



Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 3 juillet 2006

## Dossier de presse

---

### 12<sup>th</sup> International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease

**Le symposium international des hépatites virales** et des maladies du foie (ISVHLD : International symposium on viral hepatitis and liver diseases) est un rendez-vous attendu qui fait le point tous les trois ans sur les progrès concernant les virus des hépatites et les maladies qui leur sont associées. Paris reçoit la 12<sup>ème</sup> rencontre qui aura lieu du 1<sup>er</sup> au 5 Juillet et accueillera des scientifiques et des cliniciens de tous les continents.

Ce symposium dresse l'état des connaissances les plus actuelles, depuis la recherche fondamentale jusqu'aux applications cliniques en passant par l'épidémiologie.

La rencontre de 2006 est un congrès charnière. Seront en effet discutés les travaux sur de nouvelles molécules dont on espère une application clinique prochaine puisqu'elles sont en fin d'étude de phase II.

## SOMMAIRE

<b>DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....</b>	<b>3</b>
CHRISTIAN TREPO .....	
<b>L'HISTOIRE NATURELLE DES INFECTIONS A VHB ET VHC.....</b>	<b>4</b>
CHRISTIAN TREPO .....	
<b>MODELES ANIMAUX – MODELISATION DE L'EPIDEMIE.....</b>	<b>5</b>
CHRISTIAN TREPO .....	
<b>CANCER DU FOIE ET VHC .....</b>	<b>6</b>
CHRISTIAN BRECHOT .....	
<b>NOUVEAUX TRAITEMENTS DES HEPATITES VIRALES B ET C .....</b>	<b>8</b>
JEAN-MICHEL PAWLITSKY .....	8
<b>HEPATITE B, HEPATITE C : VACCINS PREVENTIFS ET THERAPEUTIQUES : LE POINT .....</b>	<b>9</b>
MARIE-LOUISE MICHEL.....	9

## Données épidémiologiques

Professeur **Christian TREPO**, Service d'Hépatologie et de Gastro-Entérologie, hospices civils de Lyon Hôtel Dieu

Les hépatites représentent aujourd'hui la première maladie virale de l'adulte au monde et ont, de ce fait, des conséquences importantes en santé publique dans de nombreux pays. Si elles n'ont pas l'aspect spectaculaire de certaines épidémies, comme les pandémies de grippe, les hépatites provoquent une pandémie silencieuse mais néanmoins très répandue.

Les virus principalement responsables de cette pandémie sont le VHB et le VHC. Les autres virus sont le virus de l'hépatite A (VHA) pour lequel des vaccins viennent d'être massivement diffusés aux Etats-Unis et le virus de l'hépatite E (VHE) contre lequel on développe un vaccin. Des présentations seront faites sur ces sujets lors du colloque.

En ce qui concerne le VHB, les estimations antérieures de la situation en France ont été sous-estimées. La prévalence a augmenté de 0,68%.

Au total il y aurait entre 500.000 à 1 million de porteurs chroniques du VHC ou du VHB en France.

**VHC et VHB :** Une étude récente aux Etats-Unis a montré que la prévalence des anti-HCV est de 1,6% et que 80% de cette population présentent une infection virémique chronique. 60% de ce groupe a des taux de transaminases élevés. Il y aurait donc environ 4 millions de malades aux USA.

**Conséquences de l'infection.** Les maladies qui découlent de ces infections sont le plus souvent génératrices d'infections chroniques persistantes qui peuvent aboutir à la cirrhose et au cancer. Elles peuvent parfois prendre un aspect fulminant exigeant une greffe de foie pour le VHA et le VHB.

Le cancer du foie est la troisième tumeur dans le monde avec une incidence de 600.000 cas. Ce chiffre le place devant les cancers du côlon et du sein.

Compte tenu des conséquences cliniques de l'infection par ces virus, de l'ancienneté de ces épidémies et de la progression de l'hépatite C dans le monde, on s'attend à un triplement du nombre de cas de cancers du foie d'ici 2025.

**Situation en France.** Une étude récente réalisée par l'InVS confirme une prévalence des personnes infectées par le VHC de 0,84%, soit un chiffre de 370.000 personnes infectées. 60% d'entre elles seraient porteuses chroniques du virus dont la moitié ignore son statut. Des travaux de l'Inserm et de l'InVS, financés par l'ANRS, ont révélé cette année qu'il y aurait eu en 2001 4.000 décès par cirrhoses et cancers liés aux hépatites.

La co-infection avec le VIH rend la prise en charge des patients plus complexe et augmente le risque de morbidité et de mortalité (voir à ce propos le dossier de presse de l'ANRS sur les co-infections).

# L'histoire naturelle des infections à VHB et VHC

*Professeur **Christian TREPO**, Service d'Hépatologie et de Gastro-Entérologie, hospices civils de Lyon Hôtel Dieu*

## **Le VHB.**

Des études à grande échelle, réalisées en Asie (à Taïwan, mais aussi en Chine) et également aux Etats-Unis, avec des cohortes de plus de 3.000 sujets suivis pendant 10 ans, ont montré que la meilleure prédiction de l'évolution vers la cirrhose et le cancer au cours des infections chroniques par le VHB était la **mesure quantitative de l'ADN du VHB**.

Si ces études de cohorte étaient confirmées, une autre stratégie thérapeutique pourrait être envisagée. Elle reposerait sur la suppression de la réplication virale en utilisant de nouvelles molécules. Il est déjà démontré que les patients qui bénéficiaient grâce à leur traitement d'une réduction de leur charge virale à un seuil du virus inférieur à 1.000 copies avaient un risque de complication très diminué.

Le défi pour l'avenir consisterait donc à proposer aux patients des associations de molécules les mettant à l'abri des risques de résistances qui annulent le bénéfice thérapeutique.

## **Le VHC.**

Beaucoup d'études ont été menées dans le monde sur les cinétiques virales précoces. Elles aboutissent à des schémas de modélisation qui permettent de prédire la réponse aux traitements dès le premier trimestre avec une bonne fiabilité.

Ces modélisations ont été élargies aux patients coinfectés par le VIH et aussi à d'autres groupes tels que les patients transplantés. Des tentatives pour obtenir une prédiction de la réponse au traitement plus rapide qu'actuellement (on vise un mois ou une semaine) sont à l'étude.

L'ensemble de ces études de cinétique virale dès le début de traitement aboutissent également à un ajustement des schémas thérapeutiques en fonction des génotypes des virus.

## **Données récentes en virologie.**

De nouveaux outils sont apparus grâce à la recherche fondamentale. Par exemple, dans le domaine du VHC, la mise au point toute récente d'un système d'infection in vitro de cellules hépatiques par le VHC de type 2 permet désormais d'étudier les inhibiteurs pour toutes les phases du cycle viral, et en particulier de s'intéresser aux mécanismes de neutralisation du virus. La France, mais aussi la Grande-Bretagne et les Etats-Unis contribuent largement à ces travaux. Grâce aux équipes engagées, il est désormais possible d'envisager la sélection d'anticorps neutralisants à large spectre sur plusieurs souches. De tels anticorps vont permettre de contribuer à la définition des épitopes clés qui, idéalement, devraient être présents dans les vaccins pour renforcer leur efficacité.

Ils peuvent aussi permettre d'envisager la production d'immunoglobulines spécifiques qui, comme cela existe déjà pour le VHB, permettraient de protéger, en cas d'exposition accidentelle par piqûre les soignants, mais aussi de protéger le foie nouvellement greffé en cas de cirrhose causé par le VHC.

Ces travaux feront l'objet de présentations au cours du colloque.

## Modèles animaux – Modélisation de l'épidémie

Professeur **Christian TREPO**, Service d'Hépatologie et de Gastro-Entérologie, hospices civils de Lyon Hôtel Dieu

De nouveaux modèles d'étude du VHB ont été développés qu'il s'agisse de modèles cellulaires ou de modèles murins ou encore de modèles mammifères comme le tupaïa (sorte de prélemurien). Ce petit animal s'est avéré susceptible d'être infecté par le VHB. Il s'ajoute aux autres modèles animaux dont dispose la recherche, comme la marmotte nord-américaine et le canard de Pékin. Les souris immunodéprimées semblent désormais pouvoir servir de modèle pour l'étude de la réplication du VHC.

Les études retraçant l'évolution phylogénique des différentes souches des virus grâce à leurs séquences moléculaires permettent de retracer l'histoire des vagues épidémiques du VHB et du VHC. L'interprétation des résultats fournis par cette « horloge moléculaire » permet de suspecter que le VHB a émergé à partir des chimpanzés comme c'est le cas pour le VIH.

Bien que le VHC soit proche d'autres familles existant dans le règne animal, aucun lien précis n'a encore pu être établi pour ce virus.

Il est en revanche possible de dater depuis plusieurs siècles l'émergence des différentes souches de VHC, et de relier celles-ci à des épisodes historiques précis tels que les traitements contre la schistosomiase réalisés par injection avec du matériel à usage multiple en Egypte et au Japon. Cette première vague de contamination massive des populations a été suivie pas deux autres vagues causées par la transfusion à partir des années 40 jusqu'aux années 90, et la toxicomanie par voie intraveineuse à partir des années 60. Le rôle de cette dernière ne faiblit pas et reste la grande cause de la perpétuation de l'épidémie dans le monde. Plus de 60% des usagers de drogue intraveineuse sont porteurs chroniques de VHC dans le monde. Rien que pour la France, plus de 5.000 nouveaux cas par an surviennent sur les 7.000 cas estimés de nouvelle contamination chaque

Le dernier plan National de lutte contre l'hépatite C en France envisage de s'adapter à ce nouveau visage de l'épidémie pour la période 2007-2010 et de cibler tout particulièrement dans les actions de prévention cette population.

# Cancer du foie et VHC

Professeur **Christian BRECHOT**, Directeur général de l'Inserm, Unité 785 « Pathogenèse et traitement de l'hépatite fulminante et du cancer du foie » ; Hôpital Paul Brousse, Villejuif.

Les hépatites virales B et C sont des facteurs de risque majeurs des cancers primitifs du foie. Globalement, le cancer du foie est l'une des tumeurs les plus fréquentes au niveau mondial. Alors que ce type de cancers était jusqu'à présent plutôt fréquent en Asie du Sud-Est et en Afrique noire mais rare en Europe et aux USA, on assiste depuis plusieurs années à une augmentation de l'incidence dans de nombreuses zones. En Europe comme aux USA l'incidence de cette tumeur s'accroît, en raison de l'épidémie d'infection par le virus de l'hépatite C et d'une interaction entre divers facteurs aggravants (association alcool, VHB, VHC).

Jusqu'en 2020-2030 l'incidence devrait augmenter en France avec le vieillissement d'un certain nombre de patients infectés par le VHC (notamment lors de transfusions) et leur risque de développer une cirrhose et donc un cancer du foie.

## Mécanismes de la carcinogenèse

Les infections par le VHB et le VHC sont des facteurs de risque de cancer du foie par deux grands mécanismes. Le premier est un mécanisme non spécifique : l'infection du foie par le VHB ou VHC entraîne une hépatite chronique (inflammation du foie) qui provoque l'apparition d'une fibrose puis d'une cirrhose hépatique. Or, toute cirrhose, quelle que soit son étiologie, est un facteur de risque de cancer du foie. Des travaux plus récents ont permis de mettre en évidence un deuxième mécanisme, à savoir un effet direct du virus sur la cellule hépatique. Le virus agit en dérégulant la prolifération de ces cellules hépatiques et favorise ainsi la cancérisation.

Ces deux mécanismes interagissent avec des facteurs génétiques (anomalies chromosomiques, mutations sur certains gènes...) qui sont essentiels dans le processus de survenue d'un cancer du foie mais connus seulement depuis une dizaine d'années. Aboutir à une meilleure compréhension de ces anomalies génétiques est l'un des enjeux actuels de la recherche.

L'interaction virus/gène/environnement est le troisième axe de compréhension de la carcinogenèse hépatique. Ainsi, on sait par exemple aujourd'hui qu'un sujet infecté par le VHB ou VHC qui continue à boire, même très modérément, aggrave considérablement les effets de l'infection sur son foie et potentialise l'effet sur le cancer.

## Bilan des dernières recherches sur la carcinogenèse

Des travaux récents ont montré que des protéines du VHC telles que la capside et certaines protéines non structurales, peuvent directement inhiber les voies de signalisation qui dépendent de l'interféron, molécule antivirale fondamentale. Le virus est donc capable de favoriser lui-même sa persistance, via l'inhibition de ces voies antivirales :

- la PKR, protéine Kinase dépendante des ARN doubles brins, est capable d'inhiber la multiplication du VHC tandis que le virus est lui-même capable, selon les cas, d'inhiber la pKR ou de l'activer. Il existe donc une boucle de régulation passant par la PKR et d'auto régulation du virus dans sa réplication.
- Certaines protéines du VHC sont en mesure d'inhiber la signalisation de la molécule TGF $\beta$ , laquelle contrôle la prolifération et la viabilité des hépatocytes. L'inhibition de cette voie TGF $\beta$  favorise alors la prolifération tumorale.

D'autre part, la variabilité génétique du VHC peut avoir un impact sur la carcinogénèse. Dans les cas de prolifération de cellules cancéreuses, on a pu mettre en évidence certains isolats du VHC avec des propriétés biologiques particulières favorisant le cancer.

Enfin, des travaux ont montré que des lésions génétiques aboutissant à des modifications d'expression de la  $\beta$ -caténine jouaient un rôle important dans le déclenchement du cancer du foie, qu'il y ait ou non présence du virus.

### **Perspectives thérapeutiques futures**

Alors que la question a fait débat au sein de la communauté scientifique, admettre qu'indépendamment de l'inflammation, le virus a un effet direct sur la survenue d'un cancer constitue un argument supplémentaire pour continuer à administrer des traitements antiviraux aux patients atteints de cirrhose, y compris si ces traitements ne montrent pas une efficacité complète sur la réplication virale. On peut ainsi espérer prévenir l'effet de ces protéines virales sur le développement d'un cancer.

Une meilleure connaissance des interactions entre le virus et certaines voies de signalisation clés pourra mener à définir de nouveaux médicaments capables d'empêcher la liaison entre les protéines virales et le TGF $\beta$  ou la PKR.

# Nouveaux traitements des hépatites virales B et C

*Professeur Jean Michel PAWLOTSKY, Centre National de Référence des Hépatites Virales B, C et delta, Laboratoire de Virologie et Inserm U635 ; Hôpital Henri Mondor, Université Paris 12, Créteil*

Le traitement des hépatites virales chroniques vit aujourd'hui une véritable révolution, liée à l'arrivée d'un très grand nombre de nouvelles molécules appartenant à diverses familles. Cette révolution n'a cependant pas encore atteint la pratique clinique puisque la plupart des nouvelles molécules sont aujourd'hui utilisées dans le cadre d'essais thérapeutiques, tandis que leur efficacité, leur toxicité et leur utilisation optimale restent à mieux définir.

## Traitement du VHB

Le traitement de l'hépatite chronique B repose aujourd'hui sur l'utilisation de deux types de molécules : l'interféron alpha et les inhibiteurs spécifiques du virus de l'hépatite B (VHB), lamivudine et adéfovir. Les interférons pégylés, formes retard à administration hebdomadaire d'interféron alpha, sont aujourd'hui de plus en plus utilisés avec une meilleure efficacité thérapeutique. De nouveaux inhibiteurs, plus puissants et présentant un meilleur profil par rapport au risque de survenue d'une résistance virale, sont en phase de développement clinique avancé. On attend ainsi l'autorisation de mise sur le marché de l'entécavir, inhibiteur spécifique du VHB. Le ténofovir et la combinaison de ténofovir et de FTC sont utilisés dans le traitement des infections par le VIH et sont très efficaces sur le VHB. Ils peuvent être utilisés dans des cas sévères sans autre option thérapeutique en attendant la fin des études de phase III qui devraient permettre leur mise sur le marché dans le traitement de l'hépatite B. La telbivudine arrive également en fin d'évaluation clinique et pourrait être commercialisée dans les mois ou l'année qui viennent. D'autres inhibiteurs du VHB sont actuellement en développement pré-clinique, mais les approches sont toutes fondées sur l'inhibition de la même cible : l'enzyme ADN polymérase qui assure la multiplication du virus.

## Traitement du VHC

Le traitement de l'hépatite chronique C est fondé sur l'utilisation d'une combinaison d'interféron alpha pégylé et de ribavirine. Ce traitement permet la guérison chez environ la moitié des malades, mais aucune solution thérapeutique alternative ne peut être proposée aux malades en échec thérapeutique. De nombreuses nouvelles classes thérapeutiques sont cependant en expérimentation clinique ou pré-clinique. C'est le cas de nouveaux interférons plus puissants, tels que l'interféron alpha lié à l'albumine, ou des alternatives à la ribavirine, telles que la viramidine. Des approches fondées sur les thérapies immunologiques sont également à l'étude, mais c'est sur les inhibiteurs spécifiques des enzymes du virus de l'hépatite C que l'attention se focalise actuellement. Plusieurs inhibiteurs de l'ARN polymérase du virus, qui bloquent la fabrication des génomes viraux, sont en cours d'expérimentation clinique. Les inhibiteurs de la protéase du virus, qui empêchent la maturation des protéines virales sont aujourd'hui les molécules anti-virales les plus puissantes. Les inhibiteurs spécifiques du VHC posent cependant plusieurs problèmes, dont les principaux sont leur potentielle toxicité, en particulier lors d'une administration au long cours, et surtout la sélection très précoce de variants viraux résistants au traitement. Ces médicaments pourraient trouver leur utilité en combinaison avec l'interféron alpha et la ribavirine avant que de nouvelles générations de molécules, plus puissantes, ayant un meilleur profil de résistance, et pouvant être utilisées en combinaison puissent faire espérer l'évolution vers un traitement purement oral des hépatites chroniques C.

## Hépatite B, hépatite C : vaccins préventifs et thérapeutiques : Le point

Professeur **Marie-Louise MICHEL**, Institut Pasteur, Unité Inserm 812 "Pathogenèse des hépatites virales B et immunothérapie

L'hépatite est une des plus importantes maladies infectieuses à travers le monde : on estime que 350-400 millions de personnes sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) et environ 170 millions du virus de l'hépatite C (VHC). Ces porteurs chroniques sont à haut risque de décès par cirrhose du foie ou par cancer du foie (hépatocarcinome), un cancer presque toujours fatal.

**Un vaccin recombinant contre l'hépatite B a été mis au point au début des années 80.** Il a fait ses preuves en diminuant l'incidence des hépatites B chroniques et des hépatites fulminantes dans les pays où la maladie est endémique et en réduisant la transmission mère-enfant particulièrement importante en Asie. C'est aussi le premier vaccin anti-cancer puisqu'il a permis de réduire le taux d'hépatocarcinome chez les adolescents en zone d'endémie (Taiwan, Chine) où la vaccination de masse des enfants a débuté il y a plus de 15 ans. Les questions qui restent posées concernant la vaccination sont d'une part la nécessité d'une injection de rappel lorsque les anticorps protecteurs ne sont plus détectables et d'autre part l'existence de non- ou de mauvais répondeurs au vaccin (sujets immunodéprimés, transplantés, dialysés rénaux ou infectés par VIH). Des avancées dans ce domaine seront présentées au cours du meeting (PL2 et PSO2).

**Plusieurs vaccins contre l'hépatite C sont en cours de développement et les premiers essais cliniques ont été initiés.** Une première approche est basée sur l'induction d'anticorps potentiellement neutralisants, c'est l'approche suivie par les compagnies Chiron (USA) et Innogenetics (Belgique). La compagnie américaine Chiron présente des résultats d'innocuité obtenu chez des volontaires sains d'un vaccin basé sur les deux protéines formant l'enveloppe du virus (dites E1 et E2). Ce vaccin à visée préventive avait donné certains résultats encourageants chez le primate. Le vaccin d'Innogenetics, basé seulement sur la protéine E1, est un vaccin prioritairement à visée thérapeutique. Il a été testé chez des sujets infectés et pourrait permettre un contrôle de l'inflammation hépatique sans toutefois contrôler la charge virale. La deuxième approche vaccinale développée est au contraire basée sur l'induction de réponses immunitaires à médiation cellulaire, elle ne fait pas intervenir les anticorps neutralisants. Cette approche est ciblée par les compagnies Merck (USA) et Transgene (France). Ces deux vaccins utilisent comme vecteur vaccinal des virus non-répliquatifs, adénovirus pour Merck et poxvirus pour Transgene. Ces vaccins sont, en priorité, à visée préventive pour Merck et thérapeutique pour Transgene. Le vaccin de Transgene rentrera en clinique cet automne en France. IL s'agira du premier vaccin anti-HCV vectorisé rentrant en clinique. Enfin, d'autres approches d'immunothérapie sont poursuivies indépendamment de ces développements vaccinaux. Elles ont pour but de moduler certains composants associés au développement de la réponse immune chez un sujet déjà infecté (Coley et Anadys, USA).

En ce qui concerne **l'hépatite B chronique**, les recherches sont axées aujourd'hui sur la **vaccination à visée thérapeutique**, destinée aux millions de porteurs chroniques du virus. Elles visent à stimuler la réponse immunitaire des patients de manière à aboutir à une élimination ou à un contrôle de l'infection par les cellules du système immunitaire et dispenser ainsi les patients de traitements anti-viraux lourds et coûteux. Pour réactiver ces cellules les chercheurs ont fait appel à un nouveau mode de vaccination appelé "vaccination génétique". Il s'agit d'injecter dans le muscle l'ADN codant pour les protéines du virus, qui

seront ensuite directement produites par les cellules musculaires. Chaque individu fabriquant ainsi son propre vaccin. Un essai clinique de phase I réalisé par une équipe de l'Inserm, de l'Institut Pasteur et de l'Hôpital Necker a donné des résultats encourageants et un essai multicentrique débutera fin 2006 sous l'égide de l'ANRS. Cette approche peut être améliorée par l'injection de vaccins viraux non réplicatifs (poxvirus dans le cas de la société Oxxon Therapeutics, Angleterre), par l'injection de petites molécules ou "cytokines" destinées à renforcer l'effet du vaccin (essai clinique réalisé par une équipe Coréenne) ou par l'association temporaire avec des anti-viraux.

Des avancées dans ce domaine obtenues dans des modèles animaux et les résultats d'essais cliniques seront présentées au cours du meeting (PS 16).