



Une agence de recherches
pour lutter contre le VIH/sida
et l'hépatite C

DOSSIER DE PRESSE

Des priorités scientifiques pour accroître l'effort de recherche sur l'hépatite C

28 février 2001

Agence nationale de recherches sur le sida
101 rue de Tolbiac 75013 Paris – tél. : 01 53 94 60 00 – fax : 01 53 94 60 02

L'hépatite C constitue une nouvelle mission pour l'ANRS depuis 1999. Ainsi l'Agence a-t-elle engagé dans les deux dernières années un programme de recherche et d'animation scientifique sur les aspects cliniques, thérapeutiques et en santé publique de cette pathologie. Elle vient de franchir un pas supplémentaire en organisant avec la communauté scientifique concernée une réflexion sur les orientations scientifiques qu'il convenait de privilégier.

Une nouvelle étape dans la vie de l'ANRS

Au 1^{er} janvier 1999, les ministres de tutelle¹ de l'ANRS lui confient la mission de mettre en œuvre et de coordonner un programme de recherches cliniques, thérapeutiques et en santé publique sur cette pathologie. La recherche fondamentale ne fait pas partie de ses missions. Cette nouvelle responsabilité répond à d'évidentes logiques compte tenu de l'expérience acquise par l'ANRS dans l'animation de la recherche sur le sida.

L'engagement de l'ANRS dans la recherche sur l'hépatite C s'est construit autour des deux démarches complémentaires qui lui sont spécifiques : la coordination des équipes de recherche (dans le cadre d'« actions coordonnées ») et l'animation scientifique.

Coordonner les recherches

Une « action coordonnée », baptisée AC 20 : « Recherches sur l'hépatite C »², a été constituée en 1999, présidée par le Pr Jean-Pierre Pascal, Hôpital Purpan (Toulouse). Pour ce dernier, « L'existence même de l'AC 20 constitue un changement qualitatif très important puisqu'il n'existait auparavant, en France, aucune structure scientifique de soutien spécifique pour la recherche sur l'hépatite C ». En deux ans d'activité, cette action coordonnée a géré quatre appels d'offres et ainsi soutenu une cinquantaine de projets et de bourses de recherche. « Un premier bilan respectable » pour Jean-Pierre Pascal.

Animer les recherches

La gestion des appels d'offres ne répond qu'imparfaitement à la nécessité d'élaborer de nouveaux projets, les accompagner dans leur maturation, susciter le rapprochement d'équipes de disciplines différentes, diffuser les résultats pour une application en santé. Ce travail d'animation repose sur la définition d'objectifs prioritaires par la communauté scientifique elle-même. Au sein de l'AC 20, quatre groupes de travail multidisciplinaires ont engagé dès janvier 2000 une réflexion sur l'état de la recherche et défini de grandes priorités dans les domaines suivants :

- la santé publique
- la physiopathologie
- les hépatopathies graves
- les essais thérapeutiques.

Ces priorités sont détaillées en pages 8 à 16.

Les conclusions des groupes de travail ont été présentées et discutées lors d'un symposium organisé par l'ANRS en partenariat avec l'Association française pour l'étude du foie et la Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites, le 29 septembre 2000³.

¹ Ministères en charge de la Recherche d'une part, de la Santé d'autre part.

² La composition de l'AC 20 figure en annexe 1.

³ Voir le Numéro spécial de ANRS/Information « Accroître l'effort de recherche sur l'hépatite C », Février 2001.

Renforcer la réalisation des essais thérapeutiques

Parmi les premiers résultats concrets issus du travail de réflexion, la création le 1^{er} janvier dernier d'une nouvelle action coordonnée, l'AC 24⁴. Une structure chargée d'initier, de soutenir et de coordonner les essais thérapeutiques sur l'hépatite C. Le nombre limité de molécules disponibles, leurs effets indésirables et le nombre important de patients « non-répondeurs » (entre 30 à 50% des personnes traitées ne répondraient pas aux traitements actuels) rendent urgente l'organisation d'essais thérapeutiques de stratégie par le secteur public. Il convient, en effet, d'évaluer de manière indépendante (comme cela est fait pour le VIH avec l'AC 5 « Essais thérapeutiques du VIH ») les effets de thérapeutiques associant des molécules de laboratoires différents. Par ailleurs, comme le note le président de l'AC 24, le Pr Stanislas Pol, Hôpital Necker (Paris), "il faut essayer d'éviter la redondance des essais". De ce point de vue, la coordination des essais par une même structure devrait permettre « d'accélérer la faisabilité et la réalisation des essais thérapeutiques » d'une manière concertée.

Les priorités de l'AC 24 porteront notamment sur des questions aussi urgentes que, par exemple, la prise en charge thérapeutique des personnes ne répondant pas à l'actuelle bithérapie de référence (interféron + ribavirine) ou le traitement des patients co-infectés par le VIH et le VHC.

Les nouveaux essais qui verront le jour à l'avenir rejoindront les études déjà en cours de réalisation ou débutant (voir pages 17-19).

Préparer l'avenir

"La prochaine étape est de passer à l'action ! déclare Jean-Pierre Pascal. Il est désormais demandé aux groupes de travail d'élaborer et de soumettre, à partir de leurs priorités, de nouveaux projets de recherche". Les priorités énoncées couvrent un vaste champ qu'il convient aujourd'hui de resserrer. Selon le Pr. Jean-Pierre Revillard, Hôpital Edouard Herriot – INSERM U. 503, Président du conseil scientifique de l'Agence, "il serait préférable de ne soutenir qu'un tout petit nombre de projets qui soient originaux au plan international et qui soient susceptibles d'apporter des résultats concrets à moyen terme".

L'engagement financier

Au cours des deux dernières années, le total des financements engagés par l'ANRS sur des recherches concernant l'hépatite C s'élève à 40 millions de francs.

Pour 2001, le budget consacré par l'Agence à ces recherches s'élève à 22,5 millions de Francs, en hausse de 6,5 millions de francs par rapport au budget 2000.

Ce budget représente 8,1 % du budget total de l'ANRS en 2001.

L'ANRS et l'hépatite C : les dates clés

⁴ La composition de l'AC 24 figure en annexe 2.

1 ^{er} janvier 1999	La mission de mettre en œuvre un programme de recherches clinique, thérapeutique et en santé publique sur l'hépatite C est confiée à l'ANRS.
Mars 1999	Création de l'AC 20. Lancement du 1 ^{er} appel d'offre sur l'hépatite C.
Janvier 2000	Création de 4 groupes de travail sur les priorités de la recherche sur l'hépatite C.
29 septembre 2000	Présentation des conclusions des groupes de travail.
12 décembre 2000	Approbation des orientations du programme de recherche par le conseil scientifique de l'ANRS.
1 ^{er} janvier 2001	Création de l'AC 24 consacrée aux essais thérapeutiques.

Hépatite C

les données clés

Epidémiologie

- La prévalence de l'hépatite C chronique dans le monde est estimée à 3 % de la population mondiale, soit environ 150 millions de personnes, dont 4 millions aux Etats-Unis et 5 millions en Europe de l'Ouest.
- La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est estimée entre 500 000 et 650 000 personnes en France, soit un peu plus de 1 % de la population.
- Une personne infectée sur trois par le VHC en France ignorerait son statut sérologique vis-à-vis du VHC.
- L'incidence de l'infection par le VHC (nombre de nouvelles personnes contaminées) est encore mal connue. Elle serait d'au moins 2 cas pour 100 000 par an, soit 1 200 personnes.
- La prévalence varie selon les régions, elle est sensiblement plus élevée dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur.
- La transmission par le sang constitue le principal mode de contamination du VHC.
- Les principaux groupes de populations touchés par l'infection par le VHC sont :
 - les personnes transfusées (37 %)
 - les usagers de drogues par voie intraveineuse (23 %)
 - les personnes contaminées par voie nosocomiale (15 %)

Mais dans 20 à 30% des cas, aucun mode de contamination n'est trouvé.

- Le risque de contamination liée à la transfusion sanguine est aujourd'hui très faible en raison du dépistage des dons de sang.
- L'incidence de l'infection par le VHC reste aujourd'hui élevée parmi les usagers de drogues.

Le virus de l'hépatite C

- le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN de la famille des flaviviridae.
- Ce virus a été identifié en 1989.
- On reconnaît actuellement 6 géotypes majeurs du VHC (désignés de 1 à 6) et différents sous-types (désignés par les lettres a, b et c).
- La prévalence des différents géotypes est très variable selon les pays.
- En Europe de l'Ouest, les géotypes 1a, 1b, 2a, 2b et 3a sont les plus fréquemment retrouvés.
- Le VHC n'est pas directement toxique pour le foie. C'est la réaction immunitaire qui provoque une destruction chronique des cellules du foie infectées par le VHC. Cette réaction immunitaire est cependant insuffisante pour parvenir à éradiquer le virus chez la majorité des personnes infectées.

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC

- De 20 à 30 % des personnes infectées par le VHC guérissent spontanément.
- De 70 % à 80 % des personnes infectées par le VHC développent une infection chronique.
- Environ 60 % des personnes infectées par le VHC évoluent vers une hépatite chronique, qui se caractérise par une augmentation des transaminases (enzymes dont le taux augmente en cas de destruction des cellules du foie).
- Environ 20 à 30 % des personnes atteintes d'une hépatite chronique développent une cirrhose (destruction progressive du tissu du foie).
- Le délai moyen de survenue de la cirrhose est de 20 à 25 ans.

- De 20 à 30 % des personnes présentant une cirrhose évoluent vers le carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie).
- Les facteurs de risque associés à une évolution plus rapide de l'infection par le VHC sont l'âge (surtout après 50 ans), la consommation d'alcool, la co-infection par le VIH, une contamination après l'âge de 40 ans.
- La gravité spontanée de l'hépatite chronique est indépendante de la charge virale et du génotype du virus.

Les traitements actuels

- Le traitement actuel de référence de l'hépatite chronique est la bithérapie associant interféron recombinant alpha (IFN) et la ribavirine.
- L'interféron-alfa présente une activité sur le virus (activité antivirale) tout en stimulant les défenses immunitaires (activité immunomodulatrice).
- Le PEG-interféron est une nouvelle forme d'interféron-alfa. Le procédé de pégylation permet d'obtenir une concentration plasmatique plus stable et plus prolongée d'interféron. Le nombre d'injections passe ainsi de trois par semaine avec la forme classique à une seule par semaine avec la forme pégylée.
- La ribavirine est un antiviral qui, associée à l'interféron, permet d'obtenir un meilleur taux de réponse au traitement par rapport à l'interféron seul : 40 % contre 20 %.
- L'amantadine est un antiviral non spécifique du virus de l'hépatite C, actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'une trithérapie l'associant à l'interféron et à la ribavirine.
- L'objectif actuel des traitements est de parvenir à éradiquer le virus. Selon le stade de l'hépatite C et le génotype du virus, la durée du traitement varie généralement entre 6 et 12 mois.
- Une bonne réponse au traitement (les patients sont dits "répondeurs") est définie par l'absence de charge virale détectable 6 mois après l'arrêt du traitement (réponse virologique persistante).
- Une réponse virologique persistante est associée dans la très grande majorité des cas à une normalisation des transaminases et une amélioration histologique à long terme compatibles avec une guérison de l'hépatite C chronique.
- Environ 30 % des patients présentent une réponse pendant le traitement mais rechutent à son arrêt.
- Environ 30 à 50 % des patients ne répondent pas au traitement (patients dits « non-répondeurs »).
- Le taux de réponse varie en fonction du génotype viral : sous bithérapie interféron + ribavirine, il est de 60 % avec les génotypes 2 et 3 et de l'ordre de 30 % avec le génotype 1.

Les priorités de la recherche sur l'hépatite C

La recherche thérapeutique

Le traitement de l'hépatite chronique C a considérablement progressé depuis la découverte du virus en 1989. Néanmoins, le traitement est inefficace chez environ 30 à 50 % des malades, souvent les plus sévèrement atteints. Il est donc crucial de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

Le groupe de travail présidé par le Pr Patrick Marcellin, Hôpital Beaujon (Clichy), a défini plusieurs groupes de patients prioritaires pour la conduite d'essais thérapeutiques.

Les patients en échec thérapeutique

L'absence de réponse au traitement actuel de référence (Interféron-alfa + ribavirine) signifie que ces patients présentent un risque important de développer une cirrhose (destruction progressive des cellules du foie) ou, s'ils ont atteint ce stade de la maladie, de développer un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire). Ces patients dits « non répondeurs » constituent donc une priorité pour la recherche thérapeutique.

“Deux stratégies principales sont envisageables, explique le Pr Marcellin. 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 « supprimeurs ». Dans cet esprit, l'efficacité d'un traitement prolongé avec le PEG-interféron, seul ou en bithérapie doit être évaluée. Des cytokines sont également à l'étude dont les chefs de file sont l'IL-10 et l'IL-2 qui présentent un effet antifibrosant.”

- **L'interféron-alfa présente une activité sur le virus (activité antivirale) tout en stimulant les défenses immunitaires (activité immunomodulatrice).**
- **Le PEG-interféron est une nouvelle forme d'interféron-alfa. Le procédé de pégylation permet d'obtenir une concentration plasmatique plus stable et plus prolongée d'interféron. Le nombre d'injections passe ainsi de trois par semaine avec la forme classique à une seule par semaine avec la forme pégylée.**
- **La ribavirine est un antiviral qui, associée à l'interféron, permet d'obtenir un meilleur taux de réponse au traitement par rapport à l'interféron seul : 40 % contre 20 %.**
- **L'amantadine est un antiviral non spécifique du virus de l'hépatite C, actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'une trithérapie l'associant à l'interféron et à la ribavirine.**

Des essais récents évaluant l'association PEG-interféron + ribavirine ont montré des taux de réponses supérieurs à ceux obtenus avec la bithérapie interféron « standard » + ribavirine chez des patients atteints d'hépatite C chronique : 50 à 60 % de réponse virologique prolongée, c'est-à-dire une charge virale qui reste indétectable après l'arrêt du traitement.

Les patients naïfs à faible chance de répondre au traitement

Parmi les patients traités pour la première fois (patients dits “naïfs”), la réponse au traitement est moins bonne chez ceux porteurs d'un virus de génotype 1 par rapport à ceux porteurs d'un virus de génotypes 2 ou 3 : le taux de réponse virologique prolongée est d'environ 30 % pour les premiers et de l'ordre de 60 % pour les seconds. Identifier des schémas thérapeutiques plus efficaces pour ces patients constitue donc une priorité.

Le PEG-interféron associé à un ou deux antiviraux constitue vraisemblablement une option intéressante pour ces patients. Récemment, les résultats de deux grands essais conduits

auprès de patients porteurs du génotype 1 ont montré une plus grande efficacité du PEG-interféron par rapport à l'interféron standard.

Les patients co-infectés VIH-VHC et particulièrement les non-répondeurs

Le nombre de personnes co-infectées par le VIH et le VHC en France est estimé entre 15 000 et 30 000⁵. L'évolution de l'hépatite chronique C chez ces patients est en moyenne plus rapide ; le passage à la cirrhose est ainsi plus fréquent. Par ailleurs, la réponse aux traitements est généralement moins bonne en cas de co-infection. Ainsi, avec l'interféron standard seul, le taux de réponse virologique prolongée est d'environ 10 % chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC par rapport à 20 % chez les patients infectés uniquement par le VHC.

Peu d'essais thérapeutiques ont jusqu'à présent été conduits auprès des personnes co-infectées. Jusqu'à ces dernières années, en effet, la maladie liée au VIH, en l'absence de traitement, était prise en charge en priorité. Avec les progrès thérapeutiques obtenus dans ce domaine, l'infection par le VHC chez ces patients arrive au premier plan.

La problématique des patients co-infectés rejoint celle des patients porteurs d'un virus de génotype 1 et des patients non-répondeurs. Pour toutes ces personnes, il est urgent de trouver des schémas thérapeutiques présentant une efficacité accrue.

La prise en charge thérapeutique des patients co-infectés présente cependant certaines spécificités dont il faut tenir compte : les possibles risques d'interactions entre les médicaments anti-VIH et anti-VHC, les problèmes éventuels de tolérance chez des patients prenant souvent un grand nombre de médicaments, l'impact des traitements multiples sur la qualité de vie.

⁵ L'ANRS est promoteur de deux de ces essais : CORIST (ANRS HC01) et RIBAVIC (ANRS HC 02) (voir page 18).

La recherche sur les hépatopathies graves

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.

La réflexion du groupe de travail, présidé par le Pr Didier Samuel, Hôpital Paul Brousse (Villejuif), s'est articulée sur les deux complications majeures de l'hépatite C chronique, le carcinome hépatocellulaire et la cirrhose grave, ainsi que sur la transplantation hépatique.

Le carcinome hépatocellulaire

Cancer primitif du foie, le carcinome hépatocellulaire survient chez 3 à 7 % des personnes présentant une hépatite C chronique et chez 20 à 30 % des patients atteints d'une cirrhose.

▪ TRAITEMENT

"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", indique le Pr Didier Samuel.

La chimiothérapie classique n'est en effet pas efficace sur ce type de cancer. Différentes techniques sont actuellement utilisées :

- alcoolisation (injection directe d'alcool sur la tumeur).
- chimio-embolisation par voie artérielle (injection d'une chimiothérapie par voie artérielle associée à une embolisation empêchant la vascularisation de la tumeur).
- résection chirurgicale de la tumeur.
- transplantation hépatique.

Le choix de l'une ou l'autre de ces techniques dépend de la situation individuelle de chaque patient.

Le succès du traitement dépend largement de la précocité du diagnostic.

De nouvelles techniques doivent être évaluées pour espérer obtenir une meilleure efficacité. Parmi celles-ci, la radiofréquence (destruction de la tumeur par des micro-ondes) et la cryothérapie (destruction par le froid) demandent à être comparées aux techniques actuelles.

▪ DEPISTAGE

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire est essentiel car de la précocité du diagnostic dépend en grande partie les chances de succès thérapeutique. "Lorsque le diagnostic est précoce, plusieurs approches thérapeutiques sont possibles avec des résultats encourageants, parfois même la guérison, explique ainsi le Pr Samuel. En revanche, si le carcinome hépatocellulaire est à un stade avancé au moment du diagnostic, il échappe systématiquement au traitement."

L'échographie est actuellement l'examen de référence. Il doit être réalisé de manière régulière et systématique chez tous les patients présentant une cirrhose.

Les modalités du dépistage, en particulier le délai optimal entre deux échographies, nécessitent cependant d'être précisées dans le cadre d'études.

Parallèlement, d'autres techniques d'exploration (scanner, marqueurs tumoraux) demandent à être évaluées, en précisant leurs bénéfices/risques par rapport à l'échographie.

▪ PREVENTION

Actuellement, les moyens de prévention du carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints d'une cirrhose sont très limités. Ils reposent sur le traitement de l'hépatite chronique, l'objectif étant de diminuer le risque de cancer en ralentissant l'évolution de l'hépatite.

La recherche de traitements ou de techniques susceptibles de prévenir le carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints de cirrhose nécessite de mieux comprendre et connaître les mécanismes de survenue de cancers (oncogénèse) au cours de l'hépatite C chronique. Cela suppose un lien étroit entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.

La cirrhose

La cirrhose se caractérise par une destruction progressive des cellules du foie. Cette destruction conduit à la formation de tissu fibreux (fibrose) qui empêche les cellules du foie de se régénérer normalement. Une cirrhose est dite compensée lorsqu'elle est asymptomatique. Elle est décompensée quand des complications apparaissent. Les principales complications sont l'hypertension portale (augmentation de la pression sanguine au niveau de la veine irriguant le foie) qui peut conduire à la formation de varices dans l'œsophage ou dans l'estomac, et à l'insuffisance hépatique.

Les moyens thérapeutiques actuels contre la cirrhose sont limités. Seule la transplantation hépatique permet d'éviter l'évolution vers le décès en cas de cirrhose décompensée.

Les bénéfices et les risques des bithérapies par interféron + ribavirine ou PEG-interféron + ribavirine sont encore mal connus chez ces patients. Cela nécessite la mise en place d'essais cliniques spécifiques.

Deux questions principales se posent à l'heure actuelle :

- en cas d'arrêt de la réplication virale sous traitement, comment va évoluer la fonction hépatique ?
- l'arrêt de la réplication virale sous traitement avant une transplantation hépatique permet-elle une meilleure chance de succès de la transplantation, notamment en amoindrissant la sévérité de la récurrence de l'infection par le VHC ?

La transplantation hépatique

La transplantation hépatique s'accompagne dans une grande majorité des cas d'une réinfection du greffon par le VHC, pouvant entraîner la survenue d'une nouvelle hépatite chronique.

La prévention et le traitement de la récurrence post-transplantation constitue actuellement la priorité chez les patients transplantés.

Des essais sont ainsi nécessaires pour déterminer les indications, les modalités et le rapport bénéfice/risque d'un traitement antiviral initié avant la transplantation (prévention de la récurrence) ou après la transplantation (traitement de la récurrence).

La recherche en santé publique

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. L'infection par le VHC constitue ainsi un problème majeur de santé publique.

Le groupe de travail sur la santé publique, dirigé par le Dr Jean-Claude Desenclos, Institut national de veille sanitaire (Saint-Maurice), a défini les priorités de recherche en santé dans une optique de prévention, d'amélioration de la prise en charge et d'optimisation du Plan national de lutte contre l'hépatite C.

Incidence et facteurs de risque des nouvelles contaminations

L'incidence des contaminations par le VHC (nombre de nouvelles contaminations survenues au cours d'une période donnée) est encore mal connue en France.

"La difficulté à laquelle nous sommes confrontés est que l'incidence actuelle des contaminations est peu élevée dans la population générale. Nous recherchons donc, pour l'évaluer, à identifier des sous-populations avec un niveau de risque un peu plus important que dans la population générale" explique Jean-Claude Desenclos.

Le dépistage des dons de sang a en effet, permis de réduire considérablement les risques de contamination par transfusion. Les deux populations les plus exposées aujourd'hui à un risque de contamination sont les usagers de drogues par voie intraveineuse et les patients fréquentant des services de soins effectuant des explorations répétées (endoscopies par exemple).

Grâce au soutien de l'ANRS, une cohorte d'usagers de drogues séronégatifs au VHC a été mise en place en 1999 afin d'étudier l'incidence de la contamination au sein de cette population (page 19). Par ailleurs, la mise en œuvre d'une enquête destinée à déterminer l'incidence en milieu de soins dans des services où l'on procède à des explorations médicales répétées est une priorité actuellement à l'étude.

Ces enquêtes devraient permettre de préciser les facteurs de risque actuels de contamination par le VHC en France.

Evolution de l'incidence des pathologies sévères

Afin de mieux appréhender les besoins nécessaires à la prise en charge des patients atteints d'une hépatite C chronique, il est nécessaire de connaître plus précisément l'incidence de survenue des complications de cette infection. Ces données permettront, indirectement, de préciser l'histoire naturelle de la maladie.

Une étude d'épidémiologie clinique multicentrique conduite auprès de patients à date d'infection connue lors des 15 dernières années est pour cela nécessaire.

Evaluation médico-sociale

Sachant qu'une personne infectée par le VHC sur trois ignore sa situation, il est indispensable de mettre en œuvre des enquêtes visant à identifier les obstacles au dépistage et à la prise en charge de ces personnes.⁶ Parallèlement, il est tout aussi prioritaire d'évaluer

⁶ Une enquête sur les attitudes et comportements des médecins généralistes en matière de dépistage et de prise en charge du VHC est en cours (voir page 19).

l'efficacité et l'impact des campagnes de dépistage et des stratégies de prise en charge proposées actuellement.

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).

La recherche en physiopathologie

La recherche physiopathologique sur l'hépatite C nécessite d'être soutenue dans de nombreuses directions. Toutes ne pourront être couvertes dans la mesure où l'ANRS n'a pas dans ses missions l'animation de la recherche fondamentale. 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.

Pour le groupe de travail sur la physiopathologie, présidé par le Pr Jean-Michel Pawlotsky, Hôpital Henri Mondor (Créteil), la priorité est de soutenir 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.

Mécanismes virologiques et immunologiques

De nombreux mécanismes de l'infection restent à mettre en évidence. L'étude du VHC doit ainsi être menée sur plusieurs plans :

- la biologie structurale du VHC. Des travaux doivent être notamment conduits sur les interactions entre les protéines virales et les protéines de l'hôte. En parallèle, l'étude des séquences virales pourrait permettre de développer des marqueurs diagnostiques et/ou pronostiques qui sont aujourd'hui relativement limités.
- la variabilité génétique du VHC. Il importe ainsi de déterminer le rôle de cette variabilité sur la physiopathologie et l'histoire naturelle de l'infection, et d'analyser son impact sur les mécanismes de résistance du virus aux traitements antiviraux actuels.
- la dynamique virale. Il est essentiel de mieux caractériser les différentes populations virales et les sites de réplication au sein de l'organisme. Ces recherches pourraient notamment permettre de mieux comprendre les mécanismes de persistance de l'infection ou de récurrence qui s'observent après un traitement antiviral ou une transplantation hépatique.

Mécanismes des lésions hépatocytaires

La compréhension des mécanismes de destruction des cellules du foie au cours de l'infection et de l'évolution des lésions vers un cancer pourraient être d'un grand profit sur le plan thérapeutique. Les travaux engagés dans ce domaine pourraient également conduire à la mise au point de marqueurs prédictifs de cancer.

Réponse immunitaire

S'il importe de mieux connaître le virus de l'hépatite C, il est tout aussi essentiel de développer la recherche sur l'immunologie de l'infection. En particulier, il reste à identifier et à caractériser les cibles, au niveau du virus comme du tissu hépatique, de la réponse immunitaire. Celle-ci apparaît avoir en effet une importance certaine dans l'évolution de l'infection.

Approches vaccinales

La mise à disposition d'un vaccin efficace contre l'hépatite C n'est pas envisageable dans un avenir proche. De nombreux travaux fondamentaux doivent encore être conduits avant de pouvoir envisager l'évaluation de préparations vaccinales chez l'homme. Différentes pistes méritent d'être explorées, en particulier l'induction d'anticorps neutralisants, des approches fondées sur les mimotopes et les vaccins à ADN nu.

Hépatite C

les réalisations de l'ANRS

Le programme de recherche sur l'hépatite C engagé depuis deux ans par l'ANRS est d'ores et déjà conséquent.

Quatre appels d'offres

Sous l'égide de l'AC20, quatre appels d'offres spécifiques à l'hépatite C ont été initiés. Au total, 40 projets de recherche ont été retenus et font l'objet d'un financement par l'ANRS. En parallèle, 9 bourses de recherche ont été accordées. Quatre essais thérapeutiques, sept études physiopathologiques, trois études de santé publique sont actuellement en cours de réalisation.

Quatre essais thérapeutiques

▪ **ESSAI CORIST (ANRS HC 01)**

Essai conduit auprès de 30 patients co-infectés par le VIH et le VHC pour évaluer l'éventuel effet des traitements visant à éradiquer le VHC sur l'activité des médicaments anti-VIH. Essai pilote de phase II. Début des inclusions : octobre 1999 ; résultats attendus courant 2001.

▪ **ESSAI RIBAVIC (ANRS HC 02)**

Essai réalisé auprès de 500 patients co-infectés par le VIH et le VHC et comparant la bithérapie de référence Interféron-alfa-2b + ribavirine à la bithérapie associant le PEG-Interféron + la ribavirine. Essai de phase III. Début des inclusions : avril 2000 ; durée du suivi : 18 mois.

▪ **ESSAI BITRI (ANRS HC 03)**

Essai s'adressant à des patients non-répondeurs à la bithérapie interféron + ribavirine et comparant la bithérapie PEG-interféron + ribavirine versus la trithérapie PEG-interféron + ribavirine + amantadine. Essai de phase III. Début des inclusions : octobre 2000 ; durée du suivi : 18 mois.

▪ **ESSAI RIFIL-2 (ANRS HC 07)**

Essai pilote conduit auprès de 20 malades infectés par le génotype I du VHC, non-répondeurs au traitement par IFN + ribavirine pour évaluer l'efficacité de l'association de la bithérapie avec l'interleukine 2.
Début des inclusions : mars 2001

Sept études physiopathologiques

▪ **COHORTE TRIVIR (ANRS HC EP 01)**

Etude de cohorte multicentrique visant à évaluer l'impact d'une trithérapie anti-VIH comprenant au moins un inhibiteur de protéase sur l'infection par le VHC chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Inclusions terminées au 30 juin 2000 ; durée du suivi : 12 mois.

▪ **ETUDE IMMUNE-VIRC (ANRS HC EP 02)**

Etude évaluant les relations entre la gravité de l'hépatite C et l'état des système de défense immunitaire. Réalisée auprès de 200 patients contaminés par le VHC, co-infectés ou non par le VIH, elle devrait permettre de mieux comprendre la diversité de l'histoire naturelle de l'infection et de la réponse aux traitements. Début des inclusions : 4^e trimestre 1999 ; durée de l'étude : 30 mois.

▪ **ANRS HC EP 03**

Etude auprès de 110 patients de la relation entre la variabilité du VHC et la sévérité de la récurrence après transplantation hépatique.

▪ **NUTRI C 2000 (ANRS HC EP 04)**

Etude monocentrique concernant 200 patients atteints d'une hépatite C chronique ayant pour objectif d'analyser le lien entre la teneur en acides gras de l'alimentation et le taux de progression de la fibrose. Début des inclusions en avril 2000.

▪ **ANRS HC EP 05**

Cette étude vise à analyser chez 60 à 80 patients l'action des particules virales sur la différenciation et la maturation des cellules dendritiques. Un dysfonctionnement de ces cellules semble être à l'origine d'une réponse immunitaire inadaptée qui serait responsable du passage à la chronicité de l'infection par le VHC.

▪ **ANRS HC EP 06**

Etude auprès de 200 patients des interactions entre l'infection chronique par le VHC et le métabolisme lipidique.

▪ **ANRS HC EP 07**

Etude comparative longitudinale auprès de 30 patients de la reconnaissance spécifique du VHC par les lymphocytes T CD8+ et de leurs fonctions effectrices dans le foie *ex vivo* et *in situ*.

Trois études en santé publique

▪ **COHORTE D'USAGERS DE DROGUES**

Cette étude de cohorte vise à évaluer l'incidence et les facteurs de risque de l'infection par le VHC chez les usagers de drogues séronégatifs pour le VHC. Mise en place en 1999, cette étude a inclus 221 personnes fréquentant les centres de prise en charge de Lille et de Metz. Résultats attendus fin 2001.

▪ **ENQUETE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES ET DE LEURS PATIENTS**

Cette enquête évalue auprès de 300 médecins généralistes du Sud-Est de la France leurs connaissances, attitudes et pratiques face au dépistage, à la prise en charge thérapeutique et au suivi des patients contaminés par le VHC. Un deuxième volet concerne la perception des patients. Résultats attendus courant 2001.

▪ **ESSAI HEPACAMP (ANRS HC 04)**

Etude multicentrique évaluant de manière prospective le risque de transmission du VHC à l'enfant dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation lorsque l'un au moins des membres du couple est infecté par le VHC. Cet essai concernera au total 500 couples présentant une infertilité médicalement constatée. Un groupe témoin de 2000 femmes infectées par le VHC et ayant débuté naturellement une grossesse sera également inclus. Début des inclusions : février 2000 ; durée moyenne de suivi des patientes : 24 mois.

Annexes

Composition de l'AC 20

« Recherches physiopathologiques et en santé publique sur l'hépatite C »

Président

Jean-Pierre PASCAL
Hôpital Purpan, Toulouse

Représentant la DGS

Anne-Marie JULLIEN

Co-président

François LEMAIRE
Hôpital Henri Mondor, Créteil

Représentant l'ANRS

Marie-Anne BACH
Christelle CONTINSOUZAS
Véronique DAURAT
Yves SOUTEYRAND

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
UMR 8526 CNRS - Institut Pasteur, Lille

Cyrille FERAY
Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Guy GOROCHOV
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Maxime JOURNIAC
Association TRT-5, Paris

Katherine KEAN
Institut Pasteur, Paris

Patrick MARCELLIN
Hôpital Beaujon, Clichy

Patrice MARCHE
CEA – U 238 Inserm, Grenoble

Patrick MAUREL
U 128 Inserm, Montpellier

Jean-Michel PAWLOTSKY
Hôpital Henri Mondor, Créteil

Christian PERRONNE
Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Renée POUPON
U 370 Inserm, Paris

Michel ROTILY
ORS PACA, Marseille

Christine ROUZIOUX
Hôpital Necker, Paris

Gérard TORPIER
Association Transhépatite, Paris

Fabien ZOULIM
U 271 Inserm, Lyon

Composition de l'AC 24 « Essais thérapeutiques dans l'hépatite C »

Président

Stanislas POL
Hôpital Necker, Paris

Représentant la DHOS (PHRC)

Laurent GAUCHARD

Représentant l'AFSSAPS

Anne MATHIEU-BOUE

Représentant l'ANRS

Marie-Anne BACH
Christelle CONTINSOUZAS
Véronique DAURAT

Membres

Armand ABERGEL
Hôtel Dieu, Clermont-Ferrand
Laurent ALRIC
Hôpital Purpan, Toulouse
Pierre BEDOSSA
Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marc BOURLIÈRE
Fondation hôpital Saint-Joseph, Marseille
Jean-Pierre BRONOWICKI
Hôpital de Bradois, Vandœuvre
Sylvie CHEVRET
Hôpital Saint-Louis, Paris
Patrice COUZIGOU
Hôpital Haut-l'Evêque, Pessac
Yves DEUGNIER
Hôpital de Pontchaillou, Rennes
Jacques IZOPET
Hôpital Purpan, Toulouse
Patrick MARCELLIN
Hôpital Beaujon, Clichy
Sophie MATHERON
Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
Patrick MELIN
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 TREPO
Hôtel Dieu, Lyon
Muriel VRAY
SC 4 Inserm, Villejuif
Jean-Pierre ZARSKI
Hôpital La Tronche, Grenoble