

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 U841, Hôpital Henri Mondor, Créteil), la coordination et l'animation des équipes mises en oeuvre 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 actuellement Président 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.

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 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 !