

## Chapitre V - La recherche

### 5.1 Bilan des activités de recherche

La séparation de la discipline en deux spécialités universitaires de gastroentérologie et d'hépatologie se justifie ici pleinement. Le foie participe aux fonctions digestives, mais possède en outre d'importantes fonctions métaboliques, de synthèse et de dégradation, qui déterminent sa spécificité. À l'INSERM, la gastroentérologie dépend de la com-mission scientifique spécialisée, la CSS 7, et l'hépatologie de la CSS 8.

## Travaux de recherche en gastroentérologie au cours de la décennie 1991-2000

### *Bilan qualitatif*

La décennie 1991-2000 a été marquée par des progrès significatifs dans les domaines suivants :

#### • **Résultats de la recherche en physiopathologie et de la recherche clinique en gastroentérologie**

- *Helicobacter pylori* : séquençage du génome d'*Helicobacter pylori* : mécanisme d'action d'*Helicobacter pylori* ; rôle de certaines souches (Cag A) et mécanismes d'action de la toxine Vac A, relation *Helicobacter pylori*/sécrétion acide et influence d'*Helicobacter pylori* sur les antisécrétoires comme les inhibiteurs de la pompe à protons, polymorphisme de l'interleukine 1B et susceptibilité à l'infection *Helicobacter pylori*.

- Écosystèmes bactériens intestinaux : mécanismes d'invasion cellulaire et altérations fonctionnelles en rapport avec des bactéries ou des virus entéropathogènes, interactions bactéries - muqueuse intestinale - système immunitaire intestinal, implication du système nerveux entérique dans la réponse immunitaire intestinale, implication de la flore

intestinale dans la production d'agents immunomodulateurs et de cytokines (avancées prévisibles de la thérapie cellulaire).

- Maladies inflammatoires de l'intestin : médiateurs de l'inflammation, génétique, gène de susceptibilité de la maladie de Crohn, mise au point de modèles animaux approchant la maladie humaine, grâce aux techniques d'inactivation génique.

- Oncogénèse et mécanisme de progression tumorale dans les cancers colorectaux et du pancréas : distinction des tumeurs colorectales avec instabilité chromosomique et instabilité génétique (instabilité de séquences microsatellites qui se distinguent par un pronostic différent et une réponse différente aux thérapeutiques), analyse des mutations ponctuelles délétères dans les cancers familiaux, relation entre maladie cœliaque et lymphomes T de l'intestin grêle, premier essai objectif d'immunothérapie, potentialité de la pharmacogénomique en chimiothérapie.

- Thérapie génique : démonstration expérimentale de la faisabilité de la thérapie génique pour certains déficits enzymatiques intestinaux (lactase).

- Motricité : étude des relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage, cible pharmacologique possible dans le reflux gastro-œsophagien (médicaments eukinétiques plutôt que prokinétiques).

- Contrôle par le système nerveux central de la viscéroception et importance du rôle de l'inflammation dans la viscéroception et les troubles fonctionnels intestinaux, étude pharmacologique des voies sérotoninergiques et d'autres voies de transmissions : cortico-releasing factor (CRF).

- Pancréatites : identification du gène de la pancréatite familiale, progrès dans la connaissance des récepteurs de la somatostatine et potentialité de thérapie génique, mécanismes de résistance au stress oxydatif dans la

pancréatite aiguë.

- Nutrition : mise en évidence de la sécrétion de la lectine par l'estomac.

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) : mise en évidence de la grande fréquence et de la sévérité (retentissant sur la qualité de vie) du RGO sans œsophagite ; le RGO est un facteur de risque important dans le développement des adénocarcinomes de l'œsophage et du cardia (étude des séquences moléculaires).

- Cancer colorectal : trois études européennes, dont une française, ont démontré la possibilité de diminuer la mortalité et probablement l'incidence du cancer colorectal par le dépistage dans la population générale utilisant le test Hemocult<sup>®</sup>, suivi de coloscopie en cas de positivité.

### • **Résultats de la recherche pour le diagnostic en gastroentérologie**

- Progrès de l'IRM, notamment dans les maladies des voies biliaires, du pancréas et du pelvis.

- Progrès de l'imagerie endoscopique de haute résolution (dépistage des lésions précancéreuses).

- Développement de l'imagerie virtuelle (coloscopie) et perspective de biopsies virtuelles (imagerie cellulaire endoscopique : spectroscopie, tomographie par cohérence optique).

- Progrès de l'écho-endoscopie avec biopsie.

- Mise au point de tests sérologiques non invasifs (auto-anticorps spécifiques) pour le diagnostic de la maladie coéliqua.

- Caractérisation des mutations sur le gène NOD<sub>2</sub> au cours de la maladie de Crohn.

### • **Résultats de la recherche pour les traitements en gastroentérologie**

- Codification du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* et généralisation de son application ; évaluation de stratégies de traitement probabiliste adaptées aux soins primaires (reflux, ulcère, dyspepsie).

- Emergence de la coélichirurgie dans le traitement du RGO.

- Progrès thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (traitements immunomodulateurs et par anticorps anti-TNF $\alpha$ ).

- Régression possible des lymphomes du MALT après éradication d'*Helicobacter pylori*.

- Progrès de la chimiothérapie adjuvante et palliative des cancers colorectaux.

- Progrès en endoscopie interventionnelle : développement des prothèses (voies biliaires, pancréas, côlon, œsophage) et de la photochimiothérapie ; traitement des cancers superficiels et dysplasies sévères par la technique de mucosectomie, technique de photocoagulation par le plasma d'argon (destruction curative ou palliative des tumeurs et traitement des anomalies vasculaires superficielles), perspective de traitement endoscopique du RGO.

### **Bilan quantitatif**

L'étude bibliométrique a été effectuée pour la décennie 1991-2000, à partir de la base de données medline. Dix thèmes ont été étudiés (tableau 79). Selon les thèmes, la participation de la France dans la recherche mondiale en gastroentérologie est de 4,5 % en moyenne (3 à 9 % selon les thèmes) avec une participation un peu plus

importante pour la recherche clinique que fondamentale. La méthodologie utilisée doit faire admettre une marge d'erreur de 5 à 10 %.

**Tableau 79.** Publications française en gastroentérologie d'après le Medline 1991-2000 (classement par thèmes)

Thèmes	Publications françaises (n)
1. Cancérologie digestive (foie excepté)	1 831
2. Pancréas	1 196
3. Troubles fonctionnels intestinaux	1 176
4. Ulcères gastroduodénaux et complications	1 087
5. Reflux gastro-œsophagien	651
6. Voies biliaires	537
7. Maladies inflammatoires chroniques de	407
8. Nutrition	283
9. Intestin grêle	575
10. Proctologie	279
(n) = nombre.	

## Travaux de recherche en hépatologie au cours de la décennie 1991-2000

### ***Bilan qualitatif***

La décennie 1991-2000 a été marquée par des progrès significatifs dans les domaines suivants :

#### **• Résultats de la recherche en physiopathologie et de la recherche clinique en hépatologie**

- La caractérisation des transporteurs membranaires de l'hépatocyte a permis le démantèlement des cholestases intra-hépatiques familiales et a facilité la compréhension des mécanismes des maladies cholestatiques.

- Les mécanismes moléculaires des surcharges en fer, des hépatopathies alcooliques et des stéato-hépatites non alcooliques ont été également précisés : susceptibilité aux endotoxines, *Cox*, *peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR), leptine.

- Les mécanismes de la régénération hépatique, notamment le rôle de l'*hepatic growth factor* (HGF), protéine de survie du foie, ont été étudiés.

- Il a été démontré que l'apoptose était largement impliquée dans de nombreux processus pathologiques.
- La connaissance des mitochondriopathies, qu'elles soient constitutionnelles (par exemple au cours de la stéatose aiguë gravidique) ou acquises (alcool, médicaments du SIDA) a permis de mieux cerner la physiopathologie de ces troubles et les effets de certains médicaments antiviraux.
- La fibrose (protéines de la matrice extracellulaire comme le collagène I) et le remodelage hépatique ont fait l'objet d'un très grand nombre de travaux. Le rôle central des cellules étoilées du foie a été établi, ainsi que le rôle des principales cytokines : *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor*  $\beta 1$  (TGF  $\beta 1$ ) et tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ).
- L'hypoxie tissulaire et le système HIF (*hypoxic inducible factor*) pourraient avoir un rôle dans les phénomènes de réparation tissulaire et dans le développement des complications de la cirrhose.
- Le rôle du monoxyde d'azote et des canaux ioniques a été exploré dans les cellules musculaires lisses et endothéliales au cours de l'hypertension portale.
- Les mécanismes de la carcinogenèse sont en voie d'identification avec le rôle de la télomérase, de l'angiogenèse (endostatine, collagène XVIII) et de la dégradation matricielle au cours de l'invasion tumorale.
- La décennie a vu l'identification du virus de l'hépatite C et d'autres virus dont la pathogénie reste à identifier.
- La structure des virus des hépatites B et C, leurs mutations et leur réplication sont bien connues, à tel point que des thérapies ciblées sont envisageables à court terme.

### • **Résultats de la recherche pour le diagnostic en hépatologie**

- Apparition d'outils de biologie moléculaire et génotypage : virus C, virus B, surcharge en fer, déficits de la coagulation. Ces techniques sont appliquées en clinique dans les laboratoires hospitaliers de virologie moléculaire. Le diagnostic génotypique de l'hémochromatose génétique a révolutionné la prise en charge de cette affection.
- L'IRM, la cholango-IRM, l'écho-endoscopie et l'examen Doppler (étude spectrale) ont permis de supplanter des techniques invasives.
- Des marqueurs sériques de fibrose hépatique sont en cours d'évaluation.
- Les hépatosidéroses ont été démembrées.

### • **Résultats de la recherche pour les traitements en hépatologie**

- De formidables progrès ont été faits dans le traitement des hépatites virales (ribavirine, interféron pégylé, lamivudine), en transplantation (FK506, mycophénolate), dans la cytoprotection (S-adénosyl-méthionine), dans le traitement de l'hypertension portale (octréotide, TIPS, ligature élastique) et dans le syndrome hépatorénal (terlipres-sine, noradrénaline).
- L'acide ursodésoxycholique a fait l'objet de travaux non seulement dans la cirrhose biliaire primitive mais dans certaines cholestases familiales.
- La suppléance hépatique : foie bio-artificiel, MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*), est dans sa phase de développement industriel.
- La démonstration chez l'animal et l'homme que les cellules souches d'origine hépatopoïétique sont capables de

se transformer en hépatocytes, ouvre la voie de la thérapie cellulaire.

- Des essais de thérapie cellulaire ont été prometteurs dans le carcinome hépatocellulaire.

### • **Résultats de la recherche épidémiologique en hépatologie**

Des registres d'hépatites virales et de nombreux observatoires ont été mis en place en France. L'épidémiologie du virus de l'hépatite C est bien connue, de même que l'évolution de l'incidence de la plupart des hépatites virales. Les

registres confirment l'incidence croissante du carcinome hépatocellulaire et les projections indiquent une progression importante de ce cancer (d'un facteur 2) jusqu'en 2010-2015.

La recherche française en hépatologie a une place privilégiée à l'échelon international dans les domaines suivants : physiopathologie des hépatites virales et des cancers primitifs du foie, traitements de l'hépatite virale C, de la cholestase, du carcinome hépatocellulaire et de l'hypertension portale, transplantation hépatique.

### **Bilan quantitatif**

L'étude bibliométrique a été effectuée lors de la décennie 1991-2000 à partir de la base de données Medline. Les thèmes étudiés sont indiqués dans les *tableaux 80 et 81*. La part de la France dans la recherche mondiale sur le foie est de 5,8 % (4,4 % à 8,7 % selon les thèmes) avec une participation plus importante pour la recherche clinique (6,7 %) que pour la recherche pré-clinique (4,4 %).

**Tableau 80.** Publications d'origine française en hépatologie d'après le Medline 1991-2000 (classement par thèmes)

Thèmes	Publications		
	Monde (n)	France (n)	%*
Transplantation hépatique	20 446	1 552	7,6
Virus des hépatites	18 809	1 495	7,9
Fibrose et foie	15 977	1 387	8,7
Carcinome hépatocellulaire	14 208	910	6,4
Alcool et foie	5 943	279	4,7
Ascite	7 264	353	4,8
Cholestase	5 540	404	7,3
Hypertension portale	4 403	349	7,9
Fer et foie	3 681	232	6,3

Hépatotoxicité	2 705	131	4,8
Encéphalopathie et foie	2 488	164	6,6

(n) = nombre.

\* Pourcentage de publications d'origine française par rapport aux publications internationales.

**Tableau 81.** Publications d'origine française en hépatologie d'après le Medline 1991-2000 (classement par thèmes)

Thèmes transversaux	Publications		
	Monde (n)	France (n)	%*
Cirrhose	34 887	2 770	7,9
Foie	184 458	10 631	5,8
Foie et homme	105 217	7 115	6,7
Foie hors homme	79 241	3 516	4,4
Hépatopathies	46 848	2 883	6,2

(n) = nombre.

\* Pourcentage de publications d'origine française par rapport aux publications internationales.

Sur les grands thèmes de la pathologie (transplantation hépatique, hépatite virale, carcinome hépatocellulaire, fibrose, hypertension portale), la part de la France est aux environs de 8 %. L'analyse des journaux à fort coefficient d'impact montre une place significative des publications françaises.

## Bilan international de la recherche en gastroentérologie et en hépatologie

Ce bilan exclut les publications en langue française. Il a été réalisé à partir de données sur 5 ans en gastroentérologie et hépatologie.

Ces résultats sont indiqués dans le *tableau 82*.

La France arrive en seconde position de l'ensemble des pays européens pour la production d'articles originaux en langue anglaise.

**Tableau 82.** Articles de gastroentérologie et d'hépatologie publiés entre 1992 et 1996 avec facteur total de ces publications

Pays	Articles	Facteur d'impact total
Grande-Bretagne	8 372	29 323
France	5 194	19 065
Allemagne	4 625	18 908
Italie	4 294	14 253
Pays-Bas	3 043	11 522
Suède	2 531	7 925

Espagne	2 119	6 839
Suisse	1 263	4 973
Belgique	1 190	3 905
Danemark	985	2 775
Total Europe	33 616	119 488
États-Unis	37 812	153 742
Japon	9 951	31 874

## Chapitre V - La recherche

### 5.2 Prospective

#### Prospective de la recherche en hépatogastroentérologie

L'exploration des voies de signalisation biologique par les méthodes analytiques de biologie cellulaire et d'immunologie a atteint un extraordinaire degré de complexité à l'état normal et pathologique. De ce fait, la distinction entre processus primaire et événements secondaires est souvent impossible et de nombreuses études expérimentales *in vitro* ne sont pas applicables en situation *in vivo*.

Le séquençage du génome humain et l'analyse différentielle de son expression vont constituer une avancée majeure en biologie et conditionner la recherche médicale des années futures. Les questions soulevées par l'avènement d'une médecine moléculaire représentent un des principaux défis que doit relever une discipline non seulement dans les pathologies à transmission héréditaire, mais plus largement dans les pathologies non héréditaires résultant d'altérations somatiques du génome. Grâce aux banques d'ADNc, la combinaison biologie moléculaire - robotisation - informatique ouvre des possibilités techniques nouvelles permettant l'évaluation simultanée de l'expression des gènes à grande échelle au niveau de leur ARN (transcriptome) ou des protéines correspondantes (protéome) dans les extraits de tissus normaux et pathologiques. Ces approches biologiques tissulaires et cellulaires *in situ* donnent accès à l'obtention de profil d'expressions génétiques (carte génétique) permettant l'identification de nouveaux gènes et de nouvelles fonctions pour les gènes connus, la comparaison statut sain - statut pathologique et la recherche de corrélations avec l'état clinique.

Une discipline médicale clinique, dont le champ de recherche ne saurait se limiter à la seule application de la recherche pharmacologique industrielle, doit clairement se positionner par rapport à ces nouvelles données conceptuelles et technologiques. Elle devra le faire en terme de compréhension physiopathologique et de transfert clinique innovant en médecine préventive (gènes de prédisposition), comme pour le diagnostic, le pronostic et les nouvelles thérapeutiques. Ce choix conditionne une réflexion sur le champ d'action du clinicien, en particulier hospitalo-universitaire, sa formation et sur les thèmes à privilégier en fonction de son environnement scientifique et des nécessaires orientations des sources de financements.

#### Le champ d'action de la recherche en hépatogastroentérologie

Il doit couvrir des études précliniques et cliniques.

##### ***Etudes précliniques en hépatogastroentérologie***

La physiologie intégrative et la physiopathologie, redéfinies par le rapport de François Gros à l'Académie des Sciences en 1999, doivent aboutir à un véritable renouveau dans l'étude de l'après-génome. L'étude de la fonction des gènes est d'autant plus indispensable que la fonction de près de 90 % de ceux-ci est encore inconnue. L'étude de modèles animaux adaptés (de la souris aux grands primates) chez lesquels peuvent être appliquées, dans des centres spécialisés, les techniques modernes d'études (transgénèses, animaux knock out, diverses techniques d'inactivation temporaire) doit constituer la base des travaux de recherche associant fondamentalistes et cliniciens dans une recherche à finalité médicale. L'imagerie moléculaire et génique, devenue possible grâce à la tomographie d'émission de positons (TEP) chez l'animal entier après marquage isotopique, complète la possibilité d'une génomique fonctionnelle transférable à l'homme.

##### ***Etudes cliniques en hépatogastroentérologie***

Les connaissances et les techniques nouvelles doivent être transférées dans le domaine clinique et leur apport évalué dans le cadre du diagnostic et du traitement. Ces études doivent privilégier le phénotypage, précis et complet, des affections génotypées. La constitution de groupes homogènes de malades en nombre suffisant est indispensable à la découverte de nouveaux gènes et à l'étude de leur fonction : classification et stadification clinique, biologique et par l'imagerie médicale, étude histopathologique incluant les techniques de marquage



d'expression des gènes, étude du profil évolutif de l'affection. La recherche en réseau est nécessaire pour atteindre rapidement le nombre critique de malades à explorer. Le phénotypage est un complément indispensable au génotypage. Il implique un savoir faire dont les généticiens ne disposent pas ou qui parfois même a été perdu.

Le développement de la pharmacogénomique permettra d'adapter à l'échelle individuelle certaines thérapeutiques.

## **Prospective en gastroentérologie**

### ***Thèmes de recherche prioritaires***

• **La cancérologie** est symbolique de cette évolution de la recherche médicale par l'étude de l'oncogénèse (prolifération, différenciation, apoptose, croissance, invasion, protéolyse, adhérence, migration, etc.). La recherche sur les cancers du côlon et du pancréas et l'adénocarcinome de l'œsophage et du cardia, compte tenu de la fréquence de ces cancers, sera privilégiée.

• **Dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**, une véritable génomique de l'inflammation est possible, non seulement en terme de gène de prédisposition, mais aussi des médiateurs de l'inflammation et de leurs récepteurs. Cette méthodologie devrait permettre d'établir une hiérarchie dans les voies de signalisation et d'identifier de nouvelles cibles dans la perspective de nouvelles thérapeutiques.

• **La neurogastroentérologie** intègre à la fois la physiologie du système nerveux intrinsèque, les récepteurs de la paroi digestive, le système nerveux autonome et le système nerveux central. Elle constitue la voie de la compréhension des troubles fonctionnels digestifs et probablement de leur thérapeutique future. Les études des relations neurodigestives ont permis de cartographier les voies neuronales et les centres activés par un stimulus (stress par exemple) central ou périphérique. L'imagerie cérébrale (TEM, IRM fonctionnelle) permet de caractériser les voies cérébrales impliquées dans l'intégration du message nociceptif viscéral digestif et de rechercher des locis d'activation cérébrale aberrants. L'imagerie moléculaire et des signaux de l'expression génique sont aujourd'hui possibles chez l'animal et le seront demain chez l'homme. Les recherches sur les relations entre les pathologies infectieuses intestinales et la réaction dysimmunitaire qui pourraient déboucher sur une meilleure compréhension des troubles fonctionnels digestifs, seront également à développer.

### ***Recherche en santé publique***

- Les études déjà avancées en épidémiologie des cancers digestifs et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont à poursuivre dans le cadre des registres, permettant également une évaluation des pratiques.

- Des études de suivi de cohortes, à partir de structures de soins primaires, sont à développer, notamment dans le reflux gastro-œsophagien, où la séquence reflux gastro-œsophagien, endobrachyœsophage, cancérisation est encore insuffisamment connue. Les études de suivi de la maladie coéliqua (dont l'incidence a augmenté avec l'introduction des tests sanguins de dépistage précoce) sont nécessaires pour une meilleure connaissance de son histoire naturelle et l'amélioration de son traitement.

- Des études médico-économiques de comparaison de stratégies diagnostiques et/ou thérapeutiques font défaut, notamment en soins primaires, dans la plupart des affections digestives.

### ***Essais thérapeutiques multicentriques en hépato-gastroentérologie***

Ils sont à soutenir dans le domaine de la cancérologie digestive et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La Fondation française de cancérologie digestive a mis en place un important maillage de centres participant à des études de nouveaux agents anti-cancéreux et de leurs associations. Des essais comportant des agents anti-cancéreux plus spécifiques que les actuels médicaments cytotoxiques, tant en traitement adjuvant que palliatif, sont à encourager (molécules à activité ciblée sur un processus tumoral clé, thérapie

cellulaire en particulier immunothérapie et, probablement plus tard, thérapie génique).

## ***Nouvelles technologies d'imagerie endoscopique et d'endoscopie virtuelle***

Elles constituent un axe de recherche indispensable, de même que l'évaluation prospective de nouvelles techniques d'endoscopie interventionnelle (cf. chapitre III « plateau technique »).

## ***Recherche en nutrition***

Deux principaux axes sont à envisager : 1) l'effet des nutriments sur les cancers et les maladies inflammatoires du tube digestif et sur l'émergence d'autres affections, 2) la notion de nutrition « thérapeutique » : intérêt d'une sup-plémentation en acides aminés ou en acides gras spécifiques dans certaines pathologies, étude des prébiotiques et probiotiques, développement d'une diététique fondée sur un niveau de preuves scientifiques suffisant.

## ***Recherche en proctologie***

Des études devront être réalisées, tant sur le plan de la comparaison des thérapeutiques, que sur les indications précises des explorations paracliniques. Sur le plan épidémiologique, une étude de prévalence des incontinences anales est indispensable, avec validation de questionnaires de qualité de vie. L'évolution à long terme des traitements chirurgicaux des incontinences anales doit être évaluée, de même que les résultats du sphincter anal artificiel et de la neuromodulation trans-cutanée dans le traitement de l'incontinence fécale. Les moyens de prévention de l'incontinence anale du post-partum doivent être évalués et diffusés.

## **Prospective en hépatologie**

La priorité concerne les thèmes suivants : alcool, carcinome hépatocellulaire (transcriptome), transplantation hépatique, virus (il faut signaler à cet égard l'implication importante de l'ANRS), voies biliaires, nutrition/métabolisme (stéatoses), fibrose/cirrhose.

Les efforts doivent être cognitifs (génétique, physiopathologie, épidémiologie) et thérapeutiques. Nombre de ces domaines sont délaissés par la recherche privée et doivent faire l'objet d'efforts soutenus dans les CHU (dans le cadre de PHRC), l'université (équipes labellisées) et les établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST).

Les perspectives de progrès semblent surtout d'origine transversale, notamment en génétique.

Cependant, quelques spécificités semblent prometteuses :

- la thérapie cellulaire, avec le foie bio-artificiel, la transplantation d'hépatocytes et la production de cellules souches d'origine médullaire, devrait déboucher, à moyen terme, sur des indications thérapeutiques chez l'homme ;

- la thérapie génique sera plus longue à mettre au point ; il faut cependant rappeler que sa première application clinique est hépatique (hypercholestérolémie) ;

- les autres domaines d'intérêt sont les anti-fibrosants et l'approche thérapeutique par les cytokines, IL10 notamment ;

- il devrait être possible de prévenir les insuffisances hépatiques par des traitements cytoprotecteurs et anti-

fibrosants. Les domaines où l'on voit poindre des applications thérapeutiques pharmacologiques sont :

- parmi les traitements innovants : la chimiothérapie du carcinome hépatocellulaire, les aquarétiques pour le

traitement de l'ascite, les vasoconstricteurs dans le syndrome hépatorénal, les anti-fibrosants ;

- parmi les traitements en net progrès : les anti-enzymes de réplication, les analogues de nucléotides, l'immuno-thérapie active type vaccin dans les hépatites virales ; les anti-cytokines comme le TNF $\alpha$  dans l'hépatite alcoolique, les agents administrés en prévention pré-primaire au cours de l'hypertension portale.

*En santé publique*, l'épidémiologie des maladies du foie non cancéreuses devrait être étudiée dans des registres. Certaines régions se sont impliquées dans ce domaine, s'agissant notamment des hépatites virales. Ces actions doivent être développées à l'échelon national.

## **Les moyens et les enjeux de la recherche en hépato-gastroentérologie**

- En premier lieu, l'organisation des soins doit permettre sur un site commun d'individualiser des groupes homogènes de maladies en nombre suffisant. Sur ce même site, doivent pouvoir se trouver des cliniciens, des pathologistes, des radiologues et tous les moyens permettant de caractériser les malades et de les analyser. Le recueil des prélèvements doit se faire dans les meilleures conditions (cellules et tissus) à des fins d'études fondamentales.
- En second lieu, la recherche biomédicale ne peut être que multidisciplinaire et se faire au sein d'établissements de recherche regroupant des moyens intellectuels et matériels considérables (l'Institut de formation et de recherche constitue la masse critique exemplaire à une recherche de qualité).
- En troisième lieu, la disponibilité et la plasticité des ressources financières doivent être à la hauteur de ces objectifs. Les règles de la comptabilité publique sont incompatibles avec une recherche efficace. S'il est aisé d'obtenir un financement, il est souvent difficile de l'utiliser. C'est un des principaux obstacles actuels au bon développement de la recherche clinique en France.
- En quatrième lieu, l'enseignement de la biomédecine doit incorporer la notion de médecins chercheurs. La formation des cadres hospitalo-universitaires doit comporter non seulement une solide formation clinique, mais également une formation aux sciences fondamentales, dans le cadre de formations doctorales permettant l'interfaçage adéquat avec les équipes de fundamentalistes, des organismes de recherche, l'INSERM plus particulièrement, mais aussi le CNRS et l'INRA. Les postes de praticien hospitalier universitaire devraient être fléchés en fonction des programmes de recherche, de pôles de référence dans les CHU et évalués par des instances nationales.

## Chapitre V - La recherche

### 5.3 Les structures

#### Les structures de recherche en hépatogastroentérologie

### Formations INSERM en hépatogastroentérologie

Le potentiel de recherche de l'INSERM en gastroentérologie-hépatologie est un atout important de la discipline.

L'index thématique des laboratoires de l'INSERM indique 50 formations appartenant à l'INSERM ayant déclaré comme domaine d'activité principale ou notable, les maladies de l'appareil digestif ou du foie (*tableaux 83 et 84*).

### Formations INSERM et cancérologie digestive

#### *Recherche fondamentale*

Vingt-six formations INSERM ont déclaré une activité en cancérologie principale ou notable. Neuf unités ont à la fois déclaré la thématique cancer et maladies digestives comme activité principale.

Toutes les unités, sauf une, ayant été identifiées par les moyens bibliométriques comme ayant un nombre de publications significatif en cancérologie digestive appartiennent à l'ensemble des 26 unités.

Le bilan précis des équipes de recherche des 9 unités ayant déclaré cancer et les maladies digestives comme composante principale de leur activité de recherche fait ressortir 4 unités dont la recherche est exclusivement tournée vers les cancers du foie et 5 unités vers les cancers digestifs dont une très focalisée sur le cancer du pancréas. Parmi les 9 unités ayant comme composante principale de recherche les cancers digestifs et les maladies digestives, une seule unité est exclusivement dédiée au cancer du côlon. Deux équipes au sein d'une unité sont dédiées au cancer du pancréas. Il est satisfaisant de constater que plusieurs unités ont pour thématique le cancer du foie. Les moyens à attribuer à la recherche sur les cancers digestifs proprement dits, compte tenu de leur fréquence, devraient être accrus.

L'analyse précise des équipes des différentes unités identifiées montrent que moins de 5 équipes parmi ces unités ont une recherche dédiée à la thérapeutique (thérapie génique, toxicité des sels de platine, immunoprophylaxie des cancers coliques par les fibres, apoptose et résistance aux traitements anti-cancéreux).

**Tableau 83.** Formations Thématique gastroentérologique ou hépatique affichée

Numéro	Nom du directeur	Intitulé
EMI 9917	Jean Rosenbaum	Le myofibroblaste hépatique : différenciation, rôles physiopathologiques, apoptose
EPI 9941	Cyrille Féray	Groupe de recherche en chirurgie hépatobiliaire et transplantation hépatique
E20	Anne Weber-Benarous	Transfert de gènes dans le foie : applications thérapeutiques

E 106	Claire Boithon-Kopp	Recherche épidémiologique et clinique en cancérologie digestive
E 9925	Nadine Cerf-Bensussan	Interactions de l'épithélium intestinal avec le système immunitaire et les antigènes intraluminaux
EPI 114	Pierre Desreumaux	Physiologie des maladies inflammatoires de l'intestin
EPI 116	Juan Iovanna	Physiopathologie du stress pancréatique
U 45	Jean-Alain Chayvialle	Système neuro-endocrine et épithélium intestinal normal et néoplasique
U 99	Jacques Hanoune	Régulation des gènes et signalisation cellulaire
U 163	Pierre Tiollais	Biologie moléculaire des infections virales et cancérogenèse
U 271	Christian Trépo	Virus des hépatites et pathologies associées
U 337	Gérard Feldmann	Structure et fonctions des cellules hépatiques
U 347	Michelle Hadchouel	Génétique et mécanismes des maladies du foie de l'enfant
U 370	Christian Bréchet	Carcinogenèse hépatique et virologie moléculaire
U 377	Pierre Degand	Biologie et physiopathologie des cellules mucipares
U 381	Michèle Kedinger	Oncogénèse et pathologie du système digestif : rôle du micro-environnement cellulaire et moléculaire
U 402	Jacqueline Capeau	Signalisation normale et pathologique du métabolisme de la sécrétion et de la croissance
U 410	Marc Laburthe	Neuroendocrinologie et biologie cellulaire digestives
U 419	Khaled Meflah	Biologie des cancers coliques et thérapeutiques
U 420	Philippe Henri Beaume	Toxicologie moléculaire

U 434	Gilles Thomas	Génétique des tumeurs
U 442	Jean-Pierre Mauger	Signalisation cellulaire et calcium
U 456	André Guillouzo	Détoxication et réparation tissulaire
U 481	Dominique Pessayre	Mécanismes et traitement des maladies du foie
U 482	Christian Gespach	Signalisation et fonctions cellulaires. Applications au diabète et aux cancers
U 505	Jean Chambaz	Métabolisme et différenciation intestinale dans les cellules
U 510	Alain Servin	Pathologie et fonctions des cellules épithéliales
U 522	Christiane Guguen-Guillouzo	Régulations des équilibres fonctionnels du foie normal et
U 531	Lucien Pradayrol	Biologie et physiologie digestive
U 538	Germain Trugnan	Trafic membranaire et signalisation dans les cellules
U 539	Christian Laboisse	Biologie et physiopathologie intestinale : pharmacologie
U 00*	Dominique Lombardo	Physiopathologie des cellules épithéliales

\* Numéro d'unité non encore attribué.

**Tableau 84.** Formations INSERM ayant une parenté thématique avec la gastroentérologie et l'hépatologie

Numéro	Nom du Directeur	Intitulé
CJF 9603	Michel Henry-Amar	Épidémiologie et biologique des cancers
CRI 9607	Claude Férec	Biogénétique
EPI 9904	Alain Eschalier	Pharmacologie fondamentale et clinique de la douleur
EPI 9939	Hagay Sobol	Oncologie génétique
E 14	Jean-Louis Guéant	Biologie cellulaire et moléculaire du transport des nutriments

U 128	Claude Balny	Enzymologie : mécanismes moléculaires et contrôle génétique
U 129	Axel Kahn	Physiologie et pathologie génétiques et moléculaires
U 338	Dominique Aunis	Biologie de la communication cellulaire
U 364	Bernard Rossi	Immunologie cellulaire et moléculaire
U 376	Dominique Bataille	Endocrinologie des peptides et régulation génique
U 380	Pascale Briand	Génétique et pathologie expérimentales
U 465	Pascal Ferré	Nutrition, métabolisme, obésité : aspects cellulaires et moléculaires
U 467	Aleksander Edelman	Régulation des systèmes de transport dans les épithéliums
U 478	Nicolette Farman	Hormones corticostéroïdes et protéines de transport ionique dans les cellules épithéliales
U 517	Éric Solary	Mort cellulaire et cancer
U 539	Dominique Darmon	Biologie et physiopathologie intestinale – Pharmacologie nutritionnelle
U 548	Patrice Marche	Contrôle moléculaire de la réponse immune spécifique
U 557	Serge Hercberg	Nutrition et maladies chroniques : épidémiologie et intervention en santé publique

### ***Epidémiologie en hépato-gastroentérologie et santé publique***

Sur 18 unités INSERM dans ce domaine, 7 ont une activité dans le domaine de la cancérologie. Aucune n'est consacrée exclusivement aux cancers digestifs. Sur 21 contrats de recherche clinique (CRI), un a trait aux cancers digestifs.

### **Comités d'interface INSERM - sociétés scientifiques**

Le rôle des comités d'interface INSERM - sociétés scientifiques a été redéfini au cours de l'année 2000 avec la volonté de retombées plus concrètes que par le passé. Il ne s'agit plus seulement d'une structure permettant l'échange d'informations entre les sociétés et l'INSERM. Il s'agit maintenant de développer les missions de veille scientifique et technologique et de favoriser l'approche multi-disciplinaire et transversale de certains problèmes cliniques, par

exemple à partir de mécanismes biologiques généraux (facteurs de transcription, voies d'activation, analyses des relations gènes/fonction ou gènes/phénotype...). L'INSERM souhaite également encourager les essais

thérapeutiques délaissés par l'industrie et le développement de réseaux de recherche, notamment en Europe. Le comité d'interface INSERM-SNFGE-AFEF, outre son rôle traditionnel d'organisateur de séminaires, devrait donc constituer une force de propositions susceptible de déboucher sur des études physiopathologiques ou thérapeutiques. Des rapprochements avec d'autres disciplines, telles l'épidémiologie et la cancérologie, sont souhaitables.

## Les centres d'investigations cliniques (CIC)

Les centres d'investigations cliniques (CIC) communs INSERM-hôpital, constituent un site de recherche ayant un environnement réglementaire, méthodologique et éthique correspondant aux normes actuelles. L'interfaçage avec l'INSERM renforce les possibilités de transfert innovantes en recherche clinique. Les hépatogastroentérologues sont, pour certains, déjà fortement impliqués dans des CIC. Ils doivent se mobiliser davantage dans ce type de structure pour rester compétitifs.

## Registres des cancers digestifs en France

L'épidémiologie des cancers digestifs commence à être bien connue en France grâce aux registres de cancers. Ces registres, essentiels pour une bonne prise en charge de la maladie, ont pour objectifs d'une part de décrire et de surveiller le risque de cancer et d'autre part de conduire des recherches à partir de l'analyse des données recueillies ou d'enquêtes ponctuelles. Il existe actuellement 21 registres de cancers qualifiés, créés sous la double tutelle de la Direction générale de la Santé et de l'INSERM. On compte 14 registres généraux : Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Vendée, Manche, Martinique, Nouvelle-Calédonie, Polynésie, Somme et Tarn, et 8 registres spécialisés dont 3 dans le domaine des cancers digestifs : Calvados, Côte-d'Or et Saône-et-Loire, Finistère.

14 registres bénéficient d'un financement public national, mais pour l'ensemble le financement est insuffisant. Ce manque de soutien vient d'être d'ailleurs souligné par un rapport de la Cour des Comptes sur le cancer.

## Structures de recherche clinique en cancérologie digestive

Mises à part les formations INSERM, il existe 6 groupes de recherche indépendants impliqués en cancérologie digestive en France :

a) La Fondation française de cancérologie digestive (FFCD). Fondée en 1991 à l'initiative de la SNFGE, elle est devenue un réseau national de recherche clinique indépendant en cancérologie digestive. Elle est ouverte à tous les praticiens et chercheurs, et regroupe 1 012 adhérents ; ses composants sont résumés dans les *tableaux 85 à 87*.

<b>Tableau 85.</b> Répartition des adhérents et investigateurs de la FFCD en fonction des structures				
	<b>CHU (%)</b>	<b>CHG (%)</b>	<b>CLCC (%)*</b>	<b>Privé (%)</b>
Adhérents	26	31	5	38
Investigateurs	27	39	23	11
* CLCC : Centre de lutte contre le cancer.				



**Tableau 86.** Répartition des adhérents et investigateurs de la FFCD en fonction des disciplines

	Hépatogastroentérologues (%)	Chirurgiens (%)	Radiothérapeutes (%)	Oncologues (%)	Autres (%)
Adhérents	58	26	7	8	1
Investigateurs	48	21	17	14	1

**Tableau 87.** Les centres investigateurs de la FFCD

	CHU	CHG	CLCC	H. Privé	Total
Nombre de centres	30	72	16	23	141
% des centres investigateurs	21	51	11	16	100
% des malades inclus	37	32	20	11	100

La FFCD a une fonction d'enseignement et de formation continue sous forme de cours intensifs, de journées scientifiques et de symposiums, et de publication de recommandations de bonnes pratiques en cancérologie, refondues tous les deux ans. Elle a une fonction de recherche clinique multicentrique sous forme d'essais de phases III. Il faut noter que ces essais n'ont pas de promoteur industriel. 13 essais ont été terminés depuis 1998.

b) Le Groupe digestif de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC).

c) L'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

d) Le Groupe d'études et de recherche clinique en oncologie et radiothérapie (GERCOR).

e) L'Association européenne de recherche en oncologie (AERO).

f) L'Association universitaire de recherche en chirurgie (AURC).

Il est difficile d'avoir une idée exacte de la recherche menée par les laboratoires pharmaceutiques, car la plupart des protocoles de phases I et II sont confidentiels ou réservés à quelques centres.

La recherche clinique en cancérologie digestive concerne moins de 5 % des malades souffrant de cancers digestifs. Les protocoles de recherche clinique sont encore insuffisamment proposés aux malades. Des soutiens au développement d'une recherche clinique indépendante des laboratoires sont indispensables.