamment autour des thèmes des stratégies de prévention, de la transmission du virus de la mère à l'enfant, de l'évaluation des ARV pédiatrie ou des modalités de suivi de cohortes et évaluation clinique ;
- de développer les coopérations dans les domaines logistique et financier, et notamment :
 - par le cofinancement d'audits financiers sur les sites d'intervention communs
 - par la mise en place de démarches communes le cas échéant auprès des différents partenaires
- de mutualiser et de dégager des moyens de coordination communs sur les sites.

III – LES RECHERCHES THEMATIQUES

1/ LES RECHERCHES FONDAMENTALES SUR LE VIH-SIDA

Un effort particulier a été fait en 2006 en direction des jeunes chercheurs actuellement à l'étranger pour les inciter à créer de nouveaux groupes de recherche dans la thématique Sida dans des laboratoires français. Un appel d'offres spécifique assurant salaire du candidat et financement de son projet pendant 3 ans a été ouvert en 2006 et pourrait être renouvelé.

Sur le plan scientifique, un axe majeur est de décloisonner les domaines de recherche et de favoriser les échanges et les collaborations entre recherche clinique et fondamentale. Des forums scientifiques mêlant les deux communautés pourront être organisés afin de sensibiliser les chercheurs fondamentaux aux questions que se posent les cliniciens et d'informer ces derniers des avancées de la recherche fondamentale. L'ANRS dispose de collections de matériel biologique issues des cohortes et des essais cliniques qui peuvent être mis à disposition des chercheurs fondamentaux pour entreprendre des recherches physiopathologiques pertinentes. Le succès rencontré par le 1^{er} Forum de recherches fondamentales et cliniques sur le VIH organisé les 6 et 7 avril 2006 et qui a rassemblé plus de 500 chercheurs montre l'intérêt de la communauté scientifique pour ce type de manifestation.

Pour les patients résistants aux HAART, un grand espoir avait été mis dans la découverte de nouvelles classes de drogues ciblant l'entrée du virus ou l'intégration. L'année 2006 a vu se dérouler des essais cliniques promus par l'industrie avec de nouveaux inhibiteurs. Si certaines molécules sont prometteuses comme les anti-intégrase, les molécules ciblant les corécepteurs développées par trois grandes firmes pharmaceutiques ont pour des raisons diverses (toxicité, puissance anti-virale plus faible que prévue,...) un avenir limité. Par ailleurs, la recherche sur les anti-rétroviraux reste très active au niveau de l'industrie avec plus de 15 nouvelles molécules en phase II.

Dans ce contexte, il paraît moins compétitif de soutenir de façon prioritaire l'AC14 « nouvelles cibles thérapeutiques » dans sa forme actuelle. Dans le cadre des recherches qu'elle finance sur les nouvelles molécules, l'ANRS souhaite ainsi davantage cibler ses interventions, et en particulier avec le groupe du Dr. Benarous (INSERM Cochin).

Pour les années 2007-2009, il est ainsi proposé de recentrer les objectifs prioritaires sur trois questions posées par la pathologie sida pour lesquelles la France dispose d'un potentiel d'équipes de recherche compétitives et/ou d'outils de recherche performants:

1.1 Constitution des réservoirs et stratégies d'éradication

Dans les pays développés où la majorité des patients ont une infection contrôlée grâce à l'accès aux trithérapies, le problème majeur reste qu'on ne peut pas guérir du Sida puisque le virus persiste intégré au génome de certaines cellules qui constituent les réservoirs. Les traitements sont inefficaces sur ces cellules comme le montrent les essais d'interruption de traitement où l'on assiste à une reprise de la production virale. Des stratégies thérapeutiques de ciblage de ces cellules réservoirs requièrent une meilleure compréhension des mécanismes d'établissement et de maintenance de la latence du virus.

Mi 2006, un groupe de réflexion a été créé afin d'identifier des axes de recherche autour desquels les différentes équipes françaises s'intéressant à l'étude des réservoirs viraux pourraient élaborer des programmes collaboratifs compétitifs à l'échelle internationale. Ce groupe co-animé par une virologue clinicienne (C Rouzioux) et un chercheur fondamental (A Saib) rassemble des équipes

impliquées dans l'étude des mécanismes d'intégration et d'expression du génome viral, des immunologistes étudiant le réservoir majeur que constituent les lymphocytes et son contrôle, des spécialistes des modèles simiens, des virologues et des cliniciens. Sachant que le réservoir s'établit au cours de la primo-infection, que les patients contrôlant l'infection ont un niveau d'ADN intégré très bas et que ce taux est corrélé à l'évolution vers la maladie, les collections de prélèvements issues des patients des cohortes dont les paramètres cliniques et virologiques sont caractérisés constituent un matériel biologique précieux pour étudier la pertinence de mécanismes identifiés in vitro en recherche fondamentale.

1.2 Polymorphisme des gènes de l'hôte

La découverte des effets liés au polymorphisme d'un certain nombre de gènes comme ceux des co-récepteurs ou du HLA a clairement mis en évidence l'influence que peut avoir le génome humain dans l'infection VIH. La variabilité des manifestations cliniques montre clairement que les différents individus infectés ne réagissent pas de la même façon à la contamination virale et à la progression de la maladie. La découverte de gènes intervenant dans cette régulation serait d'un intérêt majeur non seulement en santé publique pour dépister les populations à risque mais également au niveau individuel pour guider les stratégies de traitement et découvrir de nouvelles pistes d'intervention chimiothérapeutiques et/ou immunologiques.

Certaines approches d'étude de gènes candidats ont permis d'identifier quelques gènes pouvant influencer sur la résistance à l'infection ou l'évolution de la maladie. Cependant, seules des études d'association génotype/ phénotype localisant des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) sur l'ensemble du génome des patients par des techniques de criblage à haut débit permettra de caractériser sans a priori des gènes dont la fonction contrôle ces phénomènes. Les différentes cohortes de l'ANRS, parfaitement annotées sur le plan clinique et dont le matériel biologique génétique est conservé, représentent un outil précieux et très compétitif au plan international pour ce type d'étude.

En 2006, un consortium d'équipes capables de mettre en place ce programme d'exploration pangénomique s'est constitué : il comprend une équipe de généticiens capables de mettre en place cette technologie d'étude par puces à ADN, une équipe d'épidémiologistes à même de définir des phénotypes et d'analyser/interpréter les liaisons génotype-phénotype observées dans les cohortes et une équipe de bio-statisticiens compétents pour manipuler la masse de données qui seront générées.

La plate-forme génomique

Dans le cadre d'un co-financement ANRS/INSERM/Université Paris VI, un équipement de génotypage à haut débit pourra être mise en place début 2007 dans les locaux du site de la Pitié-Salpêtrière.

Ce projet comprend trois principaux axes d'études :

- *Génomique*

Cette étape d'étude de génotypage utilisera les nouvelles technologies de génotypage pangénomique à haut débit permettant l'étude de plusieurs centaines de milliers de SNPs (ciblés ou de répartition uniforme sur l'ensemble du génome). Cette étude pourra être effectuée à l'hôpital Pitié Salpêtrière.

- *Epidémiologie*

Cette étape d'étude phénotypique reposera sur les annotations cliniques et les ressources biologiques des cohortes de l'ANRS. Elle s'effectuera par des études d'association entre les données génotypiques et les critères phénotypiques sélectionnés.

- *Bio-statistique*

Cette étape concerne la méthodologie et le traitement bio-statistique des données de génomique.

1.3 Cellules dendritiques, Immunité innée, Présentation de l'Antigène

Les forces du groupe de travail « Cellules Dendritiques-Immunité Muqueuse » de l'AC19 ont été soulignées par le conseil scientifique de l'ANRS.

Elles reposent sur différents critères :

- le caractère ouvert du groupe de travail ;
- la complémentarité des approches et des modèles (Culture in vitro ou ex vivo ; modèles de muqueuses et de peau reconstruites ; modèles d'infection in vivo chez le primate ; Cohortes de patients ; Souris transgéniques) ;
- la coordination en réseau de certains laboratoires, qui a apporté une amélioration de la qualité globale de la recherche et de ses publications ;
- l'encouragement d'une recherche originale hors réseaux.

En 2006, l'ANRS a transformé ce groupe de travail en action coordonnée (AC31 : « Cellules dendritiques, présentation de l'antigène et immunité innée »). Le domaine scientifique de recherche a été élargi à l'immunité innée compte tenu du nombre et de la qualité des équipes ayant été financées sur ce thème aux derniers appels d'offre. L'action de cette AC s'adressera de façon transversale à des chercheurs impliqués dans les deux pathologies gérées par l'Agence, le sida et les hépatites virales. Les objectifs sont de rassembler les équipes concernées par ce thème et de leur fournir une information continue sur la recherche nationale et internationale, de les inciter en cas de complémentarité à concevoir des projets en réseau potentiellement ouverts sur l'international.

Ce type d'action doit contribuer à la cohésion et à la qualité des recherches et favoriser l'émergence de sujets novateurs pouvant être particulièrement bien traités en France. Il devrait aussi contribuer à augmenter la visibilité de l'ANRS au plan international. Les problématiques de l'AC 31 se situent en amont de la vaccination et de l'immunothérapie et des interactions seront développées avec les structures ANRS chargées de la recherche clinique VIH (AC5) et hépatites (AC24) et du programme vaccinal (AC28).

L'AC31 a été structurée en quatre groupes de travail confiés chacun à un animateur scientifique :

- Présentation de l'antigène par les cellules dendritiques et vaccination, où seront notamment développées les recherches sur les meilleures voies de présentation des candidats vaccin aboutissant à des réponses T CD4 et CD8 effectrices;
- Rôle des cellules dendritiques et de l'immunité innée dans la physiopathologie, où les enseignements tirés de la comparaison entre infection pathogène et non pathogène chez les primates seront développés et transposés à l'infection humaine ;
- Entrée virale *via* les cellules dendritiques qui devrait notamment mettre à profit les modèles uniques de muqueuse reconstruites mis en place en France ;
- Lymphocytes NK pour lesquels les laboratoires français ont récemment acquis des résultats prometteurs.

La dynamique construite par le groupe de travail devrait maintenant pouvoir trouver un accomplissement plus grand dans cette nouvelle action coordonnée.

Une interaction pourra également se faire avec le rôle des cellules dendritiques dans la réponse vaccinale (voir chapitre Vaccin). Les réflexions de l'AC 19 sur les cellules dendritiques portent à la fois sur l'infection à VIH mais également dans le domaine des hépatites virales au niveau systémique et au niveau intra-hépatique.

Dans le domaine des recherches fondamentales, il s'agit du premier groupe constitué d'emblée pour animer de manière commune la réflexion sur VIH et hépatites.

1.4 Un moyen de la recherche : la recherche préclinique chez les primates :

L'ANRS finance des projets de recherche dans des modèles de primates non humains. Ces modèles sont utilisés pour évaluer de nouvelles stratégies vaccinales ou thérapeutiques et obtenir des données sur l'infection et la pathogénèse. Leur intérêt est essentiel car ils permettent des études dans des situations à risque, vaccins, chimioprophylaxie expérimentale, physiopathologie invasive. Deux animaleries permettent actuellement l'hébergement et le suivi des animaux infectés (CEA, Fontenay aux Roses ; Institut Pasteur, Rennemoulins).

Un groupe de travail a été constitué en 2006 pour proposer une meilleure rationalisation de ces plate-formes précliniques. Une enquête auprès des utilisateurs a révélé plusieurs difficultés auxquelles peuvent être confrontés les chercheurs.

Le groupe de travail fait donc plusieurs propositions destinées à réorganiser et améliorer ce type de recherche :

- améliorer la gestion des approvisionnements en animaux ;
- mieux coordonner les études utilisant des primates non humains grâce à la création d'un comité de pilotage qui aurait pour objectif de coordonner les différentes thématiques de recherche ;
- créer des plate-formes techniques pour la détermination des paramètres virologiques (charges virales) et immunologiques (ELISPOT , ICS) de base, communs à une majorité des études, les techniques spécifiques étant réalisées par des laboratoires experts dans le domaine sous forme de collaboration ;
- mettre en place un comité d'animation scientifique chargé d'organiser des réunions d'utilisateurs une ou deux fois par an sur des questions ou thématiques d'actualité.

Ce comité aurait en particulier pour objectif de développer des méthodes standard et des processus de développement intégrant la recherche d'amont, la préclinique et les essais chez l'homme en partenariat avec des réseaux internationaux.

2/ LES RECHERCHES VACCINALES SUR LE VIH-SIDA

Les progrès et les connaissances accumulées par les essais réalisés avec les différents candidats vaccins testés actuellement dans le monde montrent que les obstacles à franchir pour passer de l'étape d'un candidat vaccin à un vaccin préventif restent nombreux :

- définir les corrélats immunologiques d'une protection de l'infection par le VIH,
- améliorer l'immunogénicité des vaccins actuels, que ce soit l'immunogénicité des épitopes du VIH contenus dans les formulations lipopeptidiques ou les vaccins recombinants actuels,
- identifier les meilleures combinaisons permettant une induction de réponses immunitaires T CD4 et CD8 et leur rappel par les lipopeptides,
- mieux disséquer les réponses immunitaires induites par les vaccins,
- comprendre l'échappement du VIH au système immunitaire.

L'objectif du programme vaccinal pour les prochaines années est d'aborder plusieurs de ces questions par une approche intégrant la recherche biologique d'amont, l'utilisation de modèles de primates non-humains, et la poursuite d'un programme clinique, dans le cadre d'une recherche vaccinale fondée sur l'utilisation d'épitopes du VIH permettant l'induction de réponses cellulaires polyépitopiques.

La stratégie est :

- de mobiliser les efforts autour de la recherche vaccinale au sein d'une structure administrative unique à l'ANRS,
- de renouveler le partenariat entre l'ANRS et des chercheurs immunologistes, virologistes, biologistes cellulaires, spécialistes de modèles primates,
- de diversifier la stratégie vaccinale en termes de candidats vaccins à associer aux lipopeptides ou de modes de présentation des épitopes du VIH contenus dans ces vaccins,
- d'établir un nouveau partenariat avec les sites cliniques,
- de faire évoluer la technologie des tests immunologiques utilisés dans les essais vaccinaux.

2.1 La nouvelle structure vaccinale de l'ANRS

Cette nouvelle étape du programme de la recherche vaccinale de l'Agence passe par une augmentation des moyens dévolus au vaccin avec notamment la mise en place d'un nouveau service scientifique entièrement dédié à la recherche vaccinale : « Cellule de recherche vaccinale » (voir figure 1). La particularité de cette nouvelle structure est de réunir sur le plan administratif et scientifique les différents partenaires impliqués dans le programme vaccinal (réseau des volontaires, centres cliniques des essais préventifs, interaction avec les partenaires scientifiques et institutions internationales). Son rôle est de coordonner les différents aspects scientifiques, cliniques, réglementaires et collaboratifs de la recherche vaccinale. En particulier, parmi ses missions, il sera important de consolider ou initier des partenariats avec les réseaux vaccinaux internationaux afin de diversifier la recherche vaccinale de l'ANRS, et d'amorcer la réflexion sur la mise en place des essais vaccinaux dans les sites ANRS des Pays en développement avec un partenariat avec les sites cliniques ANRS en Afrique et Asie.

Cette structure soutient la dynamique de mise en oeuvre d'une nouvelle étape de la recherche vaccinale de l'Agence. Fort des résultats acquis ces dernières années, le nouveau projet répond à la nécessité d'adapter la recherche vaccinale de l'ANRS, fondée sur l'utilisation d'épitopes du VIH, aux nouveaux défis. L'enjeu est de passer d'approches empiriques à la formulation de questions reposant sur l'amélioration des connaissances acquises dans les différents domaines impliqués dans la mise au point d'un vaccin.

Le directeur a confié au Pr. Yves Lévy la direction scientifique de ce projet.

2.2 Le nouvel agenda scientifique

2.2.1 Evaluer l'immunogénicité des lipopeptides seuls ou associés à des vecteurs recombinants in vitro

Les connaissances récentes sur la synapse immunologique établie entre les cellules présentatrices de l'antigène comme les cellules dendritiques (CD) et les lymphocytes T spécifiques, l'interférence du VIH et de certaines de ses protéines dans ce mécanisme fondamental à l'origine de la réponse immunitaire justifient d'aborder ces questions avec de nouveaux outils. L'objectif est, dans un premier temps, d'étudier différents aspects virologiques et immunologiques des interactions entre le VIH, les CD et les lymphocytes T CD4 *in vitro* puis d'évaluer l'impact des candidats vaccins (lipopeptides, vecteurs recombinants) sur l'activation T et la transmission du virus par la synapse immunologique. L'équipe d'Olivier Schwartz à l'Institut Pasteur a généré plusieurs outils comme des clones T CD4 et CD8 spécifiques des protéines virales. Ce système permettra d'étudier l'effet des candidats vaccins exprimant ces épitopes sur la maturation des différentes populations de CD, la présentation de l'antigène, la production de cytokines et l'induction de réponses T CD4 et CD8 polyfonctionnelles de novo, ou mémoires à partir de cellules de sujets infectés par le VIH.

2.2.2 Développement d'une approche vaccinale reposant sur le ciblage des épitopes du VIH sur les Cellules Dendritiques (CD)

L'équipe de J. Banchemer à Dallas a développé une série d'anticorps monoclonaux humains (AcmHu) spécifiques de molécules de surface des CD. Ces anticorps permettent de cibler des récepteurs de type lectine, des molécules d'activation ou des récepteurs Toll. *In vitro*, ils sont capables d'activer des populations de CD différentes et donc de moduler la réponse immunitaire spécifique, de type humorale (ciblage des CD interstitielles) ou cellulaire de forte affinité (cellules de Langherans). Certains de ces AcmHu couplés à des antigènes du virus de la grippe ont induit des réponses immunes spécifiques *in vitro*.

Cette approche prometteuse, développée pour la mise au point de nouveaux vaccins dans les domaines du cancer ou de la grippe aviaire, repose sur les connaissances et les progrès considérables acquis ces dernières années dans la compréhension du système immunitaire. Elle est également cohérente avec la stratégie vaccinale de l'ANRS fondée sur l'utilisation d'épitopes du VIH, jusqu'à présent adjuvantés par le couplage lipidique, et désormais possiblement adressés directement aux CD afin de moduler le type et la qualité de la réponse immunitaire.

Le partenariat entre l'ANRS et le Baylor Institute démarrera en 2006. Il a pour but la mise au point de nouveaux vaccins recombinants et repose sur le savoir faire des deux instituts.

Cette mise au point se déroulera en plusieurs étapes :

- Identification des AcmHu anti-CD et génération des conjugués protéiques exprimant les 5 épitopes du VIH contenus dans le vaccin VIH LIPO-5. Les constructions seront testées pour leur capacité à activer les CD (humaines et de macaques) *in vitro* et à présenter les épitopes vaccinaux à des cellules T CD4 et CD8 spécifiques.
- Evaluation de l'immunogénicité des vaccins recombinants sélectionnés dans un modèle vaccinal de primates non-humains. La capacité de ces vaccins à induire des réponses humorales et cellulaires *in vivo* sera évaluée. Ces études devraient permettre de comparer les schémas de vaccination ainsi que les voies d'immunisation (abrasion ou scarification pour mobiliser les cellules de Langherans) afin de définir les meilleurs schémas de vaccination qui seront testés en phase I/II (voir plus loin).

2.2.3 Modèles pré-cliniques

Il s'agit d'évaluer chez l'animal le pouvoir immunogène et d'apporter la preuve de l'efficacité de nouveaux concepts de vaccination basés sur l'utilisation d'épitopes du VIH couplés à des lipides (lipopeptides) ou des résidus protéiques (anticorps), favorisant l'adressage aux CD. Ces études seront réalisées dans le modèle de l'infection expérimentale des primates non humains (NHP) par le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) ou des virus chimères du SIV et du VIH (SHIV), utilisé comme modèle du SIDA.

L'administration de lipopeptides contenant des épitopes dérivés de Gag et de Nef, associés au domaine auxiliaire CD4+ de la toxine tétanique, a permis l'induction chez le macaque de réponses CTL persistantes, au moins 10 mois, ainsi qu'une forte réponse de type CD4+ et des anticorps spécifiques du SIV (29). Cette approche vaccinale permet de contrôler partiellement la réplication virale chez le macaque après une épreuve virulente à l'aide du SIVmac2. L'équipe de R. Le Grand possède l'expérience de plusieurs essais de vaccination dans ce modèle.

Avec cette équipe, l'ANRS réalisera trois séries d'études pré-cliniques de manière à évaluer :

- La qualité de la réponse immune induite après des rappels de vaccination par les lipopeptides portant des épitopes de Gag et de Nef chez des macaques préalablement vaccinés à l'aide de vecteurs recombinants codant des épitopes homologues (MVA, NYVAC, ADN). Les premières études seront réalisées à l'aide des antigènes du VIH-1. L'utilisation de peptides dérivés de SIV sera envisagée secondairement après optimisation des approches vaccinales pour la réalisation des études d'efficacité vis-à-vis d'une épreuve virulente chez le macaque.

La qualité de la réponse immune induite lors de la primo-vaccination ou des injections de rappel par des peptides du VIH couplés à des anticorps ciblant les récepteurs des DC afin d'induire l'activation et la maturation des CD *in vivo* et de moduler la réponse immunitaire spécifique. Cette approche sera comparée à des vaccinations par des CD dérivées de macaques apprêtées par des lipopeptides *ex vivo*.

L'efficacité des stratégies de vaccination optimales vis-à-vis d'une épreuve virulente par les SIV/SHIV inoculés par voie muqueuse.

2.3. L'évolution du programme des essais cliniques préventifs et thérapeutiques

2.3.1 Le programme des essais de vaccination prophylactique

A court terme, les objectifs du programme clinique de vaccination préventive sont :

- Poursuivre les essais ayant pour but de définir les meilleures combinaisons de vecteurs recombinants et de lipopeptides pour l'induction de réponses immunitaires spécifiques polyépitopiques et polyfonctionnelles. Dans ce cadre devront débiter en 2007-2008 des essais associant une primo-vaccination par un vecteur NYVAC exprimant des gènes de VIH-1 clade B suivie par un rappel par le vaccin LIPO-5. Cet essai résulte d'une collaboration avec la fondation Eurovacc, qui a été financée par la commission Européenne pour la mise au point de nouveaux vecteurs recombinants.
- La réalisation par Transgène, dans le cadre d'une convention avec l'ANRS, d'un vecteur MVA codant pour les séquences du VIH contenues dans le vaccin LIPO-5 est en cours. Dès 2007, débiteront les études de toxicologie classique en partenariat avec les agences réglementaires. Les essais de phase I débiteront en 2008 et seront

- suivies des essais de phase II de la stratégie « Prime-Boost » incluant le rappel par les lipopeptides.
- Améliorer les connaissances sur l'immunogénicité des candidats vaccins en cours de développement par la réalisation d'un essai de phase II comparant l'administration de deux ou trois primo-vaccinations par un vaccin ADN (clade C) suivies de rappel par un vecteur NYVAC (clade C). Ces deux candidats vaccins sont conçus par Eurovacc. Les premiers résultats de cette combinaison sont encourageants et montrent l'induction de réponses T CD8 chez un grand nombre de volontaires. Cependant, ces réponses sont peu diversifiées (prédominant sur Env) posant la question de l'intérêt d'intensifier la primo-vaccination. Cet essai sera réalisé chez 140 volontaires dans les centres de vaccination clinique de l'ANRS et au CHU de Lausanne dans le cadre d'un partenariat entre les deux institutions.

A plus long terme, l'évaluation de la tolérance et de l'immunogénicité des vaccins recombinants associant les peptides du VIH et les anticorps ciblant les récepteurs des CD sera réalisée dans le cadre du réseau de vaccination clinique de l'ANRS. Le programme clinique comprendra des études de phase I ayant pour but d'évaluer la tolérance de doses croissantes et de différentes voies d'administration des vaccins recombinants. Les essais de phase II seront réalisés chez des volontaires non infectés et chez les sujets infectés de manière chronique par le VIH. Les réponses immunitaires spécifiques des épitopes vaccinaux induites dans ces différents essais seront comparées (voir tableau 4).

Le projet de cohorte post- vaccinale COHVAC sera mis en place en 2007. Cette étude de suivi à long terme sera proposée à tous les volontaires qui ont participé à un essai vaccinal de l'ANRS depuis 1992 afin d'évaluer la tolérance à long terme de l'immunisation anti-VIH de volontaires sains.

La mise en œuvre du programme clinique passe par un nouvel appel à volontaires fin 2006. Une réflexion sur l'organisation du recrutement est initiée afin de faciliter la sélection des participants.

2.3.2 Le programme de vaccination thérapeutique

Il est fondé sur les résultats des essais réalisés utilisant des lipopeptides associés au vaccin recombinant vCP ALVAC 1433 et à une adjuvantation par l'IL-2 chez les patients traités dès la primo-infection (ANRS 095) ou à la phase chronique de l'infection (ANRS 093).

A court terme :

- L'essai randomisé ANRS 137 sera conduit chez 156 patients chroniquement infectés par le VIH. Son objectif est d'évaluer une stratégie vaccinale comportant l'administration de vaccin LIPO-5 seul au même vaccin associé à de l'IL-2. Le critère primaire d'évaluation est de comparer le contrôle de la répllication virale, 6 mois après arrêt des antirétroviraux, chez les patients ayant reçu les stratégies vaccinales aux sujets non vaccinés. L'immunogénicité du vaccin sera évaluée par d'Elispot interféron- γ /IL-2 et mesure des réponses T CD4 et CD8 spécifiques polyfonctionnelles produisant de l'IL-2 et de l'interféron- γ .
- Essai de vaccination par utilisation de cellules dendritiques autologues chargées par les lipopeptides. L'équipe de J. Banchemer a réalisé sept essais cliniques, autorisés par la FDA, utilisant des vaccins dérivés de CD autologues, chez des patients atteints de mélanome métastatique. Ces vaccins se sont avérés non toxiques, immunogènes et capables d'induire des réponses cliniques. Les CD sont générées à partir de

monocytes en présence de GM-CSF et d'Interféron- α 2. Ces populations incluent des cellules de Langherans capables d'induire de fortes réponses T CD8+ cytotoxiques.

Notre programme comprendra 3 étapes :

- 1) démonstration que ces CD chargées de lipopeptides sont capables d'induire in vitro des réponses T CD4 et CD8 primaires spécifiques du VIH ;
- 2) évaluation de l'immunogénicité in vivo dans des modèles de souris humanisées mis au point au Baylor Institute ;
- 3) réalisation d'un essai de phase I/II, de « preuve de concept » chez des patients chroniquement infectés par le VIH sous traitement antiviral afin d'évaluer l'immunogénicité du vaccin et d'identifier les caractéristiques des réponses immunitaires associées à un contrôle virologique.

A long terme :

- L'association des lipopeptides et du vaccin recombinant MVA, en cours de préparation par Transgène, sera évaluée dans des essais de phase I/II puis II/III.
- La tolérance et l'immunogénicité des vaccins recombinants associant les peptides du VIH et les anticorps ciblant les récepteurs des CD sera évaluée dans des essais de phase I/II.

L'objectif de ces essais est d'identifier des stratégies vaccinales capables de contrôler de manière prolongée, éventuellement par des vaccinations de rappel, la réplication virale avant introduction ou après arrêt des antiviraux. Les programmes de vaccination prophylactique et thérapeutique sont liés par les outils vaccinaux évalués dans ces essais. Cette approche parallèle permet de comparer les réponses immunitaires induites par ces vaccins dans des situations immunologiques différentes (réponses primaires et de rappel). De plus, le concept de contrôle de la réplication virale après vaccination apparaît aujourd'hui comme un critère intermédiaire (« surrogate marker ») de l'efficacité vaccinale. Celui-ci est à la base des essais de preuve de concept de l'efficacité vaccinale dans les essais de phase IIb.

2.4 Les collaborations internationales

En 2004, l'ANRS a pris l'initiative de réunir les différentes équipes Européennes impliquées dans la recherche vaccinale contre le VIH afin de proposer à la commission Européenne un agenda scientifique commun par 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, dénommé EAPN (European AIDS Prevention Network), coordonné par 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 n'a pas été retenu comme projet prioritaire par la CE dans le cadre du FP6. Ce projet sera rediscuté et proposé à nouveau lors de l'Appel d'Offres du 7^{ème} programme cadre. Les partenaires scientifiques d'EAPN restent convaincus de la nécessité de mettre en place un tel réseau clinique à l'échelle Européenne. 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 Global HIV/AIDS Vaccine Enterprise. L'ANRS est également représentée dans les instances de l'OMS (HIV Vaccine Advisory Board) et s'implique auprès de la fondation Bill et Melinda Gates dans le cadre du programme Vaccine Consortium Discovery.

Fin 2006, les avancées du programme vaccinal portent sur la recherche d'amont sur un vaccin lipopeptide, la structuration du programme clinique par la mise en place en 2003 de l'AC28 qui a pour objectif de coordonner le programme des essais cliniques de vaccination préventive. Cette étape accomplie, un nouvel agenda scientifique doit être mis en place afin d'intégrer les avancées dans le domaine des connaissances fondamentales de l'immunologie, l'évolution des concepts et les données les plus 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 leurs seront associés; ceci afin de définir les meilleures associations vaccinales en terme de tolérance et d'immunogénicité qui seront évalués dans des essais de phase IIb.

Ces essais auront pour but de démontrer la preuve du concept d'une vaccination fondée sur une approche épitopique dans la réduction du risque d'infection et/ou le contrôle de la réplication virale après infection. Ce type d'essai à large échelle implique d'établir des partenariats avec d'autres institutions ou industriels. C'est un des objectifs affiché du programme vaccinal pour les prochaines années soit en terme scientifique, soit par la création de structures au niveau Européen. D'autre part, ces essais de phase IIb devraient impliquer, à l'horizon 2008-2009, les centres ANRS présents en Afrique (Cameroun, Burkina Faso) ou en Amérique du Sud (Brésil). En tant que promoteur, il sera important d'initier en amont une réflexion globale sur des questions d'éthique et sur le bénéfice/risque des essais vaccinaux dans les sites ANRS des pays en développement d'Afrique et d'Asie. La mise en place d'un partenariat avec ces centres doit débiter au plus tôt.

En 2008/2009, l'évaluation du programme Vaccin de l'agence pourra être réalisée par un groupe d'experts internationaux indépendant. La dernière évaluation remonte à 2004.

Figure 1 : **Nouvelle structure vaccinale de l'ANRS**

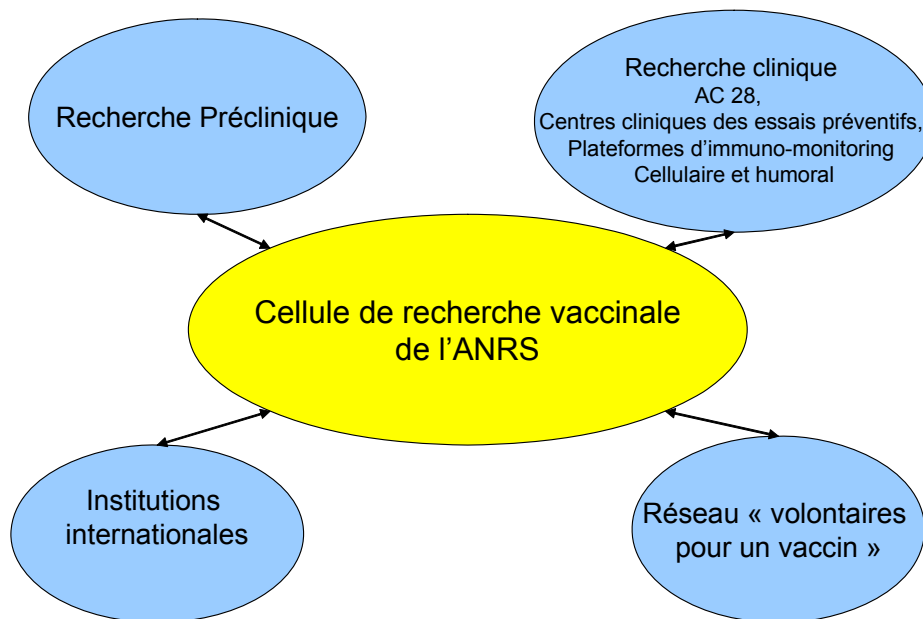


Tableau 1 :

Programme clinique prévisionnel des Essais vaccinaux préventifs 2006-2009		
Promoteur/partenariat	Phase d'étude / Candidats vaccins	Calendrier début d'essai
ANRS/Eurovacc	Phase II Primovaccination : NYVAC (gène VIH1 clade B) Rappel : LIPO-5* Résultats recherchés : immunogénicité et tolérance	2007-2008
ANRS	Phase I MVA * Résultats recherchés : recherches de doses / immunogénicité	2008
ANRS	Phase II Primovaccination : MVA* Rappel : LIPO-5* Résultats recherchés : immunogénicité et tolérance	>2008
ANRS/Eurovacc	Phase I/II Primovaccination : ADN (clade C) Rappel : NYVAC (VIH1clade C) Résultats recherchés : immunogénicité et tolérance	2007
ANRS/Baylor Institute	Phase I Couplage Peptides du VIH -AntiCorps ciblant les récepteurs des cellules dendritiques * Résultats recherchés : recherches de doses / immunogénicité	>2008

* candidat vaccin développé par l'ANRS

Le programme cible presque exclusivement le sous type Clade B. Des données concernant un candidat vaccin pour le sous type C seront obtenues via la collaboration avec EUROVAC (VAC20 : NYVAC C et DNA C). Les recherches entreprises pour les clades A, D, E sont réalisées via le séquençage pratiqué par le groupe de virologie d'Hervé Fleury à Bordeaux.

3/ LES RECHERCHES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES SUR LE VIH-SIDA

Dans le domaine de la recherche clinique et thérapeutique sur le VIH, l'évolution de la maladie et de sa prise en charge ont conduit à définir les différents axes de recherche autour desquels l'action de l'ANRS s'articule aujourd'hui.

Ces grands axes vont être poursuivis au cours des années à venir, avec un accent particulier sur la prise en charge des patients dont l'infection est découverte à un stade avancé de la maladie et sur les patients en échec aux traitements actuels, ainsi que sur les complications graves que ces deux situations peuvent potentiellement induire.

Ces thématiques font l'objet d'approches relevant aussi bien de l'intervention clinique que de l'observation épidémiologique, et bénéficient également des apports des recherches en virologie médicale conduites en parallèle des études cliniques de l'ANRS.

3.1 Les essais cliniques

- *Infections à diagnostic tardif* : actuellement, les patients dont l'infection est diagnostiquée à un stade avancé de la maladie représentent près de la moitié des nouvelles découvertes de séropositivité en France. Ces patients doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique qu'il convient encore de préciser. L'ANRS a ainsi mis en place en 2006 l'essai ANRS 130 *Apollo* visant à évaluer l'efficacité de l'intensification initiale du traitement par l'enfuvirtide chez des patients présentant une immunodépression sévère et n'ayant jamais été traités auparavant. Dans ce même cadre des patients en situation avancée, l'essai ANRS 138 *Easier* va être mis en place (début 2007) et visera à remplacer l'enfuvirtide, antiviral utilisable uniquement par voie sous-cutanée, par une nouvelle molécule, l'anti-intégrase MK 0518 administrable par voie orale et également utilisable chez les patients pour lesquels l'enfuvirtide est indiqué.
- *Patients en échec aux traitements* : les essais thérapeutiques visant à évaluer de nouvelles molécules antivirales chez les patients en situation d'échec aux traitements disponibles doivent également se poursuivre. Dans ce cadre, des relations étroites ont été établies avec l'AFSSAPS et la DGS afin de pouvoir bénéficier des dérogations prévues par la nouvelle loi sur la recherche permettant aux promoteurs institutionnels, comme l'ANRS, d'utiliser les molécules en ATU de cohorte (Autorisation temporaire d'utilisation) pour des recherches thérapeutiques. Plusieurs nouvelles molécules vont en effet être disponibles dans les mois qui viennent sans que l'on dispose encore de connaissances suffisantes sur leurs interactions et leur efficacité lorsqu'elles sont utilisées de façon combinée. Cette utilisation simultanée de plusieurs molécules potentiellement actives est cependant la seule façon d'arriver à contrôler efficacement et durablement l'infection par le VIH chez les patients présentant de multiples résistances aux médicaments déjà disponibles. Une étude évaluant une telle combinaison de molécules en ATU devrait pouvoir se mettre en place au début de l'année 2007.
- *Complications du VIH* : dans le domaine du traitement des complications de l'infection par le VIH, plusieurs essais devraient également démarrer dans les prochains mois. L'essai ANRS 132 *Smile* vise à comparer l'efficacité et la tolérance de deux produits de comblement dans le traitement des lipoatrophies du visage chez les personnes infectées par le VIH. De même, un essai est actuellement en cours de réflexion au sein du groupe AC5 "Complications" pour le traitement des lipoatrophies, faisant suite aux résultats de l'essai ANRS 113 *Lipiot* en évaluant une plus forte dose de pioglitazone associée à de l'uridine.

De la même façon, une étude est actuellement en cours de réflexion sur le traitement des lipohypertrophies chez les personnes infectées par le VIH. Ces lipohypertrophies sont également un problème émergent avec une fréquence accrue du syndrome métabolique et des complications cardio-vasculaires chez les personnes infectées par le VIH. Une réflexion est menée à l'ANRS sur l'évaluation du rimonabant dans cette situation.

Il est aussi essentiel de s'intéresser au sevrage tabagique chez les personnes infectées par le VIH, le tabac constituant un facteur de risque majeur d'accident cardiovasculaire. Un essai sur ce sujet est actuellement envisagé afin d'évaluer et de comparer différents traitements de sevrage chez les personnes infectées par le VIH avec, en particulier, de nouvelles molécules originales disponibles par voie orale (varenicline) ou plus classiques (patchs et gommes à la nicotine). Les interactions entre ces molécules et les trithérapies demandent à être évaluées soigneusement dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Une réflexion est également en cours sur les meilleurs traitements des lymphomes qui restent aujourd'hui une des pathologies les plus préoccupantes chez les personnes infectées par le VIH et responsables d'une forte mortalité. L'essai ANRS 131 s'intéresse à l'évaluation des autogreffes de moelle chez les patients atteints de lymphome et d'autres essais pourraient être mis en place pour améliorer encore l'efficacité des traitements dans les lymphomes de mauvais pronostic.

L'approche épidémiologique des cancers liés au VIH va également faire l'objet d'efforts particuliers de la part de l'Agence avec la mise en œuvre prochaine de deux nouvelles cohortes : la cohorte *Lymphovir*, dédiée à l'étude des lymphomes et des proliférations lymphoïdes atypiques associés au VIH, et la cohorte *VIH-GY* qui permettra de suivre à long terme les femmes séropositives pour le VIH afin d'évaluer notamment l'incidence des infections à HPV et leurs conséquences en termes de cancer.

- *Stratégies antirétrovirales* : les essais de stratégie antirétrovirale constituent toujours un axe essentiel de recherche avec, en particulier, l'essai ANRS 136 *Monoï* évaluant une stratégie de monothérapie par un nouvel inhibiteur de protéase boosté (darunavir, TMC 114), qui va être mis en place fin 2006. Il s'agit là d'une stratégie potentiellement intéressante dont les premiers résultats ont été présentés à la conférence de Toronto en 2006 et qui pourrait représenter une alternative aux trithérapies actuelles.

Dans le domaine des stratégies antirétrovirales, le meilleur moment pour démarrer un traitement antirétroviral chez les personnes séropositives est une question essentielle dont la réponse doit être actualisée en fonction des données les plus récentes : on sait désormais que la reconstitution immunitaire est meilleure lorsque le traitement est initié précocement et que le risque de progression clinique est moins important sous traitement, y compris chez les patients ayant un taux élevé de CD4. Ainsi, avec l'arrivée de nouveaux antiviraux présentant une moindre toxicité, le rapport bénéfice/risque d'un traitement précoce nécessite d'être réévalué. Une discussion est actuellement en cours avec le groupe international INSIGHT afin d'envisager un essai répondant à cette question essentielle à laquelle il a été jusqu'à présent extrêmement difficile de répondre.

- *Interruptions de traitement* : la réflexion sur les interruptions de traitement se poursuit à l'ANRS avec un groupe de travail chargé, en particulier, de réfléchir à la possibilité de réaliser des interruptions chez les patients présentant une infection par le VIH à un stade précoce afin d'éviter la toxicité au long cours des traitements ainsi que les problèmes de moindre adhérence aux traitements au cours du temps. L'objectif d'un tel essai serait de maintenir chez ces patients un état immunitaire stable à l'aide d'un traitement intermittent bien toléré.

- *Immunothérapie spécifique* : dans le domaine de l'immunothérapie spécifique, un nouvel essai (ANRS 137 *Lipo5-IL2*) va être mis en place afin de confirmer les résultats de l'essai ANRS 093 *Vaccil-2* et de valider le bénéfice d'une immunothérapie associant lipopeptides et IL-2 chez des patients au stade chronique de l'infection. Cet essai devrait donc valider ces lipopeptides comme un agent vaccinal efficace chez les sujets au stade chronique de l'infection, leur permettant un arrêt au moins temporaire de la trithérapie.
- *Périnatalité et VIH* : dans le champ de la périnatalité, deux essais vont démarrer au cours de l'année 2007. L'essai ANRS 135 *Primeva* chez les femmes enceintes visera à évaluer une monothérapie par le lopinavir boosté par le ritonavir dans le cadre de la prévention de la transmission materno-fœtale afin, en particulier aujourd'hui, de limiter la toxicité des antirétroviraux chez la femme enceinte lorsqu'une trithérapie est utilisée. En effet, les trithérapies peuvent entraîner chez les nouveaux-nés, qui sont dans la grande majorité des cas aujourd'hui non infectés, une toxicité mitochondriale pouvant être responsable d'une morbidité sévère, en particulier neurologique.

Par ailleurs, chez le nouveau-né, les évaluations pharmacocinétiques des antiviraux se poursuivent, notamment dans le cadre de l'essai ANRS 133 *Penta 15* visant à l'évaluer la cinétique de l'abacavir en monoprise *versus* deux prises quotidiennes chez les enfants de 3 à 36 mois.

3.2 Les recherches en virologie médicale

Parallèlement à ces grands axes thématiques de la recherche clinique VIH, les recherches en virologie médicale continuent d'accompagner et de soutenir les essais thérapeutiques et les études de cohortes menées dans ces domaines, en poursuivant notamment le développement, la standardisation et l'interprétation des techniques de virologie médicale. Parmi ces techniques, la mesure de la charge virale par PCR temps réel fait l'objet d'une attention particulière puisqu'elle constitue une alternative sérieuse aux tests commerciaux auxquels elle peut être avantageusement comparée en termes d'efficacité, de coût, de simplicité et de rapidité de mise en œuvre.

À partir du même principe, l'ANRS soutient actuellement le développement d'un test ADN VIH qui conduira, d'une part, à la mise en œuvre d'un test de diagnostic spécifique à l'infection de l'enfant, et qui permettra d'autre part l'étude de la charge virale cellulaire et celle du réservoir VIH, et de préciser leur valeur prédictive de l'évolution de la maladie.

3.3 Les cohortes de l'ANRS

3.3.1 Les cohortes ANRS en France

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.

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 : les cohortes généralistes (CO3 Aquitaine, CO4 FHDH, CO5 VIH2), les cohortes démarrant à un stade spécifique (CO2 SEROCO-HEMOCO depuis la date estimée de séroconversion, CO6 PRIMO depuis la date de primo-infection, CO9 COPANA depuis la date de mise sous traitement antirétroviral pour des patients initialement naïfs, CO15 pour les patients survivant à long terme), les cohortes de patients exposés à une classe ou une thérapeutique spécifique (CO8 APROCO-COPILOTE, CO14 IL2), les cohortes de patients infectés ou co-infectés par une hépatite virale (CO7 RIBAVIC, CO12 CIRVIR, CO13 HEPAVIH), les cohortes mères et enfants (CO1 EPF, CO10 ENFANTS INFECTES, CO11 OBSERVATOIRE EPF).

Parmi ces cohortes, les trois nouvelles sont CO14 IL2, CO12 CIRVIR et CO13 HEPAVIH, démontrant un volontarisme marqué dans le champ de l'étude des hépatites virales. Pour les cohortes existantes, il faut noter une ré-orientation importante des objectifs des cohortes EPF mères et enfants, et de la cohorte APROCO-COPILOTE.

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 diversifiés, 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 forte et visible à l'échelon international du fait de la taille et de la qualité des données disponibles pour les collaborations.

3.3.2 Les collaborations européennes

Par ailleurs, 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 CO2 CASCADE, CO3 AQUITAINE, CO4 FHDH, 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 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 Gioacchino), Italie. Les cohortes CO1 EPF, CO10 ENFANTS INFECTES et 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, est financée par un consortium d'industries pharmaceutiques et concerne le thème du risque cardio-vasculaire des antirétroviraux.
- La cohorte CO3 AQUITAINE contribue à la base de données et F Dabis est membre du « Steering Committee ».

Depuis leur création en 2000, les cohortes CO3 AQUITAINE, CO4 FHDH (représentant le plus grand contingent de patients) et 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. 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 séroconvertisseurs contrôlent spontanément la charge virale et ont un meilleur pronostic à long terme ;
- 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 ;
- 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.

Ces expériences ont conduit à catalyser les atouts de la communauté scientifique française pour bâtir deux nouvelles collaborations européennes pour lesquelles l'ANRS a apporté un soutien majeur pour leur mise en œuvre.

COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe) est 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.

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 VIH2 et d'étudier la réponse au traitement chez les patients infectés par le VIH2.

Par ailleurs, 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 faisant partie du consortium IeDEA du NIH, dont François Dabis est le président.

3.3.3 La poursuite de la démarche d'évaluation des cohortes ANRS

L'analyse de la pertinence de la poursuite des cohortes reste difficile. Il est en effet toujours délicat de prendre la décision d'arrêter une cohorte et de casser une dynamique de recherche. C'est la raison pour laquelle un comité d'experts indépendant a été mis en place par l'ANRS dans le cadre d'une démarche d'évaluation dont les premiers résultats devraient intervenir courant 2007.

3.3.4 Le renforcement de l'outil « Biothèque » ANRS

L'outil unique que constitue la biothèque centralisée de l'ANRS, vers laquelle l'ensemble des échantillons sera à terme collecté, à la fois dans le domaine du VIH et des hépatites, sera renforcé.

Une réflexion pour donner une dimension européenne à cette biothèque est par ailleurs en cours dans le cadre de PENTA.

4/ LES RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

4.1 Dans le domaine du VIH-sida :

Les priorités de recherche à mener s'articulent autour de sept grands axes :

Les populations et les risques

Entre 2007 et 2009, un certain nombre de grandes enquêtes menées en population pourraient être renouvelées.

Ce sera en particulier le cas de l'enquête en population générale (KABP), dont l'objectif principal sera d'affiner nos connaissances sur les attitudes et les comportements des populations les plus proches du risque (jeunes et multipartenaires sexuels).

Les dernières enquêtes mettent en effet en évidence une érosion des comportements de prévention, en particulier chez les jeunes chez lesquels l'utilisation du préservatif diminue sensiblement. L'analyse en cours d'achèvement sur ces données dans l'enquête 2004 permettra de fonder les hypothèses de la prochaine enquête qui devrait être proposée à l'ANRS au premier appel d'offres 2008.

Les enquêtes auprès des homosexuels masculins et des usagers de drogue seront également reconduites :

- L'enquête dite "Presse Gay" dans sa version 2007 cherchera à mieux comprendre les déterminants et les contextes des comportements à risque dont on a vu l'augmentation significative dans les résultats de l'enquête de 2004 (une augmentation de 70% en 7 ans des pratiques de pénétration anale non protégée avec des partenaires occasionnels), en particuliers chez les hommes séropositifs ;
- Chez les usagers de drogue, une deuxième vague de l'enquête multicentrique représentative des usagers de drogue "pris en charge" en France (Enquête Coquelicot) sera lancée en 2007.

Ces grandes enquêtes menées en population continueront d'être enrichies par des recherches plus spécifiques dans des groupes où le risque est particulièrement élevé et que les études en population générale permettent mal de connaître.

Les migrants constituent aujourd'hui le groupe certainement prioritaire à cet égard. Mais certaines analyses laissent penser que, parmi les Français eux-mêmes, des inégalités importantes existent en termes d'exposition au risque et d'accès aux soins, en fonction notamment de l'origine sociale et géographique, mais aussi du sexe des personnes. La discrimination n'a pratiquement pas été étudiée et mériterait une attention particulière.

Dans ce contexte, deux groupes de travail ont été mis en place en 2006 dans le cadre de l'Action Coordinée 18 :

- L'un concerne les migrants en France face au VIH/sida et les hépatites virales. Ce groupe, pluri disciplinaire (recherche clinique, épidémiologique et en sciences sociales), produira fin 2007 des recommandations en terme de méthodologie ainsi qu'un programme de recherche à mettre en œuvre aussi bien en direction des patients d'origine étrangères que de l'amélioration de la prévention et de l'accès au dépistage et à la prise en charge ;

- L'autre est chargé de produire à la fin de l'année 2007 un ouvrage de synthèse des recherches en sciences sociales sur les femmes face au sida. La publication de cet ouvrage sera l'occasion de définir les nouveaux axes de recherche à mettre en œuvre.

Par ailleurs, afin d'affiner nos connaissances sur les évolutions dans les comportements face au risque et de permettre des comparaisons dans le temps et dans les différentes populations, l'ANRS lancera à partir de 2007 des appels à projets spécifiques, destinés à favoriser l'analyse secondaire des fichiers d'enquêtes existants.

Enfin, un travail de réflexion sera engagé par l'Action Coordonnée 18 en 2007 sur les nouvelles prévention du VIH et leur impact dans les pays du Nord (microbicides, circoncision, ...) afin de mobiliser les chercheurs en sciences sociales sur ces questions et faire émerger de nouvelles pistes de recherche.

L'expérience des malades.

Si l'on dispose de travaux de psychologie et d'échelles de qualité de vie pour apprécier certains aspects de ce que vivent les malades et des conséquences que la maladie et ses traitements ont dans leur existence, les autres disciplines ont, semble-t-il, peu contribué à la connaissance de cette expérience.

L'anthropologie et la sociologie ont en particulier été relativement discrètes et mériteraient d'être mobilisées, avec ce qu'elles peuvent dire du quotidien et de son contexte, des significations que les personnes donnent à leur vie dans la maladie. La compréhension des questions de déni par exemple gagnerait à cette approche.

Le renouvellement de l'enquête VESPA, qui pourrait être lancée en 2008, devra intégrer certains de ces questionnements. Des approches qualitatives lui seront associées afin d'affiner nos connaissances sur les trajectoires thérapeutiques, les situations vis-à-vis de l'emploi, les obstacles au dépistage et à la prise en charge.

Les savoirs et les pratiques biomédicales

La médecine et la recherche se sont considérablement modifiées dans le contexte du sida, par l'effet des associations de malades et des agences publiques, mais aussi en raison probablement de logiques internes au monde de la biomédecine.

Un aspect de cette évolution a été bien étudié : les essais cliniques et leur rôle dans la transformation du champ biomédical. Il existe toutefois d'autres points qui mériteraient d'être étudiés, à la fois dans l'établissement des normes et dans leur mise en œuvre selon les personnes ou les pays. Comprendre cette réalité permettrait de mieux appréhender des expressions d'incertitudes dans le monde médical et de résistances parmi les patients.

La définition et la mise en œuvre des politiques.

Les politiques de prévention ont fait l'objet d'études au niveau local et national, avec dans ce dernier cas des travaux de comparaison entre certains pays européens.

Certains éléments manquent toutefois pour saisir, d'une part, comment les politiques en matière de lutte contre le sida se combinent avec les autres priorités de santé, et d'autre part, comment ces politiques s'articulent avec les autres secteurs de l'action publique.

La comparaison avec d'autres pathologies

Des recherches comparatives avec d'autres pathologies, comme par exemple le cancer, pourraient également permettre de mieux appréhender certaines approches de la maladie du VIH-sida. Cette piste de réflexion reste aujourd'hui à développer.

Ainsi, une étude débutera en 2007 qui permettra de comparer le vécu de la discrimination des personnes atteintes d'un cancer à celles déclarée par les personnes vivant avec le VIH.

Les recherches sociocomportementales dans les essais cliniques

A l'ANRS, les chercheurs en sciences sociales sont associés aux travaux réalisés à partir des cohortes de patients (APROCO, COPILOTE, COPANA, MANIF 2000 et plus récemment APOLLO, BKVIR, CIRVIR). L'ensemble de ces travaux a permis de mettre en évidence des résultats importants sur la dynamique des comportements d'observance, les liens entre qualité de vie, effets indésirables perçus et observance thérapeutique.

Les nouvelles thématiques de recherche portent aujourd'hui sur la mesure de l'impact des interruptions thérapeutiques sur les comportements à risque, la qualité de vie et l'adhérence à long terme.

On cherchera par ailleurs à déterminer de façon rigoureuse si les simplifications thérapeutiques ont réellement un impact sur l'observance.

Enfin, alors que les multi-thérapies actuelles possèdent sensiblement la même puissance antirétrovirale, il serait d'un grand intérêt de déterminer quels sont les schémas qui sont associés à la meilleure qualité de vie. Pour cela, les échelles de mesure de la perception des effets indésirables par les patients devront être utilisées dans les essais.

Dans le domaine de l'épidémiologie du VIH, l'Action Coordonnée 23 poursuivra durant l'année 2007 l'effort de réflexion sur les méthodologies, notamment sur la mise au point de nouvelles méthodes d'estimation de l'incidence.

4.2 Dans le domaine des hépatites virales B et C, l'Action Coordonnée 25 (AC25) a identifié les axes prioritaires suivants :

- barrières au dépistage et prise en charge ;
- déterminants de l'échec de la politique de réduction des risques chez les usagers de drogues intraveineuse (UDIV) pour le VHC et évaluation de nouvelles stratégies de prévention ;
- aspects sociologiques de la vaccination contre l'hépatite B ;
- perception des traitements par les patients, observance et qualité de vie.

L'AC25 souhaite également privilégier des approches d'essai d'intervention, si possible en situation expérimentale (sinon quasi-expérimentale), notamment pour tester :

- des stratégies nouvelles de prise en charge et d'observance des traitements des personnes touchées par les infections chroniques à ces virus et dépendantes aux drogues ou à l'alcool ; Deux programmes de recherche, qui débiteront en 2007, porteront sur ces questions. L'un de ces programmes permettra de comparer des stratégies de prévention des hépatites B et C dans des foyers SONACOTRA, l'autre procédera à la comparaison de deux stratégies thérapeutique chez des patients alcoolos dépendants atteint d'une hépatite C
- des stratégies innovantes de prévention de l'infection chez les usagers de drogue, notamment du passage à l'injection.

Ainsi, l'ANRS a initié et apporte son soutien financier à la première phase d'une vaste étude expérimentale (**Etude Methaville²**) incluant à terme 800 usagers de drogue par voie intraveineuse suivis pendant 3 ans. Ce projet a été déposé dans le cadre de l'appel d'offres 2007-1 de l'ANRS et évalué par le comité scientifique sectoriel compétent (CSS 5).

L'objectif est d'évaluer si la primo prescription de méthadone en ville permet de réduire le recours à l'injection et la prévalence des pratiques de transmission de VHC ;

- des modalités de communication et de promotion du calendrier vaccinal contre l'hépatite B auprès des médecins et du public.

Par ailleurs l'AC25, en coordination avec l'AC23 « Dynamique des épidémies de VIH, VHB et VHC » débute un travail de réflexion sur les méthodologies nécessaires à l'estimation de la prévalence et de l'incidence des hépatites virales et des co-infections avec le VIH.

² La recherche proposée s'appuie sur une étude randomisée à deux bras incluant des patients recevant une primo prescription de méthadone, qu'il s'agisse de patients sous buprénorphine nécessitant un changement de traitement ou de patients sans traitement de substitution.

Les patients débutant un traitement par la méthadone dans un Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes (CSST) ou chez un généraliste de ville seront orientés de manière aléatoire soit en médecine de ville (bras 1) soit vers un CSST (bras 2). Après la phase d'induction (2 semaines), ils pourront être suivis où ils le souhaitent (en ville ou dans un centre). Les patients qui refusent la randomisation devront en spécifier la raison et seront suivis dans une cohorte.

L'objectif principal est d'évaluer si la primo-prescription de méthadone en ville permet de réduire le recours à l'injection, l'usage de drogues et la prévalence des pratiques à risque de transmission du VHC de la même façon que la primo-prescription de méthadone dans les CSST.

Le critère principal de jugement sera le recours à l'injection (injecteur vs non injecteur).

5/ LES RECHERCHES DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

Les recherches sur le VIH-Sida dans les PED se sont développées à partir de 1998-1999 de façon structurée et ont représenté une priorité essentielle pour l'agence qui y a consacré près du quart de son budget en 2005. Cette priorité reflète la gravité de l'épidémie du VIH Sida, en particulier en Afrique et en Asie, et son impact social, démographique et économique. Cinquante projets ont été financés entre 1988 et 1998, plus de 130 entre 1999 et 2005.

La politique de l'agence a toujours été, compte tenu de ses moyens, de privilégier la mise en place de « sites ANRS » dans un nombre limité de pays, ce afin de mettre en place des recherches et une coopération de qualité.

Un site ANRS apparaît ainsi comme le fruit d'échanges scientifiques importants préexistants, de projets de recherche ambitieux, d'une structuration locale suffisante et d'une volonté politique affichée.

La création de ces sites s'est faite progressivement et sept sites ANRS sont aujourd'hui en place, au Sénégal, en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso, au Cambodge, au Vietnam, au Brésil et au Cameroun.

Ils regroupent chacun plusieurs projets de recherches qui structurent une présence multidisciplinaire de la recherche française sur le Sida dans les pays du sud et bénéficient, outre le financement des projets acceptés à l'appel d'offres, d'un budget de site pour les investissements les infrastructures matérielles et les programmes d'échanges de formations menés par les universités et les organismes de recherches membres du GIP.

Les sites de l'ANRS ont ainsi acquis une bonne visibilité internationale, tant sur le plan diplomatique que sur le plan de la qualité des recherches qui y sont menées.

Au cours des cinq dernières années, plusieurs essais thérapeutiques réalisés par des équipes françaises au sein des sites ANRS sont considérés comme des « essais pivots » ; on peut citer en particulier certains essais dans le domaine de la prévention du VIH de la mère à l'enfant ou dans la prévention des infections opportunistes. Les résultats de plusieurs essais ANRS ont été des données essentielles pour l'élaboration des guidelines nationales ou de UNAIDS.

Le dernier recensement des publications scientifiques découlant des projets financés par l'ANRS, - ci-joint -, avec 180 publications officiellement recensées sur la période 2002-2005, souligne par ailleurs de manière quantitative la qualité et l'efficacité des recherches menées.

Les recherches de l'ANRS dans les pays du sud se situent ainsi à l'interface entre le diplomatique et le scientifique et s'inscrivent dans une dynamique de coopération, de partenariat et d'avancées scientifiques certaine qu'il conviendrait de poursuivre et de renforcer.

5.1. Les principaux résultats attendus à court terme

5.1.1 dans le domaine du VIH-sida

En recherche fondamentale, plusieurs projets devraient apporter des résultats essentiels à la compréhension de la maladie comme :

- L'approfondissement des facteurs (en particulier génétiques) de résistance à l'infection dans les populations de sujets exposés non-infectés.
- L'étude des déterminants de la transmission du VIH de la mère à l'enfant : quels virus et quelle réponse immunitaire trouve-t-on dans le lait maternel ? quel est le rôle de la génétique de l'hôte dans la progression de la maladie ?
- L'estimation de la prévalence et de la virulence des doubles infections par un sous-type différent

Dans le domaine de la transmission inter-espèces, les recherches menées depuis plusieurs années au Cameroun par l'équipe de l'IRD de Montpellier sur les virus simiens et les nouveaux variants SIV apporteront des informations nécessaires à la compréhension des origines de l'épidémie.

Le programme Microbicides devrait aboutir dès 2007 à la sélection d'associations efficaces in vitro et chez la souris permettant d'envisager les étapes suivantes dans le développement de produits à visée microbicide.

En épidémiologie moléculaire, les résultats de l'observatoire de la résistance primaire aux antirétroviraux mis en place dans sept pays d'Asie et d'Afrique seront obtenus en 2007 et feront l'objet d'une communication à l'OMS dans le cadre du partenariat de l'ANRS avec l'institution. D'autres travaux financés par l'ANRS apporteront également des données sur la résistance aux ARV et en particulier sur l'importance du phénomène chez les patients en interruption programmée de traitement (essai Trivacan).

En recherche clinique

Plusieurs essais thérapeutiques apporteront des résultats notamment :

Chez l'adulte.

- Sur l'efficacité et la tolérance après 2 ans d'interruptions programmées de traitement en contexte africain
- Sur les effets à long terme de la trithérapie générique par D4T, 3TC, nevirapine
- Sur la meilleure association d'antirétroviraux contenant de nouvelles molécules comme le tenofovir
- Sur les modalités optimales de prise en charge des patients co-infectés par la tuberculose et le VIH (plusieurs essais en cours)
- Sur les effets des traitements préventif et curatif des maladies sexuellement transmissibles liées en particulier au virus herpétique sur l'infection et la transmissibilité du VIH.

Chez l'enfant.

- Sur l'amélioration de la prise en charge pédiatrique tant du très jeune enfant infecté avec l'évaluation des réponses à la vaccination par rapport aux enfants non infectés et de l'efficacité de la mise sous ARV précoce que des enfants plus âgés avec études de la pharmacocinétique des ARV à des âges différents.

En recherche opérationnelle, le programme mis en place en 2005 au Cameroun apportera des résultats majeurs pour les pays du Sud dans le cadre du passage à l'échelle des programmes d'accès aux soins. Les résultats attendus portent sur :

- l'évaluation comparative de l'efficacité et du coût-efficacité de différentes modalités d'accès au traitement et de suivi (suivi renforcé ou application des directives OMS en dehors des centres hospitaliers)
- l'impact des programmes sur les individus et les communautés (impact sur les comportements à risque et les conditions de vie de la population infectée)
- l'analyse des mécanismes d'approvisionnement et de distribution en médicaments et en outils de suivi biologique
- l'impact global de la montée en puissance sur les systèmes de santé
- l'analyse des politiques publiques et des mécanismes de financement (équité et justice distributive dans l'accès aux soins)

En Santé Publique, plusieurs résultats sont attendus concernant l'impact de différentes interventions sur les comportements à risque, les connaissances et attitudes vis-à-vis de l'infection à VIH ainsi que sur la prévalence du VIH dans différentes populations :

- impact du dépistage pendant la grossesse sur la sexualité des couples et les attitudes en matière de procréation dans des pays à faible et moyenne prévalence
- évaluation d'interventions de prévention des infections sexuellement transmissibles et du VIH sur une population d'homosexuels
- circuits thérapeutiques des patients et rôle des traitements néo-traditionnels
- impact sur les comportements sexuels et la prévalence du VIH de la circoncision médicalisée pratiquée à l'échelle communautaire en Afrique du Sud.

L'impact de l'élargissement de l'accès aux soins sur les systèmes de santé, les notions d'épuisement professionnel, les processus de décision des professionnels de santé dans les soins, les conditions d'adhérence au traitement dans différents contextes seront également analysés.

D'autres travaux analyseront les politiques publiques en matière d'accès aux soins dans différents pays.

5.1.2 Dans le domaine des hépatites virales

Un essai en Egypte est en cours pour évaluer l'efficacité du traitement des hépatites virales C aiguës par interféron pegylé en monothérapie (ANRS 1213). Il permet un diagnostic précoce des hépatites virales C. Les données de cette enquête prospective devraient permettre une meilleure compréhension des facteurs de risques actuels de transmission du virus de l'hépatite virale C.

Différents projets d'étude des mécanismes immunologiques intervenant dans la phase aiguë de l'infection sont par ailleurs en cours (ANRS 12135) ou en cours d'élaboration.

5.2. Les perspectives des groupes de travail et des actions coordonnées

5.2.1 L'AC 27

Les résultats des recherches menées sur les thématiques 2003-2005 feront l'objet, comme en 2003 (« Economics of AIDS », dans la collection Sciences sociales et sida), d'un ouvrage de synthèse et de valorisation. Actuellement en cours d'élaboration, il sera publié en fin d'année 2007.

Outre les orientations déjà prises et présentées ci-dessus, la question de l'impact de l'entrée dans l'Union européenne sur l'accès aux traitements pour les pays de l'Est qui jusqu'à présent avaient accès aux génériques fera l'objet d'une réflexion du groupe.

5.2.2 L'AC 12

Chaque groupe a élaboré des perspectives de travail pour les trois prochaines années, sachant que chaque réunion du groupe et de l'AC 12 permet de réactualiser les thèmes prioritaires en fonction de l'actualité de la recherche.

Les thèmes suivants seront développés :

- Dans le groupe sur l'observatoire de la résistance :
 - mise au point des tests de résistance sur papier filtre,
 - surveillance et analyse de la fréquence de virus résistant chez les patients traités.
- Dans le groupe « quantification virale par PCR TR » :
 - poursuite du travail sur le protocole standard de quantification,
 - poursuite d'une mise au point commerciale de kits génériques,
 - poursuite du travail sur la diversité génétique.
- Dans le groupe « prévention de la transmission mère-enfant » :
 - un essai de phase III multicentrique, international de prévention de la transmission en peri-partum par l'association tenofovir/emtricitabine,
 - un essai de phase III multicentrique, international de prévention de la transmission post-partum du VIH par un traitement post exposition de l'enfant pendant la période d'allaitement,
 - un essai clinique comparatif de différentes modalités de prise en charge précoce du nourrisson infecté,
 - des interventions de prise en charge des co-infections de l'enfant (tuberculose, hépatites...).
- Dans le groupe « transmission sexuelle et microbicides » :
 - épidémiologie et prévention de l'infection à papilloma-virus.

Deux nouveaux groupes sont envisagés pour la période 2007-2009:

- Un groupe consacré à la recherche sur les hépatites virales, compte tenu du développement progressif de cette thématique. Les questions posées concernent le développement de méthodes de diagnostic des différents sous-types, la recherche sur des schémas de traitements innovants de l'hépatite C à moindre coût, les questions posées par la vaccination contre l'hépatite B.
- Un groupe sur les traitements antirétroviraux de seconde ligne : quelle est la meilleure stratégie de relais ? Quelle est la meilleure association ? Quels essais thérapeutiques mener sur cette question ?

5.3. Evolution des sites ANRS

Un nouveau site sera ouvert en 2007 en Egypte, centré sur l'étude de l'hépatite virale C dans un pays qui fait face à une importante épidémie (12 à 14% de la population serait infectée) constituant un enjeu majeur de santé publique. Il correspondra comme pour les autres sites à la concrétisation d'un partenariat de longue date entre équipes françaises (Institut Pasteur de Paris et Inserm) et égyptiennes (Universités du Caire) ayant conduit depuis 2001 au financement par l'ANRS de 6 projets multidisciplinaires dont deux essais thérapeutiques dans l'hépatite C aiguë et chronique.

L'ANRS a par ailleurs financé la rénovation de locaux situés dans la faculté de médecine de l'université d'Aim Shams ainsi que l'équipement informatique afin de permettre le développement des activités de l'équipe de recherche clinique. De même, les financements ont permis de développer une structure d'accueil et de prise en charge des patients dans un village du delta du Nil.

Des étudiants et chercheurs égyptiens ont bénéficiés de stages de formation en France dans des laboratoires de virologie ou d'immunologie ainsi que dans l'unité d'épidémiologie de l'Institut Pasteur et six d'entre eux ont pu soutenir leur thèse sur les projets développés sur le site. L'ANRS finance une bourse de Moniteur d'Etude Biologique pour assurer la coordination des différents projets et apporter un soutien à l'analyse des données.

Un premier conseil scientifique s'est tenu en janvier 2002, une deuxième réunion est prévue au cours du premier semestre 2007 qui permettra d'officialiser la création du site avec les autorités nationales de santé.

5.4 Deux projets d'envergure : « Promise » et « Circoncision »

Deux projets particulièrement ambitieux méritent tout particulièrement d'être soulignés dans le cadre de ce plan stratégique :

- le projet « Promise » sur la transmission mère-enfant, avec un essai qui pourrait être mené dans le cadre de l'EDCTP ;
- un projet d'évaluation à grande échelle de l'incidence de la circoncision, notamment suite à un essai ANRS mené en Afrique du Sud.

5.4.1 Le projet PROMISE sur la transmission du VIH-sida de la mère à l'enfant

Il s'agit d'un essai de phase III en double aveugle contre placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique de la transmission du VIH-1 au cours de l'allaitement maternel par lamivudine donné à l'enfant (essai PROMISE-PEP).

Cet essai s'inscrit dans le cadre d'une collaboration internationale qui associe des équipes européennes (France, Suède, Norvège), nord américaines (Canada, Etats-Unis) et africaines (Afrique du Sud, Burkina Faso, Uganda, Zambie) et dont la coordination est assurée par le Professeur Philippe Van de Perre (Montpellier, France) et le Docteur Nicolas Meda (Bobo Dioulasso, Burkina Faso).

Le problème de la prévention de la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant pendant la période de l'allaitement reste un problème dans les pays de l'Afrique sub-saharienne à ressources limitées. L'allaitement artificiel des nouveaux nés, qui élimine les risques de transmission du VIH, pose de nombreux problèmes d'ordre social, culturel, économique, hygiénique et nutritionnel ; il expose les enfants à un risque accru de pathologies principalement pulmonaire ou digestive et augmente la mortalité infantile.

Cet essai s'inscrit dans l'évaluation d'alternatives pour permettre de maintenir l'allaitement maternel tout en réduisant significativement le risque de la transmission du VIH de la mère à l'enfant. L'objectif spécifique est l'évaluation de l'efficacité et la tolérance d'un traitement antirétroviral (lamivudine) préventif donné à l'enfant jusqu'à la période sevrage. L'efficacité de cette prise en charge sera évaluée sur la différence du pourcentage d'enfants vivants et non infectés à 9 mois de vie entre deux groupes : l'un recevant un traitement antirétroviral par lamivudine pendant la période d'allaitement maternel et l'autre recevant un placebo.

Ce projet a été soumis pour co-financement à l'EDCTP dont la réponse est actuellement en attente. Il devrait débiter, s'il était retenu, au cours du second semestre 2007.

5.4.2 Le projet Circoncision intitulé « Evaluation du passage à l'échelle communautaire d'un programme de circoncision médicalisée à Orange Farm »

Suite aux résultats d'un essai randomisé portant sur 3000 hommes (essai ANRS 1265), publiés en 2005, et ayant montré que la circoncision protégeait partiellement les hommes de l'infection par le VIH (diminution d'environ 60% du risque d'acquérir le VIH lors de rapports hétérosexuels), la question s'est posée de savoir quel serait l'effet à long terme de la circoncision masculine pratiquée à l'échelle d'une population. En effet, la diminution importante du risque de contamination par la circoncision observée dans l'essai ANRS 1265 a été obtenue dans des conditions expérimentales soigneusement encadrées : information sur la prévention, fourniture de préservatifs, pratique médicale de la circoncision.

Ces résultats viennent d'être récemment confirmés par deux études menées par le NIH en Afrique de l'Est.

Une des questions est à présent de savoir si les hommes, se croyant totalement protégés contre le VIH par la circoncision, ne risquent pas d'avoir un comportement plus à risque que précédemment. L'effet protecteur de la circoncision n'étant que partiel, cela pourrait avoir des répercussions négatives avec plus de contaminations qu'en l'absence de circoncision. Il est donc important d'évaluer si des campagnes de circoncision à large échelle permettraient de diminuer ou non le pourcentage de personnes infectées au sein d'une communauté.

Le projet, dont les investigateurs principaux sont Bertran Auvert de l'INSERM et Mohamed Haffeejee, de l'Université de Wits, Johannesburg en Afrique du Sud, consiste à proposer une circoncision gratuite et sécurisée à tous les hommes résidant dans la zone d'Orange Farm. Les circoncisions auront lieu dans les mêmes conditions que pendant l'essai ANRS 1265, si ce n'est que les hommes seront informés de l'effet partiellement protecteur de cette intervention chirurgicale.

Le projet se propose de réaliser des études transversales, randomisées, en population générale, visant à mesurer la prévalence du VIH de manière répétée (avant le début des circoncisions, au bout de 2 ans et demi, et de 5 ans). Les résultats de l'étude seront comparés aux données du programme de surveillance du gouvernement sud-africain. La première information qu'apportera ce projet sera de connaître l'acceptabilité de la circoncision à large échelle en Afrique du Sud. Dans un deuxième temps, il permettra d'étudier l'effet d'une campagne de circoncision à large échelle sur la prévalence du VIH dans la communauté.

Ce projet à coût élevé fera l'objet d'une réflexion toute particulière et globale au sein de l'agence (éthique, associations de patients,...) ; des groupes de travail et de réflexion seront parallèlement mis en place pour analyser les aspects socio-culturels sur la pratique de la circoncision et sa place par rapport aux autres outils de prévention, y compris au Nord.

6/ LES RECHERCHES SUR LES HEPATITES VIRALES

6.1 Les recherches menées depuis 2004

Courant 2004, les activités de l'agence ont été élargies à l'ensemble des hépatites virales.

Un effort important a porté durant cette période sur la structuration et l'organisation de la recherche avec la création de plusieurs AC : AC24 Recherche clinique, AC25 Santé Publique, AC29 Entrée des virus, AC30 carcinogénèse. L'objectif a été que la communauté des hépatologues comprenne et s'intègre progressivement et totalement dans le fonctionnement de l'Agence.

Les principaux axes de recherche ont porté sur :

- La dynamique de l'épidémie de l'infection par le VHC en France.
- Les mécanismes de la fibrogenèse et de la cancérogenèse
- Les recherches sur les 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.
- L'amélioration des stratégies thérapeutiques, en particulier chez les patients non répondeurs à un premier traitement, en l'accès aux nouvelles molécules, en favorisant l'accès aux nouvelles molécules, en partenariat avec l'industrie pharmaceutique.
- La mise en place d'Immunothérapie, en particulier « Vaccin thérapeutique » dans l'infection à VHB avec une approche assez similaire à celle précédemment mise en place dans l'infection à VIH.
- L'intégration des Sciences humaines et Sociales dans le domaine des Hépatites, en particulier sur l'observance et la qualité de vie.
- La participation du milieu associatif s'occupant des hépatites au fonctionnement des différentes instances de l'Agence.

6.2. Contexte actuel et prospective générale

Dans le domaine de l'hépatite C, l'AC 24 a retenu plusieurs projets à l'attention des patients non répondeurs notamment par les essais de stratégie thérapeutique à visée antifibrosante.

Aujourd'hui, les objectifs portent essentiellement sur les patients rechuteurs, patients qui ont eu en fin de traitement, mais seulement de façon transitoire, une charge virale indétectable avant qu'elle ne redevienne détectable.

Par ailleurs, après les longs mois de négociation, les partenariats avec l'industrie se concrétisent et des protocoles avec les nouvelles classes médicamenteuses (antiprotéases, antipolymérase, notamment) peuvent raisonnablement être envisagés.

Enfin, des protocoles étudiant plus spécifiquement les populations orphelines d'essais thérapeutiques de l'industrie pharmaceutique du fait de co-morbidités (dépendance alcoolique, diabète ou syndromes dysmétaboliques) font aussi partie des priorités. Ces malades représentent une proportion non négligeable des patients atteints d'hépatite C.

Dans le domaine de l'hépatite B, le souhait de l'AC 24 est de proposer des essais de stratégie sur le long terme, avec des associations simultanées ou séquentielles de molécules actuellement disponibles ou en cours d'évaluation ; protocoles qui envisageraient l'étude de la problématique de survenue de résistances.

La réalisation de tels essais se heurtent cependant à la faisabilité si seule la France est concernée.

Ainsi, la collaboration avec des centres investigateurs européens devient une nécessité pour certaines études qui pourraient être pertinentes mais dont les possibilités d'inclusion en France ne suffisent pas à en assurer la faisabilité ; ceci est d'autant plus vrai pour les protocoles qui pourraient être menés dans l'hépatite B.

De façon générale, dans ses modalités de fonctionnement, l'AC 24 va accentuer ses collaborations avec les groupes VHB et VHC de l'AC 11, notamment pour la réflexion sur les études ancillaires qui pourraient être menées à partir des bibliothèques constituées lors des protocoles thérapeutiques.

Les études d'observance et de qualité de vie vont aussi être intégrées de façon plus systématique dans les protocoles.

Enfin, et de manière plus générale, les principaux axes de développement envisagés pour 2007-2009 pourront être :

- De favoriser la structuration de la recherche clinique ;
- D'encourager le développement d'une recherche intégrée avec les sciences humaines et sociales et le milieu associatif ;
- De financer les équipes travaillant au niveau fondamental sur les mécanismes d'entrée des virus VHB et VHC.

A moyen terme, il est en outre envisagé de débiter une réflexion sur le vaccin contre l'hépatite C, avec un partenariat formalisé dès le départ avec l'INSERM et l'Europe.

6.3 La recherche fondamentale dans l'hépatite B et l'hépatite C.

Lors de l'élargissement des missions de l'ANRS à l'ensemble des recherches sur les hépatites virales B et C, en janvier 2004, deux domaines de recherche avaient été considérés comme prioritaire à soutenir car disposant d'équipes de niveau international capables d'apporter des contributions majeures ; il s'agissait de la recherche sur les mécanismes de l'entrée des virus des hépatites dans les cellules cibles et l'étude des mécanismes de carcinogénèse dans les cirrhoses secondaires aux hépatites virales qui sont respectivement les thématiques des actions coordonnées d'animation 29 (AC 29) et 30 (AC 30).

- **L'AC 29** a jusqu'à ce jour joué un rôle indéniable d'émulation pour cette thématique spécifique de l'entrée virale avec, à chaque appel d'offres, plusieurs demandes de financement d'un haut niveau scientifique.

Les mécanismes de l'entrée virale sont une des étapes indispensables pour comprendre les modalités d'infection des virus et réfléchir aux modalités de blocage de l'infection.

De nombreux travaux ont pu être réalisés, en l'absence de système in vitro de réplication du VHC, à partir d'un modèle de « pseudoparticules » qui, selon le sujet d'étude, étaient synthétisés pour exprimer telle ou telle protéine. Ce dispositif bien qu'artificiel de représentation du VHC a permis des avancées considérables dans la recherche en confirmant ou infirmant certaines hypothèses et en permettant ainsi la compréhension d'un certain nombre de phénomènes liées à l'entrée virale.

Depuis deux ans, un système de culture in vitro d'un génotype du VHC a pu être réalisé. Cette découverte est fondamentale pour la recherche sur l'entrée virale et permet de confirmer en conditions in vivo, les hypothèses les plus pertinentes obtenues avec le système pseudo particules. Par ailleurs, ce système de culture offre la possibilité de reconstituer le cycle viral dans sa totalité en ouvrant ainsi d'autres possibilités de recherche et notamment de mieux évaluer les conséquences des mécanismes mis en jeu pour l'entrée virale lors des étapes ultérieures du cycle de réplication.

Ce nouveau système de culture est déjà utilisé pour la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques avec la mise en place de drogues ou molécules qui en inhibant l'entrée virale permettraient d'arrêter la contamination des cellules par le virus et l'installation de l'infection.

A noter que ces études sont complétées par les connaissances acquises par la cristallographie qui cherche à représenter le virus ou plutôt certains sites déterminant pour l'entrée virale. Ainsi, un projet visant à déterminer la structure de la protéine E2, vient d'être financé à l'issue du dernier appel d'offre de l'ANRS. Les résultats de ce projet qui permettra de répondre à un certain nombre d'interrogations sont attendus avec intérêt par les chercheurs.

De façon générale, les équipes de chercheurs qui travaillent sur l'entrée virale du virus de l'hépatite B sont assez peu nombreuses mais néanmoins de grande qualité scientifique. Il est donc fondamental qu'ils aient l'occasion de se réunir au sein de l'AC 29 pour échanger et réfléchir mutuellement à leurs hypothèses de recherche, et de poursuivre le soutien de l'ANRS.

- L'AC 30, dont la thématique d'animation est l'étude des mécanismes de carcinogénèse dans les cirrhoses secondaires aux hépatites virales, est un groupe pluridisciplinaire permettant d'envisager les mécanismes tant génétiques, qu'immunologiques ou cellulaires de la carcinogénèse.

L'AC 30 est une action coordonnée qui bénéficie pour vérifier les hypothèses de ses réflexions des prélèvements et du suivi des patients de la cohorte ANRS CO 12 Cirvir et devraient donc être à l'origine à compter des prochains mois, de la majorité des études ancillaires qui seront réalisées sur les prélèvements et les données de cette cohorte.

La cohorte ANRS CO 12 Cirvir est une cohorte devant inclure 3000 patients atteints de cirrhose virale B ou C non compliquée (avant l'apparition de carcinome hépato cellulaire notamment) ; les inclusions ont débuté en avril 2006 et doivent se poursuivre sur 3 ans.

La plateforme génomique mise en place par l'ANRS est par ailleurs, une opportunité importante pour l'AC 30 car elle met à disposition des chercheurs un outil leur permettant de réfléchir à des projets dont la faisabilité était jusqu'à lors assez risquée et onéreuse

6.4 La recherche clinique et thérapeutique dans l'hépatite B et l'hépatite C.

La recherche clinique et thérapeutique de l'hépatite C appartient aux missions de l'ANRS depuis 1999 ; celle de l'hépatite B, depuis 2004.

Jusqu'à ces derniers mois, l'arsenal thérapeutique était assez pauvre et limité à l'interféron pégylé et la ribavirine pour l'hépatite C et l'interféron, la lamivudine et l'adéfovir pour l'Hépatite B.

Récemment, l'avènement de molécules appartenant à de nouvelles classes thérapeutiques tant pour l'hépatite C que pour l'hépatite B ouvre de nouveaux espoirs pour les patients et de nouvelles possibilités de stratégies thérapeutiques.

Perspectives pour l'hépatite C :

Ces dernières années, devant les possibilités limitées de recherche, d'amélioration et d'optimisation d'utilisation de l'interféron pégylé et de la ribavirine, de plus souvent réalisées par les laboratoires pharmaceutiques eux-mêmes, l'ANRS avait choisi la stratégie de prise en charge des patients non répondeurs à la bithérapie notamment en mettant en place des essais de stratégie thérapeutique à visée antifibrosante.

Ainsi, à défaut d'éradiquer le virus, l'objectif de ces stratégies est de limiter les conséquences hépatiques de l'infection en limitant voire en faisant régresser la fibrose hépatique et donc la spirale infernale d'évolution vers les conséquences morbides de l'infection.

Le premier essai de stratégie thérapeutique à visée antifibrosante vient de se terminer fin 2006, et va donc apporter ses conclusions dans les prochains mois.

Deux essais de stratégie antifibrosante ont débuté leurs inclusions à l'automne 2006, l'un pour vérifier l'intérêt d'associer la ribavirine à des doses réduites d'interféron dont le pouvoir antifibrosant est déjà connu (ANRS HC 15 NRfi), l'autre pour étudier le pouvoir antifibrosant d'une molécule de la classe des sartans et (ANRS HC 19 Fibrosar).

L'essai ANRS HC 15 NRfi, est un essai important (454 patients doivent être inclus) et est aussi le premier essai européen de l'ANRS dans le domaine des hépatites virales avec la participation de la Belgique.

L'essai ANRS HC 19 Fibrosar s'adresse à des patients non répondeurs à une bithérapie ou pour lesquels l'interféron pégylé est contre indiqué.

Ces essais sont réalisés sur le long terme et les premiers résultats ne sont pas attendus avant 5 ans.

A noter qu'au niveau mondial, le développement des stratégies thérapeutiques antifibrosantes est une quasi spécificité de l'ANRS.

Un autre axe développé par l'ANRS dans l'hépatite C est la prévention des effets secondaires à la bithérapie et notamment la prévention de la dépression, effet secondaire majeure et fréquent qui obère la qualité de vie des patients, l'observance et in fine sur le taux de réponse au traitement. Cet Essai (ANRS HC 18 Paropeg) devrait terminer ses inclusions aux premiers trimestres 2007 et donc apporter une réponse en 2008-2009.

Par ailleurs, après quelques mois de négociation, les partenariats avec l'industrie se concrétisent et des protocoles avec les nouvelles classes médicamenteuses (antiprotéases, antipolymérase, notamment) peuvent raisonnablement être envisagées. Ainsi, un essai est en cours de réflexion avec une des antiprotéases les plus prometteuses en terme d'efficacité et de tolérance. L'objectif est un début d'inclusion en septembre 2007.

Un autre objectif pourrait être également la mise en place de stratégie thérapeutique pour les patients rechuteurs, patients qui ont eu en fin de traitement, mais seulement de façon transitoire, une charge virale indétectable avant qu'elle ne redevienne détectable. Ces patients présentent un profil de réponse particulier et donc nécessitent des stratégies thérapeutiques spécifiques.

Enfin, des protocoles étudiant plus spécifiquement les populations orphelines d'essais thérapeutiques de l'industrie pharmaceutique du fait de co-morbidités (dépendance alcoolique, diabète ou syndromes dysmétaboliques) font aussi partie des priorités de l'ANRS. Ces malades représentent une proportion non négligeable des patients atteints d'hépatite C.

Perspectives pour l'hépatite B :

Il faut noter que la problématique de l'hépatite B est complètement 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 sans véritable guérison à ce jour.

Le panorama thérapeutique de l'hépatite B est en pleine évolution depuis ces derniers mois avec la mise à disposition de nouveaux analogues nucléotidiques et nucléosidiques très puissants mais dont la crainte reste le taux de survenue de mutations de résistance. La disponibilité de ces molécules offre des possibilités nouvelles d'essais de stratégie sur le long terme, avec des associations simultanées ou séquentielles de molécules actuellement disponibles ou en cours d'évaluation ; protocoles qui envisageraient l'étude de la problématique de survenue de résistances. Cette réflexion est actuellement en cours à l'ANRS et un essai devrait être mis en place courant 2007. La seule limite en France est la faisabilité de grandes études dans l'hépatite B car malgré un réservoir de 300 000 patients atteints, une faible part aujourd'hui de ces patients sont identifiés, suivis et pris en charge.

Un partenariat avec quelques centres investigateurs européens à fort potentiel de recrutement est en outre incontournable pour assurer la faisabilité des études dans des délais pertinents.

Une autre approche en cours de développement par l'ANRS, est l'immunothérapie. Cette stratégie originale et spécifique à l'ANRS avec un produit (vaccin ADN nu) issu de la recherche publique va chercher à montrer qu'une vaccination avec ADN nu retarde, diminue ou évite la survenue de mutations de résistance chez des patients qui ont par ailleurs arrêtés leur traitement antiviral. Cette étude est en cours de mise en place et devrait débiter ses inclusions en juin 2007.

De façon générale, dans ses modalités de fonctionnement, l'AC 24 va accentuer ses collaborations avec les groupes VHB et VHC de l'AC 11, notamment pour la réflexion sur les études ancillaires qui pourraient être menées à partir des bibliothèques constituées lors des essais thérapeutiques.

Les études d'observance et de qualité de vie vont aussi être intégrées de façon plus systématique dans les protocoles.

Parallèlement aux discussions sur les protocoles thérapeutiques, un des objectifs de l'AC24 est de constituer un réseau d'investigateurs cliniques qui soient inscrits dans une véritable synergie. Ce réseau existe aujourd'hui mais il est nécessaire de l'élargir encore.

La création de ce réseau est nécessaire pour créer une dynamique car des difficultés de recrutement dans les essais thérapeutiques sont fréquemment rencontrées. Ceci, principalement, en raison d'un manque de moyens humains dans les services cliniques. Il n'existe pas pour les hépatites d'équivalents des CISIH comme c'est le cas pour l'infection par le VIH. Les services d'hépatologie en France ont une activité très importante et ceci pose des problèmes pour assurer le suivi supplémentaire lié à l'inclusion des patients dans un essai. Une réflexion a été menée pour savoir comment apporter des moyens humains aux centres et ainsi faciliter les inclusions dans les essais proposés par l'ANRS.

Les conclusions de cette réflexion ont permis d'envisager le recrutement de Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC) itinérants (les TEC se déplacent à la demande et en fonction des besoins des centres investigateurs ; ce dispositif expérimental permettra d'analyser les demandes des investigateurs et à terme voir comment y apporter une solution plus pérenne) et le développement des postes de moniteurs d'études cliniques (MEC) dans les centres investigateurs ayant un potentiel d'inclusion important.

6.5 Les co-infections VIH-Hépatites

Grâce à une nouvelle organisation de la recherche clinique dans le domaine des co-infections VIH-hépatites, et notamment la mise en place de réunion communes AC5-AC24, 2 essais sont en cours de mise en place et d'autres devraient prochainement être proposés dans ce domaine.

Au cours de l'année 2007, deux essais sur la vaccination contre l'hépatite B chez les patients VIH vont ainsi démarrer. Les enquêtes réalisées dans les centres cliniques en France ont en effet démontré la très faible couverture vaccinale contre l'hépatite B des personnes infectées par le VIH qui sont pourtant très à risque de contracter cette infection.

Un premier essai (ANRS HB 03 VIHVAC-B) va comparer différentes doses de vaccin compte tenu de la moindre réponse des personnes séropositives à la vaccination.

Un autre essai (ANRS HB 04) va évaluer différentes stratégies vaccinales de secours chez des personnes n'ayant pas répondu à une première vaccination.

L'essai ANRS HC 12 Fibrostop vise à évaluer le bénéfice de l'utilisation de l'interféron à visée antifibrosante chez les patients non répondeurs à un premier traitement de l'hépatite C afin d'obtenir une stabilisation de la fibrose et un ralentissement de l'évolution vers la cirrhose et l'hépatocarcinome. Les inclusions sont arrêtées et les derniers patients sont en cours de suivi. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2008.

De nouveaux essais dans le cadre de l'hépatite C devraient également se mettre en place prochainement. Un premier essai visera à évaluer une intensification du traitement de l'hépatite C chez les sujets non répondeurs grâce aux molécules actuellement disponibles interféron et ribavirine à fortes doses et en utilisant plus largement les facteurs de croissance hématopoïétiques (érythropoïétine, G-CSF) de manière à limiter les problèmes de tolérance liés à l'augmentation des doses.

Enfin, des relations ont été établies avec certaines industries pharmaceutiques qui développent des nouvelles molécules antivirales dans le cadre de l'hépatite C afin d'envisager la mise en place d'essais thérapeutiques dans le cadre de la co-infection VIH-hépatites.

7/ LE SOUTIEN A COLLOQUES ET L'INFORMATION SCIENTIFIQUE

Les grandes priorités scientifiques et thématiques de l'Agence ont été maintenues. Certaines, telle la recherche fondamentale sur le VIH, doivent renforcer les interactions scientifiques. Des champs nouveaux sont définis : la collaboration et le financement de programmes de recherche européens, « l'internationalisation » de la recherche sur les hépatites virales par l'ouverture d'un site ANRS en Egypte, l'aide à la structuration et à la formation à la recherche des associations des pays du Sud.

Les activités d'information et de communication accompagneront ces priorités.

L'organisation de manifestations scientifiques pourra rester une activité importante de l'agence. Entre 2006 et 2007, 14 colloques sont d'ores et déjà prévus.

L'information sur la recherche destinée aux médias est une activité qui concourt à maintenir l'intérêt de l'opinion pour le sida et à le susciter pour les hépatites.

Le vaccin reste une activité importante du service Information scientifique et communication qui a la responsabilité de la communication pour les Appels à volontaires. Pour recruter un plus grand nombre probable de volontaires dans les années à venir, doivent recourir à des plans de communication ambitieux.

Il est nécessaire de repenser la forme et le contenu de « ANRS Information ». Il est difficile de maintenir l'édition de deux numéros par an, pour des raisons de personnels principalement. Le poste « Edition de documents et web » repose sur une seule personne, technicienne de recherche à l'INSERM. Notre réflexion sur l'avenir de cette publication s'appuie sur l'évolution donnée au site Web. Par ailleurs, nous devons envisager l'édition externalisée de certains titres de la collection Sciences sociales et sida pour leur assurer une plus large diffusion. Cela a été entrepris en 2006 avec un hors-série de la Revue d'épidémiologie et de santé publique sur les hépatites.

La communication sur les hépatites s'est bien ancrée au plan scientifique. La communication vers les médias souffre d'un déficit d'intérêt. La participation de l'ANRS à la deuxième journée nationale sur les hépatites destinée à sensibiliser le grand public et à informer les patients, en janvier 2007, devrait permettre une meilleure diffusion de l'information sur la recherche. Si l'expérience était réussie, elle permettrait à l'ANRS, comme elle le fait pour le Sida à l'occasion de la journée mondiale sur le sida, d'avoir un rendez-vous régulier avec l'opinion et les médias sur l'actualité de la recherche dans cette pathologie.

Enfin, il est indispensable de poursuivre les actions de communication vers les PED, en particulier au moment où s'élaborent des formations à la recherche pour les associations de patients. L'éthique de la recherche dans les pays du Sud pourra être mise au centre des préoccupations de communication de l'ANRS. Ceci fera l'objet de plusieurs ateliers de travail ad hoc.

Au niveau de l'organisation directe de colloques, à noter la 4^{ème} conférence francophone VIH-sida fin mars 2007, placée sous l'égide de l'ANRS.

Enfin, l'organisation par l'agence, dans le cadre de sa stratégie vaccinale, du colloque Aids Vaccine 2009 peut être envisagée.

IV – LES MOYENS

1/ Eléments de présentation du bilan du schéma de programmation 2004-2006

1.1 Les engagements ministériels

Les engagements financiers des différents ministères sur la période ont été les suivants :

RESSOURCES DE L'EXERCICE (en millions d'euros)	2004 (Compte financier)	2005 (Compte financier)	2006 * (DM3)
- Subvention du Ministère de la Recherche	37,03	38,30	39,82
- Subvention du Ministère des Affaires Etrangères	2,55	1,51	3,00 ³
- Subvention du Ministère de la Santé et des Solidarités	0	0	0
TOTAL	39,58	39,81	42,82

Au BP 2007, les engagements des trois ministères (Recherche, Affaires Etrangères et Santé) sont identiques à ceux de 2006.

1.2 Les subventions par thématique de recherche

Les moyens accordés dans le cadre du précédent schéma ont été globalement utilisés conformément aux objectifs fixés.

Sur l'ensemble de la période 2004-2006, la part allouée au VIH aura donc été, en intégrant notamment les dotations aux provisions (surcoûts hospitaliers,...), de 99 174 281,85 euros, soit 86,74 %, celle allouée aux hépatites de 15 161 327,79 euros, soit 13,26 %.

Le tableau ci-après présente l'évolution par année :

Année	2 004	%	2 005	%	2006*	%	total 2004-2006	%
VIH	38 275 085,99	90,60%	31 782 562,54	84,29%	29 116 631,57	84,69%	99 174 281,85	86,74%
HEP	3 971 803,93	9,40%	5 924 877,10	15,71%	5 264 646,51	15,31%	15 161 327,79	13,26%
VIH+HEP	42 246 889,92	100 %	37 707 439,64	100 %	34 381 278,08	100 %	114 335 609,64	100 %

* dont provisions

Ainsi, il apparaît que l'objectif de développement des recherches sur les hépatites virales, accompagné en moyens par le ministère de la recherche sur la période 2004-2006, a été atteint. Le schéma 2004-2006 fixait en effet un objectif cible à fin 2006 de 85% pour le Vih et 15% pour les hépatites.

Au regard du tableau ci-après qui présente les résultats par thématique au regard des objectifs fixés, il apparaît que les objectifs sont globalement atteints.

**Evolution de la répartition des subventions versées en fonctions des orientations stratégiques de l'ANRS
Bilan du schéma 2004-2006**

PREVISIONS EN %

REALISATIONS EN %

ORIENTATIONS STRATEGIQUE DE RECHERCHE	2004	2005	2006	indicateur moyen 2004-2006	ORIENTATIONS STRATEGIQUE DE RECHERCHE	2004	2005	2006*	indicateur moyen 2004-2006
Recherche fondamentale VIH	16,00%	17,60%	20,00%	17,87%	Recherche fondamentale VIH	15,47%	20,26%	16,72%	17,48%
Recherche vaccinale VIH	9,00%	12,20%	9,00%	10,07%	Recherche vaccinale VIH	12,06%	10,45%	9,29%	10,60%
Recherche dans les Pays En Développement	25,00%	23,90%	21,00%	23,30%	Recherche dans les Pays En Développement	24,75%	16,93%	23,58%	21,76%
Recherche clinique et thérapeutique VIH	35,00%	27,31%	31,00%	31,10%	Recherche clinique et thérapeutique VIH	36,22%	30,52%	33,39%	33,38%
Recherche en santé publique et Sciences de l'Homme et Société	3,00%	5,00%	3,50%	3,83%	Recherche en santé publique et Sciences de l'Homme et Société	3,04%	6,51%	2,55%	4,03%
Recherche sur les hépatites virales	11,50%	13,30%	15,00%	13,27%	Recherche sur les hépatites virales	8,12%	14,55%	13,37%	12,01%
Colloques et publications	0,50%	0,69%	0,50%	0,56%	Colloques et publications	0,35%	0,78%	1,09%	0,74%
TOTAL orientations stratégiques	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	TOTAL orientations stratégiques	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

*dont provisions

** Les différences constatées entre les exercices 2004, 2005 et 2006 sont liées aux effets d'engagement de certaines dépenses de personnel, et notamment des bourses 2006*

Le développement du programme vaccin, les reports de crédits sur certains projets de recherche dans les PED ainsi que certains délais de mise en place d'essais cliniques dans le domaines des hépatites expliquent les quelques écarts.

Pour mémoire, les objectifs de répartition des financements par thématique aux derniers budgets primitifs (BP) étaient les suivants :

ANNEES	2004	2005	2006	2007
RECHERCHE BIOLOGIQUE FONDAMENTALE VIH	16,03%	18,60%	18,62%	18,62%
RECHERCHE VACCINALE	9,45%	11,27%	8,90%	8,90%
RECHERCHE DANS LES PED	21,63%	17,40%	23,46%	23,46%
RECHERCHE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE VIH	40,16%	33,79%	28,01%	28,01%
SCIENCES DE L'HOMME ET DE LA SOCIETE	3,33%	6,20%	3,58%	3,58%
RECHERCHES SUR LES HEPATITES	9,07%	12,12%	16,24%	16,24%
COLLOQUES ET PUBLICATIONS	0,34%	0,62%	1,19%	1,19%
<i>TOTAL</i>	100%	100%	100%	100%

1.3 Les soutiens en personnels

1.3.1 Les postes fléchés sida

La situation théorique fin 2006 de la répartition des postes fléchés sida fait apparaître 115 postes créés.

Une actualisation de ces données est actuellement en cours afin de cibler, au niveau de chaque laboratoire, les postes concernés.

A noter qu'une partie de ces postes a été affectée au siège de l'ANRS.

INSERM	86
CNRS	20
PASTEUR	8
IRD	1
<i>TOTAL</i>	115

1.3.2 Les financements ANRS de personnels

Le schéma de programmation fixait des objectifs en terme de mise en place de financements de personnels. L'indicateur moyen 2004-2006 sert de base de référence afin de neutraliser les effets engagement de crédits qui peuvent fausser l'analyse des données budgétaires par exercice.

La part des dépenses de personnels, - intégrant au delà des bourses et des CDD, les crédits de personnels versés de manière récurrente dans le cadre des essais et des cohortes (AC5, AC24, AC7) -, dans le total des subventions de l'agence est présentée dans le tableau ci-dessous et au niveau du graphique page suivante.

Il montre un respect global des objectifs fixés par thématique de recherche. Les écarts constatés par thématique sont analysés ci-après.

**Part des dépenses de personnels
dans le total des subventions de l'agence
(indicateur moyen 2004-2006)**

ORIENTATIONS STRATEGIQUE DE RECHERCHE	PREVISIONS	REALISATIONS
	indicateur moyen 2004-2006	indicateur moyen 2004-2006
Recherche fondamentale VIH	6,50%	5,01%
Recherche vaccinale VIH	1,70%	1,90%
Recherche dans les Pays En Développement	1,45%	1,30%
Recherche clinique et thérapeutique VIH	15,00%	18,97%
Recherche en santé publique et Sciences de l'Homme et Société	1,18%	1,31%
Recherche sur les hépatites virales	6,53%	4,18%
TOTAL orientations stratégiques	32,35%	32,67%

Pour mémoire, l'ensemble des dépenses de personnels financées par l'ANRS, y compris les crédits notifiés dans les projets Appels d'Offres, ont représenté 39,34 % de l'ensemble des subventions versées sur la période 2004-2006.

Le tableau ci-après présente le bilan des postes de personnels en équivalent temps plein (ETP) sur financements ANRS, à un instant donné (au 31 décembre 2006) et en moyenne annuelle :

	Situation au 31/12/2006	Moyenne annuelle 2006 (en ETP)
Recherche fondamentale VIH	59	60,5
MEC / MEB / CDD	3	2,5
Bourses pré-doc / post-doc	56	58
Recherche vaccinale VIH	14,5	15,5
MEC / MEB / CDD	14,5	15,5
Bourses pré-doc / post-doc	0	0
Recherche dans les Pays En Developpement	20	19
MEC / MEB / CDD	3	2
Bourses pré-doc / post-doc	17	17
Recherche clinique et thérapeutique VIH	96	96
MEC / MEB / CDD	86	85
Bourses pré-doc / post-doc	10	11
Recherche SHS	16	15,5
MES / CDD	7	6,5
Bourses pré-doc / post-doc	9	9
Recherche sur les hépatites virales	46	43
MEC / MEB / CDD	17	14,5
Bourses pré-doc / post-doc	29	28,5
TOTAL	251,5	249,5
dont MEC/MEB/MES/CDD	130,5	126
dont bourses pré-doc / post-doc	121	123,5

A ces financements de postes transversaux et récurrents de soutien aux centres de recherche, il convient également de rajouter environ 53 postes sur CDD dans les centres de méthodologie et de gestion ANRS.

1.4 La gestion courante de l'agence

Au niveau des personnels de l'agence, le schéma de programmation scientifique 2004-2006 de l'ANRS a défini un effectif cible à 44,5 équivalent temps plein. Il est en outre prévu d'atteindre cet effectif cible, à hauteur de 80%, par les mises à disposition consenties par les membres du GIP, et à hauteur de 20%, par des recrutements propres.

Les postes affectés au siège de l'ANRS sont de trois ordres :

- les mises à disposition par les membres du GIP ;
- les recrutements propres (CDD ANRS)
- autres mises à disposition

Le tableau ci-après récapitule les contributions respectives en terme de personnels directement affectés à l'ANRS.

INSERM	27
CNRS	3
PASTEUR	1
IRD	1
CDD ANRS	8
AUTRES	3,5
TOTAL	43,5

Les effectifs réellement présents au sein de l'agence correspondent en outre à 42,3 équivalents temps pleine, compte tenu des temps partiels.

2006 a en outre vu la création de deux nouveaux services, Vaccin et Assurance-Qualité, et la mise en place d'une cellule commune de pharmacovigilance ANRS-INSERM.

Le soutien accru en moyens de personnels apporté dans les trois dernières années, aura permis à l'agence de mieux remplir son rôle de promoteur face à l'accroissement en nombre (avec l'extension des missions de l'ANRS aux hépatites) et en complexité des essais et des cohortes cliniques tant en France que dans les pays en développement et de mettre en place et d'organiser la gestion de bibliothèques centralisées. L'agence s'est ainsi organisée pour mettre en place un service de pharmacovigilance performant et développe actuellement une mise à jour de l'ensemble de ses procédures et de son assurance qualité en recherche clinique dans le cadre de la mise en place des nouvelles directives européennes.

Pour mémoire enfin, les objectifs fixés dans le cadre du schéma 2004-2006 pour la part des dépenses de fonctionnement courant de l'agence dans le total du budget ANRS ont été respectés, une fois neutralisé l'effet CDD année pleine et l'organisation directe de colloques (environ 4% du budget).

REALISATIONS

	2004	2005	2006	indicateur moyen 2004-2006
FONCTIONNEMENT DE L'AGENCE	1 271 351,00	1 473 107,00	2 159 065,04	1 634 507,68
Part dans le total des dépenses	2,86%	3,65%	5,80%	4,10%
FONCTIONNEMENT DE L'AGENCE hors CDD année pleine & colloque Paris 2007	1 271 351,00	1 334 107,00	1 634 704,90	1 413 387,63
Part dans le total des dépenses	2,86%	3,30%	4,39%	3,52%

2/ Les perspectives 2007-2009

2.1 – L'orientation des moyens

2.1.1 Les soutiens aux projets de recherche

Pour la période 2007-2009, une augmentation de la part globale consacrée aux hépatites virales, quelle que soit la thématique ou la nature des recherches considérées, est envisagée. Les recherches sur les hépatites virales pourraient ainsi représenter 19% des subventions de l'ANRS à horizon 2009. Cette évolution s'explique notamment par le renforcement des recherches en sciences humaines et sociales, la poursuite des recherches fondamentales, la mise en place d'essais cliniques et de stratégie, ainsi que de l'ouverture d'un site Egypte qui devrait favoriser l'émergence de projets dans le Sud.

Recherches VIH / Hépatites en % du total des subventions ANRS	2006	2009
VIH	84,7	81
Hépatites	15,3	19
TOTAL	100	100

Par ailleurs, le déroulement et la mise en œuvre du plan stratégique par thématique tel qu'il est présenté dans le document se déclinerait comme suit :

% financements / thématique	2007	2008	2009	Indicateur moyen 2007-2009
Recherche Fondamentale VIH	15,5	15,6	15,9	15,7
Recherche Vaccinale VIH	12,1	12,2	10,6	11,6
Recherche clinique VIH	25,6	25,6	27,2	26,3
Recherche SHS	3,1	3,0	3,2	3,1
Recherche PED	27,8	26,4	24,7	26,2
Recherche Hépatites	14,9	16,6	17,7	16,3
Colloques	1,0	0,7	0,7	0,8
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0

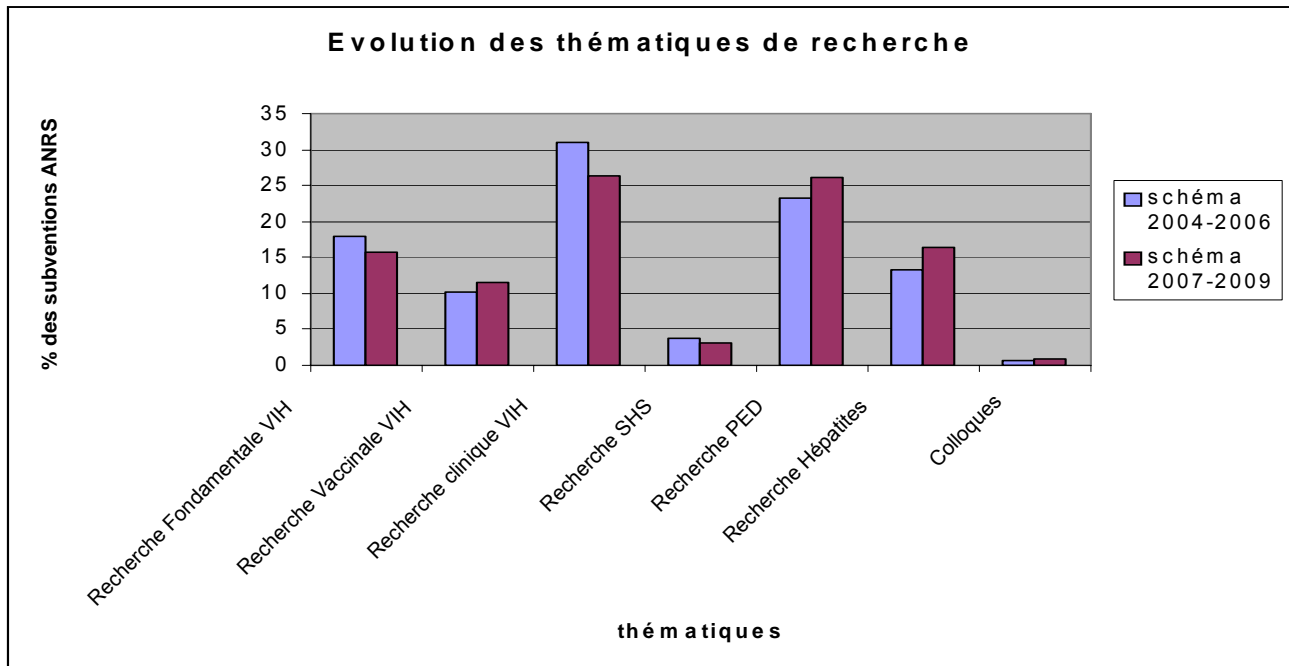
Au regard de ce tableau, plusieurs points sont ainsi à souligner :

- Recherche fondamentale et recherche clinique VIH « au Nord » : Légère diminution de la part des financements alloués en pourcentage mais à noter:
 - maintien d'un niveau important de financement sur ces deux thématiques ;
 - développement de recherches fondamentales dans le cadre du programme Vaccin
 - augmentation globale de la recherche clinique Nord&Sud avec un enjeu scientifique important dans les PED
- Vaccin: Augmentation liée à la mise en œuvre du programme triennal
- PED: Augmentation importante du fait du développement des recherches, notamment cliniques et mise en place de grands programmes, ambitieux et coûteux, pilotés et financés par l'agence
- Hépatites : poursuite de l'intégration des hépatites virales au sein de l'agence avec un développement global autour de 19% de l'ensemble des financements ANRS, dû notamment:
 - au développement des recherches en sciences sociales
 - au développement des recherches dans les PED (site Egypte)
- Sciences Humaines et Sociales : Relatif maintien des financements (financements complémentaires grandes enquêtes non intégrés à ce stade)
- Colloques : Stabilité du soutien à colloques avec une implication importante de l'ANRS dans l'organisation et la coordination (VIH Paris 2007 et Aids Vaccine 2009)

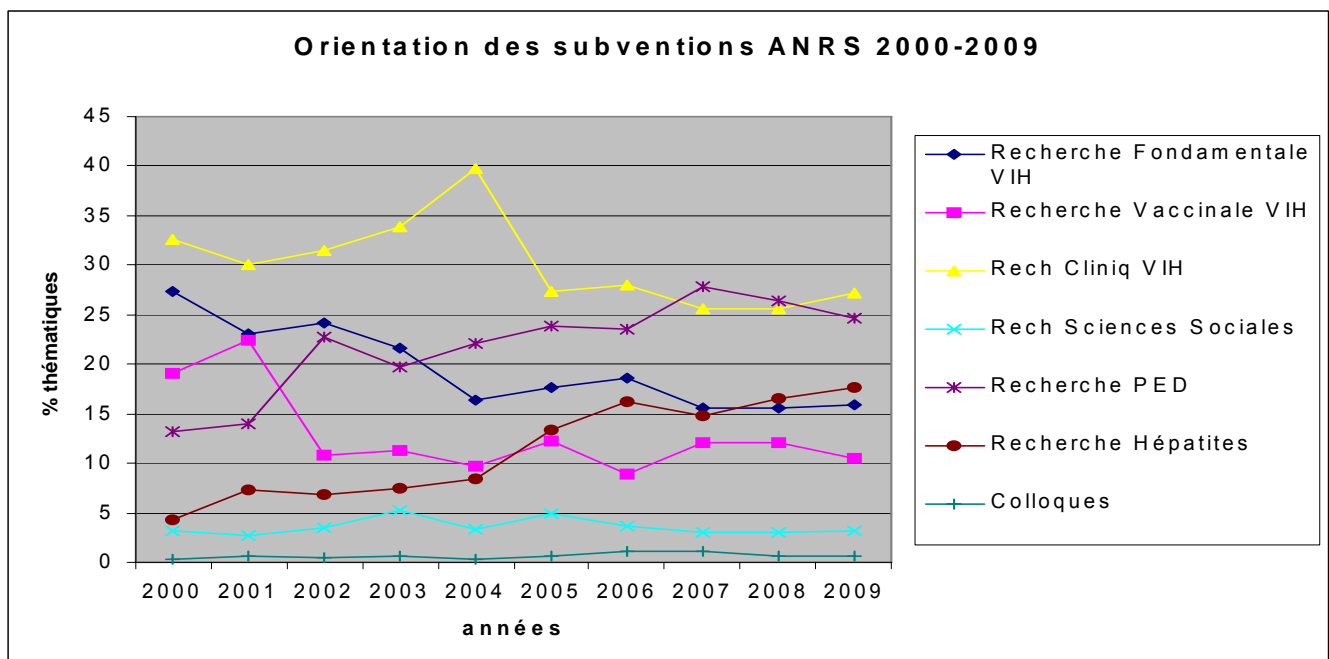
Le tableau suivant présente ainsi la part en pourcentage (%) du total des subventions ANRS des différentes thématiques entre les deux schémas de programmation scientifique et de moyens de l'ANRS, 2004-2006 et 2007-2009:

Total thématiques (en %)	schéma 2004-2006	schéma 2007-2009
Recherche Fondamentale VIH	17,9	15,7
Recherche Vaccinale VIH	10,1	11,6
Recherche clinique VIH	31	26,3
Recherche SHS	3,8	3,1
Recherche PED	23,3	26,2
Recherche Hépatites	13,3	16,3
Colloques	0,6	0,8
TOTAL	100	100

Le graphique ci-après reprend les éléments chiffrés présentés :



Le graphique ci-dessous présente l'évolution annuelle de la part des financements, en pourcentage des subventions allouées, des différentes thématiques de recherche ANRS, sur la période 2000-2009 :



Une approche différente via une analyse plus transversale (VIH et Hépatites virales, Nord et Sud, confondus), permet de présenter les évolutions envisagées de la manière suivante :

<i>Evolutions annuelles thématiques VIH et HEPATITES (en %)</i>	Prévisions 2007-2009	Prévisions 2004-2006
Recherche Fondamentale	20,2	24,5
Recherche Vaccinale	11,5	9,0
Recherche clinique et thérapeutique*	60,7	60,5
Recherche Sciences humaines et sociales (SHS)	7,6	6,0

A noter toutefois l'imputation du projet « Circoncision » sur la thématique SHS, expliquant en grande partie l'évolution affichée.

2.1.2 – Les soutiens en personnels

Dans le cadre du schéma 2007-2009, il est proposé un objectif cible de financements de soutien transversal et récurrent en personnels, en % du total des subventions ANRS. Ces financements intègrent les moniteurs d'étude clinique, biologique et en sciences sociales (MEC/MEB/MES), les bourses de pré-doctorants et post-doctorants, ainsi que les soutiens récurrents en CDD au niveau des centres ANRS (plates-formes vaccinales, centres de méthodologie et de gestion, soutien transversal PED, ...).

<i>Part des financements de personnels* (en % / total subventions ANRS)</i>	schéma 2007-2009
Recherche Fondamentale VIH	4,8
Recherche Vaccinale VIH	2,1
Recherche clinique VIH	13,6
Recherche SHS	1,1
Recherche PED	2,1
Recherche Hépatites	4,6
Colloques	0,0
TOTAL ANRS	28,4

** boursiers et personnels récurrents financés hors projets et non directement et uniquement liés à une étude*

Le tableau suivant donne à titre indicatif le montant annuel moyen prévisionnel qui pourrait être alloué pour les soutiens en personnels :

<i>Part des financements de personnels (en millions d'euros)</i>	Moyenne annuelle 2007-2009	Evolution 2006-2009
Recherche Fondamentale VIH	2,3	↑
Recherche Vaccinale VIH	1,0	↑
Recherche clinique VIH	6,4	→
Recherche SHS	0,5	→
Recherche PED	1,0	↑
Recherche Hépatites	2,2	↑
Colloques	0,0	→
TOTAL ANRS	13,3	↑

Les évolutions à souligner sont les suivantes :

- Recherche fondamentale VIH: mise en place des aides à l'implantation de jeunes chercheurs
- Recherche vaccinale: développement du programme Vaccin
- Recherche clinique VIH: stable
- Recherche SHS: stable (hors financements complémentaires grandes enquêtes)
- Recherche PED: en augmentation afin d'accompagner le développement des recherches
- Recherche Hépatites: augmentation dans le cadre de la poursuite de l'intégration et de la structuration du réseau ANRS Hépatites

2.2 – Les moyens de fonctionnement de l'agence

Le budget de fonctionnement de l'agence s'articule autour de trois axes :

- Dépenses de personnels ;
- Dépenses liées aux activités de communication et d'information scientifique ;
- Dépenses de fonctionnement courant.

- Au niveau des personnels, et dans le cadre de son plan stratégique, la structure « cible » des moyens humains requis pour le fonctionnement propre de l'agence est estimée à 47 ETP.

Ces moyens doivent en principe être procurés par mises à disposition de personnels issus des organismes membres du groupement. Ces organismes s'efforceront donc de maintenir et, au besoin, d'accroître les moyens qu'ils mettent actuellement ou s'appêtent à mettre à disposition de l'agence, de façon à garantir le fonctionnement optimal de la structure et à limiter au maximum le recours à des recrutements compensatoires effectués directement par le groupement.

Au-delà des remplacements et renforcements ponctuels ces recrutements compensatoires, dits « CDD-ANRS », ne devront en outre pas dépasser 11 ETP sur la période 2007-2009.

Dans ce cadre, le niveau et l'évolution envisagée de ce budget est présentée ci-après pour la période 2007-2009 :

Section 1 du budget ANRS (en millions d'euros)	2007	2008	2009	Moyenne 2007-2009
Dépenses de personnels	0,81	0,91	0,92	0,88
Activités de communication et d'information scientifique	0,76	0,40	0,40	0,52
Dépenses de fonctionnement courant de l'agence	1,08	1,10	1,10	1,10
Investissements	0,06	0,05	0,05	0,05
TOTAL	2,72	2,46	2,47	2,55

Ces perspectives intègrent :

- l'effet année pleine des CDD-ANRS dans la limite fixée de 11 ETP sur la période 2007-2009⁴ ;
- les activités de communication et d'information scientifique directement organisées et prises en charge par l'agence.
A noter toutefois que l'organisation éventuelle sur le budget de fonctionnement de l'agence du colloque « Aids Vaccine 2009 » devra faire l'objet d'un traitement spécifique compte tenu de son montant (1,2 M€).
- les crédits nécessaires au fonctionnement courant de l'agence ainsi qu'aux petits investissements sur l'ensemble de la période.

Ainsi, le budget de fonctionnement de l'agence devra rester en deçà de 6 % du budget total de l'agence sur la période 2007-2009.

- Enfin, en matière de gestion des ressources humaines, il apparaît important sur la période 2007-2009 d'accompagner les agents CDD-ANRS dans la perspective à moyen terme d'arrivée à échéance de certains contrats à durée déterminée.

2.3 – Les soutiens ministériels

Afin de permettre la mise en œuvre dans les meilleures conditions du présent schéma 2007-2009 (Vaccin, Génomique, essais cliniques dans les PED, développement des recherches hépatites, mise en œuvre de grandes enquêtes en sciences humaines et sociales,...), les ministères de la Recherche, des Affaires Etrangères et de la Santé, apporteront leur soutien comme suit :

- **Ministère de la Recherche :**

Le Ministère de la Recherche poursuivra son soutien sous forme d'une subvention annuelle reconductible à hauteur de son niveau de 2007 (39,8 M€) sur la durée du schéma 2007-2009.

Par ailleurs, et au-delà de ce soutien annuel récurrent, des demandes de financement supplémentaire sur des projets spécifiques bien identifiés pourront être examinées dans le cadre de la préparation des projets de loi de finances pour 2008 et 2009.

⁴ avec une hypothèse de recrutement de trois CDD supplémentaires à compter du deuxième semestre 2007

Les demandes qui seront présentées dans ce cadre s'articuleront autour de deux grands axes :

- Le programme Génomique constitue un axe important et ambitieux du plan stratégique de l'ANRS ; il s'agit en outre d'un projet coûteux que l'ANRS a déjà financé en matière d'équipements en 2006 (0,5 million d'euros). L'ANRS s'est en outre engagée à autofinancer la première phase du projet en 2007/mi-2008 sur une cohorte (PRIMO), à hauteur de 1 million d'euros. La demande de moyens portera donc sur la deuxième phase de ce projet, en 2008/2009, pour un montant de + 1 million d'euros, soit +0,5 M€ en 2008 et + 0,5 M€ en 2009.

Cette demande a déjà été formulée à l'occasion de la préparation du PLF 2007 et sera de nouveau formulée en vue du PLF 2008.

- Le programme Vaccin de l'agence, qui demande un soutien important afin de pouvoir être réalisé dans les meilleures conditions de moyens et de délais.

La demande de crédits pour 2008/2009 est de + 1,5 million d'euros, soit + 0,750 M€ en 2008 et + 0,750 M€ en 2009.

Cette demande sera également formulée à l'occasion du PLF 2008.

- Ministère des Affaires Etrangères :

Les recherches menées dans les pays en développement constituent également l'axe fort de ce plan stratégique, la part de ces recherches devant en effet passer à plus du quart des subventions ANRS.

Dans ce cadre, le Ministère des Affaires Etrangères s'engage à présenter un projet de FSP 2007 (Fonds de Solidarité Prioritaire) à hauteur de 6 millions d'euros afin de soutenir le plan stratégique 2007-2009 de l'ANRS. Les versements de ce FSP 2007 seront échelonnés sur les exercices 2008 et 2009. Ce FSP devra être adopté courant 2007.

Pour mémoire, le FSP 2006 porte sur 3 millions d'euros avec des versements échelonnés sur les exercices 2006 et 2007.

Enfin, le ministère des affaires étrangères consolidera son soutien par le biais d'un partenariat étroit entre l'ANRS et les assistants techniques en poste à l'étranger.

- Ministère de la Santé et des Solidarités :

- L'ANRS va financer la première phase de l'étude Méthaville, à hauteur de 0,5 million d'euros en 2007. Compte tenu de l'implication et des attentes fortes du ministère de la santé sur ce sujet, ainsi que du coût prévisionnel de la deuxième phase (environ 1 million d'euros), l'ANRS demande un cofinancement à hauteur de 0,5 million d'euros étalé sur les exercices 2008 et 2009.

- Par ailleurs, les essais en cours ou à venir en recherche clinique VIH, le développement des recherches hépatites en lien avec les priorités du Ministre de la Santé, ainsi que la mise en place des grandes enquêtes en sciences humaines et sociales (KABP en métropole et en outre-mer, Coquelicot (usagers de drogue), presse-gay, migrants, VESPA, Contexte Sexuel des Français - CSF,...) plaident pour une participation financière directe du Ministère de la Santé dans le budget annuel de l'ANRS. Cette participation permettrait de conforter cette thématique de recherche.

La demande formulée s'élève à 1 million d'euros dans le budget annuel de l'ANRS à compter de 2008.

V – LES CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE (séance des 8 et 9 février 2007) :

Au cours de cette séance, le conseil scientifique s'est prononcé sur les grands axes stratégiques 2007-2009, présentés par la direction de l'ANRS ainsi que sur de grands programmes et actions d'animation scientifique (Circoncision; Plate-forme Génomique; Nouvelles cibles thérapeutiques; Vaccin; Cellules dendritiques, immunité innée et présentation de l'antigène ; Réservoirs viraux), présentés par leurs responsables.

Le Conseil scientifique a approuvé à l'unanimité le schéma d'orientations scientifiques et la répartition des moyens qui en découle, proposés par l'ANRS pour les trois prochaines années. Il estime en effet que les priorités définies par l'ANRS sont conformes aux enjeux actuels de la recherche sur le VIH/SIDA, aux recommandations formulées lors d'évaluation de programmes et/ou de précédents conseils scientifiques, à la productivité scientifique de haut niveau et à la visibilité des actions prioritaires de l'agence au niveau international. Le conseil scientifique a souhaité souligner les points suivants:

- L'augmentation prévue par l'ANRS en matière de soutien des activités de recherche sur le VIH/SIDA menées dans les pays en développement, y compris la recherche opérationnelle est fortement appréciée par les membres du conseil. Il encourage vivement le soutien de ces activités par les autorités françaises et les collaborations avec d'autres organisations/agences internationales, en particulier pour la recherche opérationnelle à la jonction entre recherche médicale et action de santé publique;
- Le maintien et le renforcement du programme vaccinal de l'ANRS sont fort encouragés par le conseil et méritent, à son avis, une attention toute particulière tant en termes de mobilisation des équipes que d'ajustement financier;
- Le conseil apprécie la stratégie proposée par la direction de l'ANRS pour la poursuite d'une recherche clinique et thérapeutique de qualité dans le domaine du VIH/SIDA, une thématique forte de l'agence. Il considère que cette stratégie repose sur une vision plus internationale et adaptée à l'évolution des besoins, avec des réajustements en termes de priorités et d'interface avec la recherche fondamentale, y compris l'exploitation du matériel des cohortes dans le cadre de la plate-forme génomique;
- Selon le conseil, le soutien de la recherche en sciences humaines et sociales par l'ANRS reste indispensable, y compris la participation de l'ANRS à de grandes enquêtes au sein de diverses populations, mais il encourage vivement d'étroites collaborations avec les institutions sanitaires et sociales françaises avec une contribution financière de ces dernières;
- L'augmentation du soutien des recherches sur les hépatites virales est fortement appréciée par le conseil qui recommande un renforcement des interactions entre ces recherches et celles sur le VIH/SIDA.

Sur la base des présentations des principaux programmes et animations scientifiques, le conseil scientifique a également formulé les avis et recommandations suivantes:

- Le conseil émet un avis très favorable au soutien financier de la dernière phase des recherches opérationnelles sur la circoncision par l'ANRS. Il encourage les relations étroites établies entre l'ANRS et les organisations internationales impliquées dans l'élaboration de recommandations et de passage à l'échelle en termes de santé publique. Il recommande vivement à l'ANRS de promouvoir et d'inciter l'élaboration de sous études associées à ce programme de recherche sur la circoncision, notamment des recherches sociologiques et épidémiologiques;
- Le conseil approuve la participation de l'ANRS à la mise en place d'une plateforme de génomique en France à une hauteur limitée, à coût et utilisation partagés, accessible à l'exploitation par l'ANRS du matériel issu des cohortes VIH/SIDA parfaitement bien caractérisées en France et adaptées à des études de polymorphisme génétique. Il encourage vivement les échanges sur ce sujet avec d'autres équipes au niveau international. Il encourage aussi le développement de recherches sur les hépatites virales à l'aide de cet outil, notamment l'exploration des cohortes de patients infectés par le VHC et traités sur le site Egypte de l'ANRS qui sera prochainement créé. Il recommande une évaluation à deux ans des activités de cette plateforme soutenue en partie par l'ANRS.
- Le conseil est impressionné par la structuration, le renforcement et la diversification du programme vaccinal que propose l'ANRS. Il apprécie la qualité des nouveaux partenariats internationaux et l'association d'une forte composante de recherche fondamentale d'amont, ciblée sur la stratégie vaccinale "lipopeptides" associée à d'autres candidats. Il encourage vivement un rapprochement entre ce programme et des équipes associées à la nouvelle action coordonnée AC31 "Cellules dendritiques, Immunité Innée, Présentation de l'antigène". Il recommande une évaluation à deux ans de ce nouveau programme vaccinal.
- Le conseil estime que l'action d'animation récemment engagée par l'AC31 est exemplaire en termes de pluridisciplinarité, de mobilisation de nouvelles équipes et d'interface en recherches sur le VIH et sur les Hépatites. Il félicite l'ANRS pour la qualité de cette animation scientifique qui répond entièrement aux recommandations précédemment formulées par le conseil;
- Le conseil approuve le soutien sur une période limitée à deux ans du nouveau projet « Cibles Thérapeutiques », centré sur des cofacteurs de l'intégrase et présenté par R. BENAROUS. Il ne voit en effet aucune objection contre un soutien de transition d'un projet dans sa phase préindustrielle dès l'instant où celui-ci est jugé de très grande qualité scientifique par les instances scientifiques de l'ANRS.
- Le conseil apprécie le lancement par l'ANRS d'une réflexion sur les réservoirs viraux, un des grands enjeux de la recherche sur le VIH/SIDA. Il estime que cette réflexion sous forme d'un nouveau groupe de travail en cours de structuration est une remarquable opportunité pour stimuler l'interface entre recherche clinique et recherche fondamentale. Il recommande vivement à ce groupe de centrer sa réflexion sur la persistance des réservoirs viraux plutôt que sur leur élimination.

En conclusion, les membres du Conseil Scientifique ont souhaité saluer la démarche de transparence de l'ANRS sur ses grandes orientations scientifiques et budgétaires et la qualité des actions proposées.