

La recherche sur les hépatites virales : une dynamique bien engagée

La recherche sur les hépatites virales B et C est aujourd'hui pleinement intégrée aux activités de l'ANRS. Elle y occupe une place à part entière et reconnue. C'est ainsi que le dernier Conseil scientifique de l'agence, qui s'est tenu les 28 et 29 novembre 2005, lui a été entièrement consacré afin de dresser le bilan des réalisations et des actions en cours, tout en définissant les perspectives et les priorités à venir.

L'élargissement des missions de l'ANRS à la recherche fondamentale, clinique, thérapeutique et en santé publique sur les hépatites virales B et C a constitué une réponse aux réalités épidémiologiques de ces deux pathologies et aux enjeux de santé publique qui en découlent. Les chiffres parlent d'eux-mêmes : selon les dernières estimations, qui datent de janvier 2005, il y a actuellement en France métropolitaine aux alentours de 500 000 personnes atteintes d'une hépatite C chronique, parmi lesquelles 30 000 seraient coinfectées par le VIH, et environ 300 000 autres personnes présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite B¹. 9 % des personnes infectées par le VIH le seraient également par le VHB. La prévalence de l'hépatite C chronique est plus élevée chez les femmes (0,99 % *versus* 0,73 % chez les hommes), en particulier chez celles qui sont âgées de plus de 40 ans. À l'inverse, c'est chez les hommes que l'infection chronique par le virus de l'hépatite B est la plus forte (1,19 % *versus* 0,16 % pour les femmes), en particulier chez ceux des tranches d'âge 18-29 ans et 50-59 ans. Environ 20 % des patients présentant une hépatite chronique

C et 5 à 10 % de ceux qui ont une hépatite chronique B atteignent le stade de la cirrhose responsable de décompensations cliniques et de carcinomes hépato-cellulaires (CHC), puis de décès. On estime à environ 4 000 le nombre annuel de décès imputables à l'hépatite C et à l'hépatite B. La dimension sociale de ces deux hépatites virales est particulièrement forte puisqu'elles touchent davantage les personnes en situation de précarité. Ainsi, leur prévalence est 3 à 3,5 fois plus élevée chez les bénéficiaires de la Couverture maladie universelle complémentaire. Autre fait qui mérite d'être souligné : seules 49 % et 56 % des personnes infectées respectivement par le virus de l'hépatite B et celui de l'hépatite C ont connaissance de leur statut. L'infection par les virus des hépatites B et C est aussi un problème majeur de santé publique dans les pays en développement. L'OMS estime qu'environ 3 % de la population mondiale est infectée par le virus de l'hépatite C, avec des prévalences atteignant 10 à 15 % dans certains pays comme l'Égypte et le Cameroun.

Compte tenu de ces réalités épidémiologiques et sociales, les

→

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

Les réponses de l'agence

C'est en 1999 que l'ANRS s'est vue confier sa première mission sur les hépatites virales, limitée dans un premier temps à la « recherche clinique, thérapeutique et en santé publique dans le domaine de l'hépatite C ». Une première action coordonnée est dès lors créée, l'AC20. Deux ans plus tard, l'AC20 se recentre sur l'animation de la recherche clinique. Parallèlement, l'AC24 est créée pour coordonner les essais thérapeutiques et le comité scientifique sectoriel 4 est créé afin d'évaluer les projets soumis aux appels d'offres pour les recherches cliniques et épidémiologiques. L'ensemble de ces actions est alors coordonné à l'ANRS par une équipe de trois personnes, sous la responsabilité du service de recherches cliniques et thérapeutiques sur le VIH/sida.

L'élargissement des missions de l'ANRS à partir du 1^{er} janvier 2004 à l'ensemble de la « recherche fondamentale, clinique, thérapeutique et en santé publique dans les hépatites virales B et C » conduit à une réorganisation en profondeur du dispositif. Si l'AC24 est maintenue dans son rôle d'animation et d'évaluation pour les essais thérapeutiques, l'AC20 disparaît et trois nouvelles actions coordonnées sont créées pour animer les recherches autour de trois champs importants : les « mécanismes de l'entrée virale des virus des hépatites dans les cellules cibles » pour l'AC29, les « mécanismes de la carcinogenèse dans les cirrhoses secondaires aux hépatites virales » pour l'AC30 et la « recherche en santé publique sur les hépatites virales » pour l'AC25. Il s'agit là de champs de recherche où la France possède, pour les deux pre-

miers, des équipes particulièrement en pointe. Du côté des appels d'offres, le CSS4 se voit chargé de l'évaluation de toute la recherche fondamentale tandis que le comité scientifique sectoriel (CSS7) est créé pour évaluer la recherche clinique et le CSS5 pour évaluer les recherches en santé publique. Les recherches fondamentales, cliniques et thérapeutiques sont désormais gérées par un service dédié qui devient indépendant et compte quatre personnes. Les recherches en santé publique relèvent du service de recherches en santé publique, sciences de l'homme et de la société de l'ANRS. La recherche se déroulant dans les pays en développement est coordonnée, quant à elle, par le service du même nom.

Cette organisation est complétée par différents groupes de travail. Ainsi, l'AC11 consacrée à la « virologie médicale » se voit adjoindre un groupe consacré au VHC à partir de 2001, puis un autre dédié au VHB depuis 2004. La coinfection par le VIH et le VHC a également conduit, compte tenu des spécificités propres à cette situation clinique, à la création d'un groupe de travail commun à l'AC5 et à l'AC24 en 2003. Cependant, ce mode de fonctionnement s'est révélé peu efficace, du fait des nombreux allers-retours entre les deux actions coordonnées et a conduit, en janvier 2006, à suspendre ce groupe de travail et à le remplacer par une réunion trimestrielle commune à l'AC5 et à l'AC24 et accueillant des experts extérieurs. Cette nouvelle organisation devrait permettre de voir aboutir un nombre plus important de projets sur la coinfection, problématique qui constitue pour 2006 un thème prioritaire de l'agence.

Enfin, il convient de souligner l'implication de centres de méthodologie et de gestion pour les essais et cohortes sur les hépatites virales. A l'heure actuelle, plusieurs centres contribuent à la réalisation de ce type d'études : l'unité 593 et le SC10 Inserm, les CIC de Rennes et de Nancy et des

Centres de recherche clinique à Angers et Lyon. L'unité 707 Inserm est le principal acteur dans la réalisation méthodologique et pratique des essais dans ce domaine.

Réalisations et perspectives

Le dispositif mis en place par l'ANRS sur les hépatites virales a d'ores et déjà permis de financer depuis 1999 115 projets de recherche et contrats d'initiation ainsi que 54 bourses pré- et post-doctorales. Parallèlement, 17 essais thérapeutiques ont été lancés ainsi que deux cohortes. Dans les pays du Sud, neuf projets ont été financés dont trois essais thérapeutiques.

Sur le plan fondamental, l'impact de l'action de l'agence est d'ores et déjà sensible pour les recherches sur le VHC pour lesquelles, comme l'explique le Pr Jean-Michel Pawlotsky dans ce dossier, la France possède désormais une place de leader à l'échelle internationale. Avec en particulier une force de pointe sur la biologie structurale du virus C et sur les mécanismes moléculaires de l'entrée virale.

La recherche clinique, de son côté, a notamment permis de démontrer l'intérêt de l'association interféron pégylée/ribavirine chez les patients coinfectés VIH/VHC (essai HC 02 Ribavic).

Parmi les recherches en santé publique, une étude prospective a montré que malgré la politique de réduction des risques, l'incidence de l'hépatite C restait très élevée dans le groupe des usagers de drogues par voie intraveineuse en raison du partage des seringues et du coton.

En 2005, le budget consacré par l'agence aux recherches sur les hépatites virales s'élevait à environ 12 % du budget de l'ANRS, soit 4,35 millions d'euros, avec la répartition suivante :

- > Bourses : 14 %
- > Recherche fondamentale : 22 %
- > Essais thérapeutiques : 16 %
- > Soutien pour le personnel dédié aux essais thérapeutiques : 16 %

> Etudes physiopathologiques : 22 %. La recherche dans les pays en développement représente un coût additionnel d'environ 500 000 Euros par an. Pour 2006, l'objectif est de consacrer 15 % du budget de l'ANRS aux hépatites virales. Le réseau d'investigateurs im-

pliqués dans la recherche clinique continuera à être renforcé. Il est à noter qu'environ 120 articles issus de financements de l'ANRS ont été publiés ces quatre dernières années, dont les deux tiers avaient un impact factor supérieur à 5. D'ores et déjà, l'intégration des hépatites virales

à l'ANRS est une réalité qui devrait monter en puissance dans les années à venir. ■

1 Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004, Institut de Veille Sanitaire, janvier 2005.

La recherche fondamentale « Une place de leader »

Pour le Pr Jean-Michel Pawlotsky (Laboratoire de virologie, Centre national de référence des hépatites B, C et delta, et Inserm U635, Hôpital Henri Mondor, Créteil), la coordination et l'animation des équipes mises en œuvre par l'ANRS ont permis à la recherche fondamentale et translationnelle sur les hépatites virales de se développer et de permettre à la France d'être aujourd'hui un pays leader dans ce domaine. Il a été président de l'AC20 et est membre du CSS4 de l'ANRS.

Comment s'organise la recherche fondamentale sur les hépatites au sein de l'agence ?

De façon très classique par rapport au fonctionnement habituel de l'ANRS, avec d'un côté un mouvement qui va des chercheurs vers l'agence, dans le cadre des appels d'offres, et de l'autre côté, une animation de la recherche qui va de l'agence vers les chercheurs, au sein des actions coordonnées. Nous disposons de deux comités scientifiques sectoriels, le CSS4 qui évalue les projets de recherches fondamentales et le CSS7 les projets de recherches cliniques, certaines recherches étant clairement à la frontière entre le fondamental et la clinique. Nous avons ainsi beaucoup de recherches dites « translationnelles ». Par ailleurs, il existe à l'heure actuelle deux actions coordonnées, l'AC29 qui est consacrée aux « Mécanismes d'entrée des virus des hépatites dans leurs cellules cibles » et l'AC30 qui est dédiée aux « Mécanismes de la carcinogenèse dans les cirrhoses secondaires aux hépatites virales ».

Quelles sont les voies de recherche qui sont principalement soutenues ?

Nous travaillons essentiellement autour de trois grandes thématiques, que ce soit pour l'hépatite C ou pour l'hépatite B : la virologie, l'immunologie et la physiopathologie des lésions hépatiques. Nous sommes davantage en avance sur l'hépatite C par rapport à l'hépatite B, simplement parce que l'ANRS a d'abord été en charge de la première. Mais ce décalage va tendre à s'estomper avec le temps. De même, entre les trois thématiques, ce sont d'abord les projets de virologie qui ont été majoritairement financés. Nous avons eu ensuite de plus en plus de travaux en immunologie. Les recherches sur la physiopathologie de la maladie hépatique sont devenues de plus en plus présentes dans une troisième vague. Mais aujourd'hui, la répartition des financements entre les trois thématiques est assez bien équilibrée. Nous avons ainsi à l'heure actuelle, pour l'hépatite C, 26 projets soutenus en virologie,

20 en immunologie et 17 en physiopathologie hépatique.

Quels sont les principaux axes de recherche en virologie ?

Les équipes françaises sont depuis longtemps très en pointe en biologie structurale. C'est en France que la structure tridimensionnelle de la polymérase du virus C a été décrite pour la première fois. Aujourd'hui, des équipes travaillent sur d'autres protéines, en particulier des protéines d'enveloppe et des protéines non structurales comme la protéine NS5A. La connaissance de la structure de ces protéines vise à aider au développement de molécules antivirales qui les prennent pour cibles. La France a également de très bonnes équipes qui étudient le cycle de réplication du virus C, notamment les mécanismes moléculaires de l'entrée virale. C'est ce qui a conduit à la création de l'AC29 qui est animée par Jean Dubuisson. Ces équipes produisent un vrai effort collectif pour comprendre les mécanismes d'entrée. L'objectif est là

→

encore de développer des approches thérapeutiques fondées soit sur la neutralisation par immunothérapie, soit sur des approches antivirales inhibant les étapes précoces du cycle de réplication.

En immunologie et en physiopathologie, vers quoi s'orientent principalement les recherches ?

Les travaux actuels portent sur l'immunologie cellulaire, en particulier les réponses adaptatives cellulaires. En physiopathologie, différents aspects sont étudiés, en particulier les mécanismes de survenue de la stéatose hépatocytaire, ceux de la fibrogenèse et de la progression de la maladie hépatique et ceux qui sous-tendent la survenue du cancer primitif du foie (voir l'article page 27).

Les recherches sur l'hépatite B suivent-elles le même modèle que pour l'hépatite C ?

Disons que l'on retrouve les trois mêmes grandes thématiques. En sachant que la carcinogenèse, le développement d'antiviraux et l'analyse des mécanismes de résistance sont des questions très importantes vis-à-vis du virus B. Nous avons pour le moment moins de projets sur l'hépatite B, d'une part parce qu'il y a moins d'équipes qui s'y intéressent en France, d'autre part parce que c'est une pathologie encore nouvelle pour l'ANRS et qu'il nous faut créer un véritable réseau de recherche, comme cela se passe pour l'hépatite C.

Comment situez-vous la place de la recherche française à l'échelle internationale ?

Il suffit pour cela de regarder la place des communications et des publications françaises dans les congrès et les revues internationales ! Si je prends l'exemple du dernier congrès de recherche fondamentale sur l'hépatite C, qui s'est tenu à Montréal en octobre 2005, sur les 92 présentations orales,

48 étaient nord-américaines, 32 européennes et parmi ces dernières huit étaient françaises. La France était en tête en nombre de publications pour l'Europe qui, elle-même, tenait très bien son rang par rapport aux Etats-Unis et au Canada.

Cette place vous paraît donc importante ?

Je dirais que la France est vraiment aujourd'hui un pays leader en recherche fondamentale et translationnelle sur les hépatites virales. Cette position résulte d'un mouvement qui a été très largement amplifié par l'action de l'ANRS, en termes de financement et d'animation de la recherche.

Avez-vous le sentiment que les chercheurs travaillant sur les hépatites ont trouvé leur place au sein de l'agence ?

Les angoisses initiales se sont clairement estompées. Aujourd'hui, la communauté des hépatites est bien insérée à l'ANRS et elle joue pleinement son rôle au sein des AC et des CSS. Je pense que tout le monde a compris que l'agence est une maison commune. De plus, le nouveau directeur a bien montré sa volonté de développer la recherche sur les hépatites virales, en établissant un dialogue tout à fait constructif.

Vous êtes donc confiant ?

Je l'ai toujours été et je le suis d'autant plus aujourd'hui !

Quelques résultats de recherches soutenues par l'ANRS

Abou Jaoudé G, Sureau C.
Role of the antigenic loop of the hepatitis B virus envelope proteins in infectivity of hepatitis delta virus. *J. Virol.* 2005; 79(16): 10460-66.

Boulant S, Becchi M, Penin F, Lavergne JP.

Unusual multiple recoding events leading to alternative forms of hepatitis C virus core protein from genotype 1b. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(46): 45785-92.

Breiman A, Grandvaux N, Lin R, Ottone C, Akira S, Yoneyama M, Fujita T, Hiscott J, Meurs EF.

Inhibition of RIG-I-dependent signaling to the interferon pathway during hepatitis C virus expression and restoration of signaling by IKKepsilon. *J. Virol.* 2005; 79(7): 3969-78.

Callens N, Ciczora Y, Bartosch B, Vu-Dac N, Cosset FL, Pawlotsky JM, Penin F, Dubuisson J.

Basic residues in hypervariable region 1 of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 contribute to virus entry. *J. Virol.* 2005; 79(24): 15331-41.

Malmassari S, Lone YC, Zhang M, Transy C, Michel ML.

In vivo hierarchy of immunodominant and subdominant HLA-A 0201-restricted T-cell epitopes of HBx antigen of hepatitis B virus. *Mic. Inf.* 2005; 7(4): 626-34.

Paradis V, Degos F, Dargere D, Pham N, Belghiti J, Degott C, Janeau JL, Bezeaud A, Delforge D, Cubizolles M, Laurendeau I, Bedossa P.

Identification of a new marker of hepatocellular carcinoma by serum protein profiling of patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2005; 41(1): 40-7.

Voisset C, Callens N, Blanchard E, Op De Beeck A, Dubuisson J, Vu-Dac N.

High density lipoproteins facilitate hepatitis C virus entry through the scavenger receptor class B type 1. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(9): 7793-9. ■

contact : Jean-Michel Pawlotsky
jean-michel.pawlotsky@hmn.aphp.fr

La recherche clinique

« Répondre aux besoins de recherche sur les hépatites virales et les coinfections »

Avec six essais déjà réalisés et onze autres en cours, l'Action coordonnée 24 dispose d'ores et déjà d'un « portefeuille » non négligeable de recherches. L'objectif n'est pas d'en rester là, bien au contraire, comme l'explique son président, le Dr Marc Bourlière (service d'Hépatologie-Gastro-Entérologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille). Le développement du réseau de cliniciens, l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques, des essais pour les patients habituellement exclus des essais et les coinfections figurent parmi les priorités de l'AC24.

Quelles sont les principales priorités de l'AC24 à l'heure actuelle ?

Notre principale mission est de mettre sur pied des essais thérapeutiques susceptibles de répondre aux besoins de recherche pour la prise en charge des patients infectés par le VHC ou le VHB, qu'ils soient mono-infectés ou co-infectés par le VIH. Depuis sa création, l'AC24 cherche donc à constituer un réseau d'investigateurs cliniques qui soient inscrits dans une véritable synergie. Ce réseau existe aujourd'hui mais il est nécessaire que nous l'élargissions encore.

Pour quelles raisons ?

Nous rencontrons des difficultés de recrutement dans les essais thérapeutiques que nous mettons en œuvre. Ceci, principalement, en raison d'un manque de moyens humains. Il n'existe pas pour les hépatites d'équivalents des CISH comme c'est le cas pour l'infection par le VIH. Les services d'hépatologie en France ont une activité très importante et ils sont plutôt débordés. Cela pose des problèmes pour assurer le suivi supplémentaire lié à l'inclusion dans un essai. Nous cherchons donc à leur apporter des moyens humains pour les aider à s'investir dans la recherche clinique proposée par l'ANRS. Ainsi, cette an-

née, des postes de moniteurs d'études cliniques (MEC) spécialisés sur les hépatites vont être mis à disposition.

L'aide des centres de méthodologie est-elle suffisante ?

Pour le moment, nous avons plusieurs centres de méthodologie, dont un qui s'intéresse plus particulièrement aux hépatites virales, l'unité 707 Inserm. Au regard du nombre d'essais en cours, cela suffit à peine. Il est évident que plus nous lancerons d'essais et plus nous aurons besoin de compétences supplémentaires de ce type.

Quelles sont vos priorités sur l'hépatite C ?

Jusqu'à présent, nous avons beaucoup travaillé sur la situation des patients non-répondeurs, sur la prise en charge, notamment la prévention ou le traitement des effets indésirables et sur la prévention de la fibrose chez ces patients. L'un des objectifs est de mettre en place un ou des essais pour les patients rechuteurs. Par ailleurs, nous tentons de mettre en place des partenariats avec l'industrie sur les nouvelles molécules en cours de développement : antiprotéases, antipolymérase, les nouvelles formes d'interféron ou la viramidine, un médicament proche de la ribavirine mais présentant moins d'effets indésirables.

Enfin, nous souhaitons développer des protocoles pour les populations que je qualifierai d'orphelines, c'est-à-dire les patients qui sont habituellement exclus des essais de l'industrie, en raison de comorbidités associées. C'est notamment le cas des patients infectés par le VHC qui sont également alcooliques, diabétiques ou qui présentent des syndromes dysmétaboliques. Nous avons créé très récemment un groupe de travail au sein de l'AC24, qui réunit de jeunes hépatologues, pour définir et proposer des essais qui répondent à ces objectifs.

Concernant la recherche clinique sur l'hépatite B, quels sont vos principaux axes d'action ?

Il faut d'abord souligner que c'est une mission nouvelle pour nous, qui date d'un peu plus de deux ans seulement. Nous avons lancé jusqu'à présent deux essais, qui évaluent de nouvelles stratégies de traitement. La problématique de l'hépatite B est complètement différente de celle du virus C. Pour ce dernier, on sait qu'on obtient environ 50 % de guérison avec les traitements actuels. En revanche, pour l'hépatite B, il est très difficile d'obtenir une guérison, c'est-à-dire une séroconversion Hbs, car les approches

→

thérapeutiques disponibles permettent d'obtenir assez facilement une inhibition de la réplication virale et une amélioration histologique.

Quelles sont les conséquences de cette situation ?

La durée des traitements doit être beaucoup plus prolongée et nous nous heurtons alors à la survenue de résistances. Ainsi, avec la lamivudine, 20 % des patients sont résistants à un an et plus de 60 % à cinq ans. Le taux de résistance est moindre avec l'adéfovir, de l'ordre de 20 % à 5 ans. Notre souhait est donc de proposer des essais de stratégie sur le long terme, en associations simultanées ou séquentielles, en utilisant les médicaments actuels et de nouvelles molécules. L'objectif étant de parvenir à obtenir une séroconversion Hbs plus fréquente et plus rapide, ce qui nous permettrait d'arrêter ensuite les traitements. Des projets en ce sens sont en cours d'élaboration.

Comment l'AC24 aborde-t-elle la coinfection par les virus des hépatites et celui du sida ?

Initialement, nous avons une responsabilité partagée entre l'AC5 et l'AC24 pour les essais sur les coinfections. Les protocoles étaient présentés aux deux actions coordonnées, la décision finale revenant à l'une ou l'autre selon que le critère principal de jugement portait sur l'infection par le VIH ou sur l'hépatite virale. Ce mode de fonctionnement conduisait cependant à de nombreux allers-retours entre les deux actions coordonnées et s'est finalement révélé peu efficace.

Il a donc été décidé récemment d'organiser des réunions trimestrielles, associant notamment les deux actions coordonnées. Ce groupe qui est désormais seul décisionnaire pour tous les protocoles pour les patients coinfectés, a tenu sa première réunion en janvier dernier et a également pour mission de dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur les coinfections et sur la prise en charge des patients.

Quelles sont vos priorités vis-à-vis des coinfections ?

Elles sont à la fois d'évaluer de nouvelles options thérapeutiques et d'améliorer la prise en charge des patients, en sachant que la coinfection se traduit souvent par des maladies hépatiques plus sévères et plus compliquées. De plus, il est nécessaire de conjuguer les traitements anti-VIH à ceux de l'hépatite. L'AC 24 a ainsi organisé en septembre 2005 une journée d'animation sur la prise en charge de la cirrhose chez les patients coinfectés. Le but était de proposer un partage d'expériences entre infectiologues et hépatologues pour favoriser une bonne prise en charge de cette situation clinique qui, dans le contexte de la coinfection, présente un certain nombre de spécificités.

Quels sont vos objectifs en terme d'essais thérapeutiques sur les coinfections ?

Il faut tout d'abord rappeler la réalisation de l'essai ANRS HC 02 Ribavirin, qui a été l'un des deux grands essais internationaux multicentriques ayant montré la supériorité de la bithérapie

interféron pégylé α -2b plus ribavirine sur la bithérapie jusqu'alors standard (interféron α -2b plus ribavirine) dans le traitement de l'hépatite C chez les patients coinfectés. ANRS HC 02 Ribavirin a été ainsi très important, en terme de résultats obtenus mais aussi pour démontrer la capacité de l'ANRS à réaliser de grands essais sur les hépatites virales.

A l'heure actuelle, nos objectifs sont essentiellement d'évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Par ailleurs, nous nous intéressons à la transplantation chez les patients coinfectés, notamment à travers l'essai ANRS HC 08 Thevic. Ce dernier est en cours et constitue d'ores et déjà l'une des plus grosses séries de patients transplantés avec une coinfection.

Pour finir, quelles sont vos relations avec les industriels ?

Pour une agence comme l'ANRS, il est difficile de pouvoir évaluer des molécules en cours de développement, sachant que les objectifs des industriels – obtenir une autorisation de mise sur le marché – ne recourent pas nécessairement nos priorités. C'est pourquoi nous sommes d'abord centrés sur l'évaluation de stratégies thérapeutiques avec des médicaments existants. Nous tentons toutefois de développer nos relations avec les industriels afin d'en devenir des partenaires incontournables et obtenir plus rapidement les nouvelles molécules. ■

Contact : Marc Bourlière
mbourliere@hopital-saint-joseph.fr

Les essais de l'AC24 en cours

Hépatite C

Patients naïfs de traitement

ANRS HC 17 Prazor

Essai évaluant l'intérêt de la prazozine, un médicament anti-fibrosant, en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine chez des patients de génotype 1 ou 4, avec une fibrose modérée à sévère ($F_{\geq 2}$). L'objectif est de déterminer si la prazozine permet de suspendre l'évolution de la fibrose. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double-insu *versus* placebo de prazozine est réalisé chez 115 patients. Les inclusions sont en cours.

Patients non répondeurs

ANRS HC 10 Pento

Essai évaluant l'association de la pentoxyphilline et de la vitamine E chez des patients avec une fibrose et n'ayant pas répondu à un traitement par interféron pégylé plus ribavirine. L'objectif est la suspension de l'évolution de la fibrose. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double-insu, *versus* placebo est réalisé chez 100 patients. Les inclusions se sont terminées fin décembre 2005.

ANRS HC 15 NRfi

Essai comparant un traitement par interféron pégylé à faible dose associé ou non à la ribavirine afin d'évaluer l'intérêt de la ribavirine associée à l'interféron pégylé α -2b comme traitement suspenseur de la fibrose. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique, en double-insu est réalisé chez 454 patients. Les inclusions sont en cours.

ANRS HC 19 Fibrosar

Essai évaluant l'irbésartran comme traitement suspenseur de la fibrose chez des patients présentant une contre-indication à la bithérapie interféron pégylé plus ribavirine. Cet essai contrôlé, randomisé, multicen-

trique, en double-insu, *versus* placebo est réalisé chez 200 patients. Les inclusions sont en cours.

ANRS HC 16 Gammatri

Etude pilote évaluant l'efficacité d'une trithérapie associant interféron gamma, interféron pégylé α -2a et ribavirine chez des patients ne répondant pas, après douze semaines de traitement, à la bithérapie interféron pégylé α -2b plus ribavirine. Cette étude pilote, non comparative, multicentrique est réalisée chez 65 patients. Les inclusions sont en cours.

Amélioration de la prise en charge

ANRS HC 18 Paropeg

Essai évaluant l'utilisation de la paroxétine, antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, chez des patients recevant une bithérapie par interféron pégylé α plus ribavirine. L'objectif est de déterminer si la paroxétine permet de prévenir le syndrome dépressif fréquemment associé à la bithérapie. Cet essai randomisé, contrôlé en double-insu, *versus* placebo est réalisé chez 144 patients. Les inclusions sont en cours.

ANRS HC 06 Lipiocis

Essai évaluant l'intérêt d'une injection de lipiodol radioactif chez des patients présentant un cancer du foie d'étiologie virale ou alcoolique ayant été traités par chirurgie ou radiofréquence. L'objectif est de déterminer si l'injection de lipiodol radioactif permet de prévenir la récurrence tumorale. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique, est réalisé chez 100 patients. Les inclusions sont en cours.

Coinfection VHC/VIH

ANRS HC 09 Secoia

Etude pilote évaluant l'interleukine-2

(IL-2) associée à la bithérapie interféron pégylé α -2a plus ribavirine en traitement de première intention de l'hépatite C chez 75 patients coinfectés VIH/VHC. Les inclusions sont terminées depuis décembre 2005.

ANRS HC 12 Fibrostop

Essai évaluant un traitement par interféron pégylé α -2a *versus* un suivi sans traitement chez des patients coinfectés VIH/VHC non-répondeurs et présentant une fibrose F2. L'objectif est de déterminer si l'interféron pégylé α -2a présente une activité suspensive sur l'évolution de la fibrose. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique est réalisé chez 150 patients. Les inclusions sont en cours.

Infection par le VHB

INSERM ANRS HB 02

Essai évaluant un vaccin à ADN nu chez des patients recevant une bithérapie lamivudine plus adéfovir. L'objectif est d'évaluer l'impact de la vaccination sur la prévention du risque de rechute virologique après arrêt de la bithérapie d'antiviraux. Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique est réalisé chez 40 patients. L'essai est en cours de mise en place.

Coinfection VHB/VIH

ANRS HB 01 Envipeg

Etude pilote évaluant chez des patients sous bithérapie d'antiviraux depuis six mois la poursuite de cette bithérapie associée à l'interféron pégylé α -2a. L'objectif est de déterminer si cette stratégie thérapeutique permet d'améliorer le taux de séroconversion Hbe. Cette étude pilote, multicentrique, sans insu sur le traitement est réalisée chez 55 patients, les inclusions vont débiter en juin prochain. ■

→

Les essais de l'AC24 réalisés

ANRS HC 01 Corist

Essai pilote ayant évalué les interactions entre la ribavirine et la stavudine chez des patients coinfectés VIH/VHC et naïfs de traitement pour le VHC. Les résultats obtenus conduisent à conclure que la co-prescription de la ribavirine et de la stavudine n'a pas d'influence sur la charge virale VIH.

ANRS HC 02 Ribavic

Essai contrôlé et randomisé ayant évalué chez 454 patients coinfectés VIH/VHC la bithérapie interféron pégylé α -2b plus ribavirine *versus* la bithérapie interféron plus ribavirine en traitement de première intention de l'hépatite C. Cet essai conclut à une meilleure efficacité de l'association interféron pégylé α -2b plus ribavirine.

ANRS HC 03 Bitri

Cet essai contrôlé, randomisé, réalisé chez 200 patients infectés par le VHC non-répondeurs, indique qu'une trithérapie par amantadine, interféron pégylé et ribavirine apporte un bénéfice limité en terme de réponse virologique par rapport à la seule bithérapie interféron pégylé plus ribavirine.

ANRS HC 04 Hepacamp

Cette étude contrôlée a évalué le risque de transmission du VHC lors des procédures d'assistance médicale à la procréation. Les premiers résultats montrent une absence de risque de transmission du virus au bébé lorsque, au sein du couple, l'homme est infecté par le VHC. L'analyse est en cours concernant la situation des couples où la femme est infectée par le VHC.

ANRS 07 Rifil-2

Cet essai ouvert, conduit chez 20 patients infectés par le VHC, a montré qu'un traitement par IL-2 concomitant à une bithérapie par interféron plus ribavirine n'augmente pas le taux de réponse virologique par rapport à la seule bithérapie interféron plus ribavirine.

ANRS HC 08 Thevic

Etude pilote, prospective et monocentrique évaluant la faisabilité de la transplantation hépatique chez 15 patients coinfectés par le VHC et le VIH. Les patients sont en cours de suivi. L'évaluation doit comparer la survie attendue en l'absence de transplantation et la survie réelle après transplantation. ■

Publications

ANRS HC 01 Corist

Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus (HCV) : a Corist-ANRS HC 01 trial. Salmon-Céron D., Lassalle R., Pruvost A., Benech H., Bouvier-Alias M., Payan C., Goujard C., Bonnet E., Zoulim F., Morlat P., Sogni P., Pérusat S., Tréluyer J.M., Chêne G. and the Corist-ANRS HC 01 study group. *Clin. Infect. Dis.*, 2003 ; 36(10) : 1295-1304.

ANRS HC 02 Ribavic

Pegylated interferon alfa-2b *versus* standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis in HIV-

infected patients. A randomized controlled trial. Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S., Rosenthal E., Lunel-Fabiani F., Benzekri A., Morand P., Goujard C., Pialoux G., Piroth L., Salmon-Céron D., Degott C., Cacoub P., Perronne C., for the study group of ANRS HC 02 Ribavic. *Jama*, 2004 ; 292(23) : 2839-48.

ANRS HC 03 Bitri

Amantadine triple therapy for non-responder hepatitis C patients. Clues for controversies (ANRS HC 03 Bitri). Maynard M., Pradat P., Bailly F., Rozier F., Nemoz C., Si Ahmed S.N., Adeleine P., Trépo C. and a French multicenter group. *J. Hepatol.*, 2006 ; 44(3) : 484-90.

ANRS HC 07 Rifil-2

Pilot study of interferon-alfa-ribavirin-interleukin-2 for treatment of non-responder patients with severe liver disease infected by hepatitis C virus genotype 1. Alric L., Thebault S., Peron J.M., Balard P., Metivier S., Pipy B., Izopet J., Vinel J.P. *J. Viral Hepatitis*, 2006 ; 13(2) : 139-44. ■

Les études physiopathologiques

Un effort de recherche conséquent

Au cours des cinq dernières années, 23 études cliniques de physiopathologie sur les hépatites virales ont été promues par l'ANRS.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'œuvre au cours des hépatites virales B et C est une donnée essentielle pour l'amélioration des traitements et de la prise en charge des patients. C'est pourquoi l'ANRS soutient la réalisation d'études cliniques de physiopathologie sur les hépatites, dans le cadre de ses appels d'offres.

A ce jour, 23 études cliniques de physiopathologie ont été promues par l'ANRS. Cinq d'entre elles sont terminées, une a été interrompue, douze ont achevé leurs inclusions, trois sont en cours d'analyse et deux sont en

phase de mise en place. Parmi les études en cours de réalisation ou de lancement, quatre portent sur l'immunologie, deux sur l'histoire naturelle et la fibrose au cours des hépatites, deux sur la compartimentation cellulaire, deux sur les lipides, deux sur le VHB et enfin deux sur la coinfection VIH/VHC. L'effort de recherche sur la physiopathologie des hépatites virales est donc conséquent. Le CSS7, qui évalue les projets actuellement, entend néanmoins optimiser les appels d'offres dans ce domaine en menant davantage d'actions d'information auprès des cliniciens et des chercheurs, en

particulier les hépatologues, les internistes et les addictologues. Il importe de mieux faire connaître les possibilités de financement et les modalités d'évaluation des études physiopathologiques par l'ANRS. Parallèlement, la coordination avec les AC24, AC29 et AC30 va être renforcée. Enfin, une concertation va être mise en œuvre pour favoriser la coordination entre les propositions d'actions émises par le comité stratégique du plan national hépatites virales de la Direction générale de la santé et les missions de recherche de l'ANRS. ■

Etudes cliniques physiopathologiques les plus récentes dont les inclusions sont terminées

ANRS HC EP 07

(Responsable scientifique : Marie Anne Ziol, Hôpital Jean Verdier, Bondy)

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 *ex vivo* et *in situ* : étude comparative longitudinale de patients à activité histologique stable ou évolutive.

Conclusions

Les résultats indiquent que la présence d'interféron gamma produit en réponse au VHC par les cellules T du foie est associée à une fibrose moindre du foie et à une progression plus lente de la fibrose suggérant que l'interféron gamma sécrété par les

cellules T du foie limiterait la progression des lésions hépatiques.

Publication

En cours de soumission.

ANRS HC EP 09

(Responsable scientifique : Marianne Leruez-Ville, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris)

Étude de la présence du VHC dans le compartiment génital masculin.

Conclusions

> Les particules virales retrouvées dans le sperme semblent provenir très majoritairement de leur transfert passif du sang dans le compartiment génital.

> Presque la moitié des hommes infectés par le VHC et co-infectés par le VIH-1 peuvent avoir de l'ARN VHC détectable dans leur sperme. Ceci confirme la possibilité d'une transmission sexuelle du VHC notamment chez les hommes co-infectés par le VIH.

Publications

> *AIDS*, 2005; 19(16): 1827-35.

> *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2005; 33(9): 684-90.

ANRS HC EP 10 Ribavic

cette étude physiopathologique est devenue une cohorte « ANRS CO 07 Ribavic »

→

ANRS HC EP 11

(Responsable scientifique : Sophie Caillat-Zucman, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris)

Rôle des lymphocytes T CD8 antiviraux dans le développement de lésions hépatiques au cours de l'infection chronique par le VHC.

Conclusions

L'infiltrat inflammatoire CD8 intrahépatique non-spécifique du VHC contribue à la nécrose hépatocellulaire, à la fibrose, et à l'hépatite chronique active, alors que les lymphocytes T CD8 spécifiques du virus exercent un effet protecteur vis-à-vis de ces lésions, et jouent ainsi le rôle de lymphocytes régulateurs.

Présentations

Présentation orale au 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), San Francisco, novembre 2005, et à l'European Federation of International Medicine, (EFIM), Paris, septembre 2005.

ANRS HC EP 12

(Responsable scientifique : Cyrille Feray, Hôtel Dieu, Nantes)

Caractérisation des déterminants viraux impliqués dans la compartimentation répliquative du VHC : stratégie de détection, de validation fonctionnelle et clinique.

Premières conclusions

- > L'existence d'une compartimentation est fréquente mais non constante et suggère que l'adaptation au type cellulaire pourrait impliquer, comme pour le poliovirus, une régulation traductionnelle.
- > Cette compartimentation permet de dépister des coinfections/surinfections par des souches distinctes complètement sous-estimées par l'étude des souches du plasma. Une population de patients ayant une

coinfection par des souches strictement lymphocytaires a pu être définie. L'effort actuel est d'identifier les facteurs cellulaires impliqués dans l'éventuelle adaptation de l'IRES au tropisme cellulaire.

Publications

- > *Hepatology*, 2004; 39(3): 817-25
- > *J. Virol.*, 2005; 79(10): 6349-57.

ANRS HC EP 14

(Responsable scientifique : Armand Abergel, Hôtel Dieu, Clermont-Ferrand)

Description d'une épidémie due au génotype 5 du virus de l'hépatite C en Auvergne : aspects épidémiologiques et phylogénétiques.

Premières conclusions

les patients infectés par un génotype 5 ont été contaminés soit par des injections soit par transfusion. Ces résultats rappellent des études italiennes qui ont montré le rôle majeur qu'a joué ce mode de contamination. La confrontation des résultats virologiques avec les données de toutes les enquêtes transfusionnelles et des données épidémiologiques est en cours.

Présentations et publications

- > *J. Clin. Microbiol.*, 2004; 42: 3030-35.
- > Présentation orale aux VI^e Journées Francophones de Virologie, Paris, 22-23 avril 2004.
- > Poster au 11th International Symposium on HCV and related viruses, Heidelberg, octobre 2004.

ANRS HC EP 15

(Responsable scientifique : Olivier Boyer, Laboratoire d'Immunologie, CHU de Rouen)

Etude du répertoire des lymphocytes T sanguins de patients infectés par le VHC avec vascularite, cryoglobulinémie ou auto-anticorps.

Conclusions

Comparées aux cellules des patients témoins négatifs, les cellules T extraites du foie de patients infectés par le VHC et atteints de vascularite montrent une polarisation des Th1 au niveau du foie.

Publication

- J. Hepatol.*, 2004; 41(6): 1031-7.

ANRS HC EP 16

(Responsable scientifique : Cyrille Feray, Hôtel Dieu, Nantes)

Phénotypes et régulations transcriptionnelles des lymphocytes B avant traitement par interféron et après rémission d'une infection par le VHC.

Premières conclusions

- > Dans 14 cas étudiés, il existe des souches VHC spécifiques des lymphocytes B et des monocytes/cellules dendritiques ; cette population de quasiespèces est distincte des virions immunocomplexés. L'existence de brin négatif dans ces deux types cellulaires a été démontrée également.
- > L'analyse de l'infection des lymphocytes périphériques non-triés et donc non-dégradés chez 119 patients montre que :
 - 38 % d'entre eux ont une infection occulte des LMPS (lympho-monocytes périphériques sanguins) par des souches très distantes des souches plasmatiques.
 - 9 % des génotypes des LMPS sont indétectables dans le plasma.

Publications

- > *Hepatology*, 2004; 39(3): 817-25.
- > *J. Virol.*, 2005; 79(10): 6349-57. ■

Etudes cliniques physiopathologiques en cours d'analyse

ANRS HC EP 13

(Responsable scientifique : Bertrand Nalpas, Inserm U 370, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris)

Bases génétiques de la sévérité de l'hépatite chronique C. Rôle des gènes impliqués dans les mécanismes de fibrogénèse/fibrolyse.

ANRS HC EP 17 Fibroco

(Responsable scientifique : Dominique Roulot, Hôpital Avicenne, Bobigny)

Etude des mécanismes des lésions hépatiques au cours de la co-infection VHC-VIH par comparaison des réponses immunes cellulaires anti-VHC et de la réplication virale C chez des patients infectés par le VHC seul ou co-infectés par le VHC et le VIH.

ANRS HC EP 18

(Responsable scientifique : Cyrille Feray, Hôtel Dieu, Nantes)

Phénotypes et régulations transcriptionnelles des lymphocytes B avant traitement par interféron et après rémission d'une infection par le VH. ■

Etudes dont les inclusions sont en cours

ANRS HC EP 19 ELI-B

(Responsable scientifique : Anne-Marie Roque-Afonso, Inserm U785, Hôpital Paul Brousse, Villejuif)

Etude monocentrique visant à comparer le nombre de cellules B mémoire productrices d'anticorps anti-HBs entre patients transplantés et témoins non-transplantés, et entre patients transplantés, selon l'indication de la transplantation.

Début des inclusions au 1^{er} semestre 2006.

ANRS HC EP 20 Treg C

(Responsable scientifique : Hélène Trebeden Nègre, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)

Etude du rôle des lymphocytes T régulateurs dans la physiopathologie des complications auto-immunes de l'hépatite virale C. Etude monocentrique chez 90 patients.

Début des inclusions au 2^e trimestre 2005.

ANRS HC EP 21

(Responsable scientifique : Brigitte Autran, Inserm U543, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)

Etude des caractéristiques immunologiques et virologiques associées à la guérison de l'infection par le virus de l'hépatite C au cours de l'infection par le VIH. Etude multicentrique chez 60 patients.

Début des inclusions au 2^e trimestre 2005. ■

Etudes en cours de mise en place

ANRS HC EP 22

(Investigateur : Didier Samuel, Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif)

Etude de détection de la forme super enroulée de l'ADN du VHB chez les patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire sur cirrhose virale B.

ANRS HC EP 23 Fibrostar

(Investigateur : Jean Pierre Zarski, Hôpital La Tronche, Grenoble)

Evaluation comparative des marqueurs non-invasifs de fibrose hépatique et de la ponction biopsie hépatique chez les patients atteints d'une hépatite chronique C. Etude multicentrique nationale chez 700 patients. ■

→

La cohorte ANRS CO 12 Cirvir

Mieux connaître la cirrhose virale compensée

La cirrhose liée aux hépatites virales B et C peut rester silencieuse pendant de nombreuses années (on parle ainsi de cirrhose compensée) avant d'entraîner la survenue de complications tel que le carcinome hépatocellulaire. Cependant, l'incidence des complications de la cirrhose est mal connue et est très variable selon les études, celles-ci étant le plus souvent rétrospectives. De plus, il n'existe pas réellement à l'heure actuelle de facteurs prédictifs validés de chacune des complications possibles. Enfin, il apparaît nécessaire de préciser les modalités optimales de la prise en charge des patients présentant une cirrhose, notamment pour le dépistage des complications.

Ces différentes constatations ont conduit l'ANRS à s'engager dans la réalisation d'une cohorte prospective multicentrique ANRS CO 12 Cirvir. Les objectifs de cette cohorte sont, d'une part, de décrire l'histoire naturelle de la cirrhose virale, d'autre part, d'identifier et de valider les facteurs prédictifs de la survenue des complications cliniques.

Il est prévu d'inclure et de suivre 3 000 patients. De 40 à 50 centres devraient participer en France à cette cohorte et il est prévu de réaliser les inclusions sur une durée de trois ans. Il s'agit de malades atteints de cirrhose non compliquée et d'origine virale B (AgHBs+) ou C (anti-VHC+). Ces patients peuvent présenter des facteurs de co-morbidité

(alcool, syndrome métabolique) et/ou une co-infection par le VIH.

Des sous-études sont envisagées. Il s'agit essentiellement d'études à visée fondamentale (protéome sérique et carcinome hépatocellulaire ; environnement pharmacogénomique) et clinique (anti-VHC et puce à peptide ; elastométrie impulsionnelle, volumétrie hépatique par scanner, VIH et pharmacocinétique des antirétroviraux). Il est également prévu une étude médico-économique, une évaluation de la qualité de vie et l'étude de modèles statistiques.

La cohorte Cirvir a débuté en mars 2006 et les premiers résultats sont attendus pour 2010. ■

Responsable : Jean-Claude Trinchet
jean-claude.trinchet@jvd.aphp.fr

Le groupe VHC de l'AC11

Des techniques standardisées

Créé en 2001, le groupe de travail VHC de l'AC11 « Virologie médicale » implique aujourd'hui 18 laboratoires français'. Les travaux réalisés ont d'abord porté sur la standardisation de techniques. Ce fut ainsi le cas pour la mesure de l'ARN VHC par PCR en temps réel. La sensibilité obtenue est < 1000 UI/ml, la spécificité de 100 % et la reproductibilité < 0.2 log (Castellain, *J. Clin. Virol.* 2005). Le groupe a également travaillé à la mise en évidence de l'ARN VHC dans le plasma sérial, avec la mise au point d'une technique consensus (Bourlet, *J. Clin. Microbiol.* 2002, Pasquier, *J. Med. Virol.* 2003), validée et optimisée (Bourlet, *J. Clin. Microbiol.* 2003) et ayant servi à des travaux dérivés (Briat, *AIDS* 2005).

La caractérisation génomique

Les travaux du groupe de travail ont permis la caractérisation génomique par séquençage notamment de la région NS5B avec le développement d'un protocole consensus (technique princeps, Sauné, *J. Virol. Methods* 2003). Ce protocole a été diffusé à l'ensemble des laboratoires du groupe et a permis la constitution d'une banque commune de référence. L'intérêt est de disposer d'une technique de référence pour la caractérisation du génotype et du sous-type. Cette technique a été appliquée pour tracer l'origine d'une infection et les modalités de transmission d'un patient à l'autre (épidémie de génotype 4 chez des homosexuels avec des pratiques à risque), pour faire des liens entre les sous-types et les modes

de contamination (sous-type 2a plus fréquent chez les usagers de drogues par voie intraveineuse). Elle a aussi permis de définir et mieux caractériser l'épidémie de génotype 5 en Auvergne (avec une prévalence de 10 % dans cette région alors qu'elle est de 1.5 % en France) par la collecte et la caractérisation de tous les génotypes 5 identifiés dans les laboratoires du groupe afin de rechercher des groupements génétiques en fonction des zones géographiques. Cette technique a été transférée au centre Pasteur de Yaoundé et a été notamment utilisée dans des projets ANRS chez les femmes enceintes (Njoum, *J. Med. Virol.* 2003), dans la population Bantous (Njoum, *J. Med. Virol.* 2003) et dans la population générale (Pasquier, *J. Med. Virol.* 2005).

Le groupe de travail a par ailleurs réalisé des analyses d'échantillons à partir des techniques standardisées. Cela fut le cas pour la mesure de l'ARN du VHC (Lefrère, *J. Clin. Microbiol.* 2004) et le séquençage de la région NS5B (Laperche, *J. Clin. Microbiol.* 2005 et Laperche, *J. Clin. Microbiol.* sous presse).

Les réalisations en cours et les perspectives

A l'heure actuelle, les travaux du groupe visent à montrer l'intérêt d'avoir un séquençage avec une étude de la sensibilité intrinsèque des génotypes 4, 5, 6 à l'interféron-alpha pégylé + ribavirine (vs génotype 1a et

1b). Une étude prospective avec plus de 500 patients va être mise en place. Le groupe de travail s'attache également à la caractérisation du polymorphisme des régions codant pour les enzymes cibles des futurs antiviraux (protéase, hélicase et polymérase) et à la caractérisation de virus recombinants.

Il est par ailleurs prévu de :

- > Poursuivre les contrôles de qualité multicentriques, notamment pour les techniques de PCR en temps réel disponibles sur le marché et pour lesquelles l'existence de biais est connue.
- > Préciser la persistance du virus dans

les cellules mononucléées du sang périphérique chez des patients où le virus a été éliminé du sérum.

- > Rechercher des causes de résistance ou de non-réponse au traitement en établissant des relations entre réponse virale et pharmacologie (dosage de la ribavirine/HPLC, méthodes biologiques de dosage de l'interféron-alpha pégylé), afin de mieux préciser l'impact de la pharmacologie sur la réponse au traitement (Boulestin, AAC 2005, Francois, AAC 2005). ■

1 - Six laboratoires implantés en région parisienne : Avicenne, Créteil, INTS, Necker, Paul Brousse, Pitié-Salpêtrière. Douze laboratoires implantés en province : Amiens, Angers, Bordeaux, Brest, Clermont-Ferrand, Limoges, Marseille, Rouen, Saint-Etienne, Strasbourg, Tours, Toulouse.

Le point de vue associatif « Mieux connaître les personnes atteintes »

Membre du Collectif hépatites virales et du groupe TRT-5, Maxime Journiac dresse, avec son regard de représentant associatif, le bilan de l'action de l'agence sur les hépatites virales. S'il regrette le manque d'accès aux nouvelles molécules, du fait essentiellement des industriels, il constate la nécessité de développer les recherches en sciences sociales sur les personnes touchées par les hépatites virales.

La place accordée aux représentants de patients dans les instances de l'ANRS sur les hépatites vous paraît-elle satisfaisante ?

Dès que l'agence a été en charge des hépatites, elle a pris contact avec le groupe interassociatif TRT-5 pour organiser une représentation des associations sur cette nouvelle mission. Comme le TRT-5 est consacré à l'infection par le VIH, nous ne nous sentions pas légitimes pour représenter les personnes atteintes d'hépatites, sauf en ce qui concerne les coinfections. C'est pourquoi nous avons créé en 2000 le Collectif hépatites virales (CHV) qui réunit désormais des représentants de 11 associations de lutte contre les hépa-

tites. Des membres du CHV siègent notamment à l'AC24 « Essais thérapeutiques dans les hépatites virales » et à l'AC25 « Recherches en santé publique dans le domaine des hépatites B et C ». Aujourd'hui, je ne perçois pas de différence entre le VIH et les hépatites sur l'accueil, la place et la reconnaissance de l'expertise profane des représentants de patients au sein de l'ANRS.

Quel bilan tirez-vous de la recherche clinique réalisée jusqu'à présent sur les hépatites virales ?

Jusqu'à présent, l'ANRS a surtout mis en œuvre des essais de stratégie. C'est indispensable mais nous aimerions voir lancer des essais sur les molécules

en développement. Des équivalents des essais Puzzle dans le VIH, avec au moins deux molécules nouvelles. Toute la difficulté est d'obtenir de l'industrie ces nouveaux produits. C'est pourquoi nous souhaiterions voir les laboratoires pharmaceutiques travailler avec l'ANRS sur les hépatites de façon beaucoup plus étroite, comme ils le font dans le VIH. Par ailleurs, nous sommes un peu inquiets des difficultés de recrutement que l'on constate dans les essais de l'agence sur les hépatites.

Comment s'expliquent, selon vous, ces difficultés ?

D'une part, pour le traitement de l'hépatite C, on ne sort pas du concept basé sur l'interféron. Or, beaucoup de

→

personnes ont déjà pris ce type de traitement et n'en ont pas une bonne expérience, surtout pour celles et ceux qui n'ont pas répondu ou qui ont rechuté. On peut donc comprendre leur réticence à entrer dans des essais qui proposent sensiblement les mêmes médicaments, donc les mêmes effets indésirables !

Par ailleurs, il y a ces dernières années un discours ambiant sur l'arrivée toujours prochaine des antiprotéases. Cela conduit à un certain attentisme. Enfin, si les hépatologues ont l'habitude de faire des essais avec l'industrie, ce n'est pas encore forcément le cas avec l'agence. Mais la communauté des hépatologues commence à percevoir l'intérêt de travailler avec l'ANRS.

L'organisation de réunions communes AC24-AC5 sur les coinfections vous paraît-elle être pertinente ?

C'est à l'évidence une très bonne chose car nous avons du mal jusqu'à présent à saisir le mode de fonctionnement de l'agence concernant la recherche clinique sur les coinfections. Peu de projets ont abouti et c'était frustrant, d'autant qu'il y a une vraie urgence à proposer de nouvelles

stratégies thérapeutiques aux patients coinfectés. Ceux-ci intéressent peu les laboratoires, qui préfèrent avoir dans leurs essais d'enregistrement des patients plus « clean », alors qu'un nombre non négligeable d'entre eux a une maladie hépatique avancée. De plus, la prise en charge des coinfectés est loin d'être optimale à l'heure actuelle.

Pourquoi ?

Pour la plupart, les patients coinfectés sont suivis par des infectiologues et il n'existe pas une bonne coordination entre ces derniers et les hépatologues. Ce n'est pas une question de territoire, la volonté est commune. Mais il s'agit de deux pathologies vraiment différentes et personne n'a encore trouvé le moyen de faire en sorte qu'une prise en charge coordonnée fonctionne véritablement.

Quelles sont les recherches que vous souhaiteriez voir mises en œuvre par l'ANRS ?

Tout d'abord, il serait intéressant de mettre en place des cohortes de suivi post-traitement. Nous aimerions bien savoir ce que deviennent les patients sur le plan clinique et biologique, mais

aussi en terme de qualité de vie. Est-ce qu'ils retrouvent ou pas un équilibre ? On manque notamment d'informations sur le devenir des personnes qui ne répondent pas ou qui rechutent aux traitements.

Par ailleurs, il nous paraîtrait important de mener des enquêtes auprès des différentes populations touchées par les hépatites virales : les personnes originaires des zones d'endémie, les usagers de drogues, les gays. Par exemple, pourquoi la prévention de l'infection par le VIH a été plutôt une réussite parmi les usagers de drogue alors que c'est une véritable catastrophe pour le VHC ? Il serait également vraiment intéressant de connaître la perception des risques dans les différentes populations concernées. Nous souhaiterions aussi voir lancer des travaux sur les freins à la vaccination contre l'hépatite B qui pourraient permettre d'aider à débloquer la situation choquante dans laquelle nous sommes actuellement en France vis-à-vis de ce vaccin. La plupart de ces questions de recherche sont inscrites dans les priorités de l'AC25. ■

Contact : Collectif Hépatites virales
chv@yahooogroups.com

La recherche dans les pays en développement

Répondre à des urgences de santé publique

Depuis l'élargissement des missions de l'ANRS, le programme de recherches dans les pays en développement est ouvert aux projets sur les hépatites virales. Avec notamment deux collaborations importantes, en Egypte sur l'hépatite C et au Sénégal sur l'hépatite B.

Huit projets sur les hépatites B et C sont en cours de réalisation, cinq relevant de la recherche clinique et trois des sciences humaines et sociales. Compte tenu de l'antériorité de la mobilisation de l'ANRS sur l'hépatite C, c'est sur cette pathologie que portent la majorité des travaux en cours. Ainsi, une étude réalisée en Centrafrique évalue différents tests pour le diagnostic de l'infection par le VHC. Au Cameroun, la transmission iatrogène du VHC fait l'objet d'une recherche historique. Au Cambodge, c'est la transmission du VHC mais aussi du VIH et du VHB dans les services de santé qui est étudiée. Mais c'est en Egypte que le programme de recherche de l'ANRS est le plus développé.

La collaboration franco-égyptienne

L'Egypte est le pays où la prévalence du VHC est la plus élevée au monde, avec 20 % d'adultes infectés dans les zones rurales et 10 % dans les zones urbaines. Depuis 2001, un réseau de collaboration franco-égyptienne a été mis en place sur l'hépatite C, réseau qui implique notamment le ministère de la santé égyptien, des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm avec le soutien et la coordination de l'ANRS. Les recherches sont organisées autour de trois sites : un village situé au nord-ouest du Caire, dans le delta du Nil où est située une cohorte de plus de 4000 personnes, et deux centres hospitaliers du Caire.

Les recherches engagées portent sur l'étude de la transmission du VHC, l'établissement de projections sur l'impact de l'épidémie de VHC en termes de morbidité et de mortalité, et sur l'évaluation de traitements de

l'infection aiguë et chronique par le VHC. Ces travaux ont notamment permis de documenter des cas de transmission intra-familiale du VHC dans les zones rurales et de prévoir un doublement de la mortalité liée au VHC dans les vingt prochaines années. Parallèlement, l'évaluation du traitement de l'hépatite C chronique par l'association interféron pégylé plus ribavirine a permis d'observer 60 % de réponses virologiques prolongées.

L'engagement de l'ANRS dans ce réseau s'est singulièrement accru au fil des années. Au point qu'on a réfléchi, avec les autorités égyptiennes, à consolider la collaboration et que le premier site ANRS sur les hépatites dans les pays du Sud devrait être créé fin 2006 en Egypte. Il aura pour principaux objectifs d'étudier la transmission intra-familiale du VHC, la susceptibilité génétique à l'infection et à la maladie, la clairance du VHC durant l'infection aiguë, et d'évaluer le ratio coût-efficacité des traitements.

Les études Hepadak au Sénégal

L'implication de l'agence sur l'hépatite virale B au Sénégal relève d'une urgence de santé publique puisque, dans ce pays, la prévalence de l'antigène HBs dans la population générale se situe entre 17 % et 22 % et l'hépatocarcinome est considéré comme la première cause de cancer. En 2004 une étude pilote - Hepadak 1 - a été menée en collaboration avec le réseau des gastro-entérologues de ville, l'Institut Pasteur et l'Hôpital principal de Dakar. Une caractérisation sérologique et moléculaire (quantification et géotypage) a été réalisée chez 175 donneurs de sang séropositifs pour le VHB et 29 patients atteints d'une

hépatite B chronique. La majorité (72 %) des personnes étaient infectées par un génotype E et la majorité des souches (80 %) présentait une mutation dans la région pré-core, facteur favorisant de fibrose hépatique. Le sous type A a été retrouvé à une fréquence inattendue (28%), les mutants VHB pré-cores étant quasi absent chez ces patients. La valeur prédictive des marqueurs virologiques et biologiques de l'infection VHB reste à déterminer dans ce contexte épidémiologique et géotypique particulier. Les résultats de cette première étude ont conduit à proposer un essai clinique pour une approche thérapeutique adaptée aux pays en développement. Le protocole ANRS 12100 Hepadak 2 a pour objectif de comparer en ouvert, après randomisation, l'efficacité d'un traitement associant lamivudine (3TC) et le vaccin anti-hépatite B *versus* la lamivudine seule chez 210 patients souffrant d'une infection virale B chronique. L'efficacité sera évaluée sur le contrôle de la répllication virale six mois après l'arrêt du traitement. Les inclusions ont commencé fin 2005.

Les recherches sur les hépatites virales B et C dans les pays en développement mises en œuvre par l'ANRS devraient s'amplifier dans les prochaines années compte tenu de la forte prévalence de ces deux infections dans de nombreuses régions où l'agence dispose de sites opérationnels pour le VIH (Asie et Afrique). Des thématiques de recherche transversales inter-sites sur la coinfection virus B, virus C et VIH en pays du Sud pourraient s'appuyer sur les bases de données et les bibliothèques, constituées à partir des essais thérapeutiques et des cohortes menés chez les patients VIH. ■

Recherche en santé publique dans le domaine des hépatites B et C

Mieux connaître pour mieux agir

Les travaux de santé publique engagés ou soutenus par l'ANRS sur les hépatites virales visent à mieux connaître les circonstances de survenue de ces infections et à œuvrer en faveur de politiques de prévention plus efficaces.

Cet article est paru dans ANRS Information n°41, en Août 2005. Nous le reproduisons afin d'avoir une vision complète des recherches sur les hépatites à l'ANRS.

L'Action coordonnée 25 anime les recherches en épidémiologie et en sciences humaines et sociales sur les hépatites, des champs encore relativement peu étudiés jusqu'à récemment. Un certain nombre d'études avaient été financées par l'ANRS avant la création de l'AC25 et leurs résultats sont désormais connus. Elles concernent en particulier les facteurs de risque de la transmission du virus de l'hépatite C (VHC).

Une étude de cohorte a ainsi été réalisée dans le nord-est de la France auprès d'usagers de drogues par voie intraveineuse séronégatifs pour le VHC. Elle montre une incidence de neuf contaminations par personne/ année dans cette population. Les principaux facteurs de risque identifiés sont le partage de seringue mais également le partage du coton utilisé pour les injections. Une seconde étude a concerné le risque de transmission pour le personnel soignant lors d'un accident d'exposition au sang. Cette étude, réalisée dans plusieurs pays européens, met en évidence deux principaux facteurs de risque : le fait d'utiliser une aiguille creuse au moment de l'accident et une charge virale élevée chez le patient source.

Une troisième recherche s'est intéressée aux facteurs de risque de contamination chez les personnes récemment infectées (entre 1998 et 2001). Il ressort que l'usage de drogue par

voie intraveineuse constitue toujours la principale circonstance de risque. Mais cette étude met également en évidence la persistance d'un risque, certes beaucoup plus faible, lors d'actes médicaux invasifs et répétés. Enfin, un quatrième travail a concerné les déterminants de la transmission de la mère à l'enfant du VHC.

Deux priorités de recherche

Deux priorités ont été définies par l'AC25.

La première porte sur les stratégies de prévention à mettre en œuvre chez les usagers de drogues. La politique de réduction des risques, qui a permis une très nette diminution de l'incidence des contaminations par le VIH, s'avère en effet avoir un impact plus limité pour le VHC, en particulier du fait de la prévalence élevée de l'infection chez les usagers de drogues IV d'une part et la plus forte transmissibilité de ce virus, d'autre part. Il convient donc d'explorer de nouvelles formes d'intervention auprès des usagers de drogues et de mettre sur pied des protocoles de recherches appliquées évaluant leur efficacité. Sachant que le contexte illicite de la consommation de drogues ne facilite pas la mise en œuvre de telles études.

La seconde priorité concerne la vaccination anti-hépatite B. Après avoir connu une très forte diffusion durant la seconde moitié des années 90, cette vaccination connaît une évidente désaf-

fection et une méfiance, voire un rejet, tant de la part du public que des professionnels de santé, depuis la déclaration de cas de sclérose en plaque chez des personnes vaccinées contre l'hépatite B, bien que le lien de causalité ne soit pas établi. L'AC25 entend mettre en œuvre des recherches qui puissent permettre de mieux comprendre les ressorts de cette " crise ", d'évaluer la perception de la vaccination et les déterminants de la désaffection de professionnels de santé et du public et aussi d'évaluer des stratégies d'amélioration de l'adhésion à la vaccination des groupes cibles de la vaccination.

Enfin, il existe toute une série de thèmes de recherche que l'AC25 souhaiterait voir étudier, en particulier la perception des traitements par les patients, les barrières au dépistage et à la prise en charge, l'observance et la qualité de vie. Ce qui nécessite de mobiliser des chercheurs et de mettre en place des synergies entre différentes disciplines. La revue d'épidémiologie et de santé publique abordera plusieurs de ces priorités dans un numéro spécial à paraître cet été. ■

Article rédigé à partir d'un entretien avec Jean-Claude Desenclos, président de l'action coordonnée 25 " Recherche en santé publique dans le domaine des hépatites B et C " de l'ANRS.