

Dossier de presse

A l'occasion de la journée mondiale de lutte contre le VIH/Sida, le point sur les recherches en cours en France

Les résultats des recherches menées au cours de la dernière décennie tant dans le domaine fondamental, de la prévention et de la prise en charge des patients ont été remarquables. Au point que certains ont pu envisager « la fin du sida » ou tout au moins « le commencement de la fin du sida ». On dispose à ce jour d'une gamme élargie de traitements antirétroviraux qui ont un impact majeur sur la mortalité et la morbidité des personnes vivant avec le VIH. Ces traitements ont permis de passer du statut de maladie mortelle à celui de maladie chronique. Une étude publiée en 2017 dans la revue *The Lancet HIV*¹ relevait que l'espérance de vie des personnes séropositives vivant en Europe et en Amérique du Nord avait augmenté de 10 ans depuis 1996, date d'introduction des antirétroviraux. Pour une personne ayant commencé son traitement en 2008, et ce, suffisamment tôt après l'infection, l'espérance de vie est désormais de 73 ans chez les hommes et de 76 ans chez les femmes, soit presque autant que celle de la population générale. Les antirétroviraux ont ainsi totalement modifié à la fois la prise en charge et la prévention.

¹ *The Lancet HIV*, 10 May 2017

Quels sont les orientations et les principaux projets soutenus par l'ANRS fin 2018 ? Le point sur les recherches sur les nouveaux traitements dans la perspective d'une éventuelle rémission, les mécanismes de constitution des réservoirs, la simplification des traitements, la prophylaxie préexposition (PrEP) et enfin la recherche vaccinale.

Le contexte

On estime qu'en 2017 **21,7 millions de personnes infectées dans le monde avaient accès aux antirétroviraux¹ (7,5 millions en 2010 et pratiquement pas en 2003)**. Un progrès important mais qui ne doit néanmoins pas masquer que le verre n'est qu'à moitié plein puisque plus de la moitié (52,6%) des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde n'avaient pas encore atteint l'état de suppression de la charge virale, soit parce qu'ils ne connaissaient pas leur statut sérologique, soit parce qu'ils n'avaient pas encore accès à un traitement antirétroviral efficace. Qui plus est, certaines régions du monde souffrent de fortes disparités géographiques : ce sont ainsi 71% des PVVIH en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale qui étaient toujours sans traitement antirétroviral efficace tant pour leur propre santé que pour empêcher la transmission à autrui. En France, ce sont encore 24 000 PVVIH qui ne seraient ni traitées ni dépistées (estimation 2014).

Et pourtant **la science a clairement démontré qu'il existe un réel bénéfice pour les personnes infectées à démarrer un traitement antirétroviral de manière précoce**. La morbidité sévère est en effet réduite de moitié chez les patients initiant très tôt - et quel que soit le niveau d'immunodéficience - un

¹ Données ONUSIDA 2018.

traitement antirétroviral comparativement à ceux qui le prennent plus tardivement. C'est grâce aux études **ANRS Temprano** et NIH Start (en partenariat également avec l'ANRS) qu'un grand pas vers le traitement universel a pu être franchi en faisant évoluer les recommandations internationales sur la prise en charge des patients dès 2015, recommandations adoptées désormais dans la plupart des pays, en commençant par la France. Il faut bien sûr rappeler aussi l'effet préventif incontestable et incontesté du traitement antirétroviral ; ainsi une analyse statistique conduite par des chercheurs français et publiée cette semaine estime à partir de neuf études internationales que le risque de transmission n'est plus que de 3,9 pour 100 000 rapports dans des couples hétérosexuels dont la charge virale du partenaire séropositif sous traitement antirétroviral est indétectable et à 4,4 toujours pour 100 000 rapports pour les couples homosexuels masculins².

De nouveaux traitements avec l'espoir d'une « rémission » de la maladie

Les traitements d'aujourd'hui sont plus efficaces et moins toxiques à long terme que ceux disponibles dans les années 90 et 2000.

Le principe des antirétroviraux reste d'empêcher la réplication du virus et de permettre aux patients de vivre avec une charge virale maîtrisée. Maîtrisée, mais pas supprimée... Les antirétroviraux ne parviennent pas à éradiquer les réservoirs viraux, ces cellules où le VIH persiste à l'état latent et est capable de se réactiver si les traitements antirétroviraux sont arrêtés.

Une découverte issue d'un laboratoire français soutenu par l'ANRS et publiée dans la revue Nature en mars 2017 permet de penser que nous allons progresser dans cette voie de recherche. Les chercheurs ont identifié une partie des cellules (CD32a) qui constituent ces réservoirs. Cela permet d'envisager des stratégies ciblant précisément les réservoirs. Certaines consistent à utiliser des médicaments employés pour d'autres maladies, comme le cancer, pour attaquer le réservoir.

Un autre grand pas a été franchi grâce à des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm soutenus par l'ANRS. En juin 2018, ils ont percé le mystère des "patients contrôleurs", ces séropositifs qui parviennent à empêcher la réplication du virus sans le moindre médicament. Ils ont découvert que certaines de leurs cellules immunitaires ont la capacité de reconnaître des quantités infimes de virus. Leur système immunitaire est en fait beaucoup plus sensible que la moyenne, et tue très rapidement les cellules infectées par le virus.

La connaissance des mécanismes liés à la constitution du réservoir et à sa réactivation sont fondamentaux.

En 2019, deux essais cliniques seront lancés, sous réserve d'accord définitif des instances réglementaires :

➤ **Etude ANRS DOLUVOIR**

Pour améliorer les connaissances sur les réservoirs VIH et l'effet des traitements antirétroviraux sur le VIH dans ces réservoirs, l'**étude ANRS DOLUVOIR** a pour objectif de déterminer la **cartographie du réservoir VIH en lien avec les concentrations antirétrovirales** chez des patients VIH-1 chroniques, traités avec une première ligne associant le dolutégravir à des inhibiteurs nucléosides/nucléotidiques de la transcriptase inverse.

² Supervie V, Breban R. Brief Report: Per Sex-Act Risk of HIV Transmission Under Antiretroviral Treatment: A Data-Driven Approach. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79(4):440-4

➤ Etude ANRS SYNACTHIV

Une des pistes explorées pour arriver à éradiquer le virus est la stratégie dite *shock and kill*. L'**essai ANRS SYNACTHIV** associant des équipes bruxelloises et parisiennes vise à **évaluer la sécurité et la tolérance d'une combinaison de deux inducteurs du VIH-1** chez des patients infectés par un sous-type B de VIH et ayant une charge virale indétectable sous traitement antirétroviral combiné.

Le partage des données issues d'autres pathologies, avec l'utilisation par exemple de médicaments anticancéreux, fait l'objet d'une nouvelle dynamique.

La **cohorte ANRS OncoVIHAC** démarrée en 2018 inclut des personnes vivant avec le VIH et recevant des "inhibiteurs des check point immunitaires" pour un cancer. Cette cohorte prospective constitue un observatoire permettant d'évaluer la tolérance clinique et biologique des inhibiteurs des check point immunitaires administrés à des PVVIH ayant un cancer. Les vingt premiers patients ont déjà été recrutés et les inclusions se poursuivront jusqu'en 2020.

Le rôle des anticorps neutralisants, dans les stratégies de prévention ou pour empêcher la propagation du virus dans l'organisme est également à l'étude dans de nombreux laboratoires dans le monde et les équipes françaises établissent des partenariats sur ce thème qui émerge rapidement.

Vers une simplification des traitements ?

« *Optimiser les conditions de vie des personnes vivant avec le VIH constitue désormais un enjeu de recherche essentiel, explique le Pr François Dabis, directeur de l'ANRS. C'est d'ailleurs un des objectifs de la stratégie scientifique que j'ai définie à mon arrivée à la tête de l'Agence.* »

En 2019, un essai doit démarrer, sous réserves d'accord des instances réglementaires : l'**essai ANRS ALTAR**, essai comparatif, multicentrique, ouvert, de phase III évaluera la non-infériorité d'une stratégie allégée (passage d'une trithérapie à une bithérapie en comparaison d'une stratégie de bithérapie immédiate). L'objectif est d'évaluer la suppression de la réplication virale au bout d'un an chez des patients ayant une charge virale faible inférieure à 50.000 copies/mL et des lymphocytes CD4 >300/mm³. Il est prévu d'inclure 180 patients par bras, soit 360 patients au total.

Un autre essai, démarré en 2017 devrait livrer ses premiers enseignements en 2019 : l'**essai ANRS QUATUOR**. Cet essai a inclus 647 patients répartis aléatoirement en deux groupes, l'un avec un traitement antirétroviral pris quatre jours consécutifs sur sept, l'autre 7j/7, pendant 48 semaines. Les premiers résultats de cet essai randomisé permettront de valider cette stratégie d'allègement thérapeutique.

PrEP : des premiers enseignements issus de l'étude ANRS Prévenir

C'est grâce aux études américaine, anglaise et française (Iprex, Proud et **ANRS Ipergay** respectivement) que l'OMS recommande depuis 2015 pour les populations les plus à risque l'usage de la prophylaxie pré exposition (PrEP). D'abord autorisée aux États-Unis puis en France, l'usage de la PrEP se répand dans d'autres pays. Les recherches doivent s'intensifier sur l'usage de la PrEP. Une fois les essais cliniques terminés et les décisions de santé publique prises, la recherche interventionnelle en population est nécessaire alors que se mettent en place des programmes d'accès ambitieux, dans les villes et les régions, afin d'aboutir à « zéro nouvelle infection ». C'est l'objet de l'**étude ANRS Prévenir** qui, depuis mai 2017, accompagne au plan scientifique le programme « Paris sans Sida » lancé par la Mairie de Paris et la Région Ile-de-France.

L'étude ANRS-Prévenir vise à évaluer, chez les personnes à risque, l'impact de la prophylaxie pré-exposition du VIH (PrEP) sur l'épidémie du VIH/SIDA en Ile de France, région de France métropolitaine la plus touchée par cette épidémie. En juillet 2018 ont été communiqués à l'occasion de la Conférence mondiale sur le VIH/Sida, les premiers résultats de cette étude démarrée en 2017, portant sur les 1 500 premiers volontaires. Aucune contamination n'a été rapportée et une bonne tolérance de la PrEP qui associe deux antiviraux le tenofovir et l'emtricitabine a été observée. Sur l'analyse de ces premières données, on peut estimer que 85 contaminations ont pu être évitées.

D'ici 2019, l'étude ANRS Prévenir prévoit d'inclure 3 000 personnes, qui seront suivies jusqu'en 2020. Un point sur cette étude pionnière en France et en Europe.

Qui ?

Coordonnée par Jean-Michel Molina (Hôpital Saint-Louis, AP-HP), Jade Ghosn (Hôpital Hôtel Dieu, AP-HP) et Daniela Rojas-Castro (association AIDES), **promue par l'ANRS en partenariat avec l'association AIDES.**

Pourquoi ?

L'étude ANRS Prévenir a pour objectif d'évaluer l'impact en santé publique du déploiement de la PrEP en Ile de France. Elle vise à *réduire, principalement dans la population la plus exposée au VIH le nombre des nouvelles infections*. Elle permet aussi l'évaluation de l'impact d'un accompagnement personnalisé proposé par des acteurs communautaires ainsi que la prévention et la prise en charge des autres infections sexuellement transmises (IST) dans une optique d'amélioration de la santé sexuelle des personnes vulnérables.

Pour qui? Comment?

La PrEP consiste en l'administration de deux antirétroviraux combinés dans le même comprimé, qui sont habituellement prescrits pour le traitement des personnes infectées par le VIH, et dont l'utilisation est également possible en prévention du VIH chez des personnes séronégatives à haut risque de contamination du fait d'une utilisation insuffisante du préservatif. La PrEP peut être prise de façon continue à raison d'un comprimé par jour comme pour une contraception orale, ou bien à la demande au moment des rapports sexuels qui doivent être anticipés puisque la prise des comprimés doit démarrer au moins 2h avant le rapport sexuel et se poursuivre pendant les 48h suivantes. La PrEP est maintenant disponible en France sous forme de génériques.

Où en est l'étude 18 mois après son lancement?

Au 22 octobre 2018, 2044 personnes avaient été incluses. Il s'agit pour le moment essentiellement d'hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. « *Nous visons dans le futur à recruter également des volontaires issus d'autres populations à haut risque de VIH et d'IST comme les personnes transgenres et les migrants venant de pays de forte endémie du VIH* » indique le Pr Jean Michel Molina.

Grace à cette étude il va être également possible de mieux dépister et traiter les autres IST et d'étudier de nouveaux modes de prévention de ces infections.

Quelle est la situation de la PrEP dans les pays européens ? Dans le monde ?

La PrEP est recommandée par l'OMS dans tous les pays touchés par l'épidémie du VIH/Sida et de nombreux programmes sont maintenant en place dans la plupart des pays en Amérique, Afrique, Asie et Australie et bien sûr en Europe. Son impact sur l'épidémie a déjà été observé dans certaines villes (San Francisco) et régions (Nouvelle Galles du Sud en Australie). Un déploiement plus large de la PrEP associé à un renforcement de l'utilisation du préservatif, mais aussi du dépistage et du traitement des personnes infectées par le VIH (on parle de prévention combinée) devrait permettre de mieux contrôler l'épidémie du VIH/Sida.

Vous voulez participer ?

Infos pratiques : <http://prevenir.anrs.fr/>

La recherche vaccinale

La communauté médico-scientifique estime aujourd'hui que seule la combinaison d'une stratégie de prévention combinée (fondée sur la PrEP ; le préservatif, la TasP³) et d'un **vaccin préventif, permettra de contrôler l'évolution de l'épidémie d'infection par le VIH.**

Dans ce contexte, la recherche vaccinale demeure une priorité absolue. Le programme de recherche de l'ANRS dans ce domaine, allant du plus fondamental jusqu'aux essais cliniques, est conduit par l'Institut de Recherche Vaccinale / Vaccine Research Institute (VRI). Ce LabEx a été créé en 2011 dans le cadre des Investissements d'Avenir sur la base du programme vaccinal historique de l'ANRS et d'un partenariat entre l'ANRS et l'Université Paris-Est-Créteil (UPEC).

La France participe au travers ce programme aux efforts internationaux de recherche fondamentale et clinique. La stratégie vaccinale préventive prioritairement suivie par les équipes françaises depuis quelques années déjà repose sur le ciblage des cellules dendritiques.

En matière de vaccination thérapeutique, l'autre approche ciblant cette fois les PVVIH, l'Alliance Européenne (EHVA) co-présidée par le VRI a annoncé cette semaine le lancement à Lausanne de l'essai EHVA T01 / ANRS VRI05. Cet essai randomisé contre placebo de phase I/II évaluera un vaccin thérapeutique et une molécule expérimentale d'immunothérapie dans six pays européens.

" La science a énormément apporté au cours des dernières années dans la lutte contre le VIH... Nous savons comment limiter les nouvelles contaminations. Il faut maintenant accélérer la diffusion des moyens déjà validés, que leur financement ne soit pas un frein pour qu'ils soient tous utilisés au mieux sur le terrain " et bien sûr continuer les recherches pour pouvoir atteindre une phase de contrôle durable de l'épidémie. *La recherche reste le bras armé des politiques publiques dont le développement est nécessaire dans les pays pour aboutir aux objectifs fixés par l'Onusida visant à mettre fin à l'épidémie à l'horizon 2030",* conclut le Directeur de l'ANRS, François Dabis.

³ Stratégie « *Treatment as Prevention* » ou « *Universal testing and Treatment* » basée sur la mise sous traitement anti rétrovirale dès le dépistage (le même jour dans l'idéal) que l'on souhaite le plus large possible. Elle s'appuie sur l'adhésion des personnes, un accompagnement et du conseil autour des traitements.

La position de la recherche française et de l'ANRS dans l'agenda international

Afin d'apprécier la visibilité de la recherche française dans les domaines du VIH/Sida et des hépatites virales et en particulier la contribution de l'ANRS à ce positionnement mondial, l'Agence a souhaité disposer d'une étude détaillée produisant des informations quantitatives et qualitatives sur les publications scientifiques françaises sur le VIH/Sida et les hépatites de la période 2013-2017. Ce rapport est désormais disponible⁴.

Comparé à la dernière étude similaire réalisée en 2006, le paysage de la recherche mondiale sur le VIH/Sida et les hépatites virales a substantiellement changé tant en matières de priorités, programmes, résultats, et a vu l'arrivée de nouveaux pays tels que l'Afrique du Sud, la Chine ou l'Inde.

- Cependant, tout comme dans l'étude de 2006, la France reste **le 2^{ème} pays européen en nombre de publications scientifiques produites dans le domaine VIH/Sida (6^e place mondiale)**.

- La production française dans les domaines VIH/Sida et hépatites virales a accru sa visibilité au plan international en dix ans : 3,5% de ses publications se positionnent parmi les 1% de publications les plus citées au monde (Top 1%) contre 1,8% dans l'étude de 2006

Sur la base de l'analyse qualitative d'un échantillon aléatoire de 265 publications françaises répertoriées dans les bases de données internationales, l'étude a conclu que **l'ANRS est associée à plus de 61% des articles de recherche originaux portant majoritairement sur les thèmes VIH et/ou hépatites virales**, et dont plus d'un auteur est affilié à un laboratoire français. Plus significatif encore, **l'ANRS reste le principal soutien de la recherche sur le VIH et les hépatites virales : Près de 9 publications sur 10 (88,7%) ayant bénéficié de financements français sont associées à l'Agence**.

En plus de situer la place de la France dans le paysage mondial, cette étude bibliographique permet de distinguer le rôle clé assuré par l'ANRS comme coordonnateur et animateur de la recherche française. En effet, le fort soutien apporté par l'ANRS aux opérateurs de recherche français (Inserm, CNRS, Universités, Hôpitaux, IRD, Institut Pasteur) permet aussi à ces organismes de se retrouver au tout premier plan dans les classements internationaux en matière de production scientifique.

⁴ La recherche sur le VIH/SIDA et les hépatites virales. Contribution de la France et de l'ANRS, Etude bibliométrique 2013-2017 réalisée par l'ANRS (service Information scientifique et communication avec les services scientifiques) avec le concours de la cellule Mesures, Indicateurs, Bibliométrie (DESP-Inserm)

Créée en 1988, l'ANRS a pour objet l'animation, l'évaluation, la coordination et le financement des programmes de recherche dans ses champs thématiques, quel que soit le domaine scientifique concerné (recherches fondamentale, clinique, en épidémiologie, sciences humaines et sociales, santé publique, sur le vaccin).

L'ANRS fédère en France des chercheurs et des médecins de toutes disciplines, rattachés à des organismes de recherche (Institut national de la santé et de la recherche médicale [Inserm] ; Centre national de la recherche scientifique [Cnrs] ; Institut Pasteur ; Institut de recherche pour le développement [Ird]), à des universités ou centres hospitaliers ou à des associations.

A l'étranger, l'Agence réunit principalement dans huit pays, chercheurs du Nord et du Sud, autour de projets de recherche qui s'inscrivent dans les priorités de santé nationales.

Depuis 2012, l'ANRS est une agence autonome de l'Inserm. Le budget annuel de l'Agence, d'environ 50 millions d'euros, lui est attribué majoritairement par les Ministère en charge de la Recherche et de la Santé (sur projets).

L'ANRS est la seule agence publique nationale en Europe qui se consacre exclusivement à la recherche sur le VIH/Sida et les hépatites virales.

<http://www.anrs.fr>

@agenceANRS

Contact presse :

Séverine Ciancia

information@anrs.fr