



## RAPPORT D'ACTIVITES



L'année 2023 aura été particulièrement riche pour l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée (IMEA) – Fondation Internationale Franco-Gabonaise Léon Mba et son bureau d'études cliniques, IMEA Consulting. La nouvelle dynamique internationale de lutte contre les maladies infectieuses émergentes ou chroniques place l'IMEA en position très favorable de par ses missions d'enseignement et de recherche.

Ainsi, nous aurons suivi et géré cette année plus de 55 protocoles sur 4 continents et mis en place de nouveaux grands projets de recherche multicentriques sur les infections par le VIH, les hépatites et la tuberculose. Notre ambition reste notre participation à de grandes études multicentriques, particulièrement dans les actions de recherche et d'innovation en faveur de la santé mondiale des initiatives de type EDCTP et Horizon.

Au-delà d'être un acteur direct de ces recherches, l'IMEA en assure également une gestion, dont la qualité et le dynamisme sont reconnus par tous. Aussi, de nombreux partenaires, comme l'ANRS, mais aussi de nouveaux acteurs comme l'InCa, la fondation Mérieux, Expertise France et des partenaires de l'industrie nous font désormais confiance pour assurer la promotion de leurs projets. Enfin, l'IMEA bénéficie toujours de la confiance des autorités américaines pour la gestion de fonds fédéraux, en collaboration avec le NIH.

De grandes décisions concernant le futur de l'IMEA au sein de la communauté universitaire de Paris-Cité auront été actées en 2023. Nos demandes de rapprochement auprès des partenaires scientifiques et au sein du futur campus ont été entendues et nous visons avant 2025 notre intégration dans un Institut Hors les Murs (IHM), pour collaborer avec les organismes de recherche et les établissements partenaires.

Enfin, l'IMEA poursuit sa politique d'attractivité avec de nouvelles personnalités scientifiques, toujours de haut niveau, pour son conseil de surveillance et son directoire. L'année 2023 aura été aussi marquée pour notre fondation par des avancées importantes dans la redéfinition de notre partenariat avec le Gabon, encore en cours de négociation. Mais l'esprit d'ouverture et le sérieux de l'IMEA ont bien été reconnus par les nouvelles autorités gabonaises qui gardent toute leur confiance dans la Fondation. Notre projet de création d'une représentation de l'IMEA à Libreville reste donc toujours d'actualité.

*Juin 2024, Pr François Simon*

## Organigramme Fonctionnel – Juin 2024

### Directoire

M le Pr. François Simon, Président du Directoire

M le Dr. Roland Landman, Président de la SAS IMEA Consulting, Recherche Clinique

Mme la Pr. Laurence Armand-Lefèvre, Microbiologie

M le Dr. Gilles Raguin, Santé Mondiale

M le Pr. Serge Paul Eholié, Recherche Sud

### Conseil de Surveillance

M le Pr. Olivier Bouchaud, Président du Conseil de Surveillance, Chef du service des Maladies Infectieuses, CHU Avicenne, Université Sorbonne Paris Nord

### Membres de Droit ou leurs représentants :

Mme ou M. le Ministre de la Santé Publique et de la Population de la République gabonaise

Mme ou M. le Ministre français de l'Europe et des Affaires Etrangères

Mme ou M. le Ministre français de l'Intérieur

Mme ou M. le Directeur général de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

### Personnalités qualifiées :

Mme l'Ambassadeur de la République gabonaise en France

Mme la Pr. Nathalie De Castro, Conseillère Scientifique, Service des Maladies Infectieuses CHU Saint Louis, Université Paris VII-Sorbonne Paris Cité

Mme la Pr. Victoire de Lastours, Conseillère Scientifique, Service de Médecine Interne, CHU Beaujon, Université Paris VII-Sorbonne Paris Cité

Mme la Pr Maryam Sylla, vice Doyenne, Conseillère Scientifique, Cheffe du service de Pédiatrie, CHU de Bamako, Mali

Mme la Pr Marielle Bouyou Akotet, Conseillère scientifique, Cheffe du département de parasitologie, Université des Sciences de la Santé, Libreville, Gabon

Mr le Pr. Mohamed Chakroun, Chef de Service de Maladies Infectieuses, CHU de Monastir, Tunisie, Président de l'Association "Les amis de l'IMEA"

### Chef-e-s de Projets-coordination en Recherches Cliniques

Mme Hayette Rougier

Mme Aïda Benalycherif

Mme Karine Amat

M Babacar Sylla

### Cellule de Gestion

Mme Béatrice Gadaleta, Assistante de Direction,

Tél. [+33 \(0\)1 40 25 69 58](tel:+330140256958), Mel. [beatrice.gadaleta-ext@aphp.fr](mailto:beatrice.gadaleta-ext@aphp.fr)

Expertise Comptable : AGH Paris, [www.agh.fr](http://www.agh.fr)

Commissaire aux Comptes : RSM France, [www.rsmfrance.fr](http://www.rsmfrance.fr)

<b>DEPARTEMENT DE RECHERCHE CLINIQUE</b> .....	<b>5</b>
<b>ORGANISATION ET ACTIVITE DU DEPARTEMENT</b> .....	<b>5</b>
<b>RECHERCHE CLINIQUE SUR LE VIH</b> .....	<b>6</b>
<i>Essai LamiDol (2015-2022, France)</i> .....	6
<i>Etude ancillaire pharmacologique de l'allègement thérapeutique du VIH (2018-2023)</i> .....	6
<i>Stipnet : Cohorte HIV &amp; STI prevention network (2020-2022, Europe)</i> .....	7
<i>Essai Doluprim (2017-2023, France)</i> .....	8
<i>Essai Fast (2018-2023, France)</i> .....	10
<i>Essai Quatuor (2017-2023, France)</i> .....	11
<i>Essai BicOlder (2019-2022, France)</i> .....	13
<i>Essai IMEA 068 KINETIK</i> .....	13
<i>Essai Moderato (2019-2025, Afrique)</i> .....	14
<i>Essai DUETTO (2020-24, France)</i> .....	16
<i>ESSAI Prep a Porter (2021-2025)</i> .....	18
<i>TIVIH (2021-22, SENEGAL)</i> .....	19
<i>NGS-IST (2022-2024)</i> .....	20
<i>LENACAPAVIR (2023-2025)</i> .....	21
<b>RECHERCHE CLINIQUE SUR LES HEPATITES</b> .....	<b>22</b>
<i>Essai ANRS 250s- BI-Light (France)</i> .....	22
<i>Essai TAC- hepatitis C (2015-2020, Afrique)</i> .....	23
<i>MS-TRACE (2022-24, France)</i> .....	24
<i>ICECREAM (2022-24, France)</i> .....	26
<i>DORASPEP (2023-25, France)</i> .....	27
<b>RECHERCHE CLINIQUE SUR LA COVID-19</b> .....	<b>28</b>
<i>Etude Virocov (2020-2023, France)</i> .....	28
<i>Etude sex40ine – IMEA 061 (2020-2023, France)</i> .....	29
<b>PARTENARIAT ANRS-IMEA</b> .....	<b>31</b>
<i>Coordination VIH/Hépatites (2014-2024, Brésil)</i> .....	31
<i>Site ANRS-Sénégal</i> .....	31
<b>DEPARTEMENT DE REFERENCE EN MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>34</b>
<b>ORGANISATION ET ACTIVITE DU DEPARTEMENT</b> .....	<b>34</b>
<b>ACTIVITE REFERENTE EN VIROLOGIE</b> .....	<b>35</b>
<i>Résistance du VIH-1 au Congo (2019-2023, Afrique)</i> .....	35
<i>Etude ROCHE (2019-2023, France)</i> .....	36
<i>Rouen Expertise en Virologie - REV</i> .....	37
<b>ACTIVITE REFERENTE EN IMMUNOLOGIE</b> .....	<b>37</b>
<i>Projet SOUTIEN NEPHRO</i> .....	38
<i>Projet IgA APPELIS et UMCG NL</i> .....	40
<i>Projet ORKID (2021-2023, France)</i> .....	40
<i>Projet ONCOSTELLA (2021-2023, France)</i> .....	41
<i>Etude Lyp PMN – VLM(2020-2023, France)</i> .....	41
<i>Projet PHAG-ONE (2023-2027)</i> .....	43
<b>ACTIVITE REFERENTE EN PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE</b> .....	<b>45</b>
<i>Etude Biopanel Paludisme (2016-2023, France)</i> .....	45
<i>Etude Biopanel Mycologie(2020, France)</i> .....	45
<b>ACTIVITE REFERENTE EN BACTERIOLOGIE</b> .....	<b>48</b>
<i>Etude Ceftavi Osteo Rabbit (2019-2024, France)</i> .....	48
<i>Etude Laser (2019-2024, France)</i> .....	49
<b>DEPARTEMENT DE FORMATION</b> .....	<b>51</b>

<b>ORGANISATION ET ACTIVITE DU DEPARTEMENT</b> .....	51
17 <sup>èmes</sup> Rencontres Nord-Sud.....	52
Séminaire des voyages (France).....	53
Formation Continue en Parasitologie (France).....	55
<b>FORMATION HOSPITALIERE EN INFECTIOLOGIE (FRANCE)</b> .....	56
Bourses d'études Wainberg / IAS.....	56
Formation hospitalière au dépistage viral (France).....	57
<b>DEPARTEMENT DE SANTE MONDIALE</b> .....	58
<b>ORGANISATION ET ACTIVITE DU DEPARTEMENT</b> .....	58
Parcours en santé sexuelle au sein d'une population d'exilés (2020, France).....	58
Etude MARVIN - ODYSSEE(2019-2024, France).....	60
Etude AMOHI (2019-2027, Viet Nam).....	61
TTHALESS –IMEA 68 (Afrique).....	62
PAPMOBILE - IMEA 072.....	64
<b>DEPARTEMENT DES PROJETS PILOTES</b> .....	65
<b>ORGANISATION ET ACTIVITE DU DEPARTEMENT</b> .....	65
Essai SACADE.....	66
Essai Magscreen.....	66
Essai CALENDULA (CAbotegravir LENacapavir DUal Long Acting) IMEA 0xx.....	67
Etude précarité et Antirétroviraux.....	68
Essai AO ANRS 2023-1 : SALUBRIS.....	68
OBSOCAM - Observatoire de la diversité phylogénétique et génotypique des VIH-1 non-M au Cameroun	
Essai AO ANRS 2023.....	70

## DEPARTEMENT DE RECHERCHE CLINIQUE

### ORGANISATION ET ACTIVITE DU DEPARTEMENT

*Responsable : Dr Roland LANDMAN*

*Coordonnateurs et Chefs de projets : Mme Aïda BENALYCHERIF, Mme Karine AMAT, M. Babacar SYLLA, Mme Hayette ROUGIER.*

L'équipe a pour mission de mettre en place des essais thérapeutiques en France et en Afrique en partenariat avec les agences de financement de l'ANRS, de l'industrie pharmaceutique et de dons. Elle assure un rôle de promotion et d'organisation des projets.

La coordination intervient alors à plusieurs niveaux, à savoir :

- finalisation de la rédaction du protocole,
- budgétisation,
- création des cahiers de suivis patients,
- prise de contact avec les centres investigateurs potentiels (directeurs des hôpitaux et investigateurs),
- procédures administratives (CCP, CNIL, ANSM, CCTIR, CNOM ...),
- intervention du chef de projet pour le financement et la rédaction des contrats avec les partenaires,
- mise en place des essais dans les différents centres investigateurs,
- rédaction de newsletters, organisation de réunions d'investigateurs, de conseillers scientifiques et d'expertise externe,
- monitoring, lien permanent avec les investigateurs durant l'essai,
- participation à l'analyse des résultats,
- articulation avec les différents intervenants de l'essai (méthodologistes, cliniciens, pharmacologues, microbiologistes, etc.).

Par ailleurs, les acteurs de la recherche clinique sont amenés à présenter les essais et les résultats dans des articles, posters et communications orales lors de différents congrès ou conférences internationaux et nationaux.

L'équipe apporte une aide à la rédaction et à la soumission des résultats.

## RECHERCHE CLINIQUE SUR LE VIH

### *ESSAI LAMIDOL (2015-2022, FRANCE)*

**Titre : Etude pilote évaluant un traitement de maintenance par lamivudine et dolutégravir chez les patients infectés par le VIH-1 en succès thérapeutique sous trithérapie antirétrovirale**

**Promoteur : IMEA**

**Investigateur coordonnateur : Dr Véronique Joly**

SMIT, Hôpital Bichat, Paris. Pr. Yazdan Yazdanpanah, SMIT, Hôpital Bichat, Paris - INSERM-IAME.  
Coordination Méthodologique : Pr. France Mentré - INSERM-IAME.

**Centre de gestion et de Monitoring : Dr Roland Landman, Aïda Benalycherif, Karine Amat, Babacar Sylla- IMEA.**

**Financement : ANRS**

**Section analytique : 7719LAN10mba**

#### **Objectif**

Evaluer l'efficacité virologique à S48 d'une bithérapie par dolutégravir et lamivudine chez des patients infectés par le VIH-1 en succès virologique sous trithérapie.

L'étude complémentaire sur la caractérisation des virus défectifs dans le réservoir des patients dans le cadre de l'essai LAMIDOL a été publiée Journal of Antimicrobien Chemotherapy , volume 78, numéro 12, décembre 2023, pages 2995-3002, <https://doi.org/10.1093/jac/dkad344>

### *ETUDE ANCILLAIRE PHARMACOLOGIQUE DE L'ALLÈGEMENT THÉRAPEUTIQUE DU VIH (2018-2023)*

**Promoteur : IMEA**

**Investigateurs coordonnateurs : Dr Gilles Peytavin**

**Membres de l'équipe : Dr Minh Lê**

**Section analytique : 1512PEY20mba**

#### **OBJECTIF :**

Comparer la cinétique de décroissance de l'ARN VIH-1 dans le liquide séminal et le plasma après instauration au moment de la primo-infection d'un traitement comprenant du dolutégravir, ainsi que les expositions d'antirétroviraux dans ces compartiments

#### **METHODE :**

Étude observationnelle, ouverte, non randomisée chez des patients ayant débuté un traitement par TDF/FTC/DTG au moment de la primo-infection.

L'étude comprend 9 visites.

Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche : 20

- nombre de personnes prévues : 20

- nombre de personnes analysées : 19

La détermination des concentrations d'antirétroviraux se fera par une technique utilisant la chromatographie liquide ultra-performance couplée à un spectromètre de masse en tandem (système UPLC-TQD Acquity, Waters, St Quentin en Yvelines, France).

#### **INTERPRETATION DES RESULTATS :**

Un modèle PK-PD a été développé en 2022 à partir de données de primo-infections décrivant les différentes cinétiques pharmacologiques et virologiques en fonction des compartiments plasmatiques et séminaux.

La rédaction de la publication est en cours.

#### **UTILISATION DES FONDS :**

Rémunération Stagiaire M2 : Mme Ekaterina Iakovleva

#### **PROJETS ET DÉVELOPPEMENT ASSOCIÉS :**

##### **UTILISATION DES FONDS :**

Achat de matières premières pour le développement de méthode : lénacapavir, aménamévir  
Ces antiviraux (antiVIH et antiCMV) ont été développés sur LC-MSMS en 2022, permettant ainsi de pouvoir initier de nouveaux projets en collaboration avec l'IMEA.

#### **STIPNET : COHORTE HIV & STI PREVENTION NETWORK (2020-2022, EUROPE)**

##### **Titre : EUROPEAN HIV & STI PREVENTION NETWORK STUDY**

**Investigateurs coordonnateurs** Pr. Hendrik Streeck (Allemagne), Pr. Jean-Michel Molina (France)-

**Investigateur** : Pr. Karine LACOMBE, pour l'hôpital Saint-Antoine (Paris 12e, France

**Chef de Projet IMEA** : Hayette Rougier.

**Financement** : Janssen

**Promoteur** : Institut pour la recherche sur le VIH, hôpital universitaire, université de Duisbourg-Essen, Allemagne.

**Rôle IMEA** : le promoteur a mandaté l'IMEA pour aider à la réalisation de l'étude au sein du service de maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Saint-Antoine.

**Section analytique** : 1101LAC20sas

##### **Objectif**

**Design** :

Cohorte observationnelle prospective, multicentrique (18 centres en Europe) avec collection biologique.

##### **Objectifs principaux**

- 1) Définir les patients à risque pour le VIH ou toute autre IST, et ce, en vue de faciliter l'identification de la population source pour de futurs essais cliniques tels que des essais vaccinaux et des essais cliniques visant à vérifier certaines données thérapeutiques pour le VIH et d'autres IST.
- 2) Etablir la corrélation entre les IST, certains comportements et le risque d'infection par le VIH.

3) Déterminer le taux d'incidence du VIH et autres IST au sein d'une cohorte de patients jugés à risque.

**Population cible :**

Patients séronégatifs, âgés de 18 à 55 ans, HSH ou trans ou intersexe à risque d'être infectés par le VIH.

**Visites de l'étude :**

12 mois de suivi avec une visite tous les trois mois comportant :

- Des questionnaires sur les comportements à risques,
- Des prélèvements sanguins, urinaires, pharyngés et rectal pour dépister le VIH et autres IST, et réaliser une collection biologique.

**Nombre de patients à inclure :** 4500 au sein de toute l'Europe.

**Etat d'avancement de l'étude au 30/12/2023 et perspectives**

L'étude s'est déroulée du 18/02/2021 au 31/05/2022 dans le service de maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Saint-Antoine. Au total 39 patients ont été inclus.

Les analyses des données sont en cours.

-----

**ESSAI DOLUPRIM (2017-2023, FRANCE)**

**Titre : Analyse de la cinétique virale VIH dans le liquide séminal des patients traités par dolutégravir au stade de primo-infection**

**Promoteur : IMEA essai 051**

**Investigateur : Pr Constance Delaugerre, Dr Caroline Lascoux Combe, CHU St Louis**

Co-investigateurs : ML Chaix, ML Néré, A Gabassi. Hôpital Saint Louis Service Maladies Infectieuses 1 avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS. Tél. : 01 42 49 49 73 - Fax : 01 42 49 47 43 E-mail : [caroline.lascoux-combe@aphp.fr](mailto:caroline.lascoux-combe@aphp.fr)

Chef de projet : Karine AMAT, IMEA

**Financement : ViiV**

**Section analytique : 1333DLA21sas**

**Objectif**

Comparer la cinétique de décroissance de l'ARN VIH-1 dans le liquide séminal et le plasma après instauration au moment de la primo-infection d'un traitement comprenant du dolutégravir.

**Principaux objectifs secondaires :**

- Comparaison des niveaux d'ARN VIH-1 dans le sang (avec un seuil à 20 copies/ml) et en PCR ultra-sensible (seuil à 1 copie/ml) et dans le liquide séminal (avec un seuil à 60 copies/ml) à toutes les visites J0, S2, S4, S8, S12, S24, S36, S48.
- Evaluer la fréquence de d'excrétion intermittentes dans le sperme une fois le contrôle obtenu, et ce jusqu'à S48
- Evolution du niveau d'ADN VIH cellulaire dans les PBMC et les cellules rondes entre J0 et S48.
- Comparaison des concentrations du dolutégravir dans le sang et le liquide séminal.
- Etude des facteurs associés à la persistance du virus dans le sperme.



- Analyse de la composition de la population virale (quasi-espèces) dans les 2 compartiments (plasma et liquide séminal) par technique de séquençage à haut débit (NGS) avant l'obtention de l'indétectabilité (entre J0 et S12).

Principaux critères d'inclusion et de non inclusion : voir rapport IMEA 2017

Traitements de l'essai : Dolutegravir et ténofovir/emtricitabine.

Critère principal de jugement : Comparaison des cinétiques de charge virale VIH-1 dans le plasma et le sperme après initiation au moment de la primo-infection d'un traitement associant ténofovir/emtricitabine et dolutégravir. Principaux critères secondaires de jugement : voir rapport IMEA 2017.

Nombre de sujets : 20 patients (12 à Saint-Louis, 4 à Saint-Antoine, 4 à Bichat).

Le dernier suivi du dernier patient a eu lieu le 13/12/2018.

Une présentation orale a été faite lors du congrès de l'EACS à Bâle en novembre 2019 (PS7/4 – « HIV-1-RNA kinetics in blood plasma and in seminal plasma of men starting a dolutegravir-based regimen at the time of primary HIV-1 infection)

<http://resourcelibrary.eacs.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=78070&channel=28172>

L'article «HIV-1-RNA kinetics in blood plasma and in seminal plasma of men starting a dolutegravir-based triple-combination regimen at the time of primary HIV-1 infection,"a été publié dans « The Journal of Infectious diseases (JID) en juin 2021.

**Une sous-étude** a consisté à l'analyse des variants résistants du gène de la RT et de l'intégrase par technique NGS dans les différents compartiments (plasma, sang total et liquide séminal) chez les 20 patients inclus.

L'analyse NGS a montré sa faisabilité dans les différents compartiments (plasma, sang total et liquide séminal) avec une profondeur de lecture satisfaisante. Chez ces patients naïfs de traitement, aucune mutation majeure de résistance à la combinaison ténofovir/emtricitabine et dolutégravir n'a été identifiée en NGS au seuil de 20% (correspondant au seuil de détection Sanger, utilisé en routine) dans le plasma et le liquide séminale. Les mutations retrouvées sur l'ADN VIH dans le sang total (reflétant les PBMC) sont le plus souvent attribuées à l'effet du facteur de restriction cellulaire, APOBEC3G, avec un impact sans doute faible sur la réponse clinique.

L'utilisation de techniques plus sensibles NGS au seuil à 1% a mis en évidence une prévalence de variants résistants plus élevée que celle obtenue avec un seuil de 20% (RT 7,7% versus 21.1% et Intégrase 2,0% versus 18,4%), dans les différents compartiments. Ces virus peuvent être transmis mais leur impact sur la réponse virologique à un traitement antirétroviral reste discuté.

En conclusion, l'effet important antiviral de la combinaison ténofovir/emtricitabine et dolutégravir est observée du fait de l'absence de mutations de résistance à un niveau élevé.

Etat d'avancement : étude terminée

Valorisation publication en cours

**ESSAI FAST (2018-2023, FRANCE)**

**Titre : Evaluation du traitement antiviral de première ligne tenofovir + emtricitabine + bictegravir, sur 110 patients volontaires se présentant pour un premier contact clinique dans 10 services hospitaliers en France**

**Promoteur : IMEA**

**Investigateurs coordonnateurs : Dr Roland Landman et Dr Jade Goshn**

**Coordination : IMEA**

**Financement : Gilead**

**Section analytique : 1604LANsas**

**Objectif :**

Obtenir une suppression virologique (ARN-VIH plasmatique < 50 copies/ml) après 24 semaines de traitement par TAF / FTC / BICTEGRAVIR initié dès le premier contact médical.

**Objectifs secondaires**

Voir rapport 2018

**Critère principal :**

Proportion de participants ayant un ARN-VIH plasmatique < 50 copies/mL à la semaine 24 (méthode Snapshot)

**Intervention**

TENOFOVIR ALAFENAMIDE / EMTRICITABINE / BICTEGRAVIR, un comprimé une fois par jour pendant 48 semaines (fourni par le laboratoire GILEAD).

**Méthodes d'analyse statistique**

Étude pilote, monobras, multicentrique, nationale.

**Nombre de participants prévu** 110 participants au total.

L'article a été publié sur JACS en janvier 2023 : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36659824/>

-----

**ESSAI QUATUOR (2017-2023, FRANCE)**

**Titre : Essai multicentrique, en ouvert, randomisé en 2 groupes parallèles, évaluant la non-infériorité d'un traitement de maintenance à 4 jours consécutifs sur 7 versus la poursuite du traitement antirétroviral en continu, chez des patients en succès thérapeutique sous ARV**

**Promoteur : IMEA pour ANRS**

**Investigateurs : Dr Pierre de Truchis, Dr Roland Landman**

**Financement : ANRS**

**Section analytique : 1088LANmba**

**Objectif**

Evaluer la non-infériorité à 24 semaines de la stratégie de prise du traitement antirétroviral à 4 jours consécutifs sur 7 versus la stratégie de prise en continu 7 jours sur 7, chez des patients en succès virologique sous traitement antirétroviral (CV<50 copies/ml)

**Méthodologie**

Essai ouvert, multicentrique, prospectif, randomisé, en 2 groupes parallèles, évaluant la non-infériorité à 24 semaines, d'une stratégie de prise d'un traitement antirétroviral 4 jours consécutifs sur 7 jours versus 7 jours sur 7, chez des patients infectés par le VIH-1 ayant une charge virale indétectable depuis au moins 12 mois, en traitement de suite d'un même traitement pris depuis au moins 4 mois.

**Nombre de sujets prévu :** 410 participants au total à inclure (205 par bras).

**Critères d'inclusion :**

- infection VIH1 ; âge>18 ans ; avoir une charge virale contrôlée (CV<50 copies/mL) sous traitement depuis au moins 12 mois et dont le traitement actuel n'est pas été modifié durant les 4 derniers mois (seul changement pour galénique est autorisé) ; avoir une combinaison antirétrovirale composée de 2INTIs+IP ou 2INTIs+INNTI ou 2INTIs+INI ; avoir un virus sensible aux traitements antirétroviraux en cours selon la dernière version de l'algorithme du groupe résistance AC11 de l'ANRS (version 25) ; CV indétectable <50 cp/ml depuis 1 an, toutes les charges virales réalisées la dernière année avant la pré-inclusion doivent être <50 copies/ml, y compris à la pré-inclusion. Avoir au moins 3 mesures disponibles de CV sur la dernière année (dont celle de la pré-inclusion), dont une espacée d'au moins un an de la pré-inclusion ; lymphocytes CD4 > 250/μL à la pré-inclusion
- Clairance de la Créatinine > 60 ml/min (MDRD)

**Intervention :**

Randomisation :

-bras 1, prise des ARVs en 4 jours consécutifs sur 7 jusqu'à 48 semaines ;

-bras 2, prise des ARVs en 7 jours sur 7 jusqu'à 24 semaines puis passage en 4 jours consécutifs sur 7 jusqu'à 48 semaines.

**Méthodes d'analyse statistique [détails dans le rapport IMEA 2016]**

Mise en œuvre :

Avis favorable du CPP et de l'ANSM en juil. 2017, 64 centres participent au protocole. Une assemblée générale a été organisée le 27 juin 2017. Les ouvertures de centres se sont déroulées entre le 20 juin et le 05 octobre 2017. Un premier amendement a reçu l'avis favorable du CPP et de l'ANSM en nov. 2017.

850 patients ont été pré-inclus et 647 patients ont été randomisés dans 59 centres sur les 64 ouverts sur une période de 6 mois au lieu des 12 mois initialement prévue témoignant d'une forte attente pour cette étude de la part des patients et soignants. 137 patients ont été inclus dans la sous-étude immuno-virologique et 169 dans la sous-étude sperme.

3 conseils scientifiques ont été organisés sur 2018 (17 janvier, 20 juin et 28 novembre).

Le comité indépendant s'est réuni le 28 mai 2018 sans remarques notables sur la poursuite de l'essai.

2 Conseils scientifiques ont été organisés en 2019 : le 17 avril et le 31 octobre.

Un conseil scientifique a été organisé en 2020 pour présenter les premiers résultats à S96.

La dernière visite du dernier patient a eu lieu en mars 2020.

Le CS s'est réuni le 18 mai 2022 avec présentation des résultats et analyses des données de pharmacologie et virologiques des sous-études ainsi que l'analyse des auto-questionnaires d'observance et qualité de vie.

Les clôtures de centres n'ont pu être faites sur 2023 car les surcoûts n'ont pas encore été payés par l'ANRS.

Il a été décidé de procéder à ces clôtures sans attendre le paiement des surcoûts sur l'année 2024.

Les résultats de la sous-étude des dosages intracellulaires seront disponibles début 2024.

L'article princeps des résultats a été publié au Lancet HIV en janvier 2022 : [A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 \(ANRS 170 QUATUOR\): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(21)00300-3/fulltext)  
[https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(21\)00300-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(21)00300-3/fulltext)

Sous étude virologiques :

- un abstract a été présenté à la CROI 2020 – (Poster 0502 – « No Significant Change On Reservoir In Quatuor A 4/7 Days A Week Maintenance Strategy »)

<https://www.croiconference.org/abstract/no-significant-change-on-reservoir-in-quatuor-a-4-7-days-a-week-maintenance-strategy/>

- [L'article présentant les résultats virologiques a été accepté au JAC \(Four days a week antiretroviral maintenance strategy \(ANRS 170 QUATUOR\): sub-studies of reservoirs and ultrasensitive drug resistance\)](#)

- L'article sur les dosages plasmatiques des antirétroviraux a été accepté pour publication au JAC (Plasma concentrations of antiretroviral drugs in a successful 4-days-a-week maintenance treatment strategy in HIV-1 patients)

-----

**ESSAI BICOLDER (2019-2022, FRANCE)**

**Titre : Evaluation de l'efficacité à la S24 d'un switch à la triple thérapie GS-9883/FTC/TAF, chez les patients adultes > 65 ans, infectés par le VIH1 en suppression virologique sous un régime contenant le ritonavir ou le cobistat**

**Promoteur : IMEA**

**Investigateurs : Dr Bao Phung, Dr Roland Landman**

**Financement : Gilead**

**Section analytique : 1605LANsas**

**Objectif****Objectif principal**

Évaluation de l'efficacité à la visite S24 d'un switch à la triple thérapie à base de bictégravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide, chez les patients adultes > 65 ans, infectés par le VIH1 en suppression virologique sous un régime contenant le ritonavir ou le cobicistat.

27 patients ont été inclus sur les 50 souhaités. Le monitoring des données est terminé. Les analyses pharmacologiques ainsi que les interactions médicamenteuses sont en cours. Les résultats ont été présentés en poster à la SLFS (présentation du poster au congrès 2023 SLFS qui s'est déroulée à Tours du 6-8 décembre 2023).

L'écriture de l'article est prévue pour 2024, une fois que les dosages pharmacologiques seront réalisés.

-----

**ESSAI IMEA 068 KINETIK**

**Titre : Pharmacocinétique des inhibiteurs de la calcineurine et du mTOR chez les patients greffés rénaux infectés par le VIH-1 après passage au Biktarvy® (BIC/FTC/TAF) : ETUDE PILOTE IMEA 064 - KINETIK**

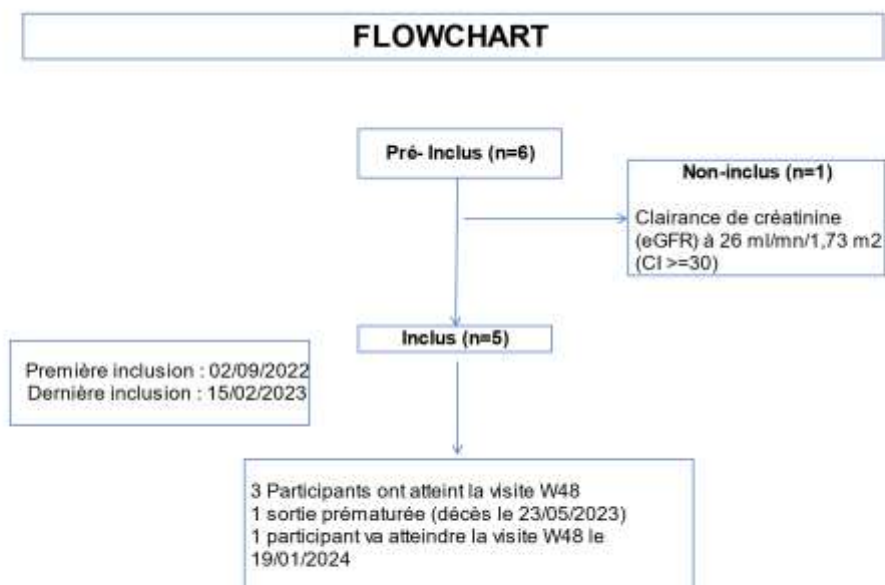
**Investigateurs : Dr Sébastien Gallien, Dr Roland Landman**

**Financement : Gilead**

**Section analytique : 1606LANsas**

**Objectif principal**

Evolution des concentrations sanguines des inhibiteurs de la calcineurine et de mTOR (ciclosporine, tacrolimus, évérolimus) de baseline à S2 après passage au Biktarvy® chez des patients VIH-1 transplantés rénaux depuis plus de 3 mois. L'objectif est d'inclure 20 patients sur une période de 12 mois avec un suivi de 12 mois. Une réunion du COPIIL s'est tenue le 15/12/2023 où l'état d'avancement du projet a été présenté.



Compte tenu des difficultés d'inclusion malgré la prolongation de la durée des inclusions, le recrutement de patients répondant au critère de kinetik s'est arrêté le 15 mai 2023. Les prélèvements seront transférés dans le laboratoire de pharmacologie du Dr Gilles Peytavin à l'hôpital Bichat pour les dosages des antirétroviraux et le laboratoire de de pharmacologie au CHU Henri Mondor pour les dosages des métabolomes. L'abstract est à soumettre à la conférence HIV Drug Therapy Glasgow en novembre 2024

### **ESSAI MODERATO (2019-2025, AFRIQUE)**

**Titre : Essai clinique randomisé de non-infériorité comparant une bithérapie de maintenance par dolutegravir + lamivudine (DTG+3TC) ou atazanavir/ritonavir + lamivudine (ATV/r+3TC) à la trithérapie de référence OMS par ténofovir + lamivudine + efavirenz (TDF+3TC+EFV) en Afrique de l'ouest et centrale (essai « MODERATO »)**

**Promoteur : IMEA pour ANRS**

**Investigateurs coordonnateurs : Dr Roland Landman et Pr Serge Paul Eholié**

Coordination : IMEA et PACCI. Responsables scientifiques : Pr Pierre-Marie GIRARD et Dr Xavier ANGLARET

Pays participants : Cote d'Ivoire, Sénégal, Burkina-Faso, Guinée, Cameroun.

**Financement : ANRS et Mylan (médicaments)**

**Section analytique : 7720/LAN10**

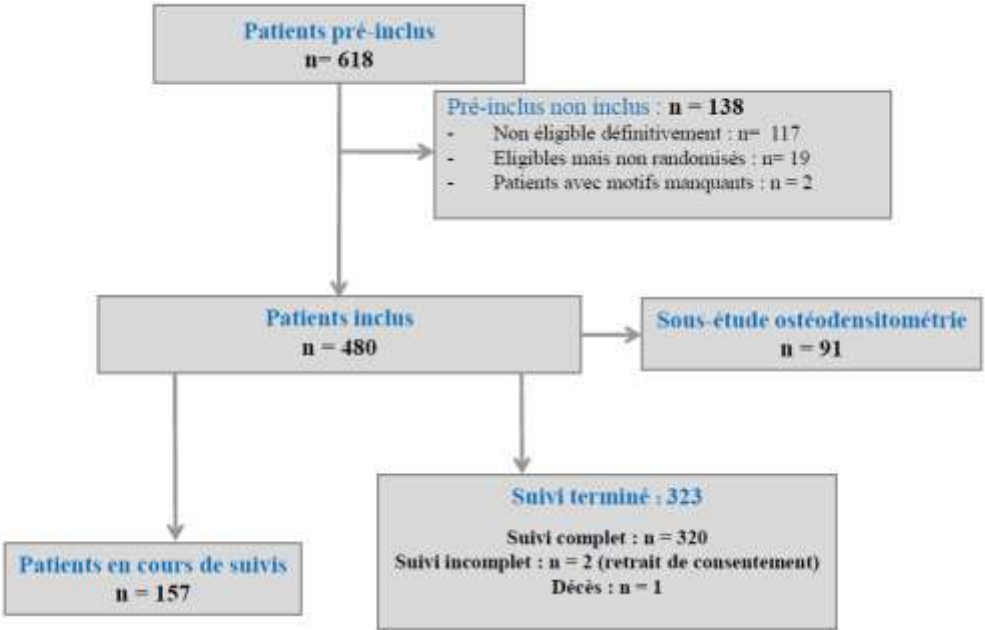
**Objectif :**

Démontrer, en Afrique de l'Ouest, chez des patients en succès virologique de 1<sup>ère</sup> ligne par ténofovir + emtricitabine ou la lamivudine + efavirenz (TDF/XTC/EFV), la non infériorité à 96 semaines de deux bras de bithérapie de maintenance (dolutégravir (DTG) + 3TC ou atazanavir boosté (ATV/r)+3TC) comparé au maintien de la trithérapie de référence OMS par TDF/XTC/EFV.

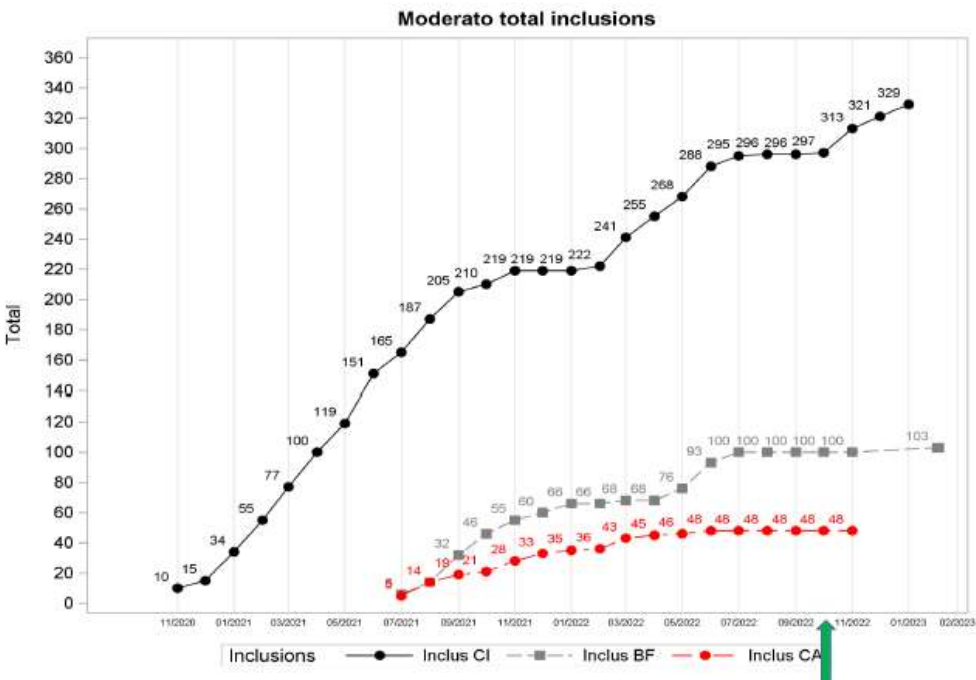
La version du protocole en vigueur est la version 5.0 du 23/03/2022 faisant suite à un quatrième amendement. Les nouvelles modifications concernent l'utilisation de la trithérapie ARV selon

référence OMS, les patients inclus et traités par TDF3TC-EFV ont été switchés vers le régime DTG-3TC-TDF ou les patients naïfs ayant débuté un régime à base de DTG-3TC-TDF stable depuis au moins deux ans. Avec cette nouvelle recommandation de l'OMS, le nombre de participant est revu à la baisse soit 480 au lieu de 600, le recrutement est devenu compétitif. 447 patients ont été inclus en 2022 avec une fin des inclusions en janvier 2023.

Etat d'avancement au 31/12/2023



Courbes évolutives des inclusions par pays



La réunion n°4 du comité indépendant sera organisée courant second semestre 2024.

-----

### **ESSAI DUETTO (2020-24, FRANCE)**

**Titre : non-infériorité d'une bithérapie antirétrovirale comprenant Dolutégravir / Lamivudine ou Dolutégravir / Rilpivirine ou Darunavir/r / Lamivudine prise 4j consécutifs/7 vs. bithérapie antirétrovirale prise en continu, chez des patients en succès thérapeutique sous ARV**

**Promoteur : IMEA**

**Investigateur : Dr Roland landman, Dr Pierre De Truchis**

**Financement : ANRS**

**Section analytique : 1150LANmba**

#### **Objectif**

Evaluer la non-infériorité à S48 de la stratégie de prise d'une bithérapie antirétrovirale comprenant du Dolutégravir / Lamivudine ou Dolutégravir / Rilpivirine ou Darunavir/r / Lamivudine 4j consécutifs sur 7 versus une bithérapie en continu 7j sur 7, chez des patients en succès virologique sous traitement anti-rétroviral (CV<50 copies/mL).

#### **Objectifs secondaires :**

- Le taux de succès thérapeutique à S48
- Le taux de participants avec au moins un blip jusqu'à S48
- Le taux de participants avec une charge virale inférieure au seuil de détection et un signal détectable (PCR +) entre S0 et S48 pour les participants inclus dans les centres utilisant ces techniques
- Le niveau du réservoir viral déterminé sur l'ADN total dans les PBMC à J0 et S48 en relation avec la réponse virologique (étude ancillaire « immuno-virologique » chez 150 patients soit 75 patients dans chaque bras)
- Le taux de participants avec des virus présentant des mutations de résistance au traitement en cours en cas d'échec virologique
- Le profil de résistance en cas d'échec virologique par la technique classique de Séquençage (Sanger)
- La fréquence des variants résistants minoritaires archivés à S0 et au moment de l'échec virologique et de sélection de résistance
- La tolérance clinique et biologique
- Les lymphocytes T CD4, CD8 et du rapport CD4/CD8 entre S-4 et S48
- L'évolution des paramètres métaboliques entre S0 et S48
- L'évolution du poids entre S0 et S48
- Les paramètres d'activation et d'inflammation sériques : sCD14 / sCD163 / IP10 / CRP-us / IL-6 / sTNFR1 / sTNFR2 et plasmatiques des D-Dimères aux visites S0, S24 et S48 (étude ancillaire « immuno-virologique » chez 150 patients soit 75 patients dans chaque bras)
- Le dosage pharmacologique plasmatique des molécules antirétrovirales à S0, S8, S24 et S48
- La charge virale dans le compartiment spermatique réalisée à S0, S24 et S48 (étude ancillaire « sperme » chez 120 participants soit 60 patients dans chaque bras).
- L'observance thérapeutique des participants (auto-questionnaire) à S0, S8, S24, S36 et S48



- La qualité de vie des participants (auto-questionnaire) à S-4, S0, S24 et S48

### **Méthodologie**

ANRS 177 DUETTO est un essai randomisé, multicentrique, national, en ouvert, évaluant la non-infériorité d'une bithérapie antirétrovirale prise 4 jours consécutifs sur 7 versus une bithérapie antirétrovirale prise en continu, chez des patients vivant avec le VIH en succès thérapeutique sous bithérapie.

**Nombre de sujets prévus** 440 participants au total à inclure (220 par bras).

### **Intervention**

Randomisation :

Bras 1 : à S0 passage de la bithérapie en 4 jours consécutifs sur 7

Bras 2 : à S0 maintien de la bithérapie en 7 jours sur 7

### **Calendrier/Echéancier prévisionnel**

Date de début de l'essai : deuxième trimestre 2021

Durée des inclusions : 52 semaines

Durée de participation par sujet : 48 semaines

Durée de l'analyse statistique : 24 semaines

Durée totale prévue de l'essai : environ 152 semaines

Date prévisionnelle de la fin de l'essai : troisième trimestre 2024

L'enquête de faisabilité a été envoyée à 42 centres en juillet 2020 et 38 ont accepté de participer à l'essai.

Les soumissions aux autorités (CPP et ANSM) ont été faites en février 2021.

Les avis favorables et autorisations ont été reçues respectivement le 29 mars et le 19 avril 2021.

Sur les 38 centres ayant accepté de participer, 37 ont été ouverts durant le mois de juin 2021.

Les premières inclusions ont eu lieu à la fin du même mois.

Les inclusions ont été clôturées en janvier 2022 soit en 7 mois et 36 centres ont été actifs avec au moins une pré-inclusion.

487 patients ont été pré-inclus et 441 ont été inclus dont 179 dans la sous-étude immuno-virologique et 133 dans la sous-étude sperme.

L'essai s'est terminé le 16 février 2023 (date de la dernière visite du dernier patient).

Les recommandations du CI et du CS ont eu lieu en 2023.

Un abstract a été présenté au congrès de l'EACS en octobre 2023.

L'article princeps est en cours de rédaction.

L'ensemble des résultats de l'essai seront disponibles début 2024.

## **ESSAI PREP A PORTER (2021-2025)**

**Titre: Evaluation d'un programme d'accompagnement adaptatif, multidisciplinaire et hors les murs, facilitant l'accès à la prescription de la prophylaxie de préexposition au VIH (PrEP) et la rétention dans le système sanitaire, au sein d'un groupe de femmes trans (FT) avec un risque élevé d'infection VIH.**

**Investigateurs coordonnateurs : Dr Valentina ISERNIA et Pr Jade GHOSN**

**Financement : Gilead**

**Section analytique : 2602lan/mba**

Programme d'accompagnement adaptatif, multidisciplinaire, hors les murs, facilitant l'accès à la prescription de la prophylaxie de préexposition au VIH (PrEP) et la rétention dans le système sanitaire, au sein d'un groupe de femmes transgenres (FTG) avec un risque élevé d'infection VIH. Cet accompagnement s'inscrit dans notre volet Santé Publique et vise à améliorer un programme de dépistage et de prévention du VIH auprès de cette population vulnérable. Au vu de cette problématique, ce programme a pour but de limiter les contaminations dans cette population, en situation de grande précarité et de leur apporter un espace d'échange et un circuit de soin adapté. Les différentes interventions consistent à faire appel à une assistance psychosocial; apporter des soins médicaux et à faire appel à une assistance juridique. La promotion est assurée par l'IMEA. Un appui financier auprès de Gilead a été demandé en octobre 2021 afin de mettre en place les moyens humains et logistiques pour la réussite de ce programme.

100 patients sont prévus dans cette étude pilote.

Les équipes se sont mobilisées pour mettre en place l'étude dans les deux structures de soin, hôpital Bichât et l'association Acceptess-T

La mise en place de l'étude a eu lieu le 08 septembre 2022 en présence de tous les acteurs impliqués dans la bonne marche de ce projet, à savoir médecins, médiateurs de santé, personnel associatif, techniciens de recherche clinique et statisticien.

La première inclusion a eu lieu le 10/10/2022 et au 31 décembre 2023, 97 patientes sont incluses avec environ 90% des participantes sont sous prep.

Au cours des réunions de comité de pilotage, il a été décidé de proposer aux participantes qui le souhaitent d'intégrer une sous étude sociologique. Un focus groupe a été réalisé autour de thématiques liés à la prp et à la rétention dans le soin. Nous attendons environ 10 à 15 participantes par focus. Une soumission du projet PreP à porter a été déposé en septembre 2023 en tenant compte des remarques des rapporteurs (Volet sociologique détaillé avec intégration d'une équipe en sciences Sociales )est accepté par l'ANRS pour financement.

## **TIVIH (2021-22, SENEGAL)**

**Titre : Conditions d'acceptabilité et de faisabilité d'un traitement innovant de l'infection à VIH par voie injectable et à action prolongée, au Sénégal**

**Promoteur : ANRS**

**Investigateurs principaux : Pr Bara Ndiaye (CRCF, CHU de Fann, Dakar, Sénégal), ibamath@hotmail.com ; Dr Bernard Taverne, (TransViHMI, Univ. de Montpellier, INSERM, IRD), Montpellier, bernard.taverne@ird.fr**

**Co-investigateurs : Dr Guillaume Breton (Solthis), Dr Séverine Carillon (ETI site ANRS-Sénégal), Dr Karim Diop (CRCF), Mme Maimouna Diop (CRCF), Dr Gabrièle Laborde-Balen (TransVIMIH)**

**Financement : ANRS**

**Section analytique : 6002TAVimea**

### **Objectif**

– Objectif principal : Déterminer les conditions d'acceptabilité et de faisabilité d'un traitement à action prolongée par voie injectable par les PVVIH et les acteurs impliqués dans la lutte contre le VIH.

– Objectifs spécifiques :

1. Recueillir et analyser les points de vue des PVVIH sur ces traitements, leurs intérêts, leurs perceptions, leurs appréhensions et les significations a priori d'un traitement par voie injectable à action prolongée, en comparaison aux médicaments ARV par voie orale
2. Identifier la demande, les attentes des PVVIH relatives au traitement par injection ainsi que les conditions de son administration ;
3. Mettre en évidence les profils des PVVIH a priori qui pourraient être concernées par ces traitements ;
4. Mettre en évidence les discours, attentes et appréhensions des professionnels de santé, acteurs associatifs et responsables institutionnels sur les traitements ARV par injection et la mise en place d'un essai.
5. Identifier les enjeux et les contraintes de l'introduction des traitements par injection et de la mise en œuvre d'un essai

### **Résumé de l'état d'avancement au 31/12/2022 et perspectives :**

– projet terminé au 31/12/2022,

– les résultats de ce contrat d'initiation ont contribué à l'élaboration du projet « TIVIH-accès-Introduction des traitements ARV injectables pour les personnes vivant avec le VIH au Sénégal » dont l'objectif sera d'analyser l'acceptabilité, la faisabilité puis l'efficacité de l'utilisation d'un traitement ARV injectable (Cabotegravir-Rilpivirine) à 48 semaines fourni à 140 personnes adultes ; le financement a été accepté par l'ANRS (2023).

### **Publications et présentations de résultats**

– Carillon S, Diop M, Laborde-Balen G, Breton G, Ndiaye B, Taverne B, « **On n'aura plus à se justifier !** » **Perspectives d'un traitement antirétroviral injectable à action prolongée au Sénégal : points de vue de PVVIH**, communication orale, CO16.7, 11e conférence internationale francophone AfraVIH, Marseille, avril 2022 [fichier pdf de la présentation ci-jointe]

– Carillon S, Laborde-Balen G, Diop M, Diop K, Breton G, Ndiaye B, Taverne B. **Implementing long-acting injectable antiretroviral treatments in Senegal: issues, challenges and conditions for introducing them. Qualitative study with healthcare providers and patients**, 2023. AIDS Care, en évaluation.

## NGS-IST (2022-2024)

### TITRE « ÉTUDE DE L'APPORT DE LA MÉTAGÉNOMIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES IST »

**Responsables scientifiques** : Dr Christophe Rodriguez / Dr Paul-Louis Woerther, CHU Henri Mondor- Microbiologie, Créteil (France).

**Investigateur principal** : Dr Laure Surgers, SMIT - Hôpital Saint-Antoine – Paris (France).

**Chef de Projet** : Hayette Rougier, IMEA – Paris (France).

**Promoteur** : IMEA, Paris (France)

**Section analytique** : 1093sur10mba

**Organisme financeur** : ANRS

### **DESIGN / OBJECTIF / RESUME DE L'ETUDE**

Cohorte longitudinale prospective monocentrique avec collection biologique, réalisée au sein des consultations PrEP des services de maladies infectieuses de l'hôpital Saint-Antoine.

#### Objectif principal

Evaluer les performances du diagnostic par métagénomique NGS de *Chlamydia trachomatis* (Ct) et *Neisseria gonorrhoeae* (Ng) par rapport aux techniques de référence.

#### Objectifs secondaires

- Evaluer les performances diagnostiques du NGS pour les autres IST
- Décrire l'épidémiologie des souches circulantes
- Estimer l'incidence et décrire l'histoire naturelle de la colonisation par Mg
- Estimer l'incidence d'apparition de la résistance de Mg sous pression de sélection antibiotique.
- Caractériser les clones circulants de Ng et les sérotypes circulants de Ct
- Estimer l'incidence d'agents non recherchés habituellement dans le dépistage des IST (HSV-1, HSV-2, HPV, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma sp*, *Haemophilus ducreyi*, *Campylobacter sp*, *Shigella sp*, *Clostridioides difficile*, *Entamoeba histolytica*).

Population cible : Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et prenant la Prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH.

#### Résumé de l'étude :

Durée de participation : 12 mois

Visites : tous les 3 mois (J0, M3, M6, M9, M12) et visites intermédiaires en cas de symptômes ou de partenaires avec IST (correspondant à une prise en charge classique pour un patient PrEPeur).

Recueil de données et prélèvements de l'étude :

- Remplissage de questionnaires en ligne (antécédents de prise d'antibiotiques, IST, consommation de tabac, drogues, d'alcool et pratiques sexuelles...),
- Prélèvements : écouvillons rectal et anal et prélèvement urinaire.

Ces prélèvements seront réalisés selon les procédures habituelles du service. Le diagnostic des IST (Ct et Ng) sera effectué selon 2 techniques : technique de référence et NGS.

**Nombre de patients à inclure : 332****Date de début** : 21/07/2022**Date de fin prévisionnelle** : Sept 2024**Etat d'avancement de l'étude au 31/12/2023 et perspectives**

Les inclusions ont commencé respectivement le 21/07/2022 et le 09/05/2023 à l'hôpital St Antoine et à l'hôpital Tenon et se sont terminés le 31/07/2023.

Au total, 285 patients ont été inclus :

- 195 à l'hôpital St Antoine,
- 90 à l'hôpital Tenon.

Le suivi des patients est en cours et devrait se terminer en août/sep 2024.

***LENACAPAVIR (2023-2025)*****TITRE « Suivi immuno-virologique et tolérance des patients infectés par le VIH recevant du lénacavir dans le cadre de l'accès compassionnel en France entre le 01/01/2021 et le 31/12/2023 »**

**Investigateurs** : Pr Constance Delaugerre – Pr Karine Lacombe – Pr Jade Ghosn – Pr Charlotte Charpentier.

**Chef de Projet** : Karine Amat

**Promoteur** : IMEA, Paris (France)

**Section analytique** : 1335dla/sas

**Organisme financeur** : Gilead

**Objectif principal** : évaluer la réponse virologique (ARN VIH  $\leq$  50 copies/mL) 26 semaines après la première injection de lénacavir (LEN) chez des patients infectés par le VIH-1 ou le VIH-2 en multi-échecs associé à un traitement optimisé (TO)

**Objectifs secondaires**

- Evaluer la tolérance du LEN associé à un TO
- Décrire la réponse virologique et immunologique sous LEN pendant la durée du suivi
- Evaluer l'émergence de résistance aux inhibiteurs de capsid (CAI) et aux autres antirétroviraux associés
- Evaluer les facteurs associés à la réponse virologique sous LEN

**Méthodologie**

Cohorte descriptive et rétrospective de patients ayant reçu le LEN dans le cadre de l'accès compassionnel en France (<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/lenacavir#>)

**Nombre de participants prévu**

N= 58 patients (45 HIV-1, 13 HIV-2)

**Population de la recherche**

**Critères d'inclusion :**

Patients ayant reçu en accès compassionnel du LEN entre le 01/01/2021 et le 20/12/2022.  
(<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/lenacapavir#>)

**Critères de non-inclusion :**

Absence de visites avec bilan virologique ultérieur à la visite d'inclusion  
Opposition des participants à l'utilisation des données de suivi

**Calendrier/Echéancier prévisionnel**

Date prévue de début du recueil : 1<sup>er</sup> trimestre 2024

Durée de participation par participant : recueil des données depuis la première prise de LEN jusqu'au 31/12/2023

Durée totale prévue de la cohorte : du 01/01/2021 au 31/12/2023

Soumission au CPP faite en décembre 2023 et avis favorable reçu le 19 février 2024.

Prévision ouverture de centre fin mars /début avril 2024

-----

## RECHERCHE CLINIQUE SUR LES HEPATITES

### *ESSAI ANRS 250s- BI-LIGHT (FRANCE)*

*Titre : Etude évaluant la sécurité pour le contrôle du VHB de stratégies d'allègement antirétroviral chez les patients co-infectés VIH-VHB*

***Investigateurs coordonnateurs : Dr Julie Bottero***

***Président du conseil scientifique Pr. Olivier BOUCHAUD***

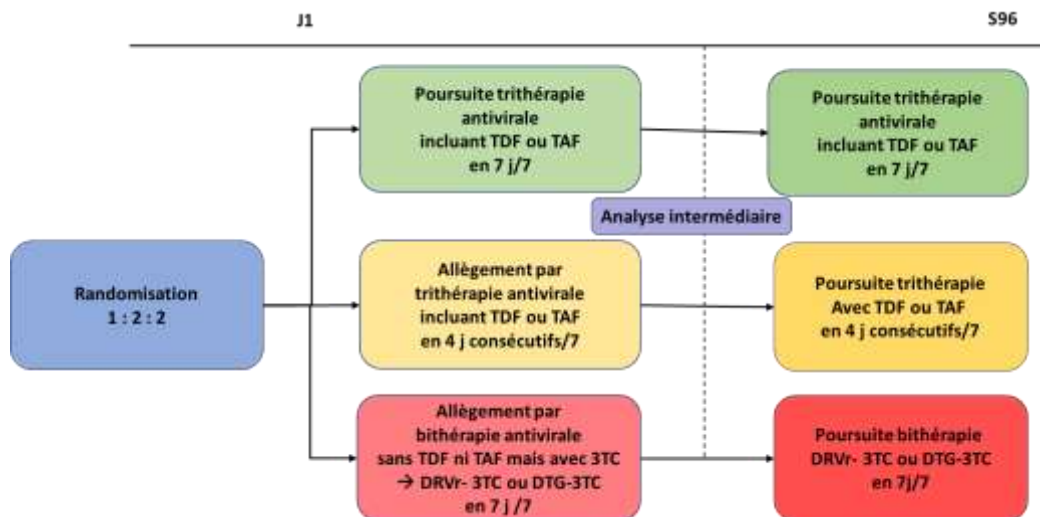
***Promotion : ANRS***

***Section analytique :***

***Calendrier : 2023-25***

Cet essai a été présenté à l'appel à projet de l'ANRS en mars 2022 et accepté pour financement et promotion en juillet 2022.

Objectif principal : évaluer la sécurité vis-à-vis du contrôle de l'hépatite B de 2 stratégies d'allègement de traitement pour des patients ayant préalablement une co-infection VIH-VHB contrôlée sous trithérapie continue.



Il est prévu d'inclure 130 patients (52 patients dans chaque bras expérimental et 26 dans le bras de référence) dans 15 centres en France.

Un travail collaboratif entre ANRS / IMEA (centre de coordination) et Julie Bottera (IP) est mis en place depuis pour avancer sur la rédaction du protocole (validation des critères- aspects pratiques méthodologiques...), sur la sélection des centres.

Le protocole a été soumis sur la plateforme du CTIS début 2024 et a reçu toutes les autorisations.

Le CRF est en cours de développement.

Les premières mises en place sont prévues en juin 2024 avec des premières pré-inclusions dès juillet 2024.

### **ESSAI TAC- HEPATITE C (2015-2020, AFRIQUE)**

**Titre : faisabilité, tolérance et efficacité d'un tt antiviral sans interféron associant sofosbuvir et ribavirine dans le tt de l'hépatite C chronique géno 2 et sofosbuvir, ledipasvir dans le tt de l'hépatite C chronique de géno 1 et 4 en Afrique Centrale et de l'Ouest. (Treatment Africa Hepatitis C)**

**Promoteur : ANRS-Inserm**

**Investigateurs coordonnateurs : Pr Karine Lacombe, Pr Alain Attia**

Services de maladies infectieuses, Hôpital St Antoine, Paris, IMEA, Inserm UMR-S707, Hôpital De Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire. Centre de gestion et de Monitoring : Dr Roland Landman, Mr Babacar Sylla- IMEA.

**Financement : ANRS 12311, une demande de prolongation est en cours**

**Section analytique : 7716/17LAC10mba**

#### **Objectif**

Evaluer la réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après un traitement oral, sans interféron, de 12 semaines associant sofosbuvir et ribavirine (génotype 2) ou sofosbuvir et

ledipasvir (génotype 1 ou 4) chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 4, co-infectés ou pas par le VIH, et naïfs de traitement anti-VHC.

### **Critères de jugement**

Le critère de jugement principal est la RVS obtenue 12 semaines après l'arrêt d'un traitement de 12 ou 24 semaines (selon le génotype) par sofosbuvir et ribavirine, la RVS étant définie par un ARN-VHC < 12UI/mL.

### **Stratégie de traitement de l'étude :**

Traitement par voie orale, associant sofosbuvir, un comprimé de 400mg par jour, administré en une prise et ribavirine (g2) ou ledipasvir (g1 ou g4), posologie adaptée au poids du patient. Durée du traitement = 12 semaines si génotype 2, 24 semaines si génotype 1 ou 4.

### **Etat d'avancement avril 2024 :**

Le rapport final incluant la sous étude TAC-VHB (ANRS 12376) et le rapport final de la sous étude TAC ECO (ANRS 12342) ont été signés et validés par l'ANRS. Tous les rapports finaux ont été envoyés aux IP et aux autorités compétentes des 3 pays.

### **Publications :**

L'article princeps de TAC vient d'être accepté pour publication dans Scientific reports un journal du portfolio de Springer Nature. Dès que le lien de la publication sera disponible, nous le partagerons.

Une sous-étude de TAC a été publiée le 27/12/2022.

«Patient-reported outcomes with direct-acting antiviral treatment for hepatitis C in West and Central Africa (TAC ANRS 12311 trial) »

<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100665>

### **MS-TRACE (2022-24, FRANCE)**

Titre : **“Molecular Surveillance of TRANsmiSSion networks for hepatitis C Elimination among MSM: MS-TRACE**

Traduction : *“Surveillance moléculaire des réseaux de transmission pour l'élimination de l'hépatite C chez les HSH (hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes)”*

**Responsable du projet** : Dr Janke Schinkel (Amsterdam UMC, Pays-Bas),

**Investigateur coordonnateur** : Jelle Koopsen, Msc, (Amsterdam UMC, Pays-Bas),

**Investigateur principal en France** : Pr. Karine LACOMBE (hôpital Saint-Antoine, service de maladies infectieuses Paris, France)

**Chef de Projet** : Hayette Rougier (IMEA, Paris France).

### **PROMOTEUR DE L'ETUDE / ROLE IMEA / ORGANISME FINANCEUR**

**Promoteur** : Amsterdam UMC, Location AMC, Department of Medical Microbiology, Amsterdam (Pays-Bas).

**Section analytique** : 1103ac/sas

**Rôle IMEA** : le promoteur a délégué à l'IMEA les soumissions réglementaires en France.

**Organisme financeur** : Laboratoire Gilead.



**Design :**

Partie rétrospective : utilisation des échantillons biologiques (sérum/plasma) et des données médicales de suivi de routine des patients ayant eu une infection aiguë ou récente par le virus de l'hépatite C dans les 5\* années précédentes (*\*20 dernières années pour les Pays-Bas*)

Partie prospective : recueil d'échantillons biologiques (sérum/plasma) et des données médicales du suivi de routine de patients présentant une infection aiguë ou récente par le virus de l'hépatite C.

Ces données seront utilisées pour développer, un nouvel outil informatique, MS-TRACE, permettant de visualiser la dynamique de transmission du VHC.

**Objectifs principaux**

Utilisation d'une base de données de séquence génomiques du VHC : **MS-TRACE** (Molecular Surveillance of Transmission Networks for Hepatitis C Elimination among MSM), permettant de :

- Décrire et visualiser l'histoire spatiotemporelle de la transmission du VHC au niveau international au sein de la population HSH.
- Définir morphologiquement les groupes de transmission et surveiller l'activité de ces groupes au niveau international.

**Objectifs secondaires**

- Suivre la propagation du VHC au sein de la population HSH non co-infecté par le VIH et utilisant en prophylaxie un traitement anti-VIH (PrEP).
- Suivre la transmission du VHC porteur de substitutions associées à la résistance.

**Population cible :**

Patients adultes, HSH ayant eu ou ayant une hépatite C aiguë ou récente.

**Nombre de patients à inclure :**Partie rétrospective :

- Amsterdam : 250 (depuis les 20 dernières années)
- Berlin : 75 (depuis les 5 dernières années)
- Paris : 75 (depuis les 5 dernières années)

Partie prospective :

- Amsterdam : 80 (40 par an)
- Berlin : 30 (15 par an)
- Paris : 30 (15 par an)

**ETAT D'AVANCEMENT DE L'ETUDE AU 31/12/2023 ET PERSPECTIVES**

Partie rétrospective : La saisie des données a été effectuée du 11/03/2021 au 04/06/2021. Au total, 39 patients ont été inclus.

Partie prospective : Les inclusions se sont déroulées du 08/04/2021 au 10/03/2022. Au total, 10 patients ont été inclus.

Les résultats de la base MS-TRACE sont visibles sur les site : <https://mstrace.nl/>

**ICECREAM (2022-24, FRANCE)**

**Titre : Interventions afin de réduire les réinfections par le virus de l'hépatite C chez les hommes ayant les rapports sexuels avec des hommes**

**Investigateur coordonnateur : Pr Karine Lacombe, SMIT - Hôpital Saint-Antoine**

**Responsables scientifiques :** Anders BOYD, Service de santé publique d'Amsterdam / Kris HAGE, Département des maladies infectieuses, recherche et prévention, Amsterdam, Pays-Bas.

**Chef de Projet :** Hayette Rougier, IMEA

**Promoteur : IMEA**

**Financement : ANRS**

**Section analytique : 1092lac/mba**

**Objectif**

Un essai randomisé de phase 2 non aveugle à 3 bras parallèle multicentrique. L'essai commencera par une période de rodage de 6 mois (soins standard) pour déterminer le comportement à risque sans intervention. Etude interventionnelle de catégorie 2 réalisée au Pays-Bas et en France.

**Objectif principal**

Déterminer si une intervention basée sur une application électronique et une intervention permettant le dépistage de l'ARN VHC au domicile, utilisées soit séparément ou en combinaison, permettent une réduction des comportements à risque liés à la réinfection par le VHC chez les HSH.

**Objectifs secondaires**

Évaluer l'impact d'une intervention basée sur une application électronique et une intervention permettant le dépistage de l'ARN VHC au domicile, utilisées soit séparément ou en combinaison, sur le taux d'incidence de la réinfection par le VHC, le taux d'incidence des infections sexuellement transmissibles, les comportements liés à l'infection par le VHC spécifiques et le bien-être sexuel.

**Les caractéristiques de l'étude principale sont les suivantes :**

Étude randomisée en trois bras qui compare les comportements liés au risque de la réinfection par le VHC après une période observationnelle de 6 mois avant la randomisation versus une période de 18 mois après avoir commencé une stratégie interventionnelle.

**Les trois stratégies concernent :**

- Intervention (1) est de sensibiliser les patients par le biais d'une application informative et interactive en ligne ciblant les comportements à risque des patients.
- Intervention (2) a pour objectif d'augmenter la fréquence de dépistage de l'ARN du VHC en proposant aux patients un auto-prélèvement à domicile (piqûre au bout du doigt et recueil de gouttes de sang sur papier buvard puis envoi pour analyse à l'hôpital).
- Intervention (3) est une combinaison des deux premières stratégies.

**Critères d'inclusion :** consentement éclairé et signé ; homme ayant des rapports sexuels avec les hommes âgés au moins 18 ans, antécédent d'infection par le VHC soit VIH-positif ou VIH-négatif, suivi dans un service de maladies infectieuses ou dans CeGIDD, compréhension de la langue française, avoir accès à l'internet et avoir une adresse électronique, accepter d'être contacté par téléphone, être affilié à un régime de sécurité sociale.

Critère de non inclusion : infection VHC aigüe ou chronique à l'inclusion d'étude, sous traitement anti-VHC à l'inclusion d'étude, suspicion selon le médecin investigateur d'une mauvaise observance à l'étude, participation à une étude visant d'étudier l'impact d'une intervention basée sur une application électronique ou une intervention permettant le dépistage de l'ARN VHC, investigateurs d'étude ou leurs collaborateurs, sous tutelle ou curatelle, incapacité à donner son consentement.

**Nombre de patients à inclure** : 246 participants dont environ 120 en France.

**Date de début de d'étude** : juin 2022

**Date de fin prévisionnelle** : courant 2026

#### ETAT D'AVANCEMENT DE L'ETUDE AU 31/12/2023 ET PERSPECTIVES

Au 31/12/2023, 103 patients ont été inclus. Les inclusions sont toujours en cours.

#### **DORASPEP (2023-25, FRANCE)**

*Titre : Etude observationnelle de la tolérance et de l'observance d'un traitement post-exposition (TPE) à base de Doravirine dans les accidents d'exposition virale au VIH*

**Investigateur coordonnateur** : Pr Karine Lacombe, SMIT - Hôpital Saint-Antoine

**Responsables scientifiques** : Anders BOYD, Service de santé publique d'Amsterdam / Kris HAGE, Département des maladies infectieuses, recherche et prévention, Amsterdam, Pays-Bas.

**Chef de Projet** : Hayette Rougier, IMEA

**Promoteur** : IMEA

**Financement** : MSD

**Section analytique** : 1105lac/sas

**Objectif**

Etude non interventionnelle, prospective, multicentrique.

#### **Objectif principal**

Evaluer le respect de la prise du traitement prophylactique post-exposition (TPE) contenant de la doravirine (DELSTRIGO® ou PIFELTRO®), prescrit aux personnes exposées au VIH (virus de l'immunodéficience humaine) selon les recommandations nationales françaises (prise journalière pendant 28j).

#### **Objectifs secondaires**

1. Evaluer la tolérance du TPE avec la doravirine.
2. Evaluer la prévalence de séroconversion VIH associé à cette combinaison de traitement.
3. Comparer l'adhérence au TPE entre DELSTRIGO® et PIFELTRO®

#### **Les caractéristiques de l'étude principale sont les suivantes :**

Cette étude ne nécessite aucune visite supplémentaire autre que celles déjà prévues dans le cadre d'une prise en charge habituelle pour un risque d'exposition virale eu VIH.

#### Visite 1 (entre le jour 1 et le jour 8 après le début du traitement TPE) :

- Informations et inclusion dans l'étude (recueil non opposition),

- Recueil des données suivantes : âge, genre, pays de naissance, antécédents médicaux et risques d'exposition au VIH (incluant les risques sexuels durant les 12 derniers mois), antécédents médicaux significatifs, consommation de drogues et d'alcool, traitements en cours et événements cliniques, sérologie et/ou charge virale VIH (résultats collectés dans votre dossier médical),
- Remise du carnet de suivi au patient (recueil traitements et événements cliniques).

Visite 2 (de 42 à 90 jours après le début du traitement TPE) :

- Retour et vérification du remplissage du carnet de suivi,
- Récupération des résultats de sérologie et/ou charge virale VIH.

En cas de résultat positif au VIH, la prise en charge se poursuivra selon les soins classiques. Les données relatives à la charge virale et aux profils de résistance VIH seront recueillies pour l'étude.

**Patients ciblés** : adultes exposés au HIV avec indication de prescription de TPE pendant 28 jours. (DELSTRIGO® ou PIFELTRO® combinée avec ténofovir disoproxil disoproxil/emtricitabine).

**Nombre de patients à inclure** : 200

**Centres investigateurs** : services de maladies infectieuses des hôpitaux Saint-Antoine, La Pitié Salpêtrière et CHU de Montpellier.

**Dates de début** : 08/06/2023

**Date de fin prévisionnelle** : mai/juin 2024

**Etat d'avancement de l'étude au 31/12/2023 et perspectives**

Au 31/12/2023, 163 patients ont été inclus. Les inclusions sont toujours en cours.

## RECHERCHE CLINIQUE SUR LA COVID-19

### *ETUDE VIROCOV (2020-2023, FRANCE)*

*Titre : Etude de la cinétique de production des anticorps anti-SARS-CoV-2 en vue d'analyser et valider les tests sérologiques dans une stratégie optimale d'utilisation pour le diagnostic du COVID19*

**Promoteur** : IMEA 060

**Investigateurs coordonnateurs** : Pr Karine Lacombe

**Responsables scientifiques** : Pr. François Simon, Microbiologie, Hôpital Saint Louis – Paris (France)

Pr Laurence Morand-Joubert, Virologie - Hôp Saint-Antoine – Paris (France)

Dr Joël Gozlan, Virologie- Hôpital Saint-Antoine – Paris (France)

**Chef de Projet** : Hayette Rougier, IMEA, SMIT - Hôpital Saint-Antoine – Paris (France)

**Financement** : Beckman et GBCM

**Section analytique** : 1102LAC20sas

### **Objectif**

Etude interventionnelle à risques et contraintes minimales avec collection biologique, réalisée au sein des services de l'Hôpital Saint-Antoine accueillant des patients infectés par le Covid-19.

**Objectif principal** : Déterminer la cinétique d'apparition des anticorps SARS-CoV-2 chez des patients infectés

**Objectifs secondaires** :

- Déterminer la stabilité dans le temps des anticorps détectés.

- Evaluer la décroissance de la charge virale SARS-COV-2 (PCR) en fonction de l'apparition des anticorps
- Evaluer de façon indépendante au sein de l'hôpital Saint-Antoine, et au fur et à mesure de leur arrivée sur le marché, les performances (sensibilité et spécificité) des tests sérologiques développés par différents fournisseurs sous différents formats : tests rapides unitaires (TROD), tests ELISA, tests en Chimiluminescence, etc...
- Déterminer l'immunité locale par les immunoglobulines sécrétées IgA dans la salive et les urines chez les patients infectés par le COVID-19,

**Population cible** : tout patient majeur de l'hôpital Saint-Antoine présentant une infection Covid-19 confirmée par un test PCR SARS-CoV-2 et un début des signes cliniques inférieur ou égal à 30 jours : Au total, il était prévu d'inclure 90 patients ayant les caractéristiques suivantes :

- Groupe 1 (30 patients) : début des symptômes  $\leq 7$  j
- Groupe 2 (30 patients) : début des symptômes entre 8 à 15 j inclus
- Groupe 3 (30 patients) : début des symptômes entre 16 à 30 j inclus

20 patients des groupes 1 et 2 ont réalisé un suivi longitudinal de 60 jours afin d'établir la cinétique de délai d'apparition des anticorps (passage tous les 4 jours pendant 4 semaines et 2 mois après l'inclusion).

**Données et prélèvements de l'étude :**

- Recueil des données médicales et cliniques relatives à l'évolution du Covid-19 à toutes les visites,
- Prélèvement sanguin à toutes les autres visites (pour sérologie et biothèque),
- Prélèvement cravicaire et urinaire à toutes les visites du suivi longitudinal (biothèque),
- Prélèvement naso-pharyngé pour le test PCR SARS-CoV-2 à J16 et J28 du suivi longitudinal.

**Date d'ouverture de l'étude : 20/05/2020**

**Etat d'avancement de l'étude au 31/12/2023 et perspectives :**

Au total, 90 patients ont été inclus entre le 28/05/2020 et le 04/12/2020.

Le suivi longitudinal s'est terminé le 14/12/2020.

Les données de l'étude sont en cours d'analyse.

-----  
**ETUDE SEX40INE - IMEA 061 (2020-2023, FRANCE)**

**Titre : Etude transversale, multicentrique évaluant la prévalence du virus SARS-CoV-2 et l'impact des confinements vis-à-vis du COVID-19 sur la santé sexuelle et psychique au sein de la population des hommes et transgenres ayant des rapports sexuels avec les hommes**

**Promoteur : IMEA**

**Investigateurs coordonnateurs : Pr Karine Lacombe**

Services de maladies infectieuses, Hôpital St Antoine, Paris, IMEA, Inserm UMR-S707, Dr Patric Ingiliz, Maison du Chemin Vert, Paris 11e et SMIT - Hôpital Saint-Antoine, Paris 12<sup>e</sup>.

Chef de projet : Hayette Rougier, IMEA.

**Financement : COREVIH et ASEPSI**

**Section analytique : 1104LAC20sas**

**Objectif**

Etude multicentrique interventionnelle, à risque et contraintes minimales comportant un auto-questionnaire et une sérologie SARS-CoV-2 (IgG).

Objectif principal : Evaluer le taux de séropositivité SARS-CoV-2 chez les hommes ou transgenres multipartenaires ayant des rapports avec des hommes

Objectifs secondaires

- 1) Evaluer le taux des HSH/transgenres asymptomatiques avec une sérologie SARS-CoV-2 positive.
- 2) Evaluer le taux des HSH/transgenres ayant des rapports sexuels monnayés avec une sérologie SARS-CoV-2 positive.
- 3) Evaluer l'impact du confinement sur l'activité sexuelle des hommes ou transgenres ayant des rapports avec des hommes.
- 4) Evaluer le respect mesures de confinement.
- 5) Evaluer la prévalence des IST pendant et après le confinement.
- 6) Evaluer l'accessibilité aux soins pour la prise en charge de ces IST.
- 7) Comparer l'évolution de la consommation des substances addictives avant, pendant et après le confinement.
- 8) Mesurer le taux des symptômes anxio-dépressifs
- 9) Evaluer la consommation de la PrEP avant, pendant et après le confinement.
- 10) Déterminer la séroconversion chez les patients ayant déjà effectué une sérologie SARS-CoV-2 lors de la 1ère vague.

**Population cible :** L'étude a été proposée à tous les patients majeurs éligibles HSH ou transgenres (MtF), multipartenaires ( $\geq 2$  partenaires/an), qui se présentent en consultation de santé sexuelle ou de suivi médical dans les centres investigateurs suivants :

- Centre 1 : Consultations de l'hôpital Saint-Antoine (Paris 12),
- Centre 2 : Consultations La Pitié-Salpêtrière (Paris 13),
- Centre 3 : Consultations Tenon (Paris 20),
- Centre 4 : Consultations de la Maison Médicale Chemin Vert (Paris 11).

**Nombre de patients à inclure :** 400 (environ 100 par centre)

**Données et prélèvements de l'étude :**

Après obtention du consentement en ligne, il sera demandé aux patients de remplir un auto-questionnaire en ligne (avec numéro d'anonymisation) et de réaliser une sérologie SARS-CoV-2, le jour même de l'inclusion ou au plus tard dans les deux semaines suivantes.

Les résultats sérologiques SARS-CoV-2 antérieurs (le cas échéant) ont été récupérés soit dans le dossier médical des patients ou auprès des patients.

**Etat d'avancement de l'étude au 30/12/2023 et perspectives**

Les inclusions se sont déroulées du 28/02/2021 au 30/06/2021. Au total 298 patients ont été inclus. Il a été décidé que cet effectif était suffisant pour atteindre les objectifs de l'étude.

L'analyse des résultats est en cours.

## PARTENARIAT ANRS-IMEA

### COORDINATION VIH/HÉPATITES (2014-2024, BRÉSIL)

**Promoteur : ANRS**

**Coordinateur : Dr Nathalie de Castro, ANRS**

**Financement : ANRS**

**Section analytique : 5202/5203CAS10mba**

#### Objectif

Coopération technique et scientifique sur le VIH/SIDA, IST et les hépatites virales entre l'Ambassade de France au Brésil et le DIHAV du Ministère de la santé du Brésil. Le département VIH va fusionner avec le programme national TB, ce qui implique des modifications pour les orientations futures notamment au niveau de la recherche.



Rapport d'activité  
site ANRS Brésil\_202

### SITE ANRS-SÉNÉGAL

**Titre : Soutien annuel du Site ANRS du Sénégal, année 2023**

**Promoteur : ANRS-MIE**

**Investigateur(s) :** Coordinateur Sud : Dr Ibra Ndoye, Coordinateur Nord : Dr Bernard Taverne

**Financement : ANRS**

**Section analytique : 6005-6006TAVmba**

#### Objectif

Le CRCF (Centre régional de recherche et de formation à la prise en charge clinique de Fann, à Dakar) est le siège du site ANRS au Sénégal. Le CRCF est une plateforme de recherche et de formation sous l'égide du Ministère de la Santé Publique et de l'Action sociale (MSAS). L'équipe du Site ANRS/CRCF compte une quarantaine de personnes (personnel médical, de recherche et de soutien logistique). Le site accueille (sur projets) des étudiants, des assistants de recherche, des doctorants, des chercheurs en clinique, santé publique ou sciences sociales, notamment de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et d'autres universités du Sénégal, de l'IRD, etc. L'équipe bénéficie également de l'appui d'une experte technique de l'ANRS.

Le site ANRS du Sénégal supporte et accompagne le CRCF. Cette structure accueille des praticiens qui mènent des activités de soins et prise en charge de Personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ainsi que des chercheurs pour la conduite d'essais biomédicaux ou des activités de recherche en épidémiologie, virologie et biologie, en santé publique et en sciences sociales. Son champs recherche couvre les maladies infectieuses (VIH/sida, hépatites, maladies associées), les épidémies émergentes et les systèmes de santé.

Les activités se répartissent ainsi en quatre domaines :

- Prise en charge clinique : Activités de soins et prise en charge médico-sociale de Personnes vivant avec le VIH (PVVIH), file active ≈ 500 personnes
- Recherche : Projets de recherche nationaux et internationaux et suivi-évaluation de programmes et actions



de santé.

- Formation : Encadrement d'étudiants, formation pour les professionnels de santé, jeunes chercheurs et assistants de recherches et animations scientifiques
- Animation de réseaux de recherche internationaux

### Résumé de l'état d'avancement au 31/12/2023 et perspectives

En 2023, vingt cinq programmes de recherche étaient en cours sur le site ANRS/CRCF : 15 projets sur le VIH, 5 sur les maladies émergentes et Covid, 2 sur les hépatites virales et 3 sur le système de santé. Le CRCF a animé ou participé à plusieurs réseaux internationaux de recherche, notamment : le Réseau International de l'ANRS I MIE ; Sonar-Global (Réseau en sciences sociales pour prévenir et répondre aux menaces infectieuses épidémiques) ; GDRI RAEE : Groupe De Recherche International Réseau Anthropologie des Epidémies Emergentes ; Réseau scientifique Drogues et Afrique francophone (RESCIDAF) ; Le Réseau EVA.

Formations : 4 masters soutenus, 2 masters en cours ; 4 thèses soutenues (pharmacie, biologie) ; 5 thèse en cours (SHS, biologie) , 3 thèses soutenues.

Perspectives : quatre nouveaux projets ont obtenu des accords de financement de la part de l'ANRS I MIE et de Sidaction/Ensemble Contre le Sida, en 2023, sont en cours de démarrage.

### Principales publications (voir le site : [www.crcf.sn](http://www.crcf.sn))

Carillon S., Laborde-Balen G., Diop M., Diop K., Breton G., Ndiaye B., et Taverne B., Implementing long-acting injectable antiretroviral treatments in Senegal: issues, challenges and conditions for introducing them. Qualitative study with healthcare providers and patients, *AIDS Care*, vol. 0, n° 0, p. 1-7, sept. 2023. doi: 10.1080/09540121.2023.2253506.

Desclaux A, Sow K, Sams K. Uncertainties beyond preparedness. COVID-19 Vaccination in Senegal. *Journal of Biosocial Science* (accepté)

Fotso A. S., Johnson C., Vautier A., Kouamé K. B., Diop P. M., Silhol R., Maheu-Giroux M., Boily M.-C., Rouveau N., Doumenc-Aïdara C., Baggaley R., Ehui E., Larmarange J. Using routine programmatic data to estimate the population-level impacts of HIV self-testing: The example of the ATLAS program in Cote d'Ivoire, . DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.02.08.22270670>. Réf. HAL: hal-03880667 - OA HAL (Preprint)

Kouassi K. D. A., Fotso A. S., Rouveau N., Maheu-Giroux M., Boily M.-C., Silhol R., D'Elbee M., Vautier A., Larmarange J. HIV self-testing positivity rate and linkage to confirmatory testing and care: a telephone survey in Côte d'Ivoire, Mali and Senegal, . *BMC Infectious Diseases*, 2023, 22 (S1), pp.972. [10.1186/s12879-023-08626-w](https://doi.org/10.1186/s12879-023-08626-w). [hal-04216954](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-04216954)

Kra A. K., Simo Fotso A., N'Guessan K. N., Geoffroy O., Younoussa S., Kabemba O. K., Gueye P. A., Ndeye P. D., Rouveau N., Boily M.-C., Silhol R., D'Elbée M., Maheu-Giroux M., Vautier A., Larmarange J. (2023). Can HIV self-testing reach first-time testers? A telephone survey among self-test end users in Côte d'Ivoire, Mali, and Senegal. *BMC Infectious Diseases*, 22(S1) . url: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08626-w>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08626-w>. Réf. HAL: hal-04216954 - OA HAL

Ky-Zerbo O., Desclaux A., Boye S., Maheu-Giroux M., Rouveau N., Vautier A., Camara C. S., Kouadio B. A., Sow S., Doumenc-Aidara C., Gueye P. A., Geoffroy O., Kamemba O. K., Ehui E., Ndour C. T., Keita A., Larmarange J. (2023). "I take it and give it to my partners who will give it to their partners": Secondary distribution of HIV self-tests by key populations in Côte d'Ivoire, Mali, and Senegal. *BMC Infectious Diseases*, 22(1) . DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08319-4>. Réf. HAL: ird-04106709 - OA HAL

Laborde-Balen G, Diop M, Sow K, Ndiaye NB, Diop K, Taverne B; ETEA-VIH Study Group. Sexuality of adolescent girls born with HIV in Senegal: an anthropological analysis. *Therapeutic Advances in Infectious Disease* 2023 Mar 14;10:20499361231159295. doi: 10.1177/20499361231159295. PMID: 36938146; PMCID: PMC10017953.

Laborde-Balen G, Gueye M, Fall C, Have NG, Gueye A, Sow K, Taverne B, 2023. "L'engagement des associations de personnes vivant avec le VIH dans la réponse au Covid au Sénégal : point de vue d'une recherche communautaire », *Anthropologie & Santé*, 27 | 2023, <https://doi.org/10.4000/anthropologiesante.12939>

Ndione AG, Ba I, Ndiaye I, Samba O, Faye RA, Diop M, Desclaux A, Sow NK, L'injection chez les consommateurs de drogues au Sénégal. Une pratique marginale surévaluée ? en relecture.

Silhol R., Maheu-Giroux M., Soni N., Simo Fotso A., Rouveau N., Vautier A., Doumenc-Aidara C., Geoffroy O., N'Guessan K. N., Sidibe Y., Kabemba O. K., Gueye P. A., Mukandavire C., Vickerman P., Keita A., Ndour C. T., Ehui E., Larmarange J., Boily M.-C. Assessing the potential population-level impacts of HIV self-testing distribution among key populations in



Cote d'Ivoire, Mali, and Senegal: a mathematical modelling analysis, . DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.08.23.23294498>. Réf. HAL: hal-04189451 - OA HAL (Preprint)

Sow K., Emergence des vulnérabilités de soignants en première ligne au cours des urgences sanitaires : de l'épidémie d'Ebola au COVID-19 au Sénégal, *Anthropologie et société*, (en cours de publication)

Taverne B., Laborde-Balen G., Top B. R., Sow K., et Coumé M., Perceptions et utilisation de la Couverture Maladie Universelle (Plan Sésame) par les personnes âgées à Dakar (Sénégal), impacts sur les dépenses de santé liées au diabète et à l'hypertension, *MTSI*, vol. 3, no 3, août 2023. [doi: 10.48327/mtsi.v3i3.2023.320](https://doi.org/10.48327/mtsi.v3i3.2023.320)



## DEPARTEMENT DE REFERENCE EN MICROBIOLOGIE

### ORGANISATION ET ACTIVITE DU DEPARTEMENT

*Responsable : Pr. Laurence Armand-Lefèvre*

Le Département a comme objectifs de promouvoir les activités inter-laboratoires Nord et Sud, pour évaluer les nouvelles technologies appliquées aux diagnostics microbiologiques et promouvoir les différentes procédures d'assurance qualité adaptées aux critères régionaux.

En parallèle avec leurs activités de recherche essentiellement [translationnelles](#), les membres du département de référence en microbiologie assurent :

- L'évaluation de nouvelles technologies de type séquençage nouvelle génération (NGS) et spectrométrie pour le diagnostic microbiologique.
- La mise en place des éléments de collecte et d'analyse pour la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses.
- La préparation des panels de références comme souches bactériennes, virales, parasitaires.
- La promotion de réactifs adaptés aux questions spécifiques des pays du Sud.
- La promotion de l'assurance qualité et de la formation aux nouvelles technologies, aux contrôles microbiologiques et à la qualité.
- L'existence de laboratoires dont un L3 dédié au CNR sur les mycobactéries (PR E. Cambau), sont des atouts majeurs pour le département pour la formation et le développement des activités spécialisées.

Le [Centre National de Référence du Paludisme](#), par convention avec l'APHP est hébergé par le département de référence en microbiologie de l'IMEA. Il assure la surveillance du paludisme importé et autochtone par l'analyse épidémiologique, clinique et biologique des cas. Cette surveillance contribue à l'établissement des recommandations annuelles de prévention.

## ACTIVITE REFERENTE EN VIROLOGIE

### RÉSISTANCE DU VIH-1 AU CONGO (2019-2023, AFRIQUE)

Titre : Etude de prévalence de la résistance du VIH-1 au Congo

**Promoteur : Croix-rouge Française**

**Investigateur : Dr Dominique Mahambou Nsonde, Pr François Simon**

**Financement : CrF**

**Section analytique : 1440SIM60mba**

#### Objectif

Evaluer le profil des résistances chez les patients naïfs, ainsi que le profil des résistances chez les patients en échec virologique des traitements de première et seconde ligne. Il s'agit également d'étudier l'importance respective des différents indicateurs d'alerte précoce définis par l'OMS chez les patients ayant présenté des résistances. Ce travail sera réalisé dans les CTA de Brazzaville et de Pointe Noire.

**Résultats** Le LNSP de Brazzaville a réalisé une fraction des SANGER, le reste étant externalisé sur St Louis à Paris afin de ne pas pénaliser la marche du protocole par le retard lié aux difficultés de livraison des réactifs localement.

#### **1-Résultats des génotypes de résistances primaires aux ARV**

-A Pointe Noire 157 patients séquencés (sur 160 proposés dont 3 séronégatifs et/ou non amplifiables). On note 27 R potentielles aux INNRT dont 22 (14%) à EFV/NVP dont 6 avec corésistances INRT + INNRT. -A Bz, 125 patients séquencés (sur 136 proposés dont 11 séronégatifs et/ou non amplifiables à explorer localement). On note 18 R potentielles aux INNRT dont 9 (7%) à EFV/NVP dont 4 avec corésistances INRT + INNRT

-La politique de confirmation locale des dépistages devrait être revue, vue l'inclusion de patients séronégatifs au VIH dans la cohorte. Les résistances des EFV/NVP sont liées aux molécules les plus circulantes à BZ et PN. Les dosages d'EFV/NVP plasmatiques pour les co-résistances permettent de conclure en cas de positivité qui confirme ou non une inclusion erronée comme patient naïf. Le polymorphisme naturel de ces souches (ie 138 A) peut indiquer abusivement une baisse de susceptibilité due au polymorphisme et non une résistance acquise à la rilpivirine.

**Répartition des sous-types viraux des échantillons :** A: 19.88 % [15.52;24.23] ; B: 2.48 % [0.78;4.18] ; C:2.80 % [0.99;4.60] CRF: 32.30 % [27.19;37.41] ; D: 1.24 % [0.03;2.45] ; F: 4.35 % [2.12;6.58] ; G: 21.74 % [17.23;26.24] ; H: 7.76 % [4.84;10.69] R ; recombinant complexe: 5.59 % [3.08;8.10]. Les analyses phylogénétiques confirment la grande diversité des souches comme attendu. Avec des souches dites ancestrales (A1) et peut être une relative organisation (non significative) autour de certains sous type comme le G. Pas de différence significative entre les deux sites dans les prévalences de mutations et de polymorphisme. La question de l'intérêt d'une approche NGS tombe totalement compte tenu de ces résultats et de la faible fréquence des résistances qui ne permettront en aucun cas un bénéfice d'étude par NGS.

Les dosages d'ARV réalisés à St Louis pour contrôler le caractère naïf d'ARV dans le sous-groupe présentant des profils de résistance aux INRT, molécules de demie vie plus courtes confirment la

difficulté d'interprétation car de nombreux patients ont été inclus non naïfs de par le nomadisme médical local.

**Résultats collatéraux, transfert et acquisition de compétences :**

LNSP : technique du génotypage VIH-1 / méthode Sanger acquise à St Louis par un technicien de laboratoire ; CTA BZV et PN : intérêt et interprétation des résultats de génotypage ; renforcement des techniques de détermination de charge virale dans les CTAs, révision de protocoles laboratoires au LNSP ; démonstration de l'utilité de la surveillance rapprochée des patients, du renforcement des compétences et de l'observance des patients ; développement d'outils pour l'Education thérapeutique des patients (enfants)

**Directives Nationales modifiées**

Changement de 1ère ligne, l'EFV n'est conservé qu'en alternative, remplacé par Dolutegravir ; suivi biologique des patients en échec thérapeutique, CV M6, M12 ; introduction d'un test de résistance (génotypage) avant passage en 3è ligne ; achat de réactifs génotypage pour les patients en échec 2eme ligne prévu dans le plan d'approvisionnement national

**CONCLUSION :** Faible prévalence de résistances dites primaires, liée certainement aux difficultés d'approvisionnement en ARV localement ; difficulté d'inclusion de patients réellement naïfs d'ARV pour caractériser la circulation de souches résistantes ; persistance de difficultés dans la confirmation de la séropositivité VIH

-----  
**ETUDE ROCHE (2019-2023, FRANCE)**

**Titre: Production d'échantillons d'intérêt pour le diagnostic in vitro**

Promoteur : Roche Diagnostics GmbH, Allemagne

**Investigateurs : Pr JC Plantier**

**Financement : Roche**

**Section analytique : 5500PLAsas**

**Objectif**

Le projet est basé sur la cession de souches VIH caractérisées moléculairement, constituant un panel de variants représentatifs de la diversité des VIH-1 et VIH-2 ; afin de valider les performances de la trousse Roche pour la quantification de l'ARN plasmatique du VIH. Il a consisté à typer des souches de variants divergents issues de culture ou d'échantillons cliniques, par séquençage Sanger.

Dans le cadre de ce projet, nous avons cédé à la société Roche, 37 échantillons de surnageants, ainsi que 21 échantillons cliniques de sérum/plasma positif pour le VIH.

**Date du projet :**

Du 1<sup>er</sup> aout 2019 au 30 septembre 2020 (date du contrat)

**Etat d'avancement au 31/12/2023 :**

La cession a été effectuée le 18 décembre 2019, envoi par avion.

Depuis, le promoteur a utilisé ces échantillons pour une évaluation interne et a obtenu des résultats conformes à ce qu'il attendait.

Pas de publication

**ROUEN EXPERTISE EN VIROLOGIE - REV**

Membres du projet : Pr Plantier Jean-Christophe Chef du Service de Microbiologie - Chef de projet

Promoteurs : Beckman, BioMerieux, Cepheid, Diagenode

**Section analytique : 5501PLAsas**Objectifs :

Le projet REV, axé sur la production à façon d'échantillons issus de culture et/ou la cession d'échantillons sanguins de collections, trouve un écho favorable auprès des acteurs du diagnostic in vitro.

En parallèle de cette activité technique de production et/ou de cessions d'échantillons, une activité d'évaluations/expertises est proposée aux industriels du diagnostic in vitro ; elle permet de déterminer les performances analytiques et techniques des trousse, avant ou après leur mise sur le marché en Europe.

Date du projet :

Du 23 octobre 2019 à ce jour (date du contrat)

Etat d'avancement au 31/12/2023 :

Evaluation du Kit HIV XC pour la société Cepheid en 2020.

Cession de 94 échantillons Covid, HCV et HCV Co-infections à la société Beckman en 2020.

Cession de 60 échantillons Human Para Influenza Virus, Adénovirus, Métapneumovirus, Entérovirus et Rhinovirus à la société Diagenode en 2021.

Cession de 213 échantillons VRS et Grippe à la société GreenTropism en 2022.

Evaluation du Kit Access HIV AG/AC Combo Assay pour la société Beckman en cours de réalisation.

Evaluation des performances cliniques des réactifs Access HBV pour la société Beckman en cours de réalisation

Evaluation de la nouvelle formule du kit Vidas HIV pour la société Biomérieux en cours de réalisation

Publications :

Article en cours d'écriture pour l'évaluation du Kit Access HIV AG/AC Combo Assay

**ACTIVITE REFERENTE EN IMMUNOLOGIE****ORGANIGRAMME DE L'EQUIPE**

Renato Monteiro - PU-PH Immunologie Hôpital Bichat (responsable du projet)

Héloïse Flament – MCU-PH Immunologie Hôpital Bichat

Marie-Bénédicte Le Stang- médecin néphrologue-étudiante en thèse

James Gleeson – médecin néphrologue-PH à Bichat

Bruno Silva – scientifique – Postdoctorant

Sandra Romero - scientifique –

Postdoctorant

Jennifer Da Silva – Assistant ingénieur  
Fanny Canesi – Ingénieur d'étude  
Julie Bex - Technicienne

### **Introduction sur la Néphropathie IgA**

La néphropathie à IgA (N-IgA) est la principale cause de glomérulonéphrite primitive et une des premières causes d'insuffisance rénale dans le monde [1]. Elle se manifeste par l'apparition d'une hématurie et d'une albuminurie. Elle évolue vers l'insuffisance rénale chronique terminale dans 30% des cas. Le diagnostic est histologique et met en évidence hypertrophie, hyperplasies mésangiales, ainsi que des dépôts mésangiaux prédominants d'IgA. Les IgA1 joue un rôle dans la progression de la maladie. Chez les patients atteints de N-IgA, les formes circulantes d'IgA1 sont hypogalactosylées au niveau de leur région charnière (Galactose-déficient IgA1, Gd-IgA1) [2]. Ces GdIgA1 sont à l'origine de la formation de complexes néphrotoxique en interagissant avec leur récepteur soluble, CD89s. L'interaction entre ce complexe circulant et le CD71 (récepteur à la transferrine exprimée par les cellules mésangiales) induit une prolifération mésangiale associée à une réponse inflammatoire avec production d'IL1 $\beta$ , IL6, IL8, TNFa) [3-4]. Les modèles murins de N-IgA ont été difficiles à étudier, du fait de différences entre le système IgA humain et de la souris. Les souris n'expriment pas le CD89 et ont un seul type d'IgA, très différente de l'IgA1 humaine. Le laboratoire d'accueil a donc développé un modèle spontané de N-IgA, de souris transgéniques exprimant des IgA1 et le CD89 humains : souris  $\alpha$ 1KI-CD89Tg. Ces souris présentent une hématurie, une protéinurie et une augmentation de la créatininémie, associée à des dépôts mésangiaux d'IgA1 associée au CD89s [5]

### **PROJET SOUTIEN NEPHRO**

#### **Titre : Rôle de la dysbiose intestinal dans la NIgA**

**Promoteur : Conseil Scientifique IMEA**

**Investigateur coordonnateur : Pr Renato Monteiro**

**Financement : IMEA dons privés**

**Section analytique : 4029/30/MON00mba-**

Dans ce modèle murin, nous avons récemment montré que le microbiote joue un rôle clé dans la progression de la maladie : de fait, l'administration d'antibiotiques prévient et traite la maladie. De plus, des observations cliniques font été de poussées de N-IgA suite à des infections des voies aériennes supérieures par des cocci Gram+. L'ensemble de ces données laissent suggérer que les pathobiotés et/ou la dysbiose microbienne jouent un rôle dans le développement ou dans l'amplification de la N-IgA. Pour étudier le rôle de la dysbiose, dans la N-IgA, nous avons étudié le microbiote d'une cohorte de 50 patients atteints de NIgA et comparé à d'autres patients atteints d'autres maladies rénales avec le même degré d'insuffisance rénale. Nous détectés une augmentation des bactéries mangeant les mucines comme Akkermansia (AKK) muciniphila. Pour démontrer le rôle pathogène de l'AKK, nous avons d'abord traité les souris  $\alpha$ 1KI-CD89Tg (modèle de

NIgA) avec 4 antibiotiques (metronidazole, vancomycine, amoxicilline et neomycine). A notre surprise, les souris ont été guéri de la maladie [6] avec la disparition des dépôts d'IgA des glomérules et la normalisation de la protéinurie [6]. Par contre, le transfert par gavage de ces bactéries AKK chez les souris  $\alpha$ 1KI- CD89Tg (traitées par ATB dont dépourvues de microbiote et sans la NIgA) a induit les dépôts d'IgA1 et la protéinurie et l'hématurie indiquant un rôle pathogène des AKK. L'étude du microbiote intestinal de ces souris est cours ainsi qu'un nouveau traitement visant à cible AKK pour corriger cette dysbiose. James Gleeson, Thèse, soutenue le 16 décembre 2022. Article récent dans Science Translation Medicine [7] où IMEA est remercié.

**Titre : Rôle du CD89 soluble dans la néphropathie à IgA de l'enfant (NIgAe)**

**Promoteur : Conseil Scientifique IMEA**

**Investigateur coordonnateur : Pr Renato Monteiro**

**Financement : IMEA dons privés**

**Section analytique : 4029/30/MON00mba**

La NIgAe comprend un large éventail de présentations cliniques, allant de l'hématurie isolée à la néphrite aiguë avec perte rapide de la fonction rénale. Chez l'adulte, l'NIgA est une maladie auto-immune et sa pathogenèse implique des IgA1 déficientes en galactose (Gd), des auto-anticorps IgG anti-Gd-IgA1 et le récepteur IgA Fc soluble (CD89).

Cependant, l'implication de ces facteurs, notamment le CD89 soluble, dans la pathogenèse de la cIgAN reste incertaine. Nous avons étudié ces biomarqueurs dans une cohorte de 67 patients atteints d'NIgAe et 42 témoins pédiatriques. Alors que Gd-IgA1 n'a été que modérément augmenté dans le plasma des patients, les niveaux de complexes IgA circulants (CD89-IgA soluble et IgG-IgA) et de CD89 soluble libre ont été nettement augmentés dans l'IgAN infantile. Complexes CD89-IgA1 solubles et CD89 soluble libre corrélés à la protéinurie, ainsi qu'aux marqueurs histologiques de l'activité de la maladie : hypercellularité mésangiale, endocapillaire et croissants cellulaires. Le CD89 soluble a été trouvé dans l'urine du patient, mais pas dans l'urine des témoins pédiatriques.

Des dépôts mésangiaux de CD89 soluble ont été détectés dans des biopsies de patients atteints de NIgAe. Les fractions chromatographiques sériques contenant des complexes CD89-IgA1 solubles liés par covalence ou du CD89 soluble libre provenant de patients ont induit une prolifération de cellules mésangiales in vitro d'une manière dépendante du CD89 soluble. Le CD89 soluble recombinant a induit la prolifération des cellules mésangiales in vitro qui a été inhibée par le CD71 recombinant soluble libre (également un récepteur mésangial de l'IgA) ou des bloqueurs de mTOR.

Fait intéressant, l'injection de CD89 recombinant soluble a induit une prolifération glomérulaire marquée et une protéinurie chez des souris exprimant l'IgA1 humaine. Ainsi, les CD89 solubles libres et complexés en IgA1 sont des acteurs clés de la prolifération mésangiale. Par conséquent, nos résultats suggèrent que le CD89 soluble joue un rôle essentiel dans la pathogenèse des NIgA de l'enfant, ce qui en fait un biomarqueur potentiel et une cible thérapeutique. (**Cambier et al. *Kidney Int* 2022 Feb;101(2):274-287**).

*PROJET IGA APPELIS ET UMCG NL***Titre : Rôle de la Protéine CReactive (CRP) et du Complément dans la NlgA**

La CRP est l'un des marqueurs pronostic négatif au moment du diagnostic de N-IgA. Il a été montré que la CRP est impliquée dans l'activation du complément et que la CRP interagit également avec le CD89. L'interaction entre cette protéine et le CD89 engendre une activation des cellules myéloïdes caractérisée par une induction de la voie ERK, une production de cytokines pro-inflammatoires [8, 9]. Pour répondre à l'implication de la CRP dans la physiopathologie de la N-IgA, nous avons croisé les souris  $\alpha 1\text{KI-CD89}^{\text{Tg}}$  avec des souris CRP KO : souris  $\alpha 1\text{KI-CD89}^{\text{Tg}}\text{CRP}^{-/-}$ . Lors de la première année, nous avons pu montrer que l'inactivation de la CRP s'accompagne d'une diminution de l'hématurie, de la protéinurie et des dépôts mésangiaux d'IgA1. L'objectif du projet est d'analyser les dépôts rénaux (cf partie II) chez la souris  $\alpha 1\text{KI-CD89}^{\text{Tg}}$  versus  $\alpha 1\text{KI-CD89}^{\text{Tg}}\text{CRP}^{-/-}$ . Cela permettrait de corréler la relation entre la CRP et l'activation du complément en analysant la présence de dépôts rénaux de C3b et de C5b9 par immunofluorescence. Connaître l'implication de la CRP, des bactéries et/ou du complément dans la N-IgA permettrait d'adopter des stratégies thérapeutiques chez les patients N-IgA, dépourvus actuellement de traitement spécifique. Article en préparation. Marie-Bénédicte Le Stang, 5ème année de thèse, soutenance prévue pour décembre 2023. Références :

- [1] R. J. Wyatt, "IgA nephropathy," NEJM (2013)
- [2] R. C. Monteiro, "Charge and size of mesangial IgA in IgA nephropathy," Kidney Int. (1985).
- [3] R. C. Monteiro "IgA Fc receptors," Annu. Rev. Immunol. (2003).
- [4] H. Tamouza "The IgA1 immune complex-mediated... Kidney Int. (2012)
- [5] L. Berthelot "Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors," J.Exp. Med. (2012)
- [6] J. M. Chemouny "Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice," Nephrol Dial Transplant (2018)
- [7] J. Gleeson, "The Gut Microbiota Post-Translationally Modifies IgA1 In Autoimmune Glomerulonephritis". SciTransl Med 16, 1-15 (2024).
- [7] M. B. Pepys a "C-reactive protein: a critical update," J Clin Invest (2003)
- [8] J. Lu "Pentraxins and IgA share a binding hot-spot on Fc $\alpha$ RI," Protein Sci. Publ. Protein Soc. 2014.

*PROJET ORKID (2021-2023, FRANCE)***Titre : Effet de la Rapamycine dans le traitement de la néphropathie à IgA**

**Promoteur : Conseil Scientifique IMEA**

**Financement : CHU de Montpellier**

**Section analytique : 4011CAMmba**

Projet en cours sur le rôle de l'inhibition de mTOR comme traitement de la NlgA. L'étude pré-clinique chez les souris alpha KI CD89 Tg montre de résultats très encourageants avec une diminution des dépôts rénaux d'IgA et de la protéinurie (Alexandra Cambier, post-doctorante).



**PROJET ONCOSTELLA (2021-2023, FRANCE)**

**Titre : Effet de OST-122, un inhibiteur de JAK3, dans le traitement de la néphropathie à IgA.**

**Promoteur : Conseil Scientifique IMEA**

**Financement :**

**Section analytique : 4038MONmba**

Projet en cours sur le rôle de l'inhibition de JAK3 dans le traitement de la NlgA. L'étude pré-clinique par l'administration de OST-122 par voie orale chez les souris alpha KICD89 Tg montre de résultats très encourageants avec une diminution des dépôts rénaux d'IgA. Une tendance à la diminution de la protéinurie a été observée (P=0.2). Thèse de Mateus Luvizotto (en collab. avec Univ. de Sao Paulo, Brésil). Article en préparation. 3ème année de thèse, soutenance prévue pour 2024 au Brésil.

**ETUDE LYP PMN - VLM(2020-2023, FRANCE)**

**Financement : Vaincre la Mucoviscidose**

**Section analytique :4035ELBmba**

**Titre :** Rôle de la protéine tyrosine phosphatase « Lyp » (PTPN22) dans l'activation des polynucléaires neutrophiles humains : Une nouvelle cible thérapeutique dans l'inflammation pulmonaire de la mucoviscidose

**Nom et appartenance du chef de projet et des membres de l'équipe :** Le projet est réalisé dans l'équipe de Jamel El-Benna (INSERM-U1149, Centre de Recherche sur l'inflammation (CRI), CHU. Xavier Bichat). Les membres de l'équipe impliqués dans ce projet sont : Jamel El-Benna (DR1-CNRS), Marie-Anne Gougerot-Pocidallo (PU-PH), Pham My-Chan Dang (DR2-CNRS), Jean-Claude Marie (CR-INSERM), Margarita Hurtado-Nedelec (MCU-PH), Axel Perianin (DR2-CNRS), Coralie Pintard (AI-UPC), Ahmed Kouki (Thèse)

**Les organismes financeurs de ce projet:** L'association vaincre la mucoviscidose (VLM), l'INSERM, le CNRS, le Labex Inflamex et l'Université de Paris-Cité.

**Résumé des objectifs fixés: (début du projet Octobre 2020-Fin Mars 2023):** L'inflammation pulmonaire dans la mucoviscidose se caractérise par une concentration élevée de cytokines pro-inflammatoires et une infiltration massive de polynucléaires neutrophiles (PN) activés. Cependant les voies qui contrôlent l'activation des PN restent mal connues. Le gène PTPN22 code pour la protéine tyrosine phosphatase initialement découverte dans le cytoplasme des cellules lymphoïdes (Lyp « lymphoid Phosphatase »). Un polymorphisme du gène PTPN22 a été corrélé à la survenue de plusieurs maladies autoimmunes et inflammatoires. L'objectif de ce projet de recherche est donc de déterminer si Lyp joue un rôle dans l'activation des PN humains et de tester l'effet de ses inhibiteurs dans un modèle d'inflammation pulmonaire. Son expression exclusive dans les leucocytes, fait d'elle une cible pharmacologique de choix dans l'inflammation. Dans ce projet nous proposons : 1)-D'analyser l'expression et l'activation de Lyp dans les PN traités par des agents pro-inflammatoires;2)-De déterminer le rôle de Lyp dans les fonctions des PN en réponse à ces agents pro-inflammatoires;3)-D'identifier les cibles de Lyp dans les PN;4)-D'étudier le rôle de Lyp dans un modèle d'inflammation pulmonaire induite par le LPS chez l'animal.

**Résumé de l'état d'avancement et perspectives:** Les résultats obtenus montrent que la protéine phosphatase Lyp est bien exprimée dans les neutrophiles humains circulants à l'état de repos. La comparaison de cette expression entre différentes cellules montre et confirme que les neutrophiles expriment moins Lyp que les lymphocytes, mais de façon similaires aux monocytes. Nos résultats montrent aussi que le TNF $\alpha$  augmente cette expression de façon dose et temps dépendants. Le zymosan opsonisé, particule qui active la phagocytose induit une forte expression de Lyp dans les PN. Les résultats que nous avons obtenus montrent aussi que deux inhibiteurs de Lyp inhibent la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les neutrophiles stimulés par le fMLP, par le TNF $\alpha$ +fMLF et par le zymosan opsonisé sans affecter la réponse induite par le PMA, un activateur direct des PKCs. Ces résultats suggèrent que Lyp est impliquée dans l'activation de la NADPH oxydase et la production des FRO/ROS par les PN activés par les récepteurs d'agents proinflammatoires. Les inhibiteurs de Lyp n'ont pas d'effet sur la dégranulation, une autre fonction clé des PN. Nous avons aussi réussi à produire des anticorps polyclonaux anti-phospho-Sites des protéines de la NADPH oxydase pour étudier l'effet de Lyp sur ces phosphorylations. Grâce à ces anticorps, les premiers résultats montrent que Lyp colocalise avec les protéines de la NADPH oxydase, la p22phox et la p47phox et que les inhibiteurs de Lyp inhibent la phosphorylation de la p47phox, un mécanisme clé pour l'activation de la NADPH oxydase et la production des ROS par les neutrophiles. En fin, nous avons mis au point un modèle d'inflammation pulmonaire chez le rat et dans lequel nous avons montré que la production des ROS par les NADPH oxydase joue un rôle essentiel (Kouki et al, 2023). L'effet des Nous inhibiteurs de Lyp dans ce modèle sont en cours d'étude.

En conclusion, ce travail a permis d'identifier un rôle majeur de la phosphatase Lyp dans la production des ROS par les neutrophiles. Lyp pourrait être une nouvelle cible pharmacologique dans les pathologies inflammatoires comme celle liée à la mucoviscidose.

#### **Publications récentes avec remerciements de la VLM :**

1-Kouki A, Ferjani W, Ghanem-Boughanmi N, Ben-Attia M, Dang PM, Souli A, El-Benna J. The NADPH Oxidase Inhibitors Apocynin and Diphenyleneiodonium Protect Rats from LPS-Induced Pulmonary Inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Mar 21;12(3):770. doi: 10.3390/antiox12030770. PMID: 36979018; PMCID: PMC10045801.

2-Tlili A, Pintard C, Hurtado-Nedelec M, Liu D, Marzailoli V, Thieblemont N, Dang PM, El-Benna J. ROCK2 interacts with p22phox to phosphorylate p47phox and to control NADPH oxidase activation in human monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Jan 17;120(3):e2209184120. doi: 10.1073/pnas.2209184120. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36626553; PMCID: PMC9934299.

3-Nassif RM, Chalhoub E, Chedid P, Hurtado-Nedelec M, Raya E, Dang PM, Marie JC, El-Benna J. Metformin Inhibits ROS Production by Human M2 Macrophages via the Activation of AMPK. *Biomedicines*. 2022 Jan 29;10(2):319. doi:10.3390/biomedicines10020319. PMID: 35203528.

4-Belambri SA, Marzailoli V, Hurtado-Nedelec M, Pintard C, Liang S, Liu Y, Boussetta T, Gougerot-Pocidal MA, Ye RD, Dang PM, El Benna J. Impaired p47phox phosphorylation in neutrophils from p67phox-deficient chronic granulomatous disease patients. *Blood*. 2022 Feb 2;blood.2021011134. doi: 10.1182/blood.2021011134. Epub ahead of print. PMID: 35108370.

5-Bedouhene S, Liu M, Senani N, Boussetta T, Pintard C, Dang PM-C, El-Benna J. Prolyl-Isomerase Pin1 Controls Key fMLP-Induced Neutrophil Functions. *Biomedicines*. 2021; 9(9):1130.

6-El-Benna J, Hurtado-Nedelec M, Gougerot-Pocidalò MA, Dang PM. Effects of venoms on neutrophil respiratory burst: a major inflammatory function. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2021 Jun 28;27:e20200179.doi:10.1590/1678-9199-JVATID-2020-0179. PMID:34249119; PMCID: PMC8237995.

7-Pintard C, Ben Khemis M, Liu D, Dang PM, Hurtado-Nedelec M, El-Benna J. Apocynin prevents GM-CSF-induced-ERK1/2 activation and -neutrophil survival independently of its inhibitory effect on the phagocyte NADPH oxidase NOX2. *Biochem Pharmacol*. 2020 Jul;177:113950. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113950.

8-Bedouhène S, Dang PM, Hurtado-Nedelec M, El-Benna J. Neutrophil Degranulation of Azurophil and Specific Granules. *Methods Mol Biol*. 2020;2087:215-222. doi:10.1007/978-1-0716-0154-9\_16. PubMed PMID: 31728994. doi:10.1007/978-1-0716-0154-9\_16.

9-Liu M, Bedouhene S, Hurtado-Nedelec M, Pintard C, Dang PM, Yu S, El-Benna J. The Prolyl Isomerase Pin1 Controls Lipopolysaccharide-Induced Priming of NADPH Oxidase in Human Neutrophils. *Front Immunol*. 2019 Nov 1;10:2567. doi: 10.3389/fimmu.2019.02567. eCollection 2019. PubMed PMID: 31736979; PubMed Central PMCID: PMC6839773.

#### **PROJET PHAG-ONE (2023-2027)**

##### **Titre : Développement, production et utilisation clinique de phages thérapeutiques pour le traitement des infections à bactéries résistantes aux antibiotiques**

**Promoteur : Hospices Civils de Lyon**

**Investigateur coordonnateur : Pr Frédéric Laurent et Anne-Claude Crémieux**

**Financement : ANR**

**Section analytique : 4813CREmba-**

**Rapport Etude Évaluation de la phagothérapie dans un modèle d'ostéomyélite expérimental à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) chez le lapin**

**Azzam Saleh-Mghir, Benjamin Davido, Laure Gatin, Anne Claude Crémieux, UMR 1173 INSERM- UVSQ**

L'objectif de ce projet est d'évaluer l'efficacité in vivo d'un traitement par phage spécifique dans un modèle d'ostéomyélite à SARM chez le lapin. La première consistera à déterminer la dose minimale efficace de phages. L'administration de phages devrait induire une diminution significative de la charge bactérienne dans ce modèle.

Nous avons sélectionnés plusieurs souches de *S.aureus* :

- 1) ST 88244
- 2) ST 2003 -1247
- 3) ST 2012- 1238

Nous avons déterminé les antibiogrammes pour les trois souches et les avons envoyés le 07 février 2024 pour étude de la sensibilité in vitro avec les phages anti staphylococciques.

Ils vont sélectionner les souches pour une utilisation in vivo en pratique expérimentale selon sa capacité à obtenir le meilleur résultat clinique. Dans l'attente des manips en modèle expérimental animal lapin.



## ACTIVITE REFERENTE EN PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

### ETUDE BIOPANEL PALUDISME (2016-2023, FRANCE)

**Promoteur : Kalidiv**

**Investigateurs : Pr Sandrine Houzé**

**Financement : Kalidiv, Avrillé**

**Section analytique : 5323HOU21sas**

Membres de l'équipe : Véronique Sarrasin, Rizwana Zaffaroullah, Azza Bouzayene, Valentin Joste, Nicolas Argy, Sandrine Cojean

#### **Objectif**

Le CNR du paludisme a établi un partenariat avec la société Kalidiv pour la fourniture de matières premières pour la réalisation de contrôles de qualité pour le diagnostic du paludisme. Ce partenariat initié en 2016 est sans durée limitée. Nous avons fourni des hématies parasitées en 2023 qui ont permis la réalisation de contrôle de qualité pour les techniques de frottis sanguin et de goutte épaisse, de tests de diagnostic rapide et de PCR, et notre collaboration se poursuit en 2024.

En 2023, ce projet a été étendu à un projet de recherche sur *P. ovale* qui a fait l'objet d'une publication acceptée : « *Plasmodium ovale* spp. dhfr mutations associated with reduced susceptibility to pyrimethamine in sub-Saharan Africa: a retrospective genetic epidemiology and functional study. In « The Lancet Microb en 2024»

### ETUDE BIOPANEL MYCOLOGIE(2020, FRANCE)

**Promoteur : IMEA**

**Investigateurs : Pr Stéphane Bretagne**

**Financement : BioMerieux**

**Section analytique : 1903BREsas**

#### **Projet Trichophyton (section 1903BRE, Panel BIO)**

**Laboratoire de Parasitologie-Mycologie Hôpital St Louis**

**Rédigé par Stéphane Bretagne le 24 février 2024**

Le laboratoire est adossé à une consultation historique de Mycologie-Dermatologie, initiée au début du XXe siècle par Sabouraud. A ce titre, il est référent en ce qui concerne teignes et autres affections cutanées d'origine fongique.

En 2018, le laboratoire a initié une surveillance des dermatophytes résistants à la terbinafine, la principale molécule utilisée pour traiter les dermatomycoses, suite à la description en Inde d'une flambée épidémique. Le germe responsable appartient au complexe *Trichophyton mentagrophytes* mais ses particularités ont amené les taxonomistes à proposer un nouveau nom *Trichophyton indotinea*. Le laboratoire a ainsi isolé plusieurs fois ce champignon, pour l'instant uniquement sur

des patients originaires ou venant du sous-continent indien. Le nombre de patients positifs est en constante augmentation (3 en 2018, 30 en 2022).

Suite à des contacts informels, le laboratoire bioMérieux a manifesté son intérêt pour obtenir des isolats de cette nouvelle espèce. Le financement reçu correspond à la fourniture de 10 isolats caractérisés et séquencés. Cela a permis au laboratoire de poursuivre ses travaux sur ce champignon, en se dotant de logiciels d'analyse de séquence, l'achat d'un livre de référence sur l'identification de champignons pathogènes et leur taxonomie, et la présentation des travaux dans des congrès scientifiques. La mise au point d'un test PCR pour l'identification de cette espèce directement dans les prélèvements cliniques est en cours. En parallèle, nous collaborons avec la Pitié-Salpêtrière pour l'identification via Maldi-TOF et l'épidémiologie des Trichophytons.

Les travaux se sont poursuivis en 2023 avec la validation d'une PCR diagnostique pour la détection de l'espèce *T. indotineae*. En effet, au lieu de cibler le diagnostic sur la détection des mutations, qui signalent que l'isolat est déjà résistant, nous avons émis l'idée de détecter et d'identifier l'espèce, si possible avant que l'isolat ne présente de mutations. Ceci pour anticiper la survenue de résistance et si possible la prévenir. Un poster a été présenté en ce sens au congrès TIMM, à Athènes en octobre 2023, en promouvant l'interne du service.

## Publications

### 2022

- [Emergence of Difficult-to-Treat Tinea Corporis Caused by Trichophyton mentagrophytes Complex Isolates, Paris, France.](#) **Dellière S, Joannard B, Benderdouche M, Mingui A, Gits-Muselli M, Hamane S, Alanio A**, Petit A, Gabison G, Bagot M, **Bretagne S**. Emerg Infect Dis. 2022 Jan;28(1):224-228. doi: 10.3201/eid2801.210810. PMID: 34932462 Free PMC article.
- [MALDI-TOF Mass Spectrometry Online Identification of Trichophyton indotineae Using the MSI-2 Application.](#) Normand AC, Moreno-Sabater A, Jabet A, **Hamane S**, Cremer G, Foulet F, Blaize M, **Dellière S**, Bonnal C, Imbert S, Brun S, Packeu A, **Bretagne S**, Piarroux R. J Fungi (Basel). 2022 Oct 19;8(10):1103. doi: 10.3390/jof8101103. PMID: 36294668 Free PMC article.

### 2023

- [Sexually Transmitted Trichophyton mentagrophytes Genotype VII Infection among Men Who Have Sex with Men.](#) Jabet A, **Dellière S**, Seang S, Chermak A, Schneider L, Chiarabini T, Teboul A, Hickman G, Bozonnat A, Brin C, Favier M, Tamzali Y, Chasset F, Barete S, **Hamane S, Benderdouche M**, Moreno-Sabater A, Dannaoui E, Hennequin C, Fekkar A, Piarroux R, Normand AC, Monsel G. Emerg Infect Dis. 2023 Jul;29(7):1411-1414. doi: 10.3201/eid2907.230025. PMID: 37347803 Free PMC article.

## Communications orales et affichées

## DEVELOPMENT AND EVALUATION OF A RAPID MOLECULAR DIAGNOSTIC STRATEGY FOR THE DETECTION OF *T. INDOTINEAE* FROM PATIENT SAMPLES

Audrey Baron<sup>1</sup>, Samia Hamane<sup>1</sup>, Maud Gits-Muselli<sup>2</sup>, Lina Legendre<sup>1</sup>, Mazouz Benderdouche<sup>1</sup>, Anselme Mingui<sup>3</sup>, Théo Ghelfenstein-Ferreira<sup>1,3</sup>, Alexandre Alanio<sup>1,3</sup>, Sarah Dellière<sup>1,4,5,\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de parasitologie-mycologie, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, F-75010 Paris, France, <sup>2</sup>Laboratoire de microbiologie, AP-HP, Hôpital Robert-Debré, F-75013 Paris, France, <sup>3</sup>Institut Pasteur, Université de Paris Cité, CMRMA, Unité de Mycologie Translationnelle, F-75013 Paris, France, <sup>4</sup>Institut Pasteur, Université de Paris Cité, Unité Immunobiologie d'Aspergillus, F-75015 Paris, France, <sup>5</sup>corresponding author: sarah.delliere@aphp.fr

### INTRODUCTION

**Trichophyton indotineae (TI)**

- Terbinafine-resistant emerging dermatophytosis
- Extensive tinea of the glabrous skin
- Direct examination and culture in the laboratory is unable to distinguish TI from other *T. mentagrophytes* complex (TMC).

**MOLECULAR METHODS**

ITS sequencing  
Require specialized lab, is timely & expensive

**MALDI TOF**

96% correct identification with 99.6% sensitivity!  
BUT 10-20 days for the results ...

### MATERIAL AND METHODS

➤ **Primers design:** based on 20 TI and 33 TMC sequences alignment from all genotypes  
Specificity of *T. indotineae*-qPCR (TI-qPCR) : evaluated against 100 other fungal pathogens DNA (including 7 dermatophytes)

➤ **Samples selection**

Skin scrapping (n=177)

Direct exam (alcofluor)

Culture on Sabouraud/Sab + cycloheximide – incubation 3 weeks at 28°C  
Micro- and microscopique colony identification

ITS sequencing for accurate identification : samples then classified as TI or TMC

**Tests**

Positive for *T. indotineae* (n=86)  
Positive for TMC (n=19)

**Controls**

Positive for *T. rubrum* (n=48)  
Negative (n=24)

➤ DNA Purification with a QIAasympomy after mechanical lysis

➤ In house qPCR with a LC 480 thermocycler

### OBJECTIVE

The aim is to propose a rapid diagnostic strategy based on quantitative PCR (qPCR), designed to detect, and differentiate TI from TMC directly from patient's skin scrapings.

### RESULTS

➤ **qPCR design with strains:**  
No amplification of 100 fungal pathogens DNA.  
For 0.1 ng DNA per reaction Cq TI = 27,9 (±0,08) and Cq TMC = 38,9 (±0,30).  
Strategy → Cq values difference between TI and TMC.  
→ normalize TI-qPCR Cq values with a pan-dermatophyte qPCR<sup>1</sup> Cq values  
→  $\Delta Cq \text{ value} = Cq(\text{TI-qPCR}) - Cq(\text{pan-dermatophyte-qPCR})$ .

➤ **qPCR evaluation on skin samples:**  
Control specimens (n=72) not amplified;  
Samples with a positive culture of TI (n=86) were amplified (sensitivity = 100%).  
For samples positive for TI (n=86)  $\Delta Cq \pm \text{SD}$  was  $-1.46 \pm 2.1$   
For samples positive for TMC (n=19)  $\Delta Cq \pm \text{SD}$  was  $9.6 \pm 2.7$  (p<0.001)

Figure 1. Mean  $\Delta Cq$  values of skin scraping specimens from patients infected with TI or other genotypes of TMC.

A cut off-value of  $\Delta Cq=4.5$  allows a specificity of 100% to detect TI (figure 1).

### CONCLUSION

- ✓ Development and validation of a qPCR to quickly identify TI directly from skin scrapings from infected patients
- ✓ Sensitivity of 100%
- ✓ Allow deliver results in few hours at best, instead of waiting for culture growth and molecular identification (1-2 weeks).
- ✓ Improve therapeutic management

Proposed algorithm for routine use =

Strong suspicion of IT (terbinafine resistant dermatophytosis, typical lesion, family case, return from India, ...)

↓

Triggers the rapid diagnostic strategy (Tindotineae-qPCR and pan-dermatophytes-qPCR + inoculate culture in parallel)

-/+

non-*T. indotineae* dermatophytes

+/+

If  $\Delta Cq > 4.5 = \text{TMC}$   
If  $\Delta Cq < 4.5 = \text{TI}$

-/-

Negative  
Wait result of culture

### REFERENCES

<sup>1</sup> AC Normand et al. 2022  
<sup>2</sup> Paegen et al. 2013

**Personnels du laboratoire impliqués dans le projet :**

- Internes : Joannard B
- AHU : Gits-Muselli M
- MCUPH : Dellière S
- Praticiens hospitaliers : Benderdouche M, Mingui A, M, Hamane S
- PU-PH : Bretagne S, Alanio A



## ACTIVITE REFERENTE EN BACTERIOLOGIE

### ETUDE CEFTAVI OSTEOP RABBIT (2019-2024, FRANCE)

**Titre :** Etude *in vivo* sur l'efficacité du ceftazidime-avibactam seul ou en association avec colistine, gentamicine ou fosfomycine dans un modèle d'ostéomyélite d'Entérobactéries de type KPC et OXA-48

**Promoteur :** IMEA

**Investigateurs :** B. Davido<sup>1, 2</sup>, A. C. Crémieux<sup>1, 3</sup>, A. Cara<sup>6, 7</sup>, I. Vaugier<sup>4</sup>, L. Gatin<sup>1</sup>, L. Noussair<sup>5</sup>, W. Mouton<sup>6, 7</sup>, L. Massias<sup>8</sup>, F. Laurent<sup>6, 7</sup>, A. Saleh-Mghir<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>UMR 1173, Versailles Saint-Quentin University, Versailles, France, <sup>2</sup>Raymond Poincaré Paris Saclay University Hospital, Garches, France; <sup>3</sup>St Louis Hospital, Paris 7 University, Paris, France, <sup>4</sup>CIC, Raymond Poincaré Paris Saclay University Hospital, Garches, France; <sup>5</sup>Microbiology Unit, Raymond Poincaré Paris Saclay University Hospital, Garches, France <sup>6</sup>Team "Staphylococcal pathogenesis", International Centre for Infectiology Research, INSERM U1111 - CNRS UMR5308 - ENS Lyon - Lyon 1 University, Lyon, France, <sup>7</sup>Institut for Infectious Agents, Department of Bacteriology - CNR des staphylocoques, Croix-Rousse Hospital, North Biology Centre, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, <sup>8</sup>Toxicology Unit, Bichat Paris Nord University Hospital, Paris, France

**Financement :** Pfizer

**Section analytique :** 4812CREmba

**Objectif :** Etudier l'efficacité du Ceftazidime-avibactam seul ou en association antibiotique face à des entérobactéries multi-résistantes à travers un modèle d'ostéomyélite, une infection complexe et réputée difficile à traiter. Le travail regroupe 2 types de carbapénémases, à savoir *K. pneumoniae* KPC et *E. coli* OXA-48 qui les plus fréquemment rencontrées en Europe, Amérique et Afrique.

**Début des expérimentations :** Début du travail expérimental concernant la première souche de KPC 99YC de septembre 2020 à mars 2021 compte tenu des événements liés à la pandémie de COVID-19. Ce travail a été présenté en communication orale à l'ECCMID 2022 à Lisbonne. Ce travail a été également présenté au 23<sup>es</sup> Journées Nationales d'Infectiologie à Bordeaux, et publié dans International Journal of Antimicrobial Agents, volume 61, Issue 1, January 2023, 106702.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36476965/>

Pour la deuxième partie des expérimentations, le travail s'est appuyé sur une souche d'*E. coli* BLSE/OXA-48 qui a été réalisé sur la période d'avril 2021 jusqu'à fin 2022.

Ce travail a été présenté en communication orale à l'ECCMID 2023 à Copenhague. Ce travail sera également présenté au 24<sup>e</sup> Journées Nationales d'Infectiologie à Grenoble, et a été publié dans Journal of Antimicrobial Agents, Mars 2023.

<https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkad070/7075680?login=true>

Les 2 travaux ont fait partie intégrante d'un travail de thèse de Sciences du Dr Benjamin DAVIDO soutenue le 31/03/23

<https://theses.fr/2023UPASL032>

[https://theses.hal.science/tel-04078175v1/file/121307\\_DAVIDO\\_2023\\_archivage.pdf](https://theses.hal.science/tel-04078175v1/file/121307_DAVIDO_2023_archivage.pdf)

Le traitement concernant les infections à Entérobactéries multi-résistantes est en grande partie terminé. L'étude de Ceftazidime –avibactam se poursuit actuellement afin d'étudier l'efficacité de



cet antibiotique avec une nouvelle souche bactérienne dans ce modèle d'ostéomyélite expérimentale chez le lapin. Cette étude prendra fin vers décembre 2024

### ETUDE LASER (2019-2024, FRANCE)

#### Titre : Évaluer la bactéricidie de la photothérapie dynamique anti-microbienne (PTD) dans un modèle d'ostéomyélite expérimental à *Staphylococcus Aureus* chez le lapin

Pierre Bonnin<sup>1</sup>, Gérard Rey<sup>2</sup>, Laure Gatin<sup>3</sup>, Philippe Peiro<sup>4</sup>, Anne Claude Crémieux<sup>5</sup>, Azzam Saleh-Mghir<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Centre Hospitalier Ancey, Pringy, <sup>2</sup> INTI partenaire de l'Université de Montpellier, <sup>3</sup> UMR U1173 Université Versailles-St-Quentin, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, <sup>4</sup> Kaelux, Maraussan, France, <sup>5</sup> Hôpital Saint Louis, Université Paris 7, Paris, France

### Section analytique : 1951sas

**Promoteur et organisme financier :** CH Ancey et INTI 34300 Le Grau D'Agade

**Objectif :** Évaluer la bactéricidie de la photothérapie dynamique anti-microbienne (PTD) dans un modèle d'ostéomyélite expérimental à *Staphylococcus*

#### **Résultats :**

➤ **1<sup>ère</sup> série de lapins :** Nous avons induit l'ostéomyélite chez 12 lapins et à J15 de l'infection; les animaux sont tirés au hasard en deux groupes :

- Groupe témoin = 4 lapins (N°1, 9, 10 et 11) ne reçoivent aucun traitement
- Groupe traité = 8 lapins (N°2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 12)

Sont traités à J15 de l'infection par laser erbium + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + PDT où chacun a un temps d'exposition différent → En conclusion de cette première expérience, nous n'avons pas constaté de différence significative entre les différents lapins traités et les lapins témoins.

➤ **2<sup>ème</sup> série de lapins :** Dans cette expérience, nous avons traité les animaux à J 30 de l'infection et non pas à J15 comme précédemment. De plus nous avons modifié le protocole pour améliorer les traitements :

Perforation des cortical osseuses à l'aide d'une fraise chirurgicale, oxygénation par peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) à 3% avant et pendant l'utilisation du laser Er : YAG, Oxygénation longue. Laser diode sur l'ensemble.

De plus nous avons modifié également le temps d'application PDT à 2, 4 ou 8 minutes. Les lapins sont répartis en 4 groupes :

- Groupe 1 : 8 lapins témoins sans traitement
- Groupe 2 : 8 lapins sont traités par fraise + erbium + PDT à 2 minutes
- Groupe 3 : 8 lapins (dont 1 lapins décédés avant le traitement) sont traités par Fraise + PDT à 4 minutes
- Groupe 4 : 8 lapins (dont 2 lapin décédé avant le traitement) sont traités par Fraise + PDT à 8 minutes

Groupe	Log CFU/g os	Nombre de lapin	Nombre de lapin avec os stérile
Témoin	5,89 ± 0,57	8	0
Traité PDT à 2 min	4,63 ± 2,22	8	2
Traité PDT à 4min	3,71 ± 1,79	7	2
Traité PDT à 8 min	3,29 ± 1,96	6	3

→ En conclusion de cette 2<sup>ème</sup> série de lapin, les 2 groupes traités à 4 minutes et à 8 min montrent une différence significative par rapport au groupe témoin. Mais il n'y a pas de différence significative entre ces 2 groupes.

Ce projet a été terminé

## DEPARTEMENT DE FORMATION

### ORGANISATION ET ACTIVITE DU DEPARTEMENT

A côté de la recherche, la formation est et reste un axe important des activités de l'IMEA,

- soit en partenariat avec des Universités, en particulier Université Sorbonne Paris Cité P5, P7, P13, UPMC P6, Université Cheikh Anta Diop à Dakar, Université d'Abidjan, Université du Burundi ;
- soit en promotion directe : séminaires, ateliers, mémentos et bases numériques de connaissances.



Les champs couverts par ces formations sont le VIH-SIDA dans sa dimension tropicale, la santé en milieu tropical, en particulier de la mère et de l'enfant et la médecine des voyages.

**17<sup>ÈMES</sup> RENCONTRES NORD-SUD**

**Promoteur : IMEA, IRD**

**Coordonateurs : Pr. Olivier Bouchaud & Dr Gilles Raguin**

**Section analytique : 2102/7705SIM21mba**

**Objectif : animation du réseau des investigateurs de l'IMEA et de ses partenaires**

# 17<sup>ème</sup> Rencontre IMEA

## Journée Scientifique de l'IMEA 2023

### LUTTES ANTI VECTORIELLES – ANTIBIORESISTANCES AU SUD

Mercredi 22 novembre 2023 10h00-16h30

Médecins Sans Frontières

14-34 avenue Jean Jaurès 75019 PARIS

Présentiel (sur inscription) et webinaire

## PROGRAMME

#### 10h15 - 10h30 : Ouverture

François Simon, IMEA

& Eric Delaporte, IRD et Université de Montpellier

#### Les Luites anti vectorielles en 2023

Modérateur : Didier Fontenille, IRD

**10h30 - 11h00 : Un exemple de forçage génétique pour modification de population : rendre les anophèles inoffensifs ?**

Eric Marois, Université de Strasbourg

**11h00 – 11H30 : Moustiquaires, de la résistance aux nouvelles stratégies de contrôle des vecteurs du paludisme**

Fabrice Chandre, IRD

**11h30 – 12H00 : *Hyalomma marginatum*, tique vectrice de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo et l'invasion des nouveaux territoires**

Karine Huber, INRAE

**12h00 – 12H30 : Table Ronde avec Didier Fontenille : « les avancées dans la lutte anti vectorielle en 2023 »**

Didier Fontenille, Eric Marois, Fabrice Chandre, Karine Huber, Marielle Bouyou, Gilles Raguin

## 12h30 - 14H30 Pause

### One health et RAM

Modérateur : Etienne Ruppé, IAME

#### 14h30 – 15H00 : RAM en Afrique

Abdoul-Salam Ouedraogo, centre Muraz Bobo Dioulasso

#### 15h00 – 15H30 : Antibiothérapies 2023 : nouvelles molécules et nouvelles stratégies ; Quelles places pour les pays émergents

Alexandre Bleibtreu, AP-HP SMIT P-S Paris

#### 15h30 – 16H00 : Table Ronde avec Serge Eholié : accès du sud pour les nouvelles molécules (AB et ARV)

Serge Eholié, Abdu-Salam Ouedraogo, Alexandre Bleibtreu, Laurence Armand-Lefèvre, Etienne Ruppé, Victoire Dor de Lastours, Roland Landman

#### 16h00 – 16H15 : Conclusions

Olivier Bouchaud, IMEA

### SÉMINAIRE DES VOYAGES (FRANCE)

**Promoteur : SMV**

**Coordonnateurs : Prs Olivier Bouchaud et Eric Caumes**

**Financement : inscriptions**

**Section analytique : 1062BOU53mba**

- **Lundi 27/11/2023**

- **Matin 9h00-12h30 : Olivier Bouchaud**

- ✓ accueil, introduction ; pré-test
- ✓ **contenu et pédagogie d'une consultation du voyage**
- ✓ **prévention du paludisme :**
  1. topo de recentrage
  2. apprentissage par situations
- ✓ **épidémiologie et principes du traitement du paludisme**

- **Après midi 14h-17h30 : Eric Caumes**

- ✓ **: données générales** sur la Médecine des Voyages
  1. qu'est ce que la médecine des voyages ?
  2. sources d'information ; société de médecine des voyages
- ✓ **épidémiologie, évaluation des risques**
- ✓ **nuisances liées aux arthropodes**

- **Mardi 28/11/2023 :**

- **Matin 9h00-12h30 : Eric Caumes**

- ✓ **fièvre au retour** (dont stratégie diagnostique du paludisme)
  1. topo de recentrage : l'essentiel
  2. apprentissage par cas cliniques
- ✓ **infections émergentes : dengue, chikungunya, BMR...**
- ✓ **IST et voyage**

- **Après midi 14h-17h30 : Eric Caumes**

- ✓ **peau et voyage ; envenimations** : l'essentiel (topo, iconographie)
- ✓ **« pot pourri »**: questions/réponses : jet lag, avion et risque thrombo-embolique, agressions en voyage, ciguatera, voyageurs à risques particuliers (diabétiques, femmes enceintes, jeunes enfants, migrants, ...)

- **Mercredi 29/11/2023**

- **Matin 9h00-12h30 : Olivier Bouchaud**

- ✓ **vaccinations du voyageur**
  1. topo de recentrage : vaccins obligatoires/indispensables, vaccins utiles, vaccins à indications limitées ; principaux effets indésirables et contre-indications
  2. apprentissage par situations
- ✓ **diarrhée du voyageur : prévention et prise en charge**
  1. topo de recentrage
  2. questions/réponses + cas cliniques

- **Après-midi 14h-17h30 : Olivier Bouchaud**

- ✓ **les pharmacies du voyageur** : travail par groupes
  - a. groupe 1 : a/ couple de la quarantaine, sans antécédent + 2 enfants 6 et 2 ans, séjour organisé « classique » en Thaïlande de 10 jours (BKK, Chang Mai, hôtel club à Pattaya) ; b/ idem pour 10 jours sur la petite côte au Sénégal en hôtel club
  - b. groupe 2 : « routard » 30 ans, 2 mois en Afrique de l'Ouest
  - c. groupe 3 : Brésil, 1 mois, couple quarantaine avec 2 enfants 10 et 14 ans, séjour itinérant dans de bonnes conditions
- ✓ **synthèse : la consultation du voyage en pratique** : travail en groupes et simulations

1. groupe 1 : couple de la quarantaine, sans antécédent, à jour vaccins DTP et hépatite B + 2 enfants 6 et 2 ans, séjour organisé « classique » en Thaïlande de 10 jours (BKK, Chang Maï, hôtel club à Pattaya), départ dans 2 semaines
2. groupe 2 : « routard » 30 ans, 2 mois en Afrique de l'Ouest, à jour DTP, départ dans 1 mois
3. groupe 3 : Couple la cinquantaine, à jour vaccins usuels ; départ dans 3 mois en expatriation pour 2 ans au Congo RDC (Maniéma).

✓ questions/réponses

✓ Post-test

### **FORMATION CONTINUE EN PARASITOLOGIE (FRANCE)**

**Promoteur : Bioformation**

**Coordonnateur : Pr Sandrine Houzé**

**Financements : Bioformation**

**Section analytique : 5122HOU20mba**

**Membres de l'équipe :** D. Haouchine, N Argy, V Joste, M Lohezic

Etude reconduite annuellement, qui consiste en un stage d'une semaine de formation continue des biologistes médicaux et des techniciens de laboratoire aux examens de parasitologie médicale permettant le diagnostic microscopique des principales parasitoses diagnostiquées sur le territoire français.

Cinq à dix stagiaires constituent le groupe formé selon les années. La formation n'a pas été réalisée en 2023 en raison du nombre insuffisant d'inscrits, nous espérons pouvoir la réaliser en 2024.

Les évaluations sont bonnes, ce qui motive l'organisme Bioformation, agréé DPC, de nous demander de renouveler cette offre de stage tous les ans. Les conditions sanitaires ont rendu difficiles la réalisation des formations.

Les praticiens du service de parasitologie de l'hôpital Bichat et une technicienne interviennent comme formateurs.

## FORMATION HOSPITALIERE EN INFECTIOLOGIE (FRANCE)

### *BOURSES D'ÉTUDES WAINBERG / IAS*

**Coordonnateur** : Pr Karine Lacombe

**Financements** : Mark Weinberg Fellowship programme, IAS

#### ***Section analytique : LACmba***

De nombreux pays africains sont confrontés à un besoin non satisfait en matière de formation de médecins souhaitant se spécialiser dans le VIH. Pour nombre de jeunes professionnels de la santé, la médecine du VIH n'est pas une sous-spécialisation attrayante, ce qui contraste fortement avec le besoin de personnel spécialisé et de leadership dans les pays les plus durement touchés de l'Afrique subsaharienne.

Le programme communautaire Mark Wainberg, une initiative du [Fonds pour l'éducation de l'IAS](#), a pour objectif de contribuer à améliorer la qualité des prestations de services dédiés au VIH dans des contextes où les ressources sont limitées en offrant des bourses de deux ans à des cliniciens d'Afrique subsaharienne qui passeront un an en Europe et un an en Afrique dans des centres de soins. Le programme offre une formation approfondie aux cliniciens poursuivant une carrière dans le domaine de la prestation de services dédiés au VIH en Afrique subsaharienne, dans le but de renforcer l'accès à des services de haute qualité aux populations d'Afrique subsaharienne, avec une approche de la prestation de services centrée sur le client.

Le programme fournit une formation spécialisée dans la prestation de services dédiés au VIH pour les personnes vivant avec le VIH et le sida, du diagnostic au traitement, y compris les comorbidités. Un accent particulier est mis sur les soins adaptés aux différents groupes de patients, notamment les populations clés. L'objectif anticipé du programme est d'aider au renforcement des capacités, de favoriser la recherche clinique et de développer des partenariats durables à long terme. Le programme communautaire Mark Wainberg recrute des professionnels de la santé « de haut vol » pour effectuer une mobilité dans des centres spécialisés dans le VIH et leur donner la possibilité de développer leurs compétences cliniques et de recherche et d'obtenir un diplôme de spécialisation sur le VIH. Le service de maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital St Antoine à Paris a ainsi accueilli chaque année depuis 2018 un médecin originaire d'Afrique Sub-saharienne pour 12 mois de formation à la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH, à la recherche dans le domaine du VIH, hépatites, virales, tuberculose et IST.



**FORMATION HOSPITALIÈRE AU DÉPISTAGE VIRAL (FRANCE)****Promoteur : Dept Urgences GHU Paris Nord val de Seine****Coordonnateur : Pr Enrique Casalino, Dr Dan Pospaît****Financement : Janssens (don)****Section analytique : 1940CSN20sas**

Nous avons développé au SAU Bichat un outil d'aide à la prescription des antirétroviraux dans le cadre de la PEP après une exposition potentielle au VIH. L'outil informatique a été développé dans le logiciel Urqual(R) qui est le logiciel de prise en charge des patients aux urgences.

Dans notre expérience, plus de 3000 patients avec une exposition récente au VIH ont été inclus, le logiciel permet de respecter les recommandations en vigueur en France, de structurer l'interrogatoire du patient, et de fournir au prescripteur tous les documents nécessaires (choix des molécules, orientation optimale, fiches de conseils, fiche d'orientation en consultation post-urgences, ordonnance des antirétroviraux, ordonnances associées). Cet outil n'est pas exportable à d'autres sites d'urgences, car les versions d'Urqual actuellement utilisées à Bichat ne sont pas compatibles avec les versions utilisées dans d'autres sites et moins de 10% des sites d'urgences sont équipées de ce logiciel.

Le choix a été de créer une application que les médecins prescripteurs puissent utiliser sur leur téléphone portable, tablette ou ordinateur.

Cette application doit permettre de d'améliorer la qualité de la prescription et de créer une base nationale sur la prise en charge des AES : le groupe d'experts a rappelé dans ses derniers rapports qu'aucun suivi du nombre ni de la typologie des AES en France n'est disponible et qu'il était nécessaire de mettre en place un outil pour déterminer les évolutions et les pratiques.

**Objectif**

**Objectif général.** URDEPTRIO vise à étendre le dépistage à l'ensemble du GHU Paris Nord Val de Seine et augmenter la proposition du dépistage à 80% et son acceptation à 80% soit environ 14 000 patients/an et 1200 positifs/an par une formation des équipes médicales et paramédicales des SAU des trois sites du GHU, et un encadrement des équipes pour garantir la mobilisation des équipes de soins.

**Formations proposées :**

**1. Formation théorique:**

**2. Formation par patient simulé**

**Etat d'avancement au 31/12/2019**

Le logiciel a été développé.

Il a été testé sur des bases de données et auprès d'utilisateurs médecins.

- Le respect des recommandations est de 100%.
- L'acceptabilité de l'outil a été >95%.

La base de données nécessite un hébergeur. Les démarches sont en cours.

La mise en utilisation de l'outil est prévue pour le 2ème semestre 2020.

# DEPARTEMENT DE SANTE MONDIALE

## ORGANISATION ET ACTIVITE DU DEPARTEMENT

*Responsable : Dr. Gilles Raguin*

Le département de santé globale de l'IMEA a été créé en juin 2019 avec l'objectif de capitaliser sur l'expertise des acteurs et partenaires de l'IMEA afin de contribuer à répondre de façon efficace et durable aux enjeux de santé globale les plus saillants, notamment dans le domaine des maladies infectieuses (HIV/AIDS, Covid19, paludisme, tuberculose, hépatites), mais aussi dans les autres domaines clés de santé publique (renforcement des systèmes de santé, sécurité sanitaire), en particulier dans les pays à faibles ressources.

Le département de santé globale part de l'expérience et des connaissances accumulées par l'IMEA depuis sa création en 1968 pour développer des programmes de formation, de renforcement des capacités, et de recherche, capables d'apporter des solutions aux problèmes de santé que rencontrent les pays et les communautés à travers le monde, dans une approche transfrontalière, transdisciplinaire et trans sectorielle.

### *PARCOURS EN SANTÉ SEXUELLE AU SEIN D'UNE POPULATION D'EXILÉS (2020, FRANCE)*

*Titre : Dispositif Parcours au sein du service de maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Bichat : De l'exil à l'élan !*

***Promoteur : IMEA***

***Investigateur coordonnateur France : Pr Yazdan Yazdanpanah.***

***Chef de Projet : Claire Tantet, médecin infectiologue, service de maladies infectieuses de l'hôpital Bichat***

***Financement : SPILF (Société de pathologie infectieuse de langue française)***

***Section analytique : 1218TANmba***

### **Membres de l'équipe :**

Berthaux Maryline, médiatrice en santé, service de maladies infectieuses de l'hôpital Bichat

Berki Zohra, psychologue, service de maladies infectieuses de l'hôpital Bichat

Collo-Vallet Olivia, psychologue, service de maladies infectieuses de l'hôpital Bichat

Domenech Dorca Gwenaël, sexologue, service de maladies infectieuses de l'hôpital Bichat

Guillier Pascale, bénévole, service de maladies infectieuses de l'hôpital Bichat

Gilbert Marie, médecin infectiologue, service de maladies infectieuses de l'hôpital Bichat

### **Objectif**

Il s'agit d'un dispositif hospitalier au sein des services de maladies infectieuses de l'hôpital Bichat et de l'hôpital Avicenne qui a pour objectif l'empowerment des personnes exilées, ayant connu des violences sexuelles, en situation de précarité et éloignées du soin. Il propose un **accompagnement individuel** avec des consultations de plusieurs spécialistes : psychologue, sexologue, médecin infectiologue, gynécologue, chirurgien urologue, assistant social, médiatrice en santé ; un **accompagnement collectif** avec des ateliers

(danse comme thérapie, yoga, cercle de femmes, atelier photographie, art-thérapie, socio-esthétique). De nombreuses femmes ayant subi une mutilation génitale féminine sont accueillies dans ce dispositif.

**ONE STOP CENTER**

QUI ?	QUOI ?	POURQUOI?	COMMENT?
<p>2 équipes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avicenne</li> <li>• Bichat</li> </ul> <p>700 personnes accompagnées</p>	<p>Accompagnement global:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médical</li> <li>• Psychologique</li> <li>• Social</li> <li>• Juridique</li> </ul>	<p>Objectifs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accès aux soins</li> <li>• Accompagner la santé sexuelle</li> <li>• Mieux-être et autonomie</li> <li>• Relais en Ville</li> </ul>	<p>Modalités:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuelle: consultations HDJ</li> <li>• Collective: Ateliers, Groupes de parole</li> </ul>

L'objectif du financement perçu est de composer un kit avec des outils pédagogiques autour de la sexualité pour permettre aux femmes ayant vécu une mutilation génitale féminine d'explorer leur sexualité. Grâce à ce fonds, nous prévoyons de fournir des outils aux femmes directement (vibromasseurs, lubrifiants, huiles, crèmes cicatrisantes) et aux professionnel.les qui les accompagnent (vulves en silicone, planches anatomiques, cartes, flyers d'information).

**Résumé de l'état d'avancement :**

A ce jour, le nombre de femmes ayant consulté dans le parcours est de 350 contre 138 en Janvier 2020. La moyenne d'âge est de 30 ans et la durée moyenne d'accompagnement est de deux ans. 70% sont demandeuses d'asile. La majorité est originaire d'Afrique de l'Ouest (Mali, Guinée, Côte d'Ivoire). L'équipe est composée de médecins, médiatrice, psychologue, assistants sociaux, infirmière et sexologue.

**ÉQUIPE PARCOURS, SMIT BICHAT, 2023**

<p><b>CLAIRE TANTET</b> PH 20% Parcours 2021 Création de poste</p>	<p><b>MARYLINE BERTHAUX</b> Médiatrice en sante Parcours Temps plein depuis 2022 Secrétaire SMIT depuis 20 ans</p>	<p><b>GWENael DOMENECH DORCA</b> Sexologue Une vacation par semaine Parcours</p>
<p><b>MARIE GILBERT</b> Médecin infectiologue 2 vacations par semaine Parcours depuis 2023 Temps plein SMIT</p>	<p><b>LAURENE BERNARD</b> Médecin généraliste une vacation par semaine Parcours</p>	<p><b>2 ASSISTANTS SOCIAUX</b> Temps plein SMIT Pas de temps dédié</p>
<p><b>OLIVIA COLO VALLET</b> Psychologue Temps plein SMIT Pas de temps dédié</p>	<p><b>SANDRINE SANHADJI</b> Infirmière Temps plein SMIT Pas de temps dédié</p>	<p><b>ZOHRA BERKHI</b> Psychologue Temps plein SMIT Ps de temps dédié</p>

Nous avons mis en place des ateliers thérapeutiques tous les Jeudis après-midi : langage corporel, musique, psycho-socio-esthétique et lecture. Il y a une moyenne de 8 femmes par ateliers, environ 265 venues. Nous avons réalisé 132 consultations médicales en 2023, 150 consultations de médiation, entre 200 et 230 consultations psychologiques, 100 consultations sexologiques, 100 consultations auprès d'assistant.es social.es, 150 prélèvements et vaccinations. Il y a eu 70 nouvelles entrées. Nous avons dû stopper les entrées dans le dispositif au mois de Novembre nos ressources humaines n'étant plus suffisantes pour en accueillir d'autres. Le sexologue est parti. Nous sommes en train de travailler avec l'administration de l'hôpital Bichat pour demander de nouvelles ressources humaines.

Nous avons travaillé en parallèle avec notre association Mille Parcours qui vient en soutien au dispositif. Une nouvelle énergie y a été mise qui nous permet de poursuivre la formation des professionnel.les sur les sujets de violences basées sur le genre en contexte migratoire, la recherche et le soutien au dispositif : <http://milleparcours.org/>

Nous avons pu mettre à disposition de tous les professionnel.les formé.es des kits d'outils et des flyers d'information des personnes concernées par l'excision afin de faciliter le repérage en consultation.

### **ETUDE MARVIN - ODYSSEE(2019-2024, FRANCE)**

*Titre : « MARVIN (Minimal AntiRetroViral therapy Interference): A digital application to improve the care of people living with HIV. »*

**L'étude Pilote en France se nomme : ODYSSEE 1**

**Promoteur : APHP avec délégation à IMEA**

**Investigateur Coordonnateur : Pr Karine Lacombe SMIT - Hôpital Saint-Antoine – Paris 12e**

***Responsable scientifique : Pr Bertrand Lebouché, Institut McGill, Montréal, Canada***

***Chef de projet, Mme Hayette Rougier, IMEA***

***Financement : MSD Avenir via Fondation APHP***

***Section analytique : 1091LAC60mba***

#### **Objectif**

Etude pilote monocentrique réalisée au sein du service des maladies infectieuses et tropicales (SMIT) de l'hôpital Saint Antoine.

Etude d'implantation, multicentrique réalisée au sein des SMIT des hôpitaux suivants : St Antoine, La Pitié Salpêtrière et Bichat.

#### **Objectif principal :**

Mettre en place une application connectée permettant aux personnes vivant avec le VIH de mieux gérer leurs soins et leur traitement antirétroviral afin d'améliorer leur vie quotidienne.

**Critères d'éligibilité :** patients VIH adultes sous ARV avec des problèmes d'observance.

**Nombre de patients :** 32 pour l'étude Pilote et 300 pour l'étude d'implantation.

#### **Dates de début / Durée des études :**

L'étude Pilote sera réalisée sur 8 mois courant 2023.

L'étude d'implantation sera réalisée sur 96 semaines après analyse des résultats de l'étude Pilote.

#### Etat d'avancement de l'étude au 31/12/2023 et perspectives

L'étude Pilote a débuté au Canada avec l'application « Opal ». En France, le contrat pour l'adaptation de l'application sélectionnée est en cours d'élaboration. Une première version de l'application devrait voir le jour courant 2023, ce qui permettrait d'initier l'étude Pilote.

Entretemps, le questionnaire d'observance (I-score) a été testé lors de pré-études chez des patients VIH au Canada et en France.

Les résultats de ces études ont généré les communications suivantes :

1. Chu D, Schuster T, Lessard D, Mate K, Engler K, Ma Y, Abulkhir A, Arora A, Long S, de Pokomandy A, **Lacombe K**, Rougier H, Cox J, Kronfli N, Hijal T, Kildea J, Routy JP, Asselah J, Lebouché B. *Acceptability of a Patient Portal (Opal) in HIV Clinical Care: A Feasibility Study*. J Pers Med. 2021 Feb 16;11(2):134. doi: 10.3390/jpm11020134. PMID: 33669439; PMCID: PMC7920437 / <https://doi.org/10.3390/jpm11020134>
2. Engler K, Vicente S, Ma Y, Hijal T, Cox J, Ahmed S, Klein M, Achiche S, Pant Pai N, de Pokomandy A, **Lacombe K**, Lebouché B. *Implementation of an electronic patient-reported measure of barriers to antiretroviral therapy adherence with the Opal patient portal: Protocol for a mixed method type 3 hybrid pilot study at a large Montreal HIV clinic*. PLoS One. 2021 Dec 30;16(12):e0261006. doi: 10.1371/journal.pone.0261006. PMID: 34969046; PMCID: PMC8717992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969046/>
3. Lebouché B., Engler K., Lessard D., Rougier H., Vicente S., Ma Y., Chu D., Schuster T., Hijal T., **Lacombe K**. *Outils cliniques et de recherche validés par les patients et professionnels de la santé pour identifier les barrières à une bonne prise des antirétroviraux et favoriser leur prise en charge*. Poster à 5ème journée MSDAVENIR, Paris, France, le 9 novembre 2022.

#### **ETUDE AMOHI (2019-2027, VIET NÀM)**

**Promoteur : NIDA (National Institute of Drug Abuse), NIH Grant Number : NIDA R01 DA048728-01**

**Coordonnateurs : Pr Luis J Montaner, Wistar, Dr Gilles Raguin, IMEA**

Partenaires : Vietnam Ministry of Health, Vietnam Administration of HIV/AIDS Control, Provincial AIDS Committee, University of Pennsylvania (USA), IMEA, Pasteur Institutes of HoChiMinhCity and Paris, Alkermes (industry partner), and The Wistar Institute (USA).

**Financement : US National Institute on Drug Abuse (NIDA)**

Ce projet est financé par le NIDA et dirigé par le WISTAR Institute, USA. L'IMEA est l'interface entre WISTAR, l'Université de Pennsylvanie, l'Institut Pasteur de Paris et HCMC, l'association BIZIA (experts addictologues) et les autorités vietnamiennes. L'IMEA (via l'association locale HAA) coordonne la gestion du personnel et la réalisation du projet au Vietnam. L'IMEA reçoit la partie du budget dévolue au suivi des patients et à la gestion de l'équipe au Vietnam.

**Section analytique : 1650/1/2/3/4/5/6/7RAGmba**

**Domaine :** recherche clinique sur les traitements de substitution aux opiacés chez les patients VIH sous ARV au Vietnam.

**Hypothèse :** les personnes VIH+ sous ART qui reçoivent un antagoniste opiacé ont une meilleure restitution immunitaire que ceux qui prennent un agoniste.

**Objectif primaire :**

- Comparer la concentration plasmatique de sCD14 chez les personnes atteintes de troubles liés à la consommation d'opiacés, séropositives pour le VIH, qui reçoivent un cART et de la méthadone, ou de la buprénorphine ou de la XR-naltrexone pendant 48 semaines.

**Objectifs secondaires :**

- Évaluer l'évolution des marqueurs de l'activation immunitaire et de la sénescence, de l'inflammation et de la translocation bactérienne
- Évaluer l'efficacité du traitement administré pour a) réduire/supprimer l'injection d'opiacés et promouvoir l'adhérence thérapeutique, et b) supprimer la réplication du VIH

**Nombre de patients :** 225 (75 par bras), **Durée de traitement :** 48 semaines **Produit expérimental :** *Methadone* : oral, dose journalière, *Buprenorphine*: dose journalière puis 3 fois/semaine, sublingual, *Extended-release naltrexone* (Vivitrol®): injection 1 fois/mois

**Méthode statistique :** Le principal résultat d'intérêt est le changement de sCD14 sur 48 semaines. Ce marqueur sera évalué sur sept points (baseline, S 4, 8, 12, 24, 36 et 48). Les analyses primaires pour ces données longitudinales utiliseront le modèle de régression de modèle mixte (MER) avec une probabilité maximale restreinte

**Evaluation de la sécurité (Pharmacovigilance) :** fonction hépatique/Événements indésirables incluant les hospitalisations et les overdoses.

**Plan de surveillance des données et de la sécurité :** L'étude sera suivie par les investigateurs, l'Institutional Review Board (IRB) de l'University of Pennsylvania, l'IRB de L'IP de HCMC, ainsi que par le Center for Studies of Addiction Data Safety Monitoring Board (Penn DSMB).

**Etat d'avancement du projet en avril 2024 :**

- De février 2023 à février 2024, 64 patients ont été screenés, 59 ont été inclus. Pour atteindre un rythme d'inclusion de 10 patients /mois, le nouveau centre du District 10 a été ajouté, en décembre 2023, à celui de Go Vap, site principal du projet.
- Le financement initial (Parent grant du 01/08/2019) et le Supplement grant du 15/09/2019 ajoutant un bras buprénorphine, ne seront pas suffisants pour atteindre les objectifs, en raison du démarrage tardif de l'étude, dû à la pandémie de Covid-19. En février 2024, une demande de prolongation de l'essai a été introduite par Wistar au NIDA. Cette rallonge budgétaire permettrait de compléter les activités cliniques, la collecte d'échantillons et l'analyse de l'objectif principal.
- En mars 2024, les résultats préliminaires ont été présentés lors d'une visite au Vietnam. Le nouveau site d'investigation du District 10, le nouveau centre de détoxification de Thanh Da, ainsi que les sites partenaires (HCMC Pasteur Institute, le site de Go Vap) ont aussi été visités.

**TTHALESS -IMEA 68 (AFRIQUE)**

**Investigateurs coordonnateurs :** Dr Frédéric LEGAL et Dr Luis Flores

**Section analytique :** 3030/31LEGmba

**Calendrier :** 2022-24

Étude épidémiologique de la tuberculose zoonotique au sein de la population rurale, riveraine du Parc National Kahuzi Biega, et chez les animaux sauvages et domestiques à l'Est de la République Démocratique du Congo.



Ce projet a été retenu à l'AO ANRS 2021-2 soumis par l'équipe d'Avicenne - laboratoire de Microbiologie Médicale, Dr Frédéric Le Gal, coordinateur nord en collaboration avec le Dr Luis Flores coordinateur sud à Lwiro en RDC.

Le financement est assuré par l'ANRS et la promotion par l'IMEA. Les avis des autorisations compétentes ont été obtenu le 29/06/2022 par le comité institutionnel d'éthique de la santé de Bukavu du RDC. Des réunions COPIL avec les équipes Nord et Sud ont lieu tous les mois et un compte rendu est envoyé au promoteur et au financeur.

L'objectif principal est d'étudier l'épidémiologie de la tuberculose entre humains et animaux («One Health») dans la région de Lwiro. Pour cela nous chercherons à

- Déterminer la prévalence de la tuberculose et du VIH chez différentes catégories de populations humaines dans la zone du village de Lwiro.
- Déterminer la prévalence des mycobactéries au sein de la faune sauvage et domestique (bovins) dans la zone de Lwiro.
- Caractériser le type de mycobactérie dans le complexe MTBC sur l'ensemble des populations étudiées.
- Déterminer le niveau de résistance génotypique de 1er et 2ème niveaux de toutes les souches de mycobactéries retrouvées.
- Caractériser génétiquement par NGS les souches de mycobactéries retrouvées sur toutes ces populations pour étudier les liens de transmission par des analyses phylogénétiques.

Cette étude a débuté le 22 mai 2023 pour la première phase correspondant aux inclusions dans les différents groupes. Cette première phase durera une année.

Au 31 décembre 2023 voici l'état d'avancement du projet :

**Humains inclus : n=373**

Patients TB positifs : n=64 (16,8%)

Patients décédés : n=3

Perdus de vue : n=1

Découvertes de VIH sur TROD : n=3

**Primates captifs du CRPL inclus : n=33**

Nombre de prélèvements (selles + LBA) positifs : n=0

Prélèvement cutané sur une plaie TB positif : n=1

**Animaux sauvages inclus :**

2 phacochères / 2 antilopes / 3 chimpanzés / 20 gorilles

Nombre de prélèvements positifs n=0

**Vaches incluses n=175**

Nombre de PCR lait pos n=0

Nombre de PCR selles pos n=3 (traces)

Nombre d'interféron gamma pos : n=4 /23 testés

Sur les 6 premiers mois de l'étude, le budget est correctement géré et en adéquation avec nos prévisions de dépenses.

**PAPMOBILE - IMEA 072**

*Investigateur coordonnateur : Héloïse DELAGREVERIE - Microbiologie clinique Avicenne,  
Investigateurs : Olivier BOUCHAUD et Nicolas VIGNIER - SMIT Avicenne*

*Section analytique : 3600DELmba*

*Financier : Institut National du Cancer (INCa) :*

*Calendrier : 2023-25*

PAPMOBILE : Dépistage hors les murs de l'infection à papillomavirus à haut risque oncogène chez les femmes éloignées du soin par le Bus Santé de Seine-Saint Denis

**Objectifs** : évaluation d'une intervention de dépistage hors les murs du cancer du col de l'utérus chez les femmes éloignées du soin, par PCR HPV sur autoprélèvement vaginal à bord de l'unité de PASS mobile « Bus Santé Crocus » des Hôpitaux Universitaires Paris Seine Saint Denis :

- mise en place d'un automate de PCR délocalisé mobile à bord du véhicule,
- acceptabilité et taux de dépistage,
- taux de recours à un gynécologue après un résultat HPV+, taux de lésions dépistées,
- description des infections HPV dans la population incluse

Date de début : 01/01/2024

Date de fin : 31/12/2025 (24 mois)

**a) Résumé de l'état d'avancement au 31/12/2023 et perspectives**

Financement notifié en novembre 2023 et signature de la convention de subvention avec le financeur en décembre.

Perspectives : mise en place au premier semestre 2024, début des inclusions été 2024 pour 18 mois.





## DEPARTEMENT DES PROJETS PILOTES

### ORGANISATION ET ACTIVITE DU DEPARTEMENT

L'autofinancement ou l'amorçage de projets est un investissement nécessaire avant de présenter un dossier à une agence de moyens ou un sponsor. Il est permis par la mobilisation des réserves constituées par les dons, les fonds non utilisés à l'issue d'une prestation (IMEA Consulting), des soldes positifs de fin de subvention après imposition (si le bailleur ne demande pas restitution) et des frais de gestion obtenus au-delà de 8,5% du budget d'un contrat. Les fonds résiduels permettent également des études ancillaires.

En 2019, deux projets de formation et six essais cliniques ont été amorcés par l'IMEA.

**PROJET EN DEVELOPPEMENT FRANCE****ESSAI SACADE**

**Titre : Détermination de nouveaux seuils de détections et de quantifications pour les tests sérologiques et moléculaires du virus de l'hépatite Delta (VHD) à partir de sang capillaire déposé sur papier buvard (DBS).**

**Investigateurs coordonnateurs : Pr Dominique Roulot**

**Section analytique : 3032LEG**

**Calendrier : 2024-26**

Cette étude porte sur la détermination de seuils spécifiques de détection et de quantification pour les tests sérologiques et moléculaires du virus de l'hépatite Delta (VHD) à partir de sang capillaire déposé sur papier buvard (DBS). Ce projet, soutenu par Santé Publique France (SpF) a été soumis par l'équipe du Centre National de Référence (CNR) pour le VHD dans le laboratoire de microbiologie médicale de l'Hôpital Avicenne. Cette étude mise en place fin 2023 par V. Delagarde est coordonnée par F. Le Gal et inclura 8 centres à l'APHP sur une durée maximale d'un an pour un nombre minimal d'inclusions de 60 patients au total. Un investigateur pour chaque centre a été identifié et l'investigateur principal est le Pr D. Roulot du Centre Avicenne.

Le financement sera assuré par le CNR VHD et la promotion par l'IMEA. L'enquête de faisabilité est en cours et les conventions entre les différents partenaires seront rapidement réalisées début 2024. Les avis des autorisations compétentes seront demandés dans la foulée auprès du comité institutionnel d'éthique en France. Cette étude devrait débiter dans le courant du 2<sup>ème</sup> trimestre 2024.

**ESSAI MAGSCREEN**

**Titre : Évaluation en vie réelle des performances cliniques du dispositif médical de diagnostic in-vitro MagIA IBC pour le dépistage combiné du VIH, et des hépatites virales B et C**

**Investigateurs coordonnateurs : Dr Thibault CHIARABINI**

**Section analytique :**

**Calendrier : 2023-26**

Cet essai a été présenté à l'appel à projet de l'ANRS en septembre 2022 en collaboration avec Magia, la start-up qui développe le dispositif médical de diagnostic combiné VIH/VHB et VHC qui sera comparé au circuit laboratoire de routine.

Un second appel à projet auprès de la BPI (Banque Publique d'investissement) est également prévu sur 2023.

### Objectif principal

Évaluer pour chacun des statuts sérologiques les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) pour l'ensemble des individus, par profil de risque, par type d'activité (Dans les Murs et Hors les murs)

### Objectifs secondaires

- Évaluer l'impact des facteurs (e.g. coinfections, traitement) pouvant interférer avec la performance du test.
- Décrire les erreurs d'utilisation observés au cours de l'étude ainsi que les pannes de l'appareil.
- Évaluer le taux de résultats rendus en parcours de soin classique et leur conséquence en termes de santé publique.
- Évaluer l'usage de l'utilisation du dispositif MagIA et son impact sur l'organisation du CEGIDD

Ce projet a été soumis à l'appel d'offre de l'ANRS en mars 2023 mais n'a pas été retenu. L'équipe a décidé de le soumettre à BPI France en septembre 2023 : projet non retenu, à soumettre de nouveau dès que le dispositif sera aux normes NF.

### ***ESSAI CALENDULA (CABOTEGRAVIR LENACAPAVIR DUAL LONG ACTING) IMEA OXX***

***Titre : Essai multicentrique, pilote, en ouvert, évaluant une bithérapie antiretrovirale par cabotegravir/lenacapavir***

***Investigateurs coordonnateurs : Dr Roland LANDMAN et le Dr Jade GHOSN***

***Section analytique :***

***Promoteur : IMEA***

***Calendrier : 2023-25***

L'étude consiste à recruter 40 participants dont l'objectif est de montrer que la bithérapie à base de cabotegravir associé au lenacapavir à longue durée d'action est capable de maintenir l'indéteçtabilité de la charge virale (CV <50 copies/mL) chez les patients en succès virologique et sous traitement stable depuis au moins 6 mois. Après plusieurs réunions avec les membres du conseil scientifique CALENDULA, il a été décidé d'inclure également des patients virologiquement non contrôlés sur décision collégiale des cliniciens, virologues et pharmacologues suite à une réunion pluridisciplinaire en raison de la présence de mutation de résistance dont aux INNTIs, ou d'intolérance médicamenteuse par voie orale ou d'interaction médicamenteuse.

Les négociations auprès des firmes pharmaceutiques et auprès de la sécurité sociale pour l'obtention des traitements n'a pas abouti. Nous avons donc décidé de soumettre le projet avec le soutien de l'ANRS auprès des autorités compétentes *via* le portail « Clinical Trials Information System » CTIS (nouvelle réglementation européenne). Le démarrage de l'étude est prévu pour le second semestre 2024.

### **ETUDE PRÉCARITÉ ET ANTIRÉTROVIRAUX**

**Investigateurs coordonnateurs : Dr Roland Landman**

**Section analytique :**

**Promoteur : IMEA**

**Calendrier : 2023-25**

Efficacité réelle du traitement antirétroviral chez les patients vivants avec le VIH (PVVIH) en situation de précarité en France.

Le résultat principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité du traitement antirétroviral (TAR) chez les PVVIH bénéficiant de la CMU ou de l'AME (groupe milieux précaires) par rapport aux PVVIH ayant une couverture maladie hors CMU ou hors AME (groupe milieux non précaires), à Paris Bichat et au CHU de Nantes au cours des trois dernières années.

La durée de l'étude est de 12 mois.

L'étude a été acceptée pour financement par Gilead Sciences et dont l'IMEA est promoteur. Un contrat collaboratif sera signé courant 2024.

### **PROJET EN DEVELOPPEMENT (ETRANGER)**

#### **ESSAI AO ANRS 2023-1 : SALUBRIS**

**Investigateurs coordonnateurs : Pr Serge Eholié et Dr Roland Landman**

**Section analytique :**

**Calendrier : 2024-28**

Nous proposons un essai clinique de non-infériorité de phase IV, contrôlé, prospectif, randomisé, sans insu, multicentrique, mené en Afrique de l'Ouest, évaluant la capacité du passage de DTG/3TC/TDF à DOR/3TC/TDF ou EFV/3TC/TDF à maintenir le contrôle de la charge virale VIH, et à être plus efficace sur le contrôle du poids par rapport au maintien du traitement initial par DTG/3TC/TDF dans un schéma parallèle à 3 groupes, chez des participants en succès virologique (charge virale <50 copies/mL), sous traitement stable depuis au moins 12 mois et ayant un gain de poids de plus de 10 % sous traitement par DTG/3TC/TDF.

L'observance aux traitements, l'évolution du comportement alimentaire, de la tabagie, de l'alcoolisme de l'activité physique et la qualité de vie et la capacité physique seront évaluées tout au long de l'essai.

La définition du syndrome métabolique selon l'OMS ou les autres définitions à savoir l'association d'une insulino-résistance associée à au moins deux des critères suivants : HTA, dyslipidémie (hypertriglycéridémie ou HDL bas), obésité, hyperglycémie nous incitent à introduire chacun de ces paramètres en critères d'évaluation secondaires dans ce type d'étude. De même la survenue au cours des deux ans d'événements cardiovasculaires majeurs que sont, l'infarctus du myocarde, l'angor, la revascularisation coronarienne, l'artérite périphérique, l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou l'accident ischémique transitoire (AIT), le décès dû à un événement cardio vasculaire ou le décès de cause inconnue seront évalués selon les groupes de traitements.

De manière plus globale il convient de rappeler que la prise en charge des PVVIH au Sud ne peut s'éloigner des objectifs de l'OMS de prévention des maladies non communicables que sont les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer, et les maladies respiratoires chroniques en agissant sur les cinq facteurs de risques communs que sont : la tabagie, l'alcoolisme, l'inactivité physique, l'alimentation inappropriée et la pollution de l'air qui sont des objectifs majeurs de santé globale

C'est donc la préoccupation de voir une large population en Afrique de l'Ouest majoritairement féminine, jeune, sous DTG et qui augmente son risque cardiovasculaire en particulier via la prise de poids, l'augmentation potentielle de l'HTA sans évaluation complète de son risque de syndrome métabolique qui nous incite afin de répondre aussi à la demande de l'OMS et de proposer un essai randomisé d'intervention chez des patients ayant pris plus de 10% de poids sous DTG/3TC/TDF.

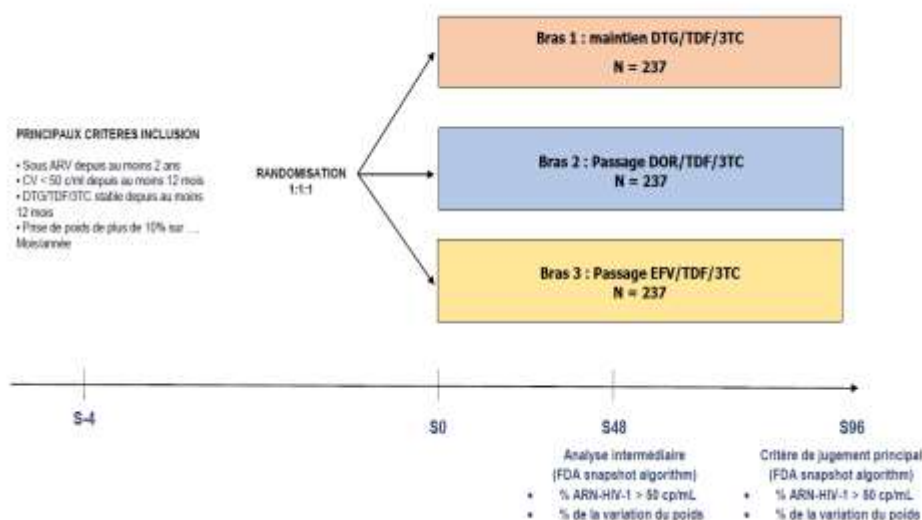
Un essai clinique randomisé multisites permettra de mieux évaluer leur situation à la baseline, de voir l'impact de l'introduction ou la réintroduction de INNTIs de première ou dernière génération sur le maintien de la suppression virologique, le poids, le risque métabolique et cardiovasculaire, la qualité de vie et l'accompagnement à l'activité physique et au contrôle alimentaire.

L'objectif spécifique de cet essai est de démontrer la non infériorité des deux stratégies (DOR/3TC/TDF, EFV/3TC/TDF) en termes de contrôle virologique et de supériorité en termes de contrôle de poids par rapport à la stratégie de maintien du traitement DTG/3TC/TDF. Il, est prévu d'inclure 711 patients soit 237 par bras dans 6 sites de l'Afrique de l'ouest : Sénégal, Burkina Faso (2 sites), Togo Cote d'Ivoire et la Guinée. La durée du projet est de 48 mois.

#### **Les critères d'inclusion sont :**

- Infection documentée à VIH-1
- Age de la majorité dans le pays participant
- Prise de poids au moins de 10% depuis la mise sous DTG
- BMI supérieur ou égal à 25
- ARN VIH-1 < 50 copies/ml dans les 12 derniers mois incluant la CV à la pré-inclusion (un blip d'ARN VIH entre 50 et 200 copies/ml suivi d'un ARN VIH-1 <50 copies/ml, est autorisé au cours des 12 derniers mois)
- Absence d'antécédent d'échec virologique sous trithérapie initiale après un an de traitement.
- Traitement antirétroviral stable à base de DTG/3TC/TDF depuis au moins 12 mois et sans interruption de traitement
- Traitement antirétroviral depuis au moins 2 ans quel que soit le traitement
- CD4 > 250 cellules/mm<sup>3</sup>
- Test de grossesse urinaire négatif pour la femme en âge de procréer à l'inclusion
- Pour les femmes à potentiel de grossesse c'est-à-dire les femmes en âge de procréer qui ne sont pas ménopausées ou stérilisées de façon définitive (hystérectomie), engagement à suivre une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du suivi de l'étude
- Consentement éclairé signé par le patient

Les interventions thérapeutiques sont les suivantes :



Ce projet a été retravaillé en 2023 pour une soumission à l'appel à projet ANRS- Septembre 2023.

### **OBSOCAM - OBSERVATOIRE DE LA DIVERSITÉ PHYLOGÉNÉTIQUE ET GÉNOTYPIQUE DES VIH-1 NON-M AU CAMEROUN ESSAI AO ANRS 2023**

**Investigateurs coordonnateurs : Pr Jean-Christophe Plantier**

**Calendrier : 2024-27**

#### **Résumé de la Recherche :**

Les VIH de type 1 sont actuellement classés en 4 groupes distincts : le groupe M (Major, VIH-1/M) pandémique, responsable de la majorité des infections actuelles, alors que les autres groupes de VIH-1 (dits VIH-1 non-M), groupes O, N et P sont moins prévalents et essentiellement présents au Cameroun : le groupe O (Outlier, VIH-1/O) est ainsi responsable de moins de 1% des infections à VIH au Cameroun, les groupes N et P sont plus anecdotiques avec 20 et 2 cas d'infection décrits respectivement. Ces variants sont caractérisés par une forte diversité génétique comparativement au VIH-1/M, qui impacte sur le diagnostic, le suivi et le traitement des patients infectés. Bien que découvert dès 1990, et ayant émergé en même temps que le VIH-1/M, peu de données d'épidémiologie, d'histoire naturelle, et d'évolution génétique de ces variants sont disponibles. Le peu de connaissances actuelles sur l'évolution génétique de ces variants provient de cas sporadiques, principalement dans le cadre d'études réalisées hors du Cameroun. La prévalence des infections à VIH-1 non-M et en particulier VIH-1/O, sur l'ensemble du Cameroun n'est donc pas connue à ce jour.

Ainsi, nous proposons une étude observationnelle unique sur le territoire camerounais visant à i) améliorer les connaissances épidémiologiques des VIH-1 non-M via une optimisation de la stratégie de dépistage/caractérisation de ces variants ; ii) étudier la dynamique d'évolution génétique des VIH-1/O, endémique

au Cameroun, et iii) mesurer leurs éventuelles conséquences sur la prise en charge thérapeutique des patients infectés en lien avec le contexte médical local et la circulation de virus résistants.

### **Objectifs de la Recherche:**

L'objectif principal de l'étude est de déterminer la prévalence et les caractéristiques épidémiologiques et génotypiques des VIH-1 non-M circulant actuellement au Cameroun et leur évolution.

Les objectifs secondaires sont :

- Déterminer la prévalence et les facteurs de risques d'infection par les VIH-1 non-M circulant actuellement au Cameroun
- Réaliser une caractérisation moléculaire des variants non-M détectés par sérotypage dans les échantillons positifs au VIH du Centre Pasteur du Cameroun et investiguer les échantillons de sérotypie indéterminée.
- Déterminer l'évolution de la prévalence des infections à VIH-1 non-M par rapport à EDS 2011 et la fréquence des infections à VIH 1 non-M parmi les personnes VIH positives
- Etudier l'évolution génétique sur un plan dynamique (phylodynamie) et sur le territoire (phylogéographie) des VIH-1 non-M
- Etudier l'épidémiologie moléculaire actuelle de la résistance des variants VIH-1 non-M au Cameroun

### **Enjeux de la Recherche :**

Cette étude observationnelle unique sur le territoire camerounais permettra i) d'améliorer les connaissances épidémiologiques des VIH-1 non-M via une optimisation de la stratégie de dépistage/caractérisation de ces variants ; ii) d'étudier la dynamique d'évolution génétique des VIH-1/O, endémique au Cameroun, et iii) de mesurer leurs éventuelles conséquences sur la prise en charge thérapeutique des patients infectés en lien avec le contexte médical local et la circulation de virus résistants.