

par Françoise Vlaemynck

VIH, VHC, VHB : l'ANRS mène la recherche

Forte de son expérience dans le domaine de la lutte contre le sida et devant les problématiques nouvelles posées par les coinfections VIH/hépatites virales, l'ANRS est la référence de la recherche publique pour ces deux pathologies.

Aujourd'hui, quelque 600 000 personnes seraient atteintes par le virus de l'hépatite C en France, et nombre d'entre elles ignorent encore leur statut sérologique. Dans le monde, l'Organisation mondiale de la santé estime que 170 millions de personnes sont infectées par le VHC. Si cette infection demeure parfois muette durant plusieurs années, sans prise en charge, elle peut évoluer en cirrhose¹, voire en cancer du foie. La France est, en Europe, le pays où cette pathologie est d'ailleurs devenue la première cause de transplantation hépatique. Du côté de l'hépatite B, si l'on relève une guérison spontanée dans un grand nombre de cas, sa non prise en charge peut également engendrer la chronicité de l'infection, dont les troubles nécessitent parfois un traitement à vie. Chez les personnes atteintes par le VIH, on sait depuis plusieurs années que la coinfection avec un virus hépatique peut être extrêmement délétère. En Europe, on estime actuellement que 10 % des personnes séropositives au VIH présentent une coinfection

au VHB, tandis que 30 % seraient touchées par le VHC. Dans certains groupes, la prévalence des coinfections VIH/VHC atteindrait les 70 %. Alerté par les communautés scientifiques et les associations, Bernard Kouchner, alors secrétaire d'État à la Santé, a impulsé en 1999 la mise en place du 1^{er} plan national de lutte contre les hépatites. Son objectif était de favoriser le dépistage, d'initier des campagnes d'information et de vaccination contre l'hépatite C. Ce programme portait également sur les conditions d'accélération de la recherche thérapeutique. Dans ce cadre, l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) a été chargée d'animer et de financer la recherche clinique, thérapeutique et en santé publique concernant l'hépatite C. En janvier dernier, concomitamment au renouvellement de ses missions dans la lutte contre le VIH, l'Agence a vu son rôle s'élargir à l'ensemble des hépatites, et ce dans tous les champs de la recherche, telles la recherche fondamentale et la recherche vaccinale. Pour faire face à ses nouvelles missions, l'ANRS a créé plusieurs instances spécifiques dont deux actions coordonnées (AC) et trois comités scientifiques sectoriels (CSS).

¹ Maladie chronique du foie.

Sida et hépatites : même combat !

Directeur de l'ANRS, le professeur Michel Kazatchkine prévient que si les budgets ne sont pas au rendez-vous des nouvelles missions dévolues à son agence dans le domaine des hépatites virales, cette dernière ne les conduira pas. Entretien.

En janvier 2004, les pouvoirs publics ont complété les missions de l'ANRS en lui confiant l'ensemble de l'animation et du financement de la recherche publique sur les hépatites virales, dans quel contexte s'inscrit ce transfert de compétences ?

Il répond à un souci de cohérence. En janvier 2000, l'ANRS avait déjà été désignée pour coordonner et financer les recherches cliniques, thérapeutiques et de santé publique portant sur l'hépatite C. À l'époque, deux éléments ont déterminé le choix des pouvoirs publics. D'une part, l'Agence bénéficiait d'une expé-

rience de près de dix ans en matière d'essais thérapeutiques ; d'autre part, les complications liées à la coinfection VIH/VHC commençaient à se faire jour. Durant cette période, l'Agence a donc lancé une dizaine d'essais thérapeutiques et a soutenu des recherches cliniques et en santé publique sur l'hépatite C. Mais, au fil des mois, nous nous sommes aperçus que cette situation était inconfortable, et elle a fait surgir plusieurs interrogations. Dans certains cas, en effet, comment déterminer la limite entre une recherche clinique et une recherche fondamentale ? Pourquoi intégrer dans nos missions l'hépatite C et pas l'hépatite B ? – alors que les coinfections liées au VHB posent aussi des problèmes considérables et que, de surcroît, on dispose de molécules qui sont à la fois anti-VIH et anti-VHB. Bref, dès la fin de l'année 2002, et particulièrement en 2003, la communauté qui lutte contre les hépatites s'est interrogée sur la pertinence d'une par-

tition de la recherche dans ce champ. Le directeur général de l'Inserm et moi-même avons donc rencontré nos autorités de tutelle afin que cette situation soit clarifiée. Le gouvernement a alors tranché en confiant l'entièreté de la recherche à l'ANRS.

Quels sont les enjeux de ces nouvelles missions pour l'ANRS ?

D'une manière générale, ils se situent dans notre capacité à intégrer un nouvel ensemble de pathologies dans une structure qui, historiquement, est marquée dans son fonctionnement, et dans son esprit, par le sida. Il nous faudra donc utiliser toutes les leçons apprises, les obstacles et les difficultés que nous avons rencontrés et surmontés afin de mettre cette expérience au service des hépatites. Nous devons également regarder de quelle façon « accueillir les hépatites » sans qu'elles soient écrasées par le poids du VIH. À l'inverse, et tout en leur reconnaissant cette place, il ne nous faut rien perdre de notre engagement, et de notre enthousiasme, pour lutter contre le VIH en France et dans les pays en développement.

En dehors des coïnfections, pensez-vous que la recherche sur les hépatites et sur le VIH puissent s'alimenter l'une l'autre ?

Tout à fait. Il me semble que les communautés de scientifiques pourront se rapprocher avec des raisonnements et des débouchés thérapeutiques potentiellement intéressants sur la façon dont se comporte le système immunitaire des deux pathologies. Puisqu'avec l'hépatite B, C et le VIH, nous sommes confrontés à des infections virales chroniques persistantes, même en présence d'une réponse immunitaire. Dans le cadre de l'immunothérapie¹ et des vaccinations thérapeutiques, il est donc possible que l'on trouve des analogies de réflexion. Dans cette optique, nous avons mis en place un groupe de travail transversal voué à l'immunothérapie qui est commun à l'action coordonnée n° 24, consacrée aux essais thérapeutiques dans les hépatites virales, et à l'action coordonnée n° 5, dédiée aux essais thérapeutiques dans l'infection par le VIH.

La transversalité est une culture que vous souhaitez enraciner ?

C'est même l'un de nos défis ! Il faut qu'il y ait à la fois une culture ANRS – nous sommes une agence et pas deux agences au sein de l'Agence – et qu'elle puisse être exploitée dans le respect des différences dues aux spécificités des communautés de patients et de celles des chercheurs et de leurs disciplines. Aujourd'hui, il me semble que nous avons trouvé un équilibre entre transversalité et individualité. Ainsi, aux côtés du service de recherches cliniques et thérapeutiques sur le VIH, s'est créé un service sur les recherches cliniques et thérapeutiques concernant les hépatites virales. En revanche, la structure de recherches en sciences humaines et sociales et en santé publique est commune aux deux pathologies. Il en est de même pour nos missions en direction des PED qui seront gérées par une entité unique.



Michel Kazatchkine

Quelles sont vos priorités en matière de recherche sur les hépatites ?

Elles ne sont pas encore totalement définies, mais un certain nombre se précisent déjà. Elles concernent d'abord la recherche thérapeutique et le développement des essais. Ainsi une quinzaine d'essais dans le domaine des hépatites chez les personnes mono-infectées ou co-infectées

sont-ils en cours, ou sur le point de débiter. Ils portent, par exemple, sur les échecs thérapeutiques des traitements conventionnels, sur l'apport de nouveaux médicaments ou sur l'utilisation de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ensuite, nous voulons développer des recherches en santé publique autour des modes actuels de contamination par le VHC, sur la question de la vaccination contre le VHB et sur les raisons de sa mauvaise acceptation en France. En recherche fondamentale, nous avons identifié deux priorités qui ont trait aux mécanismes d'entrée du VHC dans les cellules cibles et les mécanismes de la cancérogenèse chez les patients atteints de cirrhose. Les actions coordonnées n° 29 et n° 30 (lire p. 21) ont respectivement été créées pour animer ces champs.

Votre programme est ambitieux, en aurez-vous les moyens ?

Je ne peux pas pour l'heure répondre à cette question, puisque nous ne savons pas encore quelle sera la hauteur des financements. Ces programmes sont certes ambitieux, mais il faut aussi garder à l'esprit que le nombre des équipes de recherche française s'intéressant aux hépatites n'est pas considérable. Actuellement, l'ANRS consacre 7 % de son budget annuel, soit 3,5 millions d'euros, aux hépatites. J'envisage de doubler cette enveloppe d'ici à 2006. J'ai d'ailleurs demandé un budget supplémentaire au titre de la loi de finance qui sera votée au cours de l'été.

Et si vous n'obtenez pas ce budget ?

J'ai fait savoir au ministère de la Recherche que si l'ANRS n'avait pas les moyens de remplir les nouvelles missions qui lui ont été confiées, elle ne les réaliserait pas. Et il n'est pas question que ces budgets soient prélevés sur les fonds destinés à la recherche sur le sida !

¹ Méthode thérapeutique qui consiste à stimuler les réactions immunitaires.

AC 29

Trois questions à Jean Dubuisson, directeur de l'UPR CNRS 2511 à l'institut de biologie de Lille.

Vous présidez l'action coordonnée n° 29 (AC 29), chargée d'animer la recherche sur les mécanismes de l'entrée des virus des hépatites dans leurs cellules cibles.

De quelle façon allez-vous promouvoir ce champ ?

Aujourd'hui, de nombreuses équipes de recherche travaillent sur les mécanismes de l'entrée virale, certaines ont déjà axé leurs travaux sur ceux de l'hépatite C. Le rôle de l'AC 29 est, d'une part, de faire le point avec l'ensemble de ces groupes afin de dégager des projets qui potentiellement pourraient être développés en commun ; d'autre part, d'initier des recherches inédites dans ce domaine. Notre objectif est d'avancer le plus vite possible dans la compréhension des mécanismes afin – nous l'espérons – de mettre au point de nouvelles molécules antivirales ciblant spécifiquement l'entrée virale. Nous finalisons actuellement le tour de table pour faire en sorte que les premiers projets puissent émerger d'ici à l'automne.

Qui sont les membres de votre collectif ?

Pour l'heure, il est composé d'une dizaine de chercheurs. Schématiquement, ils se répartissent en trois groupes qui, à mon sens, sont très complémentaires et qui offrent une vision très large de la problématique. Le premier est constitué de spécialistes en cristallographie, en biophysique, en biologie cellulaire et moléculaire. Le deuxième mène des travaux sur les anticorps. Le troisième développe des modèles expérimentaux fondés sur l'utilisation de virus isolés de patients et d'hépatocytes primaires¹.

À terme, avez-vous prévu d'associer à l'AC 29 des chercheurs issus de la sphère VIH ?

Pour l'instant, je crois qu'il est trop tôt pour envisager une telle collaboration, car les mécanismes d'entrée du virus de l'hépatite dans la cellule sont potentiellement différents de ceux du VIH. En revanche, peut-être pouvons-nous nous inspirer de certaines de leurs méthodes en utilisant, par exemple, une approche peptidique pour inhiber l'entrée virale. Cette stratégie vise les peptides qui sont des molécules de l'enveloppe du virus, lesquels jouent un rôle important dans sa fixation à la cellule.

¹ Cellules du foie.



Jean Dubuisson

AC 30

Directrice de recherche à l'Inserm (U 434), Jessica Zucman-Rossi préside l'action coordonnée n° 30, dont l'objectif est d'animer la recherche fondamentale sur les « mécanismes de la cancérogenèse dans les cirrhoses secondaires liées aux hépatites virales ». Elle explique les axes de travail dégagés par son groupe.



Jessica Zucman-Rossi

« Pour l'instant, nous avons identifié trois champs de recherche. Le premier porte sur la susceptibilité génétique favorisant le développement de carcinomes hépatocellulaires chez des patients infectés par le VHC ou le VHB. À partir d'études épidémiologiques, nous souhaitons déterminer parmi des cohortes de suivi de patients atteints de cirrhoses dues à ces hépatites, les patients les plus prédisposés à développer une tumeur maligne. L'idée-force est d'étudier les polymorphismes génétiques qui peuvent, en liaison

avec des facteurs environnementaux, comme les aliments ou les toxiques, favoriser le développement d'un cancer afin d'identifier – si elle existe – la combinaison qui y concourt.

Le deuxième thème de recherche concerne l'étude des altérations du génome qui surviennent dans la cirrhose afin de comprendre celles qui, une fois encore, prédisposent au développement des tumeurs malignes consécutives aux infections virales C et B. Ces travaux s'appuieront sur des tissus humains de cirrhoses et de carcinomes hépatocellulaires, notamment ceux de patients transplantés. Le but est de définir quelles peuvent être la continuité et la séquence d'événements conduisant un nodule cirrhotique à dégénérer en carcinome hépatocellulaire.

Le troisième sujet a pour objectif de faire le point sur les modèles animaux capables de miner le développement des carcinomes hépatocellulaires liés aux infections virales qui permettraient de tester des drogues thérapeutiques et, si besoin est, de promouvoir la construction de modèles animaux inédits. Le fait de mettre cet axe comme priorité de financement peut aider de nouvelles équipes à travailler sur ce champ qui, parce qu'il réclame d'énormes moyens, est délaissé en France. En septembre prochain, nous ferons un premier bilan de la concertation que nous avons lancée auprès des équipes pour valoriser ces axes. Mais d'autres sujets, en rapport avec la thématique globale, pourraient aussi émerger. »

CSS 4

Directrice de recherche de l'UMR CNRS/Inserm 2142, Geneviève Inchauspé préside le comité sectoriel scientifique n° 4 (CSS 4), nouvellement créé. La scientifique se dit persuadée que la nouvelle organisation autour de la lutte contre les hépatites va permettre l'émergence de recherches novatrices.

Geneviève Inchauspé



« Le travail de notre instance consiste à examiner les dossiers qui ont trait à la physiopathologie¹ des hépatites virales et qui nous parviennent suite aux appels d'offres lancés par l'ANRS. Nous avons mis en place le comité en juin dernier. Multidisciplinaire, il réunit quinze membres, spécialistes des hépatites B et C, du cancer, de l'inflammation du foie, de virologie, de la biologie, de l'immunologie et du

VIH. 34 dossiers, dont 14 demandes de bourses, ont été évalués lors de la première session. Ils portaient essentiellement sur des projets de recherche concernant l'hépatite B et l'hépatite C. Notre objectif est d'évaluer leur pertinence et de les "interclasser" afin que le directeur de l'ANRS puisse opérer ses arbitrages en fonction des priorités que l'Agence a fixées et des budgets dont elle dispose. En conséquence, nous ne savons pas à l'avance quels seront, au final, les dossiers qui vont être retenus dans cette première série. Aujourd'hui, il faut souligner que le financement des bourses par une agence dotée de moyens revêt un enjeu très important dans le champ de la lutte contre les hépatites. En effet, les recherches sur ces pathologies ne peuvent pas s'appuyer actuellement sur des appels aux dons ou sur l'aide de fondations et de structures dédiées à cette pathologie pour fonctionner, comme Sidaction le fait pour le VIH². L'ANRS a donc une énorme responsabilité. Et nous espérons, au regard de la qualité des demandes qui nous ont été soumises – et qui le seront à l'avenir – obtenir un maximum de moyens pour soutenir ces jeunes chercheurs. Pour ma part, je suis persuadée que cette nouvelle organisation autour de la lutte contre les hépatites va permettre l'apparition de recherches innovantes. »

¹ Étude des modifications des grandes fonctions physiologiques au cours de la maladie.

² Dans le cadre de son appel d'offres scientifique et médical, Sidaction finance des projets de recherche sur le VIH ou les coinfections, mais pas sur les hépatites seules.

CSS 7



Christian Trépo

Chargé de l'évaluation des demandes de financement en « recherches cliniques et épidémiologiques sur les hépatites virales », le comité sectoriel scientifique n° 7 (CSS 7) est présidé par le Pr Christian Trépo (Inserm U 271).

« Notre comité est pluridisciplinaire et international puisqu'il accueille des chercheurs européens. En cela, il est fidèle à l'esprit voulu par l'ANRS et conforme

aux recommandations universelles préconisées dans l'évaluation de la recherche. Notre mode de fonctionnement est fondé sur le consensus. Nous sommes également partie prenante du Comité national de coordinations de la recherche sur les hépatites virales, dont l'une des vocations est de définir et de "prioriser" des thèmes de recherche en fonction des atouts que la recherche française peut déployer dans ce domaine. Car, aujourd'hui, nous devons nous inscrire dans une perspective mondiale, en tenant compte du fait que la recherche "c'est aussi de la compétition". Dans le champ de la recherche hépatique, la France est un petit pays, il faut donc qu'il développe des projets dans les secteurs où il est le plus apte à apporter une contribution significative.

Lors de la première session du CSS 7, nous avons eu à examiner une trentaine de dossiers, répartis entre des demandes de contrats de recherche, des contrats d'initiation de faisabilité et des bourses. Parmi ces dernières, qui concernaient des boursiers prédoctorants et postdoctorants, certaines étaient associées à des projets, d'autres indépendantes. À quelques nuances près, ces dossiers méritent tous d'être financés.

Pour moi, il est clair que l'ANRS est maintenant identifiée comme l'animatrice de la recherche publique dans la lutte contre les hépatites. À telle enseigne que dans le cadre des programmes hospitaliers de recherches cliniques, des dossiers ont été envoyés à l'Agence afin que les comités scientifiques valident leur pertinence. Cet exemple prouve que, dorénavant, tout le monde joue le jeu. »