

> NUMÉRO SPÉCIAL

Accroître l'effort
de recherche sur
l'hépatite C

Symposium ANRS / AFEF / FNPRH
29 septembre 2000

SOMMAIRE

Le 29 septembre 2000, l'ANRS a organisé, en partenariat avec l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) et la Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites (FNPRH), un symposium "Accroître l'effort de recherche sur l'hépatite C". ANRS information revient sur les priorités scientifiques qui y ont été discutées, et donne la parole aux principaux acteurs et partenaires de cette recherche.

> DIRECTEUR
DE LA PUBLICATION
Michel Kazatchkine

> RÉDACTRICE EN CHEF
Marie-Christine Simon

> SECRÉTAIRE
DE RÉDACTION
Christine Ferran

> COMITÉ ÉDITORIAL
Christelle Continsouzas,
Véronique Daurat,
Christine Ferran,
Jean-Pierre Pascal,
Marie-Christine Simon,
Yves Souteyrand

> A PARTICIPÉ A LA
RÉDACTION DE CE NUMÉRO
RCP Communication

> RÉALISATION
Mazarine-Annibal
01 45 67 90 90

Introduction

- "Un engagement fort" > Page 3
Interview de Jean-Pierre Pascal
- "Etablir de nouvelles bases de collaboration entre cliniciens" > Page 5
Interview de Stanislas Pol
- "Une démarche pragmatique" > Page 6
Interview de Jean-Pierre Revillard

Recherche en santé publique

- Les priorités de recherche > Page 7
- "Epidémiologie : surmonter les obstacles" > Page 9
Interview de Jean-Claude Desenclos
- Les études ANRS en cours > Page 10

Recherche clinique et thérapeutique

- Les priorités de recherche > Page 13
- "Faire face aux impasses thérapeutiques" > Page 15
Interview de Patrick Marcellin
- Les essais ANRS en cours > Page 16

Recherche en physiopathologie

- Les priorités de recherche > Page 19
- "Dépasser le choc culturel" > Page 21
Interview de Jean-Michel Pawlotsky
- Les études ANRS en cours > Page 22

Recherche sur les hépatopathies graves

- Les priorités de recherche > Page 25
- "Améliorer le dépistage du carcinome hépatocellulaire" > Page 27
Interview de Didier Samuel

Les partenaires

- Le réseau de recherche fondamentale > Page 29
- L'Association française pour l'étude du foie > Page 30
- La Fédération des pôles de référence et réseaux hépatites > Page 31
- Les industriels (Schering-Plough) > Page 31
- Les associations (TRT-5 et SOS hépatites) > Page 32

Projets et bourses soutenus par l'ANRS > Page 34

Contacts > Page 37

L'ANRS et l'hépatite C : une démarche dynamique



Depuis deux ans, l'ANRS s'est engagée dans un programme spécifique de recherche clinique et thérapeutique sur l'hépatite C, conformément aux missions que lui ont confiées ses ministres de tutelle le 1^{er} janvier 1999. L'arrivée de ce nouveau champ d'intervention au sein de l'Agence répond à d'évidentes logiques épidémiologiques et physiopathologiques.

L'engagement de l'ANRS s'est d'abord concrétisé par la création de l'action coordonnée n°20* qui, en vingt-quatre mois, a lancé et géré quatre appels d'offres. Le total des crédits engagés dans le cadre de ces appels d'offres avoisine les 40 millions de francs. Le budget alloué à l'hépatite C s'élève à 22 millions de francs en 2001, soit une augmentation de 6 millions par rapport à l'année 2000. Au regard du budget global de l'Agence, les spécialistes de l'hépatite C ont tendance à trouver ces montants relativement faibles.

Je reconnais que les sommes engagées sont faibles en regard de celles qui sont dévolues à la recherche sur l'infection par le VIH. Cependant, il faut que chacun comprenne que le mouvement est en marche et que la mise en œuvre d'un programme de recherche digne de ce nom nécessite du temps.

Ainsi, fidèle à la démarche prospective qui a fait sa force pour l'infection par le VIH, l'Agence s'est lancée au cours de l'année 2000 dans un travail d'animation scientifique sur l'hépatite C. Les quatre groupes de travail multidisciplinaires créés au sein de l'AC 20 ont permis de poser les grandes orientations à donner à la recherche sur l'hépatite C, que l'on trouvera résumées dans ce numéro, sur les principales questions que sont la santé publique, la physiopathologie, les hépatopathies graves et les essais thérapeutiques. Ces orientations ont été approuvées par le conseil scientifique de l'Agence qui en a souligné toute la richesse et la pertinence.

Sur cette base, l'ANRS est désormais en mesure de définir et d'initier concrètement un programme de travaux et d'études. L'Agence s'est ainsi dotée, depuis le 1^{er} janvier 2001, d'une nouvelle action coordonnée, l'AC 24, consacrée aux essais thérapeutiques sur l'hépatite C. A l'instar de l'AC 5 pour le VIH, l'AC 24 a pour mission d'élaborer, de valider et de mettre en

* Action coordonnée "Recherches sur l'hépatite C" devenue début 2001 "Recherches physiopathologiques et en santé publique sur le VHC" →

œuvre les essais visant à apporter des réponses à des problèmes aussi urgents que, par exemple, la prise en charge thérapeutique des personnes ne répondant pas à l'actuelle bithérapie de référence ou le traitement des patients co-infectés par le VIH et le VHC.

L'action de l'ANRS s'inscrit donc dans une démarche dynamique à laquelle nous souhaitons impliquer l'ensemble de la communauté scientifique et médicale intervenant sur l'hépatite C. Cette démarche s'inscrit, je l'ai dit, dans le temps.

Je ne doute pas que l'engagement de l'Agence va aller en grandissant. Il serait ainsi logique qu'à terme, les missions de l'ANRS soient étendues à la recherche fondamentale sur l'hépatite C afin de donner plus de force et de cohérence à notre action. C'est sur notre capacité à démontrer aujourd'hui l'apport de l'ANRS à la recherche sur l'hépatite C que cet élargissement sera certainement décidé à l'avenir.

Dans le même ordre d'idée, le nom de l'Agence sera vraisemblablement amené à évoluer. Beaucoup de scientifiques et de médecins du VHC se disent "frustrés" de ne pas voir clairement spécifiée leur spécialité dans l'intitulé de notre structure, ce que je comprends.

J'ai à ce titre soumis l'an dernier une proposition de nouveau sigle au conseil d'administration de l'Agence. Ce dernier a estimé qu'une telle évolution était prématurée pour l'instant. Notre statut de GIP sera réexaminé dans trois ans, et une réflexion entamée dès l'an prochain qui, je n'en doute pas, amènera à ce que l'hépatite C dispose pleinement de la place qu'elle mérite.

Enfin, le domaine de l'hépatite C sera concerné par la réflexion que nous menons à l'ANRS sur la clarification du rôle des CSS (chargés d'évaluer) et des AC (consacrées à l'animation), en dehors de la singularité de l'AC 5 et de l'AC 24.

MICHEL KAZATCHKINE

Directeur de l'ANRS



COMPOSITION DE L'AC 20
(REMANIÉE DEPUIS LA CRÉATION DE L'AC 24)

Président

Jean-Pierre Pascal

Hôpital Purpan, Toulouse

Co-président

François Lemaire

Hôpital Henri Mondor, Créteil

Membres

Francis Barin

CHRU Bretonneau, Tours

Elisabeth Bouvet

Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Jean-Claude Desenclos

InVS, Saint-Maurice

Valler Desmet

Université Ziekenhuizen, Belgique

Jean Dubuisson

CNRS UMR 8526 / Institut Pasteur, Lille

Cyrille Feray

Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Guy Gorochov

Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Jacques Izopet

CHU Purpan, Toulouse

Maxime Journiac

Association TRT-5, Paris

Katherine Kean

Institut Pasteur, Paris

Patrick Marcellin

Hôpital Beaujon, Clichy

Patrice Marche

CEA / Inserm U 238, Grenoble

Patrick Maurel

Inserm U 128, Montpellier

Jean-Michel Pawlotsky

CHU Henri Mondor, Créteil

Christian Perronne

Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Renée Poupon

Inserm U 370, Paris

Michel Rotily

ORS PACA, Marseille

Christine Rouzioux

Hôpital Necker, Paris

Gérard Torpier

Association Transhépatite, Paris

Fabien Zoulim

Inserm U 271, Lyon

Représentant la DGS

Anne-Marie Jullien

Représentant l'ANRS

Marie-Anne Bach

Christelle Continsouzias

Véronique Daurat

Yves Souteyrand

Un engagement fort

Président de l'AC 20*, **Jean-Pierre Pascal** dresse un premier bilan des actions engagées en faveur de la recherche sur l'hépatite C. Pour lui, la montée en puissance de l'engagement de l'ANRS ne fait que commencer.

Quel bilan tirez-vous de l'activité de l'AC 20 au cours de ces deux dernières années ?

L'existence même de l'AC 20 constitue un changement qualitatif très important puisqu'il n'existait auparavant aucune structure scientifique de soutien pour la recherche sur l'hépatite C.

Depuis deux ans, l'AC 20 a montré sa capacité à fonctionner, au-delà des corporatismes. Les chercheurs et les cliniciens ont compris tout l'intérêt de cette structure. Nous avons ainsi pu être en mesure de gérer quatre appels d'offres et soutenir une cinquantaine de projets et bourses de recherche. Ce premier bilan me semble donc respectable.

Par ailleurs, le travail de réflexion sur les orientations de la recherche engagé dans le cadre de cette action coordonnée, et dont les résultats ont été présentés lors de la journée du 29 septembre dernier, a été particulièrement riche et fructueux.

D'une part, il n'est pas si fréquent de pouvoir discuter des objectifs de la recherche dans leur ensemble. D'autre part, cette discussion a pu être menée au-delà du cercle des hépatologues.

Comment comptez-vous concrétiser les priorités définies par les groupes de travail ?

Notre prochaine étape, c'est effectivement de passer à l'action ! Il est désormais demandé aux groupes de travail de réfléchir, à partir de leurs priorités, à la réalisation de projets de recherche.

Nous souhaitons être des "incitateurs" de recherches. Nous allons aider à la maturation des projets, pour en améliorer la rapidité de mise en œuvre et la qualité. Ceci, en favorisant au maximum la collaboration entre les équipes.

Estimez-vous que les cliniciens et les chercheurs adhèrent à cette démarche ?

Au sein de l'AC 20, c'est évident. Mais tant que nous n'aurons pas fait le travail actuel d'initiation de projets, nous resterons confrontés à des phénomènes de concurrence, avec des travaux qui parfois se recourent.

En initiant des projets, nous pourrions inviter les équipes les plus performantes sur tel ou tel sujet à travailler ensemble à l'élaboration de projets communs. C'est une démarche qui, à l'ANRS, a largement prouvé son efficacité.

* Action coordonnée "Recherches physiopathologiques et en santé publique sur le VHC". →

Avez-vous le sentiment que l'implication de l'ANRS et le travail déjà réalisé sont bien perçus par la communauté scientifique VHC ?

Ceux qui ont d'ores et déjà bénéficié du soutien de l'ANRS sont certainement satisfaits. Cependant, l'information communiquée lors de la journée du 29 septembre n'est pas encore totalement passée auprès de tout le monde, les habitudes mettent du temps à changer.

Une des critiques fréquentes est de considérer que le budget alloué à la recherche sur l'hépatite C est notoirement faible au regard des objectifs présentés.

Il y a sans conteste une inadéquation entre l'ensemble des priorités définies et le budget — pourtant considérable — proposé. Ce à quoi je réponds que des budgets plus importants ne peuvent être débloqués avant que des projets n'aient été conçus, proposés et validés. Nous assistons à une montée en puissance des efforts financiers, montée en puissance qui, pour moi, ne fait que commencer.

* Action coordonnée "essais thérapeutiques sur le VHC".

La création récente de l'AC 24* témoigne-t-elle également de cette "montée en puissance" ?

Elle répond à l'ambition d'impliquer au sein de l'ANRS la grande majorité des équipes travaillant sur le VHC. La plupart des pôles de référence étant représentée au sein de cette nouvelle action coordonnée, la visibilité de l'ANRS va donc être augmentée auprès de la communauté VHC, ce qui favorisera l'évolution des mentalités. C'est un facteur extrêmement dynamisant qui calmera les impatiences.

Comment envisagez-vous l'articulation entre l'AC 20 et l'AC 24 ?

Il me semble que des membres de chacune des actions coordonnées devront participer aux travaux de l'autre afin d'assurer un minimum d'échange d'information.

On peut également envisager une petite structure assez informelle de concertation, afin de coordonner nos activités respectives. Sachant qu'il n'est pas exclu que d'autres AC puissent voir le jour à l'avenir si le besoin s'en fait ressentir, par exemple en matière de santé publique.

Si l'activité de recherche sur l'hépatite C se développe, il faudra

certainement démultiplier les instances. Avec une difficulté cependant : la France étant un pays "moyen", vous ne pouvez pas trouver des équipes et des chercheurs au plus haut niveau à tous les coins de rue. On atteint assez rapidement les limites démographiques des compétences dans chaque domaine scientifique.

Etes-vous satisfait de l'intégration de votre spécialité au sein de l'ANRS ?

Pas totalement et c'est un sujet de déception. Tout le monde reconnaît que l'infection par le VHC est un problème de santé publique important. Nous trouverions donc absolument naturel que le VHC ait en quelque sorte pignon sur rue. Le S du sida du sigle ANRS me gêne, ainsi qu'un grand nombre de mes confrères. Il pourrait même gêner les patients et leur famille. Il y a là une ambiguïté et un déséquilibre.

Sur ce point, la communauté du VHC est frustrée et je le suis avec elle. Ce n'est pas bien parce que les gens frustrés sont souvent trop critiques et parfois de manière infondée. Il faut donc très rapidement que le virus C dispose d'un affichage spécifique visible et compréhensible au sein de l'ANRS. ■



COMPOSITION DE L'AC 24

Président*Stanislas Pol**Hôpital Necker, Paris***Membres***Armand Abergel**Hôtel Dieu, Clermont Ferrand**Laurent Alric**Hôpital Purpan, Toulouse**Pierre Bedossa**Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre**Marc Bourliere**Fondation hôpital Saint-Joseph,**Marseille**Jean-Pierre Bronowicki**Hôpital de Brabois, Vandœuvre**Sylvie Chevret**Hôpital Saint-Louis, Paris**Patrice Couzigou**Hôpital Haut-Lévêque, Pessac**Yves Deugnier**Hôpital de Pontchaillou, Rennes**Jacques Izopet**Hôpital Purpan, Toulouse**Patrick Marcellin**Hôpital Beaujon, Clichy**Sophie Matheron**Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris**Pascal Mélin**Association SOS-hépatites, Saint-Dizier**Jean-Philippe Miguet**Hôpital Jean Minjoz, Besançon**Gilles Pialoux**Hôpital Rothschild, Paris**Thierry Poynard**Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris**Eric Rosenthal**Hôpital de l'Archet, Nice**Didier Samuel**Hôpital Paul Brousse, Villejuif**Gérald Sanchez**Association TRT-5, Paris**Lawrence Serfaty**Hôpital Saint-Antoine, Paris**Albert Tran**Hôpital de l'Archet, Nice**Christian Trépo**Hôtel Dieu, Lyon**Muriel Vray**Inserm SC 4, Villejuif**Jean-Pierre Zarski**Hôpital La Tronche, Grenoble***Représentant la DHOS (PHRC)***Sylvaine Faugères***Représentant l'ANRS***Marie-Anne Bach**Christelle Continsouzas**Véronique Daurat*

"Etablir de nouvelles bases de collaboration entre cliniciens"

Président de la nouvelle action coordonnée 24, qui est consacrée aux essais thérapeutiques sur l'hépatite C, **Stanislas Pol** détaille les objectifs qu'il entend poursuivre.

Quels sont les buts que vous assignez à cette nouvelle action coordonnée ?

L'AC24 doit permettre d'alléger la charge de travail de l'AC20 tout en accélérant la faisabilité et la réalisation des essais thérapeutiques. Le mode de fonctionnement de cette nouvelle action coordonnée va être proche de celui de l'AC5* pour le VIH, avec un rôle d'initiation, de soutien et de coordination des essais.

La création de l'AC24 est-elle perçue positivement par les cliniciens ?

Certains disent que ce n'est pas la peine de la créer si elle ne dispose pas de réels moyens. A cela l'ANRS répond que pour avoir des moyens, il faut avoir des projets. Il y a donc une sorte de malentendu qui conduit à ce qu'un certain nombre de cliniciens expriment un sentiment mitigé, mais néanmoins plutôt favorable, vis-à-vis de l'AC24.

On perçoit une certaine ambivalence chez les spécialistes du VHC avec d'un côté, la satisfaction de voir une meilleure prise en compte des besoins en matière de recherche et de l'autre, une certaine frustration de voir que les moyens proposés sont encore limités au regard de ceux dont dispose la recherche sur le VIH.

Ce sentiment de frustration existe effectivement. Malheureusement, il est

assez souvent exprimé de façon maladroite, sur le mode : "on représente cinq fois plus de patients que le VIH, pourquoi on n'a pas plus d'argent". Je ne partage pas cette approche dans la mesure où le VHC pose moins de problèmes sur le plan clinique que le VIH, ne serait-ce que par la moindre mortalité qui lui est associée. Si on se restreint aux seules formes sévères d'hépatite C, les populations de malades VIH et VHC sont comparables d'un point de vue quantitatif. Par ailleurs, chercher à dépouiller les uns pour habiller les autres me semble une très mauvaise stratégie. Il s'est produit ces deux dernières années une montée en puissance importante des crédits alloués à l'hépatite C et je suis convaincu que cette tendance va se poursuivre. Il me semble donc préférable de penser avant tout à construire de bons projets de recherche qui auront de bonnes chances d'être financés par l'AC20 ou l'AC24.

Votre première mission va-t-elle être de créer et coordonner un réseau de recherche clinique ?

Il existe déjà de nombreux réseaux, notamment à travers les pôles de référence. En revanche, nous devons parvenir à mettre sur pied une coordination de ces différents réseaux. De ce point de vue, une vraie révolution culturelle est à réaliser. Il faut essayer d'éviter la redondance des essais et établir de nouvelles bases communes de collaboration. Je m'attends à être →

* Action coordonnée "essais thérapeutiques sur le VIH"



“Une démarche pragmatique”

Au nom du conseil scientifique de l'Agence qu'il préside, **Jean-Pierre Revillard** estime que l'ANRS doit faire la preuve de ses capacités d'intervention dans le domaine de l'hépatite C.

confronté à des résistances mais le processus de coordination est assez inéluctable avec l'aide de la Fédération des pôles et réseaux. La situation va nécessairement et progressivement évoluer dans le bon sens. Cela n'empêchera pas chacun de garder son originalité. Il s'agit "simplement" de mettre en commun nos forces sur des projets qui nous apparaissent à tous absolument prioritaires.

Comment envisagez-vous les relations avec l'industrie pharmaceutique ?

Aujourd'hui, la plupart des essais de recherche sur de nouvelles molécules contre le VHC sont dans les mains des laboratoires pharmaceutiques. Les essais de stratégie initiés par l'ANRS font l'objet de conventions avec l'industrie. A titre personnel, cela ne me choque pas car je ne pense pas que cela modifie les attitudes de prescription. Certains préféreraient que l'ANRS finance en totalité ses essais. Il est toutefois illusoire de penser que l'Agence, comme toute autre structure institutionnelle, soit en mesure de financer à 100 % un grand nombre d'essais thérapeutiques dont les molécules sont souvent onéreuses.

Nous allons donc être dépendants, sauf en cas de dérogations, de la collaboration avec l'industrie pharmaceutique. Cette économie ne nous empêchera pas d'aboutir à des conclusions qui, dans tous les cas, ne seront pas contrôlées par les laboratoires. Je souhaite une collaboration instaurée dans un esprit d'indépendance vis-à-vis des industriels. ■

Les conclusions des groupes de travail de l'AC 20 ont été présentées au conseil scientifique de l'Agence le 12 novembre dernier. Quelles ont été les réactions des membres du conseil ?

Nous avons été favorablement impressionnés par la qualité des travaux qui nous ont été présentés. Les groupes de travail ont établi, chacun dans leur domaine, une très bonne vision des problèmes importants et des recherches à entreprendre. La recommandation du conseil a été de poursuivre un travail de réflexion interne au sein de l'Agence pour établir réellement des choix prioritaires. Nous pensons qu'il serait préférable de ne soutenir qu'un tout petit nombre de projets, qui soient originaux sur le plan international et qui soient susceptibles d'apporter des résultats concrets à moyen terme.

Pourquoi limiter dans un premier temps l'intervention de l'Agence à quelques projets ?

Contrairement au VIH, l'ANRS n'a pas la responsabilité de la recherche fondamentale sur le VHC. Or, il est clair pour tout le monde que la recherche appliquée nécessite une très grande intégration en réseau de la recherche fondamentale et de la recherche clinique. Il apparaît au conseil que l'ANRS doit d'abord démontrer qu'elle peut faire aussi bien pour le VHC que ce qu'elle réalise pour le VIH. Une fois cela établi, elle sera en bonne position pour solliciter un budget plus adapté aux missions que l'on veut lui confier et pour assurer une

plus grande cohérence entre recherche fondamentale et recherche clinique. Le conseil a donc estimé qu'il était nécessaire, dans un premier temps, que l'AC 20 et l'AC 24 définissent quelques projets phares, qui vont permettre à l'ANRS de démontrer ses capacités d'intervention dans le champ de l'hépatite C.

Pour vous, cela constitue donc une étape vers une Agence dont l'activité sur l'hépatite C serait équivalente à celle sur le VIH.

Cela semble en effet une démarche logique. Les succès de l'ANRS l'emportent très largement sur ses quelques insuffisances. Cette Agence représente un modèle de ce qui peut être réalisé sur un problème de santé publique extraordinairement difficile. Tous ces atouts peuvent a priori être appliqués à d'autres objectifs, par exemple au VHC.

Le conseil a-t-il identifié des points qui mériteraient d'être approfondis ?

L'une des réflexions du conseil a été de considérer que trop de poids est peut-être donné aujourd'hui aux marqueurs virologiques. En d'autres termes, il est peut-être plus important d'éviter la cirrhose et le cancer que d'éliminer le virus. L'échappement aux traitements actuels signifie que l'on n'éradique pas le virus. Mais peut-être retarde-t-on l'échéance de la fibrose. Tous les essais thérapeutiques centrés exclusivement sur des points de mesures virologiques sont ainsi peut-être à reconsidérer car on manque totalement de données sur ce point. ■

RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE

- > Les priorités de recherche
- > Interview de Jean-Claude Desenclos
- > Les études ANRS en cours

Environ 1% de la population française serait infectée par le virus de l'hépatite C (VHC) et une personne sur trois ignorerait son statut sérologique pour le VHC. Cette infection évolue, dans 20 à 30% des cas, vers des lésions graves du foie, certains facteurs aggravant le pronostic de l'infection comme la co-infection par le VIH, la toxicomanie, la consommation excessive d'alcool et le génotype du virus C. Un problème majeur de santé publique auquel l'ANRS doit faire face.

C'est dans une optique de prévention, d'amélioration de la prise en charge et d'optimisation du Plan national de lutte contre l'hépatite C, que le groupe de travail en santé publique de l'ANRS, présidé par Jean-Claude Desenclos, s'est mobilisé pour essayer de dégager des priorités de recherche et contribuer à l'émergence de projets.

Déterminer l'incidence et les déterminants des nouvelles contaminations

Une des priorités énoncées est de quantifier l'incidence des nouvelles contaminations et d'identifier les facteurs déterminants. Le taux de contamination étant très faible en population générale, des sous-groupes de population plus exposés au risque d'infection doivent être étudiés.

Les usagers de drogues par voie intraveineuse apparaissent comme une de ces populations. Une cohorte d'usagers de drogues séronégatifs au VHC a été mise en place en 1999 afin d'étudier l'incidence de la contamination (voir page 12).

Déterminer l'incidence en milieu de soins dans des services où l'on procède à des explorations médicales répétées apparaît comme une priorité de recherche. Il s'agit essentiellement des services de réanimation, de radiologie, de chirurgie et des centres d'hémodialyse, mais également les services de chirurgie dentaire en milieu carcéral. L'identification des facteurs de risque permettra d'adapter la prévention. →

De même, pour les actes de tatouage et de *piercing*, des études spécifiques doivent être conduites pour évaluer le risque de telles pratiques et l'incidence des nouvelles contaminations dans ce cadre.

Etudier l'évolution dans le temps de l'incidence des pathologies sévères

Il s'agit d'analyser, par une approche d'épidémiologie clinique multicentrique, l'évolution de la sévérité de l'infection chez des patients à date d'infection connue lors des quinze dernières années afin d'évaluer les taux de complications et indirectement de préciser l'histoire naturelle de la maladie.

Mettre en place des recherches en évaluation médico-sociale

Des enquêtes permettant d'identifier les obstacles au dépistage et à la prise en charge doivent être menées.

Des travaux doivent être entrepris pour évaluer l'efficacité et l'impact des campagnes de dépistage et des stratégies de prise en charge.

Pour atteindre l'ensemble de ces objectifs prioritaires, plusieurs études doivent être conduites : des enquêtes d'incidence sur certains groupes ; une recherche des facteurs de risque à partir des nouvelles infections ; des enquêtes rétrospectives auprès des personnes nouvellement infectées pour identifier leur niveau de perception du risque ainsi que les facteurs qui font obstacle au dépistage

volontaire et à une prise en charge ; des enquêtes auprès des personnes exposées en vue de connaître leur perception du risque et leur comportement face à celui-ci ; des enquêtes dans le système de santé visant à préciser l'offre de dépistage et de prise en charge ainsi que les obstacles ; une évaluation des campagnes et des programmes de dépistage.

Le développement et la mise en œuvre de ces projets de recherche en santé publique nécessitent une approche multidisciplinaire impliquant épidémiologistes, hygiénistes, sociologues et économistes de la santé mais également cliniciens et virologues, ainsi que les Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CLIN). ■

“Epidémiologie : surmonter les obstacles”

Pour **Jean-Claude Desenclos**, la connaissance de l'incidence des nouvelles contaminations par le VHC se heurte à de nombreux obstacles.

Les données de l'enquête de l'InVS* sur la prévalence de l'infection par le VHC, estimant entre 500 000 et 600 000 le nombre de personnes infectées, sont-elles toujours valides ?

Différentes études de moindre envergure réalisées depuis, nous confirment la validité des estimations de cette enquête. Pour prendre un exemple récent, parmi les 20 000 personnes qui ont effectué un test à l'occasion de la journée de dépistage gratuit organisée par les laboratoires de biologie en octobre dernier, la prévalence de l'infection était de 1,13. L'enquête de 1994 concluait à une prévalence estimée de 1,15. Il est prévu de reconduire l'enquête à l'échelle nationale en 2002.

En revanche, l'incidence est mal connue. Quels sont les obstacles rencontrés ?

En matière d'hépatite C, l'incidence des nouvelles contaminations concerne essentiellement les usagers de drogues par voie intraveineuse. C'est une population assez difficile à suivre. Nous devrions cependant disposer de données dans un avenir relativement proche avec l'enquête lancée en 1999 dans le Nord et l'Est de la France par l'ANRS et l'InVS. Cette étude de cohorte est conduite auprès de jeunes usagers, séronégatifs pour le VHC, qui sont suivis pendant un an et demi. A

terme, 200 personnes environ devraient être incluses. Les difficultés sont nombreuses ne serait-ce que pour trouver et suivre dans le temps ces personnes. Cette enquête est d'ailleurs assez unique en France et en Europe.

Et dans la population générale ?

Le problème majeur auquel on se heurte est la très faible incidence de l'infection par le VHC dans la population générale. Nous sommes à des niveaux de risque très faibles pour lesquels les études observationnelles atteignent leurs limites. Nous cherchons donc à identifier des sous-populations avec un niveau de risque un peu plus important, par exemple les personnes en situation de précarité. Sans que nous sachions vraiment pourquoi, toutes les études montrent que ces personnes seraient plus à risque d'infection par le VHC. Une autre approche serait de cibler certains services médicaux où le risque de transmission nosocomial du VHC reste un peu élevé en raison de gestes invasifs répétés sur des séries importantes de malades, les centres d'hémodialyse ou les services de réanimation par exemple. Plusieurs projets sont en cours de réflexion mais les décisions sont difficiles car, en dehors de la toxicomanie, nous sommes confrontés au fait qu'il y a de moins en moins de séroconversion, ce qui en soit est positif ! ■

LE GROUPE DE TRAVAIL

Responsable

Jean-Claude Desenclos

InVS, Saint-Maurice

Membres

Francis Barin

CHRU Bretonneau, Tours

Elisabeth Bouvet

Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Maxime Journiac

TRT-5, Paris

Christian Perronne

Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Stanislas Pol

Hôpital Necker, Paris

Michel Rotily

ORS PACA, Marseille

Christine Rouzioux

Hôpital Necker, Paris

Michel Setbon

UPR 268 CNRS, Cachan

Yves Souteyrand

ANRS, Paris

* Institut national de veille sanitaire

Les études ANRS en cours

Enquête sur le dépistage et la prise en charge

Cette enquête, soutenue par l'ANRS, évalue les connaissances, attitudes et pratiques des médecins face au dépistage, à la prise en charge thérapeutique et au suivi des patients contaminés par le virus de l'hépatite C, dans une région à forte prévalence de toxicomanie et de VIH/sida. 300 médecins généralistes du Sud-Est de la France ont été interrogés par téléphone.

Résultats préliminaires

Cette étude montre que les connaissances de l'histoire naturelle et de l'épidémie de l'hépatite C, ainsi que la pratique du dépistage et la recherche des facteurs de risque, ne sont pas optimales en médecine générale.

Les médecins généralistes semblent proposer très souvent un test de dépistage aux usagers de drogues. En revanche, la proposition d'un test chez les personnes transfusées, ainsi que l'identification des facteurs de risque ne sont pas optimales. D'autre part, cette étude montre que les médecins généralistes âgés de plus de 40 ans, ceux ne voyant pas d'usagers de drogues en consultation et ceux ne prescrivant pas ou peu de tests de dépistage du VIH semblent prescrire moins de tests de dépistage du VHC.

Un deuxième volet de l'enquête a consisté à administrer un auto-questionnaire aux patients atteints. Les résultats seront disponibles au premier trimestre de l'année 2001. ■

Question à...

Michel Rotily, investigateur de l'enquête

En quoi cette enquête est-elle susceptible d'améliorer le dépistage et la prise en charge thérapeutique des patients contaminés par le VHC ?

L'analyse des pratiques des médecins généralistes est essentielle pour orienter la politique de dépistage et de soins. Elle est justifiée dans le cadre de l'hépatite C par le fait que la moitié des dépistages sont réalisés en médecine générale. En montrant que seulement une partie des médecins généralistes semble être motivée et avoir des connaissances suffisantes sur la maladie, cette analyse souligne l'effort à accomplir dans leur sensibilisation et leur formation. Il semble que l'hépatite C soit perçue essentiellement comme une maladie de l'usager de drogues et que la recherche d'antécédents transfusionnels soit très insuffisante. Cette étude souligne également la perception des médecins à l'égard des usagers de drogues qu'ils estiment en général comme refusant plus souvent la biopsie et les traitements, et moins adhérents aux traitements. Il est essentiel à ce moment de l'épidémie et face aux progrès thérapeutiques que les médecins généralistes soient plus motivés et plus expérimentés dans la recherche des facteurs de risque, mieux informés par rapport aux possibilités thérapeutiques, plus favorables aux traitements chez les usagers de drogues. Dans le même temps, il est important de sensibiliser les personnes ayant subi une transfusion ou à risque de l'avoir été, pour qu'ils abordent d'eux-mêmes cette question avec leur médecin.

Investigateur coordonnateur

► Michel Rotily
ORS PACA
Inserm U 379, Marseille
Tél. : 33 (0)4 91 59 89 05
Fax : 33 (0)4 91 59 89 18
E-mail : rotily@marseille.inserm.fr

Essai ANRS HC 04 "Hepacamp"

Cet essai multicentrique évalue, dans une démarche prospective, le risque de transmission du virus de l'hépatite C (VHC) à l'enfant, dans le

cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP), lorsque l'un au moins des membres du couple est infecté.

L'évaluation se fait en comparant deux groupes : un premier groupe (groupe A) doit inclure 500 couples présentant une infertilité médicalement constatée et dont l'un au moins des membres est virémique pour le VHC. Le deuxième, groupe témoin, (groupe B) doit inclure 2 000 femmes séropositives et virémiques pour le VHC, ayant débuté naturellement une grossesse.

Question à...

Françoise Roudot-Thoraval, investigatrice de l'étude

Quel sera l'impact de votre étude en santé publique ?

Actuellement, les couples dont l'un des membres (ou les deux) est séropositif et virémique pour le VHC et qui souhaitent avoir recours à l'AMP ne peuvent être pris en charge que dans le cadre d'un protocole de recherche clinique relevant des dispositions de la loi Huriet.

Trente-huit centres clinico-biologiques ont accepté de participer à cet essai.

Si ce protocole montrait que le recours à l'AMP n'augmente pas le risque de transmission du VHC à l'enfant par rapport à une grossesse naturelle, on peut espérer que l'arrêté relatif aux règles de bonne pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation serait modifié. Ainsi, les couples VHC positifs pourraient avoir recours à l'AMP de façon libre, dans les laboratoires et services cliniques agréés.

A l'inverse, si l'évaluation intermédiaire des résultats révélait que l'AMP augmente de façon significative le risque de transmission du VHC à l'enfant, l'essai serait interrompu et les facteurs associés à ce risque seraient étudiés.

La mise en place de l'étude a, d'ores et déjà, permis une prise de conscience de la nécessité d'un strict respect des précautions au laboratoire et une mise à niveau de l'équipement des laboratoires de biologie de la reproduction.

Chaque femme est suivie en moyenne 24 mois.

Une recherche d'ARN du VHC par PCR sera réalisée chez les enfants à trois mois puis à un an. Le taux de transmission sera comparé selon que le père (comparaison à un risque théorique nul) ou la mère (comparaison au taux de transmission dans le groupe B) est infecté et selon la technique d'AMP utilisée.

Une étude de la charge virale C dans le sérum et les liquides biologiques (sperme, liquide folliculaire) ainsi que du génotype viral chez le sujet infecté permettra également d'étudier les facteurs virologiques liés au risque de transmission. ■

Investigatrice coordonnatrice

► [Françoise Roudot-Thoraval](#)
Service de santé publique
Hôpital Henri Mondor, Paris
Tél. : 33 (0)1 49 81 36 64
Fax : 33 (0)1 49 81 36 97
E-mail : francoise.roudot-thoraval@hmn.ap-hop-paris.fr

Incidence et risques chez les usagers de drogues

Sans négliger les autres modes de transmission, les experts s'accordent à dire que le principal mode de transmission actuel du VHC est l'usage de drogues par voie intraveineuse. Toutefois, l'incidence de cette infection dans cette population est mal connue. C'est pour préciser ce taux d'incidence

mais aussi les facteurs et conditions de prises de risque qu'une cohorte d'usagers de drogue intraveineuse a été mise en place en 1999 avec le soutien de l'ANRS. Elle compte 221 personnes fréquentant les centres de prise en charge des villes de Lille et Metz. Les inclusions ont cessé en

juillet 2000. Chaque sujet est suivi 12 mois. ■

Investigateur coordonnateur

► Damien Lucidarme

Service d'hépatogastroentérologie

Centre hospitalier Saint Philibert

Tél. : 33 (0)3 20 22 50 68

Fax : 33 (0)3 20 22 50 69

RECHERCHE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

- > Les priorités de recherche
- > Interview de Patrick Marcellin
- > Les essais ANRS en cours

Le document présentant l'intégralité des priorités scientifiques est disponible auprès de l'ANRS

Le traitement

de l'hépatite chronique C a considérablement progressé depuis la découverte du virus en 1989. Néanmoins, le traitement est inefficace chez près de la moitié des malades, souvent les plus sévèrement atteints. Il est crucial de développer la recherche thérapeutique.

Le traitement de l'hépatite chronique C associe deux molécules, l'interféron et la ribavirine. Il entraîne une réponse virologique prolongée (absence d'ARN-VHC sérique persistant 6 mois après l'arrêt du traitement) chez environ 40% des patients. Les traitements sont longs, les effets secondaires importants.

Deux perspectives nouvelles de traitement apparaissent aujourd'hui. L'interféron pegylé (IFN-Peg) est plus efficace que l'IFN standard. La pegylation augmente considérablement la demi-vie de l'IFN, permettant d'obtenir une concentration plasmatique plus stable et plus prolongée avec une seule injection au lieu des trois par semaine préconisées avec les IFN standards.

D'autres molécules d'intérêt sont en cours d'évaluation, comme l'interleukine 10 (IL-10) qui possède des propriétés immunomodulatrices, anti-inflammatoires et antifibrosantes.

Le groupe de travail, présidé par Patrick Marcellin, a défini plusieurs groupes de patients prioritaires pour la conduite d'essais thérapeutiques.

Les patients en échec thérapeutique

C'est pour les 60% de patients non-répondeurs à la bithérapie interféron/ribavirine que des essais thérapeutiques doivent être mis en place en priorité. Ces patients ont un risque élevé de développer une cirrhose ou, s'ils ont atteint ce stade, de développer une complication, en particulier un carcinome hépatocellulaire.

Deux stratégies doivent être explorées chez ces patients. La première vise à diminuer la charge virale : elle associe la →

nouvelle forme d'interféron, l'IFN-Peg, à la ribavirine. Pour augmenter encore la puissance du traitement, on envisage le recours à une troisième molécule. Ainsi une trithérapie associant l'IFN-Peg, la ribavirine et l'amantadine, une molécule antivirale non spécifique, est évaluée aujourd'hui dans l'essai ANRS HC 03 Bitri coordonné par Christian Trépo (voir page 17).

L'autre stratégie est de freiner l'évolution de la maladie en utilisant un traitement prolongé "suppresseur" par l'IFN-Peg ou de nouvelles molécules comme l'IL-10.

Les patients naïfs à faible chance de répondre au traitement

Il s'agit essentiellement des malades ayant un VHC de génotype 1, n'ayant jamais été traités auparavant. Leur probabilité de réponse à la bithérapie IFN/ribavirine est relativement faible, de l'ordre de 40%. Récemment, deux grands essais ont montré que les IFN-Peg sont plus efficaces que les IFN standards chez ces malades. Des essais spécifiques avec des schémas thérapeutiques optimisés sont nécessaires pour ces patients.

Les patients co-infectés et particulièrement les non-répondeurs

On estime entre 15 000 et 30 000 le nombre de personnes co-infectées par le VIH et le VHC. L'évolution de l'hépatite chronique C chez ces patients est en moyenne plus sévère, avec une évolution plus rapide de la fibrose et une incidence plus élevée de cirrhose. Jusqu'à présent, ces malades ont été peu traités pour leur

hépatite chronique C et les essais thérapeutiques rares. Les quelques études réalisées indiquent que le traitement par l'IFN induit un taux de réponse virologique prolongée plus faible chez les malades co-infectés que chez les mono-infectés (environ 10% contre 20%). La bithérapie semblerait plus efficace chez ces patients. Cependant, d'éventuelles interactions entre la ribavirine et certains antirétroviraux (AZT et d4T) observées *in vitro* doivent être soigneusement étudiées *in vivo* (voir l'essai HC 01 Corist page 18). On ignore également le bénéfice pour les patients ayant une co-infection VIH, de l'administration de l'IFN-Peg par rapport à l'IFN standard. Un essai est en cours, l'essai ANRS HC 02 Ribavic (voir page 16).

Les essais devant être mis en place en priorité concernent les patients co-infectés qui ne répondent pas au traitement actuel (monothérapie ou bithérapie).

Des essais devront également être conduits chez les patients co-infectés atteints d'hépatite minime pour lesquels un traitement précoce pourrait être justifié.

Parmi les autres populations de patients pour lesquels des essais thérapeutiques devraient être développés :

- Les patients mono-infectés présentant une hépatite minime, non traités actuellement : des essais pourraient évaluer, en particulier, le bénéfice à long terme des traitements. Un essai va comparer une bithérapie IFN-Peg/ribavirine à l'absence de traitement.
- Les patients atteints d'hépatite aiguë (majoritairement des usagers

de drogue intraveineuse) : il conviendrait d'évaluer les bithérapies IFN/ribavirine et IFN-Peg/ribavirine.

- Les toxicomanes intraveineux sous traitement substitutif (Subutex® ou méthadone) atteints d'hépatite chronique C : ils devraient intégrer des essais évaluant les bithérapies.
- Les malades atteints d'hépatite chronique C qui présentent des manifestations extra-hépatiques : des modalités de traitement spécifiques devraient être recherchées.
- Les hémodialysés et les hémophiles : l'IFN-Peg, avec ou sans ribavirine, devrait être testé.

D'autres patients présentent une urgence thérapeutique de premier ordre : les patients présentant des maladies graves du foie (cirrhose, cancer). Le groupe de travail sur ces hépatopathies a établi des priorités de recherche (voir page 25). ■



“Faire face aux impasses thérapeutiques”

C'est chez les patients non-répondeurs et les personnes co-infectées que la mise en œuvre d'essais thérapeutiques est la plus urgente estime **Patrick Marcellin**.

Pour quels patients des essais doivent-ils être mis en œuvre en priorité ?

Il existe un consensus pour estimer que les patients ne répondant pas au traitement actuel, la bithérapie interféron/ribavirine, constituent le problème prioritaire. Malgré l'amélioration de l'efficacité de la bithérapie qui associe à la ribavirine, l'interféron pegylé, près de 50 % des patients sont non-répondeurs. En particulier, si les résultats sont satisfaisants chez les malades infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 (80 % de réponse), ils restent insuffisants chez les malades infectés par un VHC de génotype 1 (40 % de réponse). De surcroît, les patients non-répondeurs présentent souvent une hépatite plus sévère que ceux qui répondent au traitement, avec une évolution de la fibrose plus rapide et un risque plus élevé de cirrhose.

Quelles sont les stratégies possibles pour ces patients “non-répondeurs” ?

Deux stratégies principales sont envisageables. La première est d'essayer d'obtenir une réponse avec des traitements plus puissants. On s'oriente ainsi vers des trithérapies, associant par exemple interféron, ribavirine, amantadine. L'autre possibilité est non pas de chercher à guérir mais tenter de ralentir l'évolution de la maladie, avec des traitements “suppresseurs”. Dans cet esprit, l'efficacité d'un trai-

tement prolongé par monothérapie avec l'interféron pegylé ou par bithérapie doit être évaluée. Des cytokines sont également à l'étude dont le chef de file est l'IL-10 qui présente un effet antifibrosant.

Pourquoi les patients co-infectés par le VIH et le VHC sont-ils encore peu traités pour leur hépatite C ?

Jusqu'à présent, on observait peu de complications dues au VHC chez ces patients pour lesquels la priorité était le traitement du VIH. Avec les progrès réalisés grâce aux multithérapies antirétrovirales, l'infection par le VHC devient plus préoccupante chez ces patients. D'une part, l'évolution de l'hépatite C est plus rapide dans cette population et, d'autre part, le traitement de l'hépatite C est moins efficace en cas de co-infection par le VIH. Il est donc urgent de mettre en place des essais thérapeutiques auprès des patients co-infectés, à la fois pour évaluer l'efficacité des traitements dont on dispose et pour en apprécier la tolérance, sachant qu'il s'agit de patients prenant déjà de nombreux médicaments. ■

LE GROUPE DE TRAVAIL

Responsable

Patrick Marcellin

Hôpital Beaujon, Clichy

Membres

Dominique Blanc

TRT-5, Paris

Marc Bourlière

Fondation hôpital Saint-Joseph,

Marseille

Patrice Couzigou

CHU Bordeaux, Pessac

Françoise Lunel

Institut Alfred Fournier, Paris

Sophie Matheron

Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Patrice Mélin

SOS hépatites, Saint-Dizier

Jean-Louis Payen

CHU Purpan, Toulouse

Christian Perronne

Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Stanislas Pol

Hôpital Necker, Paris

Thierry Poynard

Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Christian Trépo

Hôtel-Dieu, Lyon

Muriel Vray

Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Les essais ANRS en cours

ANRS HC 02 "Ribavic"

La bithérapie utilisant l'interféron et la ribavirine n'a pas encore été évaluée chez les personnes co-infectées par le VHC et le VIH.

On ignore également l'efficacité comparée des deux formes d'interféron (pegylée et standard), en association avec la ribavirine chez ces patients. 500 patients n'ayant jamais été traités pour leur hépatite C, ont été répartis en deux groupes : le premier reçoit de l'interféron alpha-2b (3 MU 3 fois par semaine) associé à 800 mg par jour de ribavirine pendant 48 semaines. Le second reçoit la même dose de ribavirine associée à de l'interféron pegylé (1,5 mg par kilo), une fois par semaine pendant la même période. Chaque patient est suivi 18 mois. L'évaluation repose sur la disparition de l'ARN VHC mesurée par PCR 24 semaines après l'arrêt du traitement, mais également sur l'évolution histologique, les paramètres VIH et la tolérance. ■

Investigateur coordonnateur

► **Christian Perronne**
 Service des maladies infectieuses
 et tropicales
 Hôpital Raymond Poincaré, Garches
 Tél. : 33 (0)1 47 10 77 58
 Fax : 33 (0)1 47 10 77 67
 E-mail :
mal.infec@rpc.ap-hop-paris.fr

Question à...

Christian Perronne, investigateur de l'essai

Quel est l'apport de l'essai Ribavic pour les patients co-infectés VIH-VHC ?

On sait aujourd'hui que l'infection par le VIH accélère l'évolution de l'infection par le VHC en augmentant le risque de cirrhose. Il semble donc impératif de proposer un traitement anti-VHC aux patients co-infectés. Or, il persiste de nombreuses incertitudes sur la tolérance de l'association interféron/ribavirine chez ces patients en terme d'anémie, de chute des lymphocytes et notamment des CD4 ou de problèmes de dépression. De même, l'impact des interactions de la ribavirine avec les antirétroviraux n'est pas encore bien évalué. Il existe en effet un antagonisme *in vitro* entre la ribavirine et certains inhibiteurs nucléosidiques. C'est pour lever ces incertitudes que Ribavic a été mis en place. Ce protocole va également permettre d'évaluer le bénéfice éventuel de la nouvelle forme d'interféron, le PEG-interféron. Celle-ci s'est révélée plus efficace que l'interféron standard chez les patients non infectés par le VIH, mais il semble impossible à l'heure actuelle d'extrapoler ce bénéfice potentiel aux sujets co-infectés. Il semble même que la baisse des lymphocytes CD4 observée sous interféron soit plus élevée chez les patients traités par le PEG-interféron, ce qui pourrait poser des problèmes avec ce traitement. Les patients co-infectés qui participent à cet essai bénéficient d'un traitement dont l'efficacité est reconnue, et d'une surveillance optimale afin qu'aucun risque ne soit encouru en cas de retentissement du traitement anti-VHC sur l'infection VIH. Ce protocole laisse espérer un grand bénéfice pour les patients co-infectés qui peuvent enfin attendre un ralentissement dans l'évolution de leur hépatite C et même, pour une proportion significative d'entre eux, un arrêt à long terme de la réplication du VHC.

ANRS HC 03 "Bitri"

Cet essai s'adresse à des patients souffrant d'une hépatite chronique C, non-répondeurs au traitement par interféron en association à la ribavirine. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'alternative thérapeutique pour ces malades dont on peut craindre une évolution vers des complications hépatiques graves.

Potentialiser l'effet des molécules existantes en y associant un 3^e antiviral, l'amantadine, est la piste explorée par les investigateurs. L'essai multicentrique, randomisé s'adresse à 200 patients répartis en deux groupes.

Le premier reçoit du Peg-IFN α -2b (1,5 mg par kilo une fois par semaine) associé à la ribavirine (800, 1 000 ou 1 200 mg par jour selon le poids) et l'amantadine (200 mg en 2 prises orales journalières) pendant 48 semaines.

Le deuxième reçoit la bithérapie Peg-IFN α -2b/ribavirine avec la même posologie associée à un placebo d'amantadine. Chaque patient est suivi pendant 18 mois.

Le principal critère d'évaluation est la disparition de l'ARN-VHC sérique évaluée par PCR, 24 semaines après l'arrêt du traitement. L'évolution histologique et la tolérance sont également appréciées. ■

Investigateur coordonnateur

► Christian Trépo

Service d'hépatogastroentérologie
Hôtel Dieu, Lyon

Tél. : 33 (0)4 72 41 30 88

Fax : 33 (0)4 72 41 31 40

E-mail : trepohd@lyon151.inserm.fr

Question à...

Christian Trépo, investigateur de l'essai

Pensez-vous que nous nous dirigeons, comme pour le VIH, vers des multithérapies ?

Le virus de l'hépatite C a développé de multiples stratégies d'évasion qui expliquent l'extrême fréquence (plus de 80%) de la persistance virale.

Outre l'échappement à la réponse immune, le VHC est susceptible d'inhiber l'activité de l'interféron, en particulier dans le cas des génotypes 1a et 1b. Il n'est pas surprenant, dans ce contexte, que l'efficacité des interférons soit limitée : 12 à 16% de réponse prolongée, après un traitement d'un an.

L'association à la ribavirine a permis d'augmenter le taux de réponse de façon significative, de 41 à 49%. Les malades qui présentent certaines caractéristiques virologiques (génotype 1, charge virale supérieure à 2 MU) sont à risque élevé d'échec thérapeutique avec la bithérapie IFN/ribavirine. Il est donc nécessaire d'explorer de nouvelles associations. Un premier essai pilote de trithérapie incluant l'amantadine a permis d'observer un effet synergique de cette triple association. Celui-ci a été confirmé par une étude contrôlée chez des non-répondeurs comparant la bithérapie classique à une trithérapie avec amantadine (200 mg).

Cette association a été capable, à tolérance égale, d'aboutir à une éradication virale dans 50% des cas et à une normalisation des transaminases en fin de traitement chez 77% des malades (contre 5 et 20% des cas dans le groupe bithérapie).

L'intérêt attendu de la trithérapie est de permettre, d'une part d'augmenter la proportion de malades qui élimineront définitivement le virus, mais également celle des patients qui se stabiliseront, malgré la persistance du virus, et ceci avec une tolérance acceptable dans le cas d'un traitement prolongé. Ce type de traitement a fait preuve de son immense intérêt contre le VIH et semble susceptible de réduire les complications pour le VHC. →

ANRS HC 01 "Corist"

Quel est l'effet, chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC, des traitements visant à éradiquer le VHC sur l'activité des médicaments anti-VIH ? Cette question est abordée dans le cadre de l'essai ANRS HC 01 qui évalue les éventuelles interactions pharmacologiques entre la ribavirine et le d4T (stavudine).

Une trentaine de patients, naïfs de traitement contre l'hépatite C et sous traitement anti-VIH incluant le d4T ont été randomisés en deux groupes dans une étude pilote de phase II, multi-

centrique : le premier groupe a reçu l'interféron standard associé à la ribavirine pendant trois mois. Le deuxième n'a eu aucun traitement pour l'hépatite C.

Les charges virales plasmatiques VIH des 2 groupes sont comparées entre l'inclusion et le 3^e mois de traitement. Les inclusions sont arrêtées depuis le mois de novembre 2000. Le suivi des patients est de 3 mois, les résultats devraient être disponibles courant 2001. ■

Investigateur coordonnateur

► Dominique Salmon-Céron
Service de médecine interne
Hôpital Cochin, Paris
Tél. : 33 (0)1 42 34 16 94
Fax : 33 (0)1 43 26 88 92
E-mail : dominique.salmon@
cch.ap-hop-paris.fr

RECHERCHE EN PHYSIO- PATHOLOGIE

- > Les priorités de recherche
- > Interview de Jean-Michel Pawlotsky
- > Les études ANRS en cours

Particulièrement vaste, le champ de la recherche en physiopathologie sur l'hépatite C nécessite d'être soutenu dans de nombreuses directions. Les besoins d'amélioration des connaissances portent notamment sur les mécanismes viraux et immunologiques mis en jeu au cours de l'infection et le développement de marqueurs utiles.

La recherche à visée physiopathologique couvre tout l'espace entre une recherche purement clinique et l'utilisation des outils de la recherche fondamentale appliqués à la recherche clinique.

Dans la réflexion du groupe de travail présidé par Jean-Michel Pawlotsky, il apparaît que l'AC 20 doit soutenir, en premier lieu, des projets de recherche innovants, à finalité appliquée, établissant des ponts entre recherche d'amont et recherche d'aval, fondés chaque fois que cela est possible sur des approches multidisciplinaires (combinant en particulier les approches virologiques, immunologiques et histomorphologiques).

Sept priorités de recherche ont été dégagées.

Biologie structurale du VHC, interactions protéines virales / protéines de l'hôte

Il apparaît indispensable de mieux connaître la biologie structurale du virus de l'hépatite C, en particulier les interactions entre les protéines virales et les protéines de l'hôte. Ce champ de recherche, qui semble avoir été négligé jusqu'à présent, permettrait de comprendre de nombreux mécanismes de l'infection.

Les travaux doivent en particulier porter sur le développement de modèles d'étude de ces interactions *in vitro*.

Il s'agit également d'étudier les conséquences fonctionnelles de ces interactions, en développant des modèles d'étude fonctionnelle des protéines et du génome viral.



Enfin, les recherches doivent concerner l'étude de la signification *in vivo* des résultats obtenus *in vitro* (systèmes cellulaires transfectés, modèles animaux, primates ou petits mammifères, études sur matériel humain).

Etude de la variabilité génétique virale et de ses conséquences

Le virus de l'hépatite C est un virus d'une grande variabilité génétique. Celle-ci se manifeste par l'existence de génotypes viraux et par la distribution en "quasi espèces" des populations virales chez les malades infectés.

Caractériser la variabilité génétique du VHC et étudier son rôle dans la physiopathologie et l'histoire naturelle de l'infection, analyser son impact sur la sensibilité et la résistance du virus aux traitements antiviraux, sont aujourd'hui indispensables à la compréhension des mécanismes de l'infection et à l'amélioration des moyens de lutte contre la maladie.

Etude de la compartimentation du VHC

La caractérisation des populations virales présentes ou se répliquant dans les différents compartiments du corps humain est une priorité.

Elle permettra d'améliorer la connaissance des dynamique virales et la compréhension des mécanismes de persistance de l'infection ou de récurrence après traitements antiviraux ou greffe hépatique.

Etude des séquences virales

Identifier les séquences virales ayant une signification physiopathologique et/ou clinique permettra le dévelop-

pement de marqueurs diagnostiques et/ou pronostiques (virologiques, immunologiques ou histologiques) qui font cruellement défaut aujourd'hui.

Etude des cibles virales de la réponse immune

L'identification et la caractérisation des cibles virales et non virales (constituants du tissu hépatique) de la réponse immune constitue une priorité car de nombreuses inconnues persistent, la recherche en immunologie de l'infection virale C ayant été négligée jusqu'à présent en France. Cette thématique impose une connexion avec les approches de "génomique virale" et apparaît comme un préalable indispensable au développement vaccinal.

Etude des mécanismes des lésions hépatocytaires et de leurs relations avec le carcinome hépatocellulaire

Cette thématique très large doit être limitée à l'étude du rôle spécifique du VHC et de l'infection virale dans la survenue des lésions hépatocytaires et de leur évolution carcinogène.

Elle comprend notamment l'étude des mécanismes de l'apoptose au cours de l'hépatite C et le développement de marqueurs tissulaires prédictifs de cancer. Le développement de tels marqueurs semble prioritaire et pourra reposer sur des approches *in situ* ainsi que sur l'utilisation de techniques moléculaires (micro-dissection à partir de prélèvements tissulaires, techniques utilisant les puces ADN, etc).

Développement des approches vaccinales préventives et curatives

Les approches vaccinales doivent être encouragées, bien que toute ap-

proche *in vivo* chez l'homme apparaisse prématurée pour l'instant. Un travail d'amont semble ainsi indispensable afin de pouvoir envisager des études cliniques chez l'homme. Les pistes à explorer sont notamment l'induction d'anticorps neutralisants, des approches fondées sur les mimotopes et les vaccins à ADN nus.

Il convient de favoriser de façon égale les aspects préventifs et curatifs de la vaccination. Un travail d'amont concernant l'immunothérapie cellulaire doit également être encouragé.

Le développement thérapeutique ne doit pas être négligé, malgré le peu d'implication de l'industrie nationale dans le développement de nouvelles molécules antivirales. Des approches innovantes doivent pouvoir être encouragées.

Enfin, la mise en place de "thèques" prospectives (sérothèques, lymphothèques, tissuthèques) sur des cohortes pourrait permettre de récolter un matériel précieux pour des études à visée physiopathologique. ■



“Dépasser le choc culturel”

Jean-Michel Pawlotsky considère que l'arrivée de l'hépatite C au sein de l'ANRS constitue un enrichissement autant pour la recherche sur cette pathologie que pour l'Agence elle-même.

Vous avez conclu votre présentation, lors de la journée du 29 septembre dernier, par cette phrase : “L'ANRS est une réelle chance pour l'hépatite C, et l'hépatite C est une bonne chance pour l'ANRS”. Pourriez-vous préciser votre pensée ?

L'ANRS est une chance pour l'hépatite C car cette maladie est un problème de santé publique majeur qui, malheureusement, a souffert d'un défaut de médiatisation et qui a rencontré énormément de difficultés à se faire connaître et reconnaître.

Ainsi, le financement de la recherche est très insuffisant par rapport aux besoins. L'ANRS nous apporte une reconnaissance, des financements et une certaine souplesse dans leur utilisation — souplesse indispensable dans un contexte de compétition internationale — ainsi que toute son expérience en matière de recherche sur les virus. Cela fait des années que je souhaite que l'hépatite C rejoigne l'ANRS parce que son bilan sur le VIH est très positif.

Le savoir-faire de l'Agence me semble donc pouvoir profiter à la recherche sur cette pathologie, et aux médecins et chercheurs qui s'en occupent, dans l'intérêt des très nombreux malades infectés.

A l'inverse, en quoi l'hépatite C est-elle une chance pour l'ANRS ?

Toute institution en charge d'un même dossier depuis longtemps a une ten-

dance naturelle à stagner. L'arrivée de nouveaux thèmes de travail et de nouvelles personnes constituent une stimulation. Le VHC me semble donc être un bon moyen pour l'Agence de se renouveler, de s'enrichir et, au-delà, de réfléchir de manière prospective à la recherche sur les maladies virales chroniques en général, à la fois au niveau scientifique et au niveau structurel.

Est-ce que cette “stimulation” vous semble bien acceptée ?

Les cultures du VIH et du VHC ne sont pas les mêmes. Un effort est donc nécessaire de part et d'autre en termes de tolérance et de compréhension ; effort de la part de l'ANRS, qui est une grande maison du VIH, pour accueillir une nouvelle culture, riche, et effort de la part des médecins du VHC, qui ont dû prendre l'habitude de travailler seuls et parfois hors cadre, pour profiter du savoir-faire et de l'expérience de l'Agence.

Le choc culturel a été un peu difficile au début, mais les gens ont appris à se connaître et à se respecter.

A cet égard, la journée du 29 septembre dernier a été très profitable et je suis optimiste sur la place de l'hépatite C au sein de l'ANRS. ■

**LE GROUPE DE TRAVAIL
Responsable**

*Jean-Michel Pawlotsky,
Hôpital Henri Mondor, Créteil*

Membres

*Pierre Bédossa
Hôpital de Bicêtre, le Kremlin Bicêtre*

Jean Dubuisson

Institut Pasteur, Lille

Cyrille Féray

Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Guy Gorochov

Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Geneviève Inchauspé

Inserm U 271, Lyon

Jacques Izopet

Hôpital Purpan, Toulouse

Katherine Kean

Institut Pasteur, Paris

Jean-Jacques Lefrère

INTS, Paris

Patrice Marche

Inserm U 238, Grenoble

Francesco Negro

Hôpital cantonal universitaire, Genève

Stanislas Pol

Hôpital Necker, Paris

Lawrence Serfaty

Hôpital Saint-Antoine, Paris

Jean-Pierre Zarski

CHU de Grenoble

Les études ANRS en cours

L'étude ANRS HC EP 02 Immune-Virc, un modèle pour la recherche sur le VHC ?

Cette étude, réalisée auprès de 200 personnes contaminées par le VHC, co-infectées ou non par le VIH, propose d'étudier les relations entre la gravité de l'hépatite C et l'état des systèmes de défense immunitaire. Elle devrait permettre de mieux comprendre la diversité de l'histoire naturelle et de la réponse aux traitements.

Ce projet est probablement un exemple (plus qu'un modèle) de la complexité de la recherche dans le domaine de l'hépatite C.

Si on a pu penser au départ que la gravité de l'hépatite C était liée à la quantité de virus, à la virulence de certaines souches (" géotypes ") et à la capacité de l'organisme de limiter la réplication du virus, on sait aujourd'hui que la gravité spontanée de la maladie est indépendante de la charge virale et du géotype du virus.

L'hépatite chronique C est en fait une maladie de la cicatrization et de la tolérance.

Hépatite C : maladie de la cicatrization ?

La mortalité due au virus VHC est la conséquence de la constitution progressive de cicatrices dans le foie (fibrose) aboutissant, chez les sujets les plus vulnérables, à la cirrhose (cicatrices annulaires dans tout le foie bouleversant l'architecture). Des complications peuvent apparaître comme le cancer du foie, les hémorragies digestives et l'insuffisance de fonctionnement du foie.

La vulnérabilité d'un sujet au VHC se mesure donc par la vitesse de progression de la fibrose. Elle est très variable d'un sujet à l'autre.

Les facteurs associés à cette vulnérabilité ne sont pas encore tous connus. On sait cependant que la maladie progresse plus vite avec l'âge (surtout après 50 ans), chez les sujets consommant cinq verres ou plus de boissons alcoolisées par jour et chez les sujets co-infectés par le VIH. Les sujets avec une diminution des défenses immunitaires cellulaires (charge virale VIH à moins de 200 CD4 par mm³ ou les transplantés) sont plus vulnérables.

Les femmes, après ajustement sur les facteurs précédents, sont moins vulnérables que les hommes. En revanche, les facteurs viraux (géotype, charge virale) ne sont pas associés à une vulnérabilité particulière.

Hépatite C : maladie de la tolérance ?

Le virus VHC n'est pas toxique directement. C'est le système de défense du sujet infecté qui provoque une destruction chronique des cellules du foie infectées sans parvenir à éradiquer le VHC. Pour caricaturer, une réaction de défense suffisamment forte et efficace, entraînerait une phase aiguë bruyante et une éradication du virus dans la plupart des cas.

Pour le virus VHC, dans plus de 80% des cas, la réaction immunitaire ini-

tiale après infection est insuffisante, comme si le sujet tolérât la présence du VHC. Cette " tolérance " n'est pas cliniquement dangereuse si le virus ne provoque pas de cicatrices. Elle devient néfaste si elle facilite la progression vers la cirrhose.

L'identification des éventuels facteurs immunitaires associés à la vulnérabilité, et en particulier, la capacité de l'organisme à se défendre contre la progression de la fibrose, objectifs de l'étude Immune-Virc, nécessitent d'associer des compétences pluridisciplinaires : des spécialistes cliniciens de la maladie du foie (service d'hépatogastroentérologie), des spécialistes cliniciens du VIH (service des maladies infectieuses), des spécialistes de l'immunité (service d'immunologie), des spécialistes virologues du VHC et du VIH (service de virologie) et des spécialistes de la fibrose hépatique (service d'anatomie pathologique). Cette complémentarité est essentielle pour répondre à la complexité de la maladie VHC. ■

THIERRY POYNARD

Investigateur coordonnateur de l'essai Immune-Virc

Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

ANRS HC EP 01 "Cohorte Trivir"

Cette étude de cohorte multicentrique doit évaluer l'impact d'une trithérapie sur l'infection virale C chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, naïfs de traitement par anti-protéase à l'entrée dans la cohorte. L'objectif de cette étude est de lever les incertitudes quant aux effets éventuels d'un traitement anti-VIH sur le VHC.

Quelles répercussions pourrait avoir la restauration du système immunitaire sur l'infection virale C ?

Les inclusions sont terminées depuis juin 2000. Trente-trois patients participent à cette étude.

Une analyse clinico-biologique, virologique et immunopathologique sera effectuée.

L'incidence des hépatites médicamenteuses induite par des antiviraux pourra également être établie. ■

Investigateur coordonnateur

► Hervé Zylberberg
Unité d'hépatologie
Hôpital Necker, Paris
Tél. : 33 (0)1 44 49 43 32
Fax : 33 (0)1 44 49 43 30

ANRS HC EP 03

Les souches du VHC, proches au niveau génétique, induiraient une pathologie similaire après transplantation hépatique. C'est pour vérifier cette hypothèse que ce protocole a été mis en place.

Il est basé sur l'étude rétrospective de sérothèques de 70 patients trans-

plantés et de lymphocytes sanguins périphériques prélevés prospectivement chez 40 patients transplantés et non transplantés, tous infectés par le VHC. Ceci afin de vérifier les différences éventuelles de séquences virales entre le sérum et les lymphocytes.

Investigateur coordonnateur

► Cyrille Féray,
Centre hépato-biliaire
CHU Paul Brousse, Villejuif
Tél. : 33 (0)1 45 59 32 89
Fax : 33 (0)1 56 59 38 57
E-mail :
marie-anne.petit@pbr.ap-hop-paris.fr

ANRS HC EP 04 "Nutri C 2000"

L'alimentation des sujets contaminés par le VHC a-t-elle une influence sur la progression de l'hépatite C ?

L'étude ANRS HC EP 04 a pour objectif d'analyser le lien entre la teneur en acides gras de l'alimentation et le taux de progression de la fibrose chez des sujets atteints d'une hépatite chronique C.

Etude monocentrique de Bordeaux, elle s'adresse à 200 patients qui rési-

dent depuis au moins cinq ans dans les départements du Sud-Ouest.

La consommation alimentaire et alcoolique est appréciée à partir d'une enquête diététique. Un prélèvement de graisse sous-cutanée permettra d'analyser la composition des graisses alors qu'une ponction biopsie hépatique, pratiquée dans le cadre du suivi normal, mesurera en parallèle la progression de la fibrose. Un prélèvement

sanguin permettra de mesurer simultanément les constantes lipidiques et glucidiques ainsi que les caractéristiques du VHC. ■

Investigateur coordonnateur

► Patrice Couzigou
Service d'hépatogastroentérologie
Hôpital Haut L'Evêque, Pessac
Tél. : 33 (0)5 56 55 64 39
Fax : 33 (0)5 56 55 64 45



ANRS HC EP 05

Un dysfonctionnement des cellules dendritiques semble être à l'origine d'une réponse immune inadaptée, qui serait responsable du passage à la chronicité de l'infection par le VHC. Cette étude propose d'analyser l'ac-

tion des particules virales du VHC sur la différenciation, la maturation et les fonctions des cellules dendritiques. Pour cette recherche, du sang est prélevé chez 60 à 80 patients chronique-ment infectés par le VHC. ■

Responsable scientifique

► Vincent Lotteau,
Inserm U 503, Lyon
Tél. : 33 (0)4 72 72 83 91
Fax : 33 (0)4 72 72 86 69
E-mail : vincent.lotteau@ens-lyon.fr

Investigateur coordonnateur

► Christian Bréchet
Service d'hépatogastroentérologie
Hôpital Necker, Paris
Tél. : 33 (0)1 44 49 51 26
Fax : 33 (0)1 44 49 51 65
E-mail :
isabelle.porteret@nck.ap-hop-paris.fr

ANRS HC EP 06

L'infection chronique par le VHC entraîne fréquemment des anomalies du bilan lipidique qui pourraient modifier la réponse au traitement antiviral. Il est par ailleurs suggéré que la modulation du bilan lipidique par certains médicaments, comme les fibrates, pourrait modifier la charge virale.

Le protocole de l'étude ANRS HC EP 06 se propose de :

- analyser de façon prospective le bilan lipidique de patients infectés par le VHC, traités ou non pour leur hépatite ;
- identifier les sujets infectés par le VHC ayant un dysfonctionnement de leur métabolisme lipidique et comparer, chez ceux qui sont traités par fibrates, les niveaux de virémie avant et après traitement.

L'étude concerne 200 patients, dont certains inclus dans des groupes

témoins séronégatifs au VHC. La durée de l'étude est de 36 mois. ■

Investigateur coordonnateur

► Christian Bréchet
Service d'hépatogastroentérologie
Hôpital Necker, Paris
Tél. : 33 (0)1 44 49 51 26
Fax : 33 (0)1 44 49 51 65
E-mail :
isabelle.porteret@nck.ap-hop-paris.fr

ANRS HC EP 07

Comment les lymphocytes T CD8+ reconnaissent-ils spécifiquement le virus C ? Ce protocole propose d'explorer cette reconnaissance et de comparer les réponses lymphocytaires T CD8+ dans le foie et dans le sang *ex vivo* et *in situ*.

De nouvelles méthodes d'exploration sont utilisées (typage HLA, technique Elispot, immunomarquage ...).

Pour cette étude, un prélèvement de sang est réalisé et un fragment d'une biopsie hépatique réalisée dans le cadre du suivi normal est étudié sur 30 patients atteints d'hépatite chronique C. ■

Responsable scientifique

► Marianne Ziolo,
Inserm U 445, Paris
Tél. : 33 (0)1 48 02 66 76
Fax : 33 (0)1 48 02 68 77
E-mail :
marianne.ziolo@jvr.ap-hop-paris.fr

Investigateur coordonnateur

► Dominique Roulot,
hôpital Jean Verdier, Bondy
Tél. : 33 (0)1 48 95 53 31
Fax : 33 (0)1 48 95 54 39
E-mail :
dominique.roulot@jvr.ap-hop-paris.fr

RECHERCHE SUR LES HÉPATOPATHIES GRAVES

> Les priorités
de recherche

> Interview de
Didier Samuel

Compte tenu de la sévérité des complications de l'hépatite C que sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, et du pronostic sombre qui leur est associé, il est urgent d'améliorer les thérapeutiques actuelles et d'évaluer des stratégies prophylactiques.

Vingt à 30 % des patients contaminés par le VHC développent une cirrhose. Celle-ci se complique dans 20 à 30 % des cas d'un carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) dont le pronostic est sombre puisque la majorité des patients en décède dans les trois ans suivant le diagnostic. Chez les patients ayant développé une cirrhose, celle-ci évolue vers une aggravation avec l'apparition progressive de complications (hypertension portale, insuffisance hépatique au stade terminal). Seule la transplantation hépatique permet d'éviter l'évolution vers le décès.

De ce fait, la prévention et le traitement de ces complications sont essentiels. Malheureusement, à l'heure actuelle, les possibilités thérapeutiques s'avèrent limitées. Il existe donc une réelle urgence à réaliser des progrès décisifs dans la prise en charge des patients atteints d'hépatopathies graves.

La réflexion du groupe de travail, présidé par Didier Samuel, s'est articulée sur les deux complications majeures de l'infection, le carcinome hépatocellulaire (CHC) et la cirrhose grave, ainsi que sur la transplantation hépatique.

Le carcinome hépatocellulaire

Peu de moyens thérapeutiques contre le CHC sont disponibles à l'heure actuelle. Faire évoluer les thérapeutiques apparaît donc prioritaire. Des essais doivent être mis en place de façon coordonnée, en particulier lorsqu'ils concernent des patients représentant des effectifs peu importants, mais également pour éviter que des essais similaires concurrents ne s'annihilent. La mise en place de sérothèques et tissu-thèques dans les études de suivi de cohortes apparaît également nécessaire. →

Sur le plan du traitement, les techniques percutanées sont intéressantes et doivent être évaluées : radiofréquence, cryothérapie...

Dans le cas des petites tumeurs, ces techniques doivent être comparées à l'ablation percutanée et à la résection chirurgicale.

En ce qui concerne les grosses tumeurs, la faisabilité et la tolérance de ces techniques doivent être évaluées ainsi que leur efficacité par rapport à la chimio-embolisation par voie artérielle, la résection et la transplantation.

La collaboration avec les oncologues devrait se développer. En effet, si les oncologues ne connaissent pas le CHC, leur expérience des drogues cytotoxiques et des mécanismes d'oncogénèse pourrait contribuer aux progrès thérapeutiques.

En matière de dépistage, il existe désormais un consensus en faveur d'un dépistage échographique systématique régulier du CHC chez les patients cirrhotiques. Les modalités de ce dépistage demandent cependant à être précisées.

En parallèle, de nouvelles techniques (scanner, marqueurs tumoraux...) doivent être évaluées.

Concernant la prévention, il apparaît très important de développer les techniques ou les médicaments pouvant prévenir l'apparition du CHC chez les patients cirrhotiques. Pour cela, il faudrait créer des liens avec la recherche fondamentale et la recherche appliquée à la clinique. Ainsi, les travaux sur les mécanismes d'oncogénèse dans l'infection virale C sont à promouvoir.

La cirrhose

La mise en place d'essais de traitements antiviraux auprès de patients atteints de cirrhose paraît la première priorité. Il est en effet urgent d'évaluer l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques interféron/ribavirine et Peg-interféron/ribavirine chez cette population de patients. Des études pilotes paraissent préférables à la mise en œuvre de gros essais multicentriques.

Deux questions essentielles se posent sur le plan thérapeutique : d'une part, l'effet de l'arrêt de la réplication virale sur la fonction hépatique ; d'autre part, l'effet de l'arrêt de la réplication virale avant la transplantation sur le devenir post-transplantation et sur la sévérité de la récurrence.

Des efforts doivent également être engagés sur l'étude de l'histoire naturelle de la cirrhose, dans le but de clarifier les critères d'indication de la transplantation hépatique et d'élaborer des modèles pronostiques.

Les recherches méritent d'être menées dans trois populations particulières :

- les patients co-infectés par le VHC et le VIH, dans la mesure où les hépatopathies d'origine virale sont devenues la première cause de mortalité dans certaines cohortes de patients séropositifs au VIH ;
- les patients transplantés rénaux et les malades hémodialysés, les premiers étant particulièrement touchés par le VHC et l'évolution de l'hépatite C après transplantation rénale particulièrement rapide ;
- les patients hémophiles.

La transplantation hépatique

Les deux points essentiels en ce qui concerne la transplantation hépatique sont la prévention et le traitement de la récurrence virale C post-transplantation.

La première priorité s'avère ainsi être la mise en place d'essais pilotes de prophylaxie antivirale immédiate post-transplantation par la bithérapie interféron/ribavirine, afin d'en évaluer la tolérance, l'efficacité et d'observer l'évolution histologique du greffon. L'évaluation de la faisabilité et de l'intérêt d'un traitement antiviral pré-transplantation doit également être envisagée.

La seconde priorité concerne le traitement des hépatites aiguës sur le greffon. L'attention doit aussi être portée à la définition des indications et des modalités du traitement antiviral post-transplantation hépatique. ■



"Améliorer le dépistage du carcinome hépatocellulaire"

Pour **Didier Samuel**, le dépistage précoce du carcinome hépatocellulaire, condition de meilleure chance de réponse thérapeutique, constitue une priorité évidente.

Parmi les patients atteints d'hépatopathies graves, quels sont ceux qui présentent aujourd'hui les urgences thérapeutiques les plus prioritaires ?

Il faut clairement que nous parvenions à réaliser des progrès dans le traitement du carcinome hépatocellulaire.

Nous manquons cruellement à l'heure actuelle de traitements efficaces. Dans ce contexte, le recours à un dépistage échographique régulier visant à diagnostiquer les carcinomes suffisamment tôt pour parvenir à les contrôler constitue certainement une priorité.

Lorsque le diagnostic est précoce, plusieurs approches thérapeutiques sont possibles avec des résultats encourageants, parfois même la guérison.

En revanche, si le carcinome hépatocellulaire est à un stade peu avancé au moment du diagnostic, il échappe systématiquement au traitement. La priorité est donc d'améliorer le dépistage.

De quelle manière ce dépistage peut-il être amélioré ?

Aujourd'hui, plus personne n'en conteste l'intérêt. Le débat porte essentiellement sur son rythme, tous les trois ou six mois.

J'ai personnellement tendance à penser que plus les échographies sont

rapprochées et meilleurs seront les résultats du dépistage.

Une étude en cours devrait nous apporter des éléments d'évaluation intéressants sur ce point.

Par ailleurs, il convient d'améliorer la qualité du dépistage, notamment en disposant d'échographistes entraînés et performants. Détecter une petite tumeur d'un centimètre n'est pas à la portée de tout le monde. ■

LE GROUPE DE TRAVAIL Responsable

Didier Samuel

Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Membres

Solange Bresson Hadni

Hôpital Minjoz, Besançon

Véronique Daurat

ANRS, Paris

François Durand

Hôpital Beaujon, Clichy

Christophe Duvoux

Hôpital Henri Mondor, Créteil

Bruno Falissard

Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Jean-Pierre Pascal

Hôpital Purpan, Toulouse

Jean-Claude Trinchet

Hôpital Jean Verdier, Bondy

Fabien Zoulim

Hôtel-Dieu, Lyon

Je souhaite recevoir les informations de l'ANRS dans le domaine de l'hépatite C

Dr Pr Mme M.

Nom Prénom

Laboratoire/service.....

.....

Adresse.....

.....

.....

Code postal Ville

Tél. : Fax :

E-mail :

A retourner à l'ANRS - cellule information scientifique et communication

Tél. : 33 (0)1 53 94 60 32 – Fax : 33 (0)1 53 94 60 01 – E-mail : isabelle.sadler@anrs.fr

LES PARTENAIRES

- > Le réseau de recherche fondamentale
- > L'Association française pour l'étude du foie
- > La Fédération des pôles de référence et réseaux hépatites
- > Les industriels
- > Les associations

Le réseau de recherche fondamentale

Dans le cadre du Programme national de recherche fondamentale en microbiologie, un financement spécifique a été attribué pour le développement des recherches fondamentales sur l'hépatite C. **Christian Bréchet** et **Geneviève Inchauspé**, co-responsables du réseau, font la présentation d'une organisation originale.

Un réseau d'animation scientifique a été créé afin de renforcer les potentialités de recherche dans ce domaine.

Les objectifs de ce réseau :

- "Recenser" les équipes travaillant de façon effective sur l'hépatite C.
- Identifier de nouvelles équipes susceptibles d'être intéressées par cette thématique.
- Fédérer les efforts des équipes Inserm, CNRS et hospitalo-universitaires.
- Favoriser la mise en commun des protocoles expérimentaux (anticorps, séquences de génomes viraux,...), ainsi que des réactifs.
- Optimiser la coordination des équipes par l'organisation, une ou deux fois par an, de réunions de présentations scientifiques.

La gestion du réseau est confiée à un comité scientifique¹. Celui-ci apporte un soutien financier dans trois grands domaines :

Les activités "communes"

Le réseau finance une banque de données sur l'ensemble des séquences de génomes VHC disponibles². Cette banque fournit, sur demande, des informations précises, telles que la prédiction de structures secondaires, des comparaisons détaillées des séquences, etc.

Les activités de recherches spécifiques

Dans sa première année d'existence, les projets sur la réplication, la variabilité génétique, la culture du virus et l'immunologie ont été soutenus préférentiellement.

Le financement de la seconde année a été plus "resserré" sur des

¹ Christian Bréchet, Inserm U370, Paris ; Annie Cahours, CERVI, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; Maurice Colomb, Université Joseph Fourier, Echirolles ; Jean Dubuisson, CNRS-UMR 8526, Institut Pasteur de Lille ; Geneviève Inchauspé, Inserm U271, Lyon ; Patrice Marche, Inserm U238, Grenoble ; Jean-Michel Pawlotsky, laboratoire de virologie, Créteil ; François Pénin, UPR 412-CNRS, Lyon.

² Gilbert Deleage, Institut de biologie et chimie des protéines, Lyon. <http://hepatitis.ibcp.fr>



projets visant à définir de nouveaux modèles expérimentaux, pour l'analyse de la réplication du génome VHC ; les projets sur la variabilité génétique ont continué à être soutenus.

L'organisation de réunions d'animation

Trois réunions ont été organisées, progressivement enrichies de l'arrivée de nouvelles équipes dans le réseau.

Les résultats obtenus

Plusieurs points, positifs mais également négatifs, ont été identifiés par le comité scientifique du réseau. Les aspects positifs :

- un recensement beaucoup plus précis des équipes travaillant sur le VHC en France,
- l'identification progressive de nouvelles équipes,
- la création d'une banque de données de séquences et d'un site Web ayant une efficacité reconnue par les utilisateurs,
- une contribution certaine à plusieurs programmes de recherche,
- un grand succès des réunions d'animation.

Mais il semble exister une ambiguïté entre les notions de "réseau d'animation" et "réseau de soutien" à des programmes scientifiques. Un certain "saupoudrage" des financements a été critiqué, conduisant lors de la deuxième année d'existence du réseau, à recentrer les programmes.

La constitution du réseau sur le VHC a eu indiscutablement de nombreux aspects très positifs permettant de réellement fédérer en France les équipes travaillant sur le sujet ou étant intéressées. Grâce au réseau, nous disposons maintenant, en France, d'une base de données sur les équipes travaillant dans des programmes de recherche fondamentale sur le VHC. Les réunions d'animation ont permis de définir de nouveaux objectifs scientifiques. A l'avenir, il est clair que les activités du réseau devront s'intégrer d'une façon étroite avec celles de l'AC 20 de l'ANRS. ■

Interview



L'Association française pour l'étude du foie

Pour Fabien Zoulim, membre du comité d'administration de l'Association française pour l'étude

du foie (AFEF), l'implication de l'ANRS sur l'hépatite C constitue une réelle opportunité de stimuler la recherche sur cette maladie.

Considérez-vous l'ANRS et l'AFEF comme des partenaires ?

Le lien entre l'ANRS et l'AFEF est tout naturel. L'ANRS s'impliquant dans l'hépatite C depuis deux ans, il était logique que les différents acteurs intervenant sur cette pathologie soient en contact avec l'Agence. Un petit nombre des membres de l'AC 20 et des groupes de travail sont d'ailleurs membres de l'AFEF. Il était symbolique que la journée du 29 septembre, au cours de laquelle les priorités des groupes de travail ont été présentées, se soit tenue dans le cadre du congrès annuel de l'AFEF.

Comment avez-vous perçu l'élargissement des missions de l'ANRS à l'hépatite C ?

Nous sommes conscients de l'importance du travail que l'ANRS a accompli sur le VIH et de sa grande expérience. Si l'engagement de l'ANRS sur un sujet prioritaire de santé publique, l'hépatite C, est fort, cela devrait permettre de stimuler la recherche sur cette infection. Néanmoins, nous regrettons que les spécialistes du VHC soient encore peu représentés par rapport aux spécialistes VIH au sein des différentes instances de l'Agence. Les problématiques entre les deux pathologies sont proches mais ne sont pas exactement superposables. Les spécialistes du VHC ressentent parfois une certaine difficulté à faire entendre leurs points de

vue. En tant qu'AFEF, nous souhaiterions être davantage impliqués en amont des réflexions et des travaux.

Comment réagissez-vous aux priorités définies par les groupes de travail de l'AC 20 ?

Ces groupes ont mené une réelle réflexion. La méthode consistant à demander l'avis de spécialistes d'une maladie sur les priorités de recherche est particulièrement pertinente. Maintenant, il faut aller au bout de la démarche et concrétiser l'action. Nous nous attendons à ce que les priorités définies par ces groupes soient effectivement prises en compte au sein des deux actions coordonnées consacrées à l'hépatite C et que l'effort financier soit à la hauteur des enjeux.

Sur quel mode l'AFEF entend-elle s'associer aux travaux de l'ANRS sur l'hépatite C ?

Comme je l'ai dit, certains des membres des groupes de travail sont membres de l'AFEF. Donc, il existe d'ores et déjà un échange. Cependant, une des questions serait de savoir si l'association ne pourrait pas missionner certains de ses membres pour la représenter au sein des groupes de travail et des actions coordonnées. L'AFEF dispose d'un groupe de réflexion sur l'hépatite C qui pourrait constituer une interface logique et naturelle entre l'association et l'Agence. ■



La Fédération des pôles de référence et réseaux hépatites

Pour **Patrice Couzigou**, président de la Fédération des pôles de référence et des réseaux hépatites (FNPRH), il est important de mobiliser, dans des démarches de recherche, l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients infectés par le VHC.

Quelle a été votre réaction aux priorités présentées par les différents groupes de travail de l'AC 20 ?

Il était essentiel que les problèmes importants soient ciblés et soulignés afin que la communauté scientifique et l'ANRS puissent avoir une pleine conscience de l'importance de l'hépatite C et des priorités relatives des différentes questions qu'elle pose. Le symposium du 29 septembre a permis de dresser un état des lieux des connaissances et des orientations à donner à la recherche, tout en sensibilisant la communauté médicale et scientifique pour que ses membres s'investissent davantage dans cette recherche. Il témoigne également de l'engagement grandissant de l'ANRS dans l'hépatite C, ce dont on ne peut que se féliciter.

Comment situez-vous les pôles de référence et les réseaux hépatites par rapport à ces priorités ?

L'ANRS apporte la méthodologie qu'on lui connaît. Cela va permettre de faire davantage progresser la recherche sur l'hépatite C qui, il faut le souligner, n'était

pas si mauvaise jusqu'à présent avec les moyens dont elle disposait ; elle bénéficie d'une bonne reconnaissance au niveau international. La fédération est donc ravie de pouvoir s'appuyer sur une méthodologie que l'on sait de très haut niveau. Mais si nous souhaitons voir mis en œuvre rapidement des essais performants et rigoureux, nous désirons dans le même temps que ces essais soient accessibles au plus grand nombre. Il nous semble nécessaire de ne pas créer un décalage trop important entre les pôles de référence et les réseaux hépatites. L'une des missions des pôles est de diffuser le plus largement possible l'information pour que la prise en charge de terrain, dans les réseaux, soit optimale. Mais si les conditions de prise en charge ne sont optimales que dans les pôles de référence, on fait le contraire de ce qui nous est demandé par les pouvoirs publics. C'est une difficulté qui n'est pas du fait de l'ANRS mais qui doit être prise en considération.

Comment contribuer à éviter ce décalage selon vous ?

D'abord en faisant en sorte que l'information sur les appels d'offres de l'ANRS soit diffusée autant dans les hôpitaux universitaires que dans les hôpitaux généraux et les structures libérales. Par ailleurs, il n'y a pas que les essais thérapeutiques auxquels, nous en avons bien conscience, tout le monde ne peut pas participer, ne serait-ce que pour des raisons logistiques. On peut attendre de l'ANRS qu'elle impulse le dynamisme de la recherche sur l'ensemble des questions relatives à l'hépatite C, notamment en matière de santé publique. Il y a beaucoup à faire sur des questions tels que le dépistage ou les protocoles de prise en charge, questions pour lesquelles les médecins généralistes et les gastro-entérologues libéraux impliqués dans la prise en charge des patients infectés par le VHC ont un rôle de premier plan à jouer. ■

Les industriels Schering-Plough

L'hépatite C constitue probablement un cas exemplaire de pathologie pour laquelle des efforts particuliers de partenariat sont souhaitables entre l'industrie pharmaceutique et un organisme dédié à la recherche

clinique et thérapeutique tel que l'ANRS.

En effet, cette affection clairement reconnue maintenant dans notre pays comme une priorité de santé

publique, a surgi récemment dans le panorama de l'hépatologie et de l'infectiologie. Elle a très vite frappé par l'amplitude de la population potentiellement concernée et par l'importance supposée de ses →

conséquences morbides décalées. Il fallait dans ce contexte pouvoir rapidement identifier puis tester des molécules capables de démontrer une certaine efficacité sur le VHC au prix d'une tolérance acceptable.

Une entreprise pharmaceutique comme Schering-Plough, de longue date imprégnée d'une culture axée sur la recherche et le développement a pu alors engager d'importants moyens en termes d'expertise et d'investissement. Ceci s'est traduit au travers d'un développement international au sein duquel la France a joué un rôle de premier plan. Il a permis d'aboutir en quelques années à l'obtention d'AMM consécutives dans l'hépatite C, d'abord pour l'interféron alpha 2b (Viraféron®) puis pour la ribavirine (Rebetol®), enfin plus récemment pour l'interféron alpha 2b pégylé (ViraféronPeg®). Ainsi en partant du constat d'une absence complète de traitement antiviral il y a une dizaine d'années, il a pu être observé un pourcentage régulièrement croissant de réponses thérapeutiques, permettant de considérer qu'à ce jour plus d'un patient sur deux est contrôlé par le traitement.

Néanmoins, au fur et à mesure de la mise à disposition des produits et d'une meilleure connaissance de la pathologie, sont apparues d'importantes questions de stratégie thérapeutique concernant en particulier les modalités d'association et les durées de traitement. Dans ce cadre, les études sur la typologie des patients, clinique, virologique et histopathologique et donc sur certains sous-groupes ont paru essentielles pour cerner les facteurs de réponse thérapeutique et espérer conduire à l'optimisation de l'utilisation des produits. C'est à ce stade que s'est situé le partenariat entre un industriel comme Schering-Plough et une entité comme l'ANRS. En effet, cette dernière cumule du fait de ses missions, de sa structure et de son fonctionnement, les avantages d'un niveau élevé d'expertise multidisciplinaire, d'une forte culture de rigueur méthodologique et de l'accès à un vaste réseau d'experts capables d'inclure dans d'importantes études multicentriques des patients au profil atypique ou rare, difficilement pris en compte par un industriel. C'est dans cette logique que s'inscrit le partenariat de Schering-Plough avec l'ANRS, au travers des soutiens d'essais comme Corist (ANRS HC 01), Ribavic (ANRS HC 02) et Bitri (ANRS HC 03). Au delà des améliorations at-

tendues dans la prise en charge des patients co-infectés par le VIH et de certains patients séropositifs au VHC non-répondeurs, il convient de voir que ceci permet à l'industriel de redéployer certains de ses moyens pour poursuivre ses efforts de recherche et de développement, tant ces derniers ont connu dans un passé récent une très forte croissance de leur coût.

En effet, puisque presque un patient sur deux porteur du VHC est dans l'attente d'une autre proposition thérapeutique, le besoin de nouveaux produits reste entier. C'est ainsi que Schering-Plough a pris le parti de renforcer en parallèle ses efforts tant en recherche au niveau de la structure des enzymes du VHC (hélicases, protéases, polymérase) qu'en développement avec l'espoir de démontrer un effet antifibrosant grâce à l'IL-10 chez les patients VHC positifs non-répondeurs. ■

ALAIN RIMAILHO

Directeur du développement
et des affaires médicales, Schering-Plough

Invités à exprimer leur point de vue, les laboratoires Roche n'ont pas pu répondre à temps.

Les associations

Invités à débattre sur les priorités de recherche, lors de la table ronde du symposium, TRT-5 et SOS hépatites donnent leur point de vue.

TRT-5

Depuis 1998, l'infection à VHC a été proclamée problème de santé publique : 1% de la population française serait atteinte alors que la plupart des personnes contaminées ignore son statut sérologique pour le VHC. De

plus, l'origine de plus d'un tiers des contaminations demeure inconnue, d'où la difficulté de délivrer des messages de prévention clairs.

Cependant, à l'exception de la journée de dépistage gratuit organisée en

octobre 2000, il n'y a pas eu de campagne "grand public"¹, malgré l'inquiétude de la population sur les

¹ Ndlr : une campagne de prévention a été lancée par le CFES en juillet 2000 (affiches "Hépatite C 1 personne sur 3 l'ignore encore").

risques de contamination dans les actes de la vie quotidienne.

Les groupes les plus à risques de contracter le VHC posent un problème particulier. En effet, les usagers de drogue sont particulièrement vulnérables, car même les pratiques réduisant la transmission du VIH sont insuffisantes pour prémunir du VHC. A cela s'ajoute l'amalgame qui existe entre hépatite C et toxicomanie, nuisible à l'image générale des personnes touchées et qui amène à des conduites stigmatisantes.

Enfin, l'infection à VHC progresse en moyenne plus vite chez les personnes co-infectées par le VIH avec une accélération de la survenue de cirrhose. De plus, la transmission mère-enfant du VHC passe de 5 à 20% quand les mères sont co-infectées.

C'est au regard de tous ces éléments que les associations de lutte contre le sida se sont impliquées dans la lutte contre

le VHC, avec comme objectifs de développer les connaissances sur les risques de contamination et le statut sérologique, ainsi que la facilitation à l'accès aux soins (suivi et traitement). Les modes de contamination du virus du sida nous ont forcés à inventer le travail multidisciplinaire en réseaux et à imposer une révolution de la recherche clinique. L'épidémie d'hépatite C nous impose d'améliorer les politiques de réduction des risques et d'accès aux soins. En dehors de la présence des membres du TRT-5² à l'AC 20 et l'AC 24 de l'ANRS, les associations constituantes se sont lancées dans diverses initiatives (table ronde des co-infectés, Act-up ; formation des travailleurs sociaux sur le VHC, Aides ; Journal des hépatites, Actions-traitements ; mise en place par Sida Info Service d'un numéro vert Hépatite Info Service³).

Par ailleurs, nous pointons les besoins en nouveaux traitements, plus effi-

caces, moins contraignants et mieux tolérés. Nous travaillons pour une accélération de la recherche clinique et une facilitation à l'accès aux protocoles pour les populations les plus touchées. Nous soutenons également la recherche pré-clinique.

Dans ce cadre, nous pensons que l'ANRS doit utiliser les compétences acquises sur le VIH, en finançant la recherche clinique (et en facilitant l'accès aux protocoles) mais aussi la recherche fondamentale. De sérieux progrès à long terme sont inenvisageables si l'ANRS n'est pas à la hauteur de ce que l'on est en droit d'attendre. ■

DOMINIQUE BLANC

Pour le groupe interassociatif TRT-5

² Le TRT-5 est un groupement interassociatif regroupant plusieurs associations de lutte contre le sida : Act-up Paris, Actions traitements, Aides, Nova Dona, Sida Info Service, Arcat-sida et Sol en Si

³ Hépatite Info Service 0 800 845 800 ouvert 7 jours sur 7 de 9 h à 23 h

SOS Hépatites

À son origine, SOS Hépatites s'était fixé pour objectif de promouvoir l'information, la solidarité et la défense des personnes atteintes d'hépatites, quels que soient le virus et le mode de contamination. Mais très vite, un quatrième objectif s'est imposé dans les statuts de la fédération nationale : la promotion de la recherche.

Trop souvent en effet, les malades se plaignent d'être réduits à un rôle passif : on leur demande simplement de participer à des protocoles thérapeutiques. Dans notre conception de la relation entre médecin et malade, cela ne suffit pas. Il faut non seulement informer les patients sur les essais en cours, mais aussi leur en communiquer les résultats. Au-delà, les associations de malades revendiquent aussi un droit de consul-

tation sur les orientations de la recherche. Sans se substituer aux chercheurs, mais en leur apportant leur regard particulier sur la maladie. À quand par exemple des études complémentaires sur la représentation sociale de l'hépatite, sur la vie après la guérison virale ou sur la tolérance des traitements ?

C'est dans cet esprit que, depuis deux ans, les dons des malades alimentent une bourse de recherche "SOS Hépatites". D'un montant modeste (15 000 F), cette bourse annuelle a néanmoins permis de financer une première étude sur la fatigue ; une seconde est en cours sur la prise en charge de l'hépatite C en prison.

Dans un passé récent, l'ANRS a prouvé sa capacité à mobiliser l'en-

semble des acteurs impliqués dans la lutte contre le VIH. Au-delà des querelles de territoire entre hépato-gastroentérologues, infectiologues et internistes, saura-t-elle maintenant mobiliser les acteurs de la lutte contre les hépatites, sans confusion ni amalgame avec le VIH ? C'est le souhait des malades, conscients de la nécessité d'une coordination nationale de la recherche. De ce point de vue, l'ANRS se trouve dépositaire de l'espoir des 600 000 personnes atteintes d'hépatite C (dont 100 000 au stade de cirrhose). Puisse-t-elle ne pas les décevoir. ■

PASCAL MELIN

Président de la Fédération nationale SOS hépatites

Projets et bourses soutenus par l'ANRS

Appel d'offres de mars 1999

Projets

Patrice Couzigou	Hôpital Haut L'Evêque, Bordeaux	Etude de l'association entre facteurs nutritionnels et hépatite chronique C.
Jean-Claude Desenclos	Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice	Etude des modes de transmission actuels du virus de l'hépatite C.
Cyrille Feray	Hôpital Paul Brousse, Paris	Relation entre variabilité du virus de l'hépatite C et sévérité de la récurrence après transplantation hépatique.
Christian Perronne	Hôpital Raymond Poincaré, Garches	Ribavirin : protocole thérapeutique évaluant l'activité de l'interféron (Peg-IFN α -2b) en association avec la ribavirine chez les patients porteurs d'une hépatite chronique C non traitée et co-infectés par le VIH.
Thierry Poynard	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris	Influence du degré de diversité de l'infiltration lymphocytaire intra-hépatique sur la sévérité de l'hépatite chronique C : relation entre diversité du répertoire de lymphocytes T intra-hépatiques, évolution histologique fibrosante et sensibilité au traitement.
Thierry Poynard	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris	Influence de la réponse immunitaire sur la sévérité de l'hépatite chronique C : relation entre l'expression intra-hépatique des cytokines immunorégulatrices et l'évolution histologique fibrosante.
Thierry Poynard	Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris	Influence de l'immunodépression liée à l'infection VIH et sa correction sous traitement antirétroviral sur les réponses immunes anti-VHC et l'évolutivité de l'hépatite C.
Françoise Roudot-Thoraval	Hôpital Henri Mondor, Paris	Assistance médicale à la procréation et virus de l'hépatite C : évaluation du risque de transmission lorsqu'un des membres du couple est infecté.
Jean-Pierre Zarski	Hôpital La Tronche, Grenoble	Evaluation des populations lymphocytaires T au cours de l'hépatite chronique C. Recherche de facteurs immunitaires prédictifs de réponse au traitement antiviral.

1^{er} appel d'offres 2000 (septembre 1999)

Projets

Pierre Bédossa	Hôpital de Bicêtre, le Kremlin Bicêtre	Etude de la sénescence répliquative dans l'hépatite virale C.
Christian Bréchet	Hôpital Necker, Paris	Interactions entre le virus de l'hépatite C et le métabolisme lipidique.
Vincent Lotteau	Inserm U 503, Lyon	Action des particules virales VHC associées aux lipoprotéines sur la différenciation et la maturation des cellules dendritiques.
Patrick Marcellin	Hôpital Beaujon, Clichy	Etude contrôlée de l'association interféron- α /ribavirin chez les patients atteints d'hépatite chronique C minime.
Jean-Michel Pawlotsky	Hôpital Henri Mondor, Créteil	Mécanismes de résistance du virus de l'hépatite C aux antiviraux.
Raoul Poupon	Hôpital Saint-Antoine, Paris	Essai thérapeutique randomisé de traitement adjuvant du carcinome hépatocellulaire associé au virus de l'hépatite C.

Bourses

Laurent Beloeil	Inserm U 503, Lyon	Action des particules virales VHC associées aux lipoprotéines sur la différenciation et la maturation des cellules dendritiques.
Sylvie Burban	Inserm U 444, Paris	Modélisation prévisionnelle de l'infection par le VHC : impact des thérapeutiques.
Valérie Castet	Inserm U 128, Montpellier	Modèle d'infection d'hépatocytes humains en culture primaire par le VHC : optimisation et applications à la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques.
Eve-Oona Delpuech	Inserm U 370, Paris	Analyse du profil d'expression intra-hépatique des cytokines sur cellules isolées par microdissection, chez des patients infectés par le VHC.

2^e appel d'offres 2000 (mars 2000)

Projets

Laurent Alric	Hôpital de Purpan, Toulouse	Etude pilote au cours de l'hépatite chronique virale C de l'efficacité d'une trithérapie par IL2/IFN- α /ribavirine chez les patients infectés par un génotype 1 non répondeurs à une bithérapie par IFN/ribavirine ayant une hépatopathie sévère.
Dominique Bernuau	Inserm U 327, Paris	Activation des facteurs de transcription comme marqueur de prolifération hépatocytaire chez les malades atteints de cirrhose liée au virus de l'hépatite C, avec ou sans carcinome hépatocellulaire.
Elisabeth Bouvet-Koskas	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Facteurs de risque de transmission accidentelle du virus de l'hépatite C au personnel soignant au décours d'un accident exposant au sang.
Jean Paul Duong Van Huyen	Hôpital Broussais, Paris	Etude de la progression de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH traités par l'association interféron / ribavirine.
Ursula Hibner	CNRS UMR 5535, Montpellier	Influence du virus de l'hépatite C sur la réponse apoptotique des hépatocytes.
Geneviève Inchauspé	Inserm U 271, Lyon	Cellules dendritiques et virus de l'hépatite C : rôle dans l'infection naturelle et la réponse aux thérapies antivirales.
Katherine Kean	Institut Pasteur, Paris	Régulation de la capacité traductionnelle du virus de l'hépatite C par sa distribution en quasi-espèces : relation avec la sensibilité aux traitements antiviraux.
Didier Samuel	Hôpital Paul Brousse, Villejuif	Transplantation hépatique des patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine.
Albert Tran	Hôpital de l'Archet, Nice	Transmission du virus de l'hépatite C de la mère à l'enfant et facteurs de risque associés.
Philippe Vanhems	Université Claude Bernard, Lyon	Association lymphomes non-hodgkiniens et virus de l'hépatite C chez le patient VIH : étude cas-témoins.
Marie-Anne Ziol	Inserm U 445, Paris	Exploration de la reconnaissance spécifique du virus de l'hépatite C par les lymphocytes T CD8+ et caractérisation de leurs fonctions effectrices dans le foie <i>ex vivo</i> et <i>in situ</i> : étude comparative longitudinale de patients à activité histologique stable ou évolutive.

Bourses

Muriel Soler	Inserm U 99, Créteil	Etude des conséquences structurales et fonctionnelles de la variabilité génétique en quasi-espèces du virus de l'hépatite C.
Inès Vigan	Inserm U 238, Grenoble	Etudes des populations lymphocytaires T intrahépatiques et périphériques au cours de l'hépatite chronique C.

Projets acceptés par l'ANRS et financés par le PHRC

Yvon Calmus	Hôpital Cochin, Paris	Essai multicentrique randomisé en double-aveugle, comparant un traitement d'entretien par ribavirine à un placebo, après un traitement initial d'un an par l'association interféron- α -2a-pegylé (Pegasys) / ribavirine, en cas de récurrence de l'hépatite C après transplantation.
Philippe Chossegros	Hôpital de l'Hôtel Dieu, Lyon	Traitement des hépatites C chez les toxicomanes recevant un traitement de substitution.
Christian Trépo	Hôpital de l'Hôtel Dieu, Lyon	Evaluation des marqueurs sériques circulants de la matrice extracellulaire pour le diagnostic et le traitement des hépatites chroniques C.



1^{er} appel d'offres 2001 (septembre 2000)*

Projets

Christophe Duvoux	Hôpital Henri Mondor, Paris	Détection de populations clonales lymphocytaires B associées à l'infection virale C par RT-PCR après transplantation hépatique : étude de faisabilité.
Rémi Fagard	Hôpital Avicenne, Bobigny	Modulation d'effecteurs de la transduction du signal dans les lymphocytes de patients infectés par le virus C : étude de faisabilité d'une recherche d'un lien avec la résistance au traitement par bithérapie interféron- α /ribavirine (transduction de signal dans les lymphocytes de patients infectés par le virus de l'hépatite C).
Chantal Fournier	Etablissement français du sang Pyrénées-Méditerranée, Montpellier	L'interaction entre le virus de l'hépatite C et les candidats récepteurs CD81 et LDL-R est-elle essentielle à l'infection virale ?
François Godeau	Hôpital Avicenne, Bobigny	Criblage de sérums de patients infectés pour la présence d'anticorps neutralisants de la liaison enveloppe/CD81 en utilisant les glycoprotéines E2 de différents types fusionnés à des gènes rapporteurs.
Marianne Leruez-Ville	Hôpital Necker, Paris	Etude de la présence du virus de l'hépatite C dans le compartiment génital masculin.
Jean-Paul Moatti	Inserm U 379, Marseille	Evaluation économique des stratégies de dépistage et des modes de prise en charge de l'hépatite C : nouvelles approches méthodologiques.
Christopher Payan	CHU d'Angers	Rôle de la région NS5A du virus de l'hépatite C dans la réponse à la monothérapie interféron et à la bithérapie séquentielle interféron / ribavirine chez des patients naïfs de traitement.
Marie-Anne Petit	Inserm U 271, Lyon	Développement d'outils pour l'analyse du complexe E1E2 natif à la surface des particules virales C circulantes chez les patients porteurs chroniques du VHC. Applications préventives et diagnostiques.
Philippe Roingeard	Hôpital Bretonneau, Tours	Obtention de pseudo-virus du VHC : immunogénicité et mise au point d'un test de détection des anticorps neutralisants.
Christine Silvain	Hôpital Jean Bernard, Poitiers	Prise en charge de l'hépatite virale C en milieu carcéral.
Laurence Weiss	Inserm U 430, Paris	SECOIIA : essai comparatif randomisé de l'addition d'IL2 à une bithérapie interféron- α pégylé et ribavirine pour le traitement de l'hépatite C chronique chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC non-répondeurs après 3 mois de cette bithérapie.

Bourses

Carine Brinster	Inserm U 271, Lyon	La protéine non structurale 3 (NS3) du virus de l'hépatite C : un candidat potentiel pour le développement d'un vaccin.
Frédéric Coutant	Inserm U 503, Lyon	Action des particules virales VHC associées aux lipoprotéines sur la différenciation et la maturation des cellules dendritiques.
Juliette Roussel	CNRS UMR 8526 / Institut Pasteur de Lille	Clonage de génomes complets du virus de l'hépatite C et analyse phénotypique d'isolats particuliers basée sur la construction de réplicons.

* Résultats au 15 janvier 2001

**Le 2^e appel d'offres 2001 est ouvert
le 15 janvier 2001 et clos le 15 mars 2001**

CONTACTS ANRS

Recherches sur l'hépatite C

Véronique Daurat

Tél. : 33 (0)1 53 94 60 41

E-mail : veronique.daurat@anrs.fr

Christelle Continsouzas

Tél. : 33 (0)1 53 94 60 08

E-mail : christelle.continsouzas@anrs.fr

Appels d'offres

Jacqueline Bernard

Tél. : 33 (0)1 53 94 60 40

Fax : 33 (0)1 53 94 60 02

E-mail : jacqueline.bernard@anrs.fr

AUTRES CONTACTS

Le réseau de recherche fondamentale

Christian Bréchet

E-mail :

isabelle.porteret@nck.ap-hop-paris.fr

Geneviève Inchauspé

E-mail : inchauspe@lyon151.inserm.fr

Christophe Combet

E-mail : c.combet@ibcp.fr

Gilbert Deleage

E-mail : g.deleage@ibcp.fr

L'Association française pour l'étude du foie

CHU d'Angers

49033 Angers cedex 01

Secrétariat

Tél. : 33 (0)2 41 35 34 10

Fax : 33 (0)2 41 35 41 19

La Fédération des pôles de référence et réseaux hépatites

Hôpital Beaujon,

100 bd. du Général Leclerc 92110 Clichy

Secrétariat

Tél. : 33 (0)1 40 87 53 38

Fax : 33 (0)1 47 30 94 40

TRT-5

C/o Aides fédération nationale

Tour Essor, 14 rue Scandicci

93 508 Pantin cedex

Tél. : 33 (0)1 41 83 46 11

Fax : 33 (0)1 41 83 46 11

E-mail : trt-5@egroups.fr

SOS-hépatites

BP 88

52103 Saint Dizier cedex

Tél. 33 (0)3 25 06 12 12

Fax : 33 (0)3 25 06 99 54

Internet :

<http://perso.wanadoo.fr/sos.hepatites>

Transhépatite

6, rue de l'Aubrac

75012 Paris

Tél./fax : 33 (0)1 40 19 07 60

E-mail : transhepat@aol.com

Hépatite info service

N° vert : 0800 845 800

Document conçu et réalisé par la cellule information scientifique et communication de l'ANRS