



Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

DOSSIER DE PRESSE

HUITIEME SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LE VIRUS DE L'HEPATITE C ET LES VIRUS ASSOCIES



Paris, 2-5 septembre 2001

AVANCEES THERAPEUTIQUES ET VACCINALES

Sommaire

- ◆ **Le huitième Symposium international sur le virus de l'hépatite C et les virus associés** p 1
- ◆ **L'hépatite C en 2001** p 2
- ◆ **Les avancées thérapeutiques au 8^{ème} Symposium international sur le virus de l'hépatite C** p 4
- ◆ **Les perspectives vaccinales au 8ème Symposium international sur le virus de l'hépatite C** p 5
- ◆ **Contacts** p 7

Annexes

- ◆ **L'Inserm lance un programme d'actions pour renforcer la recherche sur l'hépatite C**
- ◆ **L'ANRS renforce son potentiel pour lutter contre l'hépatite C**

Paris, le 3 septembre 2001,

Le huitième Symposium international sur le virus de l'hépatite C et les virus associés

Paris accueille cette année le 8^{ème} Symposium international sur le virus de l'hépatite C et les virus associés. Il s'agit du plus important congrès de recherche sur l'hépatite C, qui réunit chaque année 800 à 1000 chercheurs du monde entier autour des progrès réalisés dans la connaissance du virus et de ses mécanismes et dans la lutte contre l'infection.

On estime aujourd'hui que le virus de l'hépatite C infecte plus de 180 millions de personnes dans le monde. C'est une des principales causes de maladies du foie. L'hépatite chronique C au stade terminal est aujourd'hui devenue la première indication de transplantation hépatique dans les pays industrialisés. Elle représente déjà une cause majeure de cancers primitifs du foie, dont l'incidence devrait progresser significativement au cours des 10 à 15 prochaines années. L'hépatite C est donc aujourd'hui un problème de santé publique majeur.

Si la prise en charge thérapeutique de la maladie a fait des progrès considérables en dix ans, certains groupes de malades gardent une très faible chance de se débarrasser du virus avec les traitements actuels. Par ailleurs, la grande variabilité génétique du virus est un des obstacles au développement d'un vaccin préventif efficace. Ces différents aspects de la recherche thérapeutique et vaccinale menée sur le virus de l'hépatite C seront abordés au cours du congrès de Paris.

Pour plus d'informations, l'Inserm a mis en place une base de connaissances qui recense les manifestations, les publications Inserm, les programmes de recherche nationaux et internationaux, les coordonnées des sociétés savantes, et la bibliographie récente relatifs aux hépatites.

Elle est accessible sur internet à l'adresse :

www.inserm.fr/bdc/hepatites

L'hépatite C en 2001

Morbidité de l'infection

La gravité de l'hépatite C est liée à ses complications. Le virus de l'hépatite C s'attaque aux cellules du foie, ou hépatocytes. Au fur et à mesure de la mort des hépatocytes touchés par le virus, il se forme un tissu cicatriciel qui empêche le passage du sang à travers le foie. Ce processus aboutit, pour environ 20% des porteurs chroniques du virus, à une maladie grave, la cirrhose. L'évolution vers la cirrhose est aggravée par la consommation régulière de boissons alcoolisées. La cirrhose virale C expose à son tour à des complications souvent mortelles en l'absence de traitement, telles que l'insuffisance hépatique ou les hémorragies digestives. Leur apparition justifie la transplantation hépatique. De plus, chaque année, environ 5% des malades présentant une cirrhose virale C développent un cancer primitif du foie. La cirrhose virale C est aujourd'hui la première cause de cancer primitif du foie dans les pays industrialisés comme la France.

La situation en France

On estime qu'environ 1% de la population française, soit 600 000 personnes, sont infectées par le virus de l'hépatite C. A ce jour, la moitié d'entre elles auraient été identifiées et une importante campagne de sensibilisation au dépistage a été lancée cette année par le Ministère de la Santé afin que les porteurs du virus prennent conscience de leur séropositivité et puissent envisager un traitement anti-viral.

La sécurisation du sang et des produits sanguins a permis de tarir la principale source d'infections qu'était la transfusion sanguine avant la découverte du virus, à la fin des années 80. On estime qu'il existe aujourd'hui 5000 à 6000 nouveaux cas d'hépatite C par an, la plupart survenant chez des toxicomanes par voie veineuse. En outre, 80% des infections aiguës évoluent vers une hépatite chronique C, exposant les sujets infectés à ses risques évolutifs.

Le traitement en 2001

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un petit virus enveloppé qui appartient à la famille des *Flaviridae*, comme le virus de la fièvre jaune. L'information génétique nécessaire à sa survie et à sa reproduction est contenue dans un simple brin d'ARN. Il existe plus de cent souches virales classées en six grands génotypes*, qui correspondent *grasso modo* à différentes régions du monde.

L'hépatite chronique C, au contraire de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH/SIDA), peut être guérie définitivement par le traitement anti-viral fondé sur l'utilisation de l'interféron (IFN) alpha. L'IFN alpha est un messager intercellulaire produit naturellement par le système immunitaire de l'homme. Il possède deux types de propriétés complémentaires. C'est à la fois une molécule anti-virale capable de bloquer la production de virus par les cellules infectées, et un immunomodulateur, c'est-à-dire une substance qui renforce la réponse immune dirigée contre le virus et favorise l'élimination des cellules infectées. Ces deux caractéristiques combinées sont à la base de son utilisation dans le traitement de l'hépatite chronique C.

* ensemble des gènes portés par les chromosomes

L'efficacité optimale du traitement par l'IFN se traduit par l'arrêt de la multiplication du virus au cours du traitement sans reprise de celle-ci à l'arrêt du traitement. Ce résultat bénéfique pour le patient est associé dans la très grande majorité des cas à une élimination définitive de l'infection et une disparition des lésions au niveau du foie.

Il y a 10 ans, lorsque l'IFN était administré seul, la guérison n'était obtenue que dans 10 à 15% des cas. Des progrès importants ont été réalisés au cours de la dernière décennie.

D'une part, l'adjonction de ribavirine, une autre molécule anti-virale, à l'IFN alpha, a permis d'obtenir une guérison chez plus de 40% des malades traités. Les mécanismes à l'origine de l'efficacité de cette bithérapie ribavirine/IFN restent cependant inconnus. D'autre part, la mise au point d'une forme d'IFN alpha particulière, appelée IFN alpha pégylé, permettant une libération plus progressive du composé dans l'organisme, a contribué à l'amélioration des conditions de vie des malades. Avec ce type d'IFN associé à la ribavirine, les injections quotidiennes répétées laissent en effet la place à une administration hebdomadaire, moins contraignante. Deux grandes études internationales viennent de montrer qu'environ 55% des malades traités se débarrassent du virus grâce à ce traitement. La très grande majorité de ces malades est guérie définitivement. Pour les patients infectés par certains types de virus (les génotypes 2 et 3), la guérison est obtenue dans près de 80% des cas.

Ces chiffres en apparence optimistes ne doivent cependant pas occulter le problème majeur du traitement de l'hépatite C qui est l'absence totale à ce jour d'alternative thérapeutique pour les malades qui n'éliminent pas leur virus avec le traitement par interféron pégylé et ribavirine. On estime en effet que plus de 60% des malades infectés par le virus de l'hépatite C sont aujourd'hui en situation d'impasse thérapeutique, du fait notamment des contre-indications et des effets secondaires pénibles liés au traitement. Ce chiffre atteint même plus de 80% dans certains groupes comme les sujets infectés par le virus de génotype 1, souche de loin la plus fréquente en France caractérisée par une forte capacité de multiplication virale. Cet état de fait rend indispensable la compréhension des mécanismes de résistance au traitement par l'IFN alpha afin d'en améliorer les résultats et le développement rapide d'alternatives thérapeutiques, en particulier de molécules inhibant spécifiquement la multiplication du virus de l'hépatite C.

Contact chercheur (*épidémiologie, aspects cliniques des traitements actuels*) :

Patrick Marcellin

Unité Inserm 481, Hôpital Beaujon, Clichy

Tél : 01 40 87 53 38

Fax : 01 47 30 94 40

Mél : marcellin@bichat.inserm.fr

Les avancées thérapeutiques au 8^{ème} Symposium international sur le virus de l'hépatite C

La mise au point d'un "réplicon subgénomique"

L'impossibilité de cultiver le virus de l'hépatite C *in vitro* a privé les équipes travaillant au développement de nouvelles molécules, d'un outil de recherche indispensable à la conception d'essais *in vivo*. Récemment, une équipe allemande (Pietschmann et coll.) a cependant développé un modèle de "réplicon subgénomique" qu'elle présentera à Paris. Il s'agit d'une construction génétique utilisant un brin d'ADN dit complémentaire, qui est l'image en miroir d'une portion du virus à ARN de l'Hépatite C. Cette portion du génome du virus qui code pour des protéines du VHC, est capable de se multiplier dans des cultures cellulaires grâce aux mêmes mécanismes que le virus qui infecte les cellules humaines. Ce réplicon représente un modèle unique d'étude des mécanismes de résistance du virus à l'action des molécules utilisées en thérapeutique chez l'homme. Il offre un outil précieux pour tester l'efficacité de nouvelles molécules, avant la réalisation d'essais *in vivo*.

La disponibilité de ce modèle devrait permettre une accélération considérable du développement thérapeutique en matière d'hépatite C. En particulier, Guo et coll. (USA) montreront comment l'IFN alpha inhibe la multiplication du réplicon subgénomique. La compréhension de ces mécanismes, et surtout la compréhension de leur échec, c'est-à-dire des mécanismes de résistance virale à l'IFN, contribuera à améliorer l'utilisation de l'IFN alpha en thérapeutique humaine.

Développement de nouvelles classes thérapeutiques

La disponibilité récente de modèles fonctionnels *in vitro* (systèmes qui reproduisent *in vitro* une ou plusieurs activités enzymatiques des protéines virales) tels que le réplicon subgénomique, a grandement facilité le développement de nouvelles classes thérapeutiques, qui seront bientôt à l'essai dans le traitement de l'hépatite chronique C, après de nombreuses années d'attente. Des résultats obtenus *in vitro* et montrant l'efficacité potentielle sur la multiplication virale de différentes drogues seront présentés lors du 8^{ème} Symposium international sur le virus de l'hépatite C.

Les inhibiteurs de protéase du virus de l'hépatite C font partie de celles-ci. La protéase du VHC est l'enzyme indispensable à la maturation des particules virales dans les cellules du foie. Les inhibiteurs de protéase sont de petites molécules qui viennent bloquer son action de façon spécifique. Il existe aussi des molécules qui, indirectement, concourent à éliminer les cellules infectées. Il s'agit de protéines synthétiques qui, une fois découpées sous l'action de la protéase du VHC au sein des cellules infectées, sont capables d'induire le « suicide » (ou mort cellulaire programmée) de ces cellules (Hsu et coll., Canada ; Lamarre et coll., Canada).

Lin et coll. (USA) montreront en outre l'efficacité de molécules inhibant une enzyme cellulaire appelée IMPDH sur la multiplication du réplicon. L'inhibition de cette enzyme réduit considérablement la quantité disponible de GTP (Guanine triphosphate), « carburant » indispensable à la réplication virale. Ces résultats ouvrent la voie à des essais thérapeutiques de ces molécules chez l'homme.

Enfin les aptamères, ces petites molécules d'ARN synthétique qui reconnaissent de manière spécifique les structures tri-dimensionnelles du génome viral et bloquent la multiplication des particules de virus au sein des cellules hépatiques, représentent une autre voie thérapeutique potentielle exposée à Paris (Aldaz-Carroll et coll., France).

Parallèlement à ces différentes approches thérapeutiques, quelques stratégies vaccinales pour lutter contre le VHC ont vu le jour, au cours des dix dernières années.

Contact chercheur (mécanismes de l'infection, diagnostic, nouveaux traitements) :

Jean-Michel Pawlotsky

Unité Inserm 99, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Tél : 01 49 81 28 27 - mél : jean-michel.pawlotsky@hmn.ap-hop-paris.fr

Les perspectives vaccinales au 8^{ème} Symposium international sur le virus de l'hépatite C

Deux types de vaccins peuvent être envisagés pour lutter contre le virus de l'hépatite C (VHC) : des vaccins thérapeutiques et des vaccins préventifs. Ces deux types vaccinaux ont des finalités différentes et sont destinés à des populations distinctes.

L'objectif d'un vaccin thérapeutique, que l'on peut concevoir comme un agent antiviral, est de stimuler le système immunitaire du sujet infecté afin de lui permettre de ralentir par lui-même, voire d'enrayer la progression de l'infection virale et donc le développement de la maladie hépatique.

Un vaccin préventif a pour objectif de protéger la population contre l'infection, avant l'apparition des symptômes, en permettant à la réponse immunitaire, d'abord de reconnaître le virus lorsque le sujet est infecté, puis de l'éliminer définitivement. Le développement d'un tel vaccin représente une priorité, en particulier pour les pays qui n'auront pas les moyens de proposer à grande échelle des thérapeutiques anti-virales coûteuses. Les résultats en matière de vaccination préventive sont encore aujourd'hui à un stade très préliminaire, qui ne devrait pas laisser espérer la disponibilité d'un tel vaccin avant plusieurs années.

- Essais vaccinaux chez la souris :

Plusieurs vaccins expérimentaux aujourd'hui à l'étude sur des modèles de souris seront présentés. Ils sont fondés sur l'utilisation de différents antigènes viraux, transportés soit de manière classique en présence d'adjuvants^{**}, soit *via* des vecteurs viraux, soit encore par le biais de formulations plus originales, telles que des liposomes, ou des particules virales reconstituées. Chez des souris, il a été possible d'induire des réponses immunes adaptées, c'est-à-dire dirigées contre des antigènes existant au cours de l'infection naturelle et d'intensité suffisante. Dans ce cas, les antigènes présentés aux cellules du système immunitaire ont été reconnus, et ont déclenché l'activation et la prolifération des cellules chargées d'éliminer ces particules étrangères du sang.

Ainsi, des travaux présentés à Paris montreront que la réponse immune de souris à l'injection d'antigènes viraux peut être fortement augmentée par l'adjonction de molécules stimulant certaines fonctions du système immunitaire (Bernardin et coll., Royaume Uni). Cette stimulation du système immunitaire peut être due à la structure modifiée des protéines injectées (Fournillier et coll., France), ou à la multitude des épitopes^{***} présents sur ces protéines appelées "polytopes" (Zhang et coll., USA).

Le premier défi de la recherche en vaccinologie consiste maintenant à améliorer encore les formulations vaccinales afin qu'un maximum d'épitopes rentrent en contact et soient reconnus par les anticorps. L'étape suivante reposera sur l'identification de nouveaux épitopes.

- Essais vaccinaux chez le chimpanzé :

Très peu d'expériences ont été réalisées chez le chimpanzé, qui est la seule espèce animale pouvant être infectée par le VHC. Sur ce modèle, des épreuves infectieuses peuvent être réalisées afin d'évaluer la capacité de vaccins candidats à prévenir ou enrayer une infection. L'injection de protéines virales, à la base du principe de vaccin contre le virus de l'hépatite B, n'a pas donné de résultats très prometteurs. En revanche, l'association entre ADN codant

^{**} substances, qui, inoculées en même temps que l'antigène, ont pour effet d'accroître la réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène

^{***} motifs moléculaires propres aux antigènes viraux

pour des épitopes viraux et protéines virales, pourrait permettre de mettre un terme à l'infection chez le chimpanzé, sans cependant conférer une protection absolue contre l'infection (Verschoor et coll., Pays-Bas). Une des particularités du modèle chimpanzé est l'apparente spécificité de sa réponse immune vis-à-vis du VHC : l'immunité induite semble spécifique du sous-type de virus reconnu. Celle-ci confère en effet uniquement une protection, même partielle, contre l'infection par le sous-type « déclencheur ». Tout autre sous-type n'est pas reconnu et la protection à son encontre inopérante (Bukh et coll., USA).

- Vaccination thérapeutique chez l'homme :

Un essai clinique de phase I vient d'être réalisé chez des sujets indemnes utilisant une des glycoprotéines virales administrée en présence d'adjuvant. L'induction d'une réponse immune humorale dirigée contre cette glycoprotéine a pu être documentée chez les sujets vaccinés ainsi que la production spécifique de cytokines (Leroux-Roels et coll., Belgique). La phase II de cet essai est en cours d'initiation pour ce vaccin à visée thérapeutique et non préventive.

Contact chercheur (*vaccination*) :

Geneviève Inchauspé

UMR 2142, Ecole Normale Supérieure, Lyon

Tél : 04 72 72 85 90

Fax : 04 72 72 85 33

Mél : genevieve.inchauspe@ens-lyon.fr

Contacts :

ANRS :

Marie-Christine Simon

Tél. : 01 53 94 60 30

Mél : marie-christine.simon@anrs.fr

Inserm :

Séverine Ciancia

Tél. : 01 44 23 60 86

Mél : presse@tolbiac.inserm.fr
