

---

## Traitement de l'hépatite C. Perspectives

---

**CHRISTOPHE HEZODE**  
*Hôpital Henri Mondor - Créteil*

## **BITHÉRAPIE PEGYLEE**

Trois études internationales ont permis d'établir l'association interféron pégylé (IFN-PEG) ribavirine comme traitement de référence de l'hépatite chronique C et d'en déterminer les modalités pratiques en particulier en fonction du génotype.

Trois autres études récemment publiées vont modifier la prise en charge thérapeutique des malades infectés par un virus de l'hépatite C (VHC) de génotypes 2 ou 3 ou de génotype 1 associé à une charge virale faible (<600.000 UI/mL). L'observation d'une réponse virologique précoce, définie par une absence de détection de l'ARN viral à la quatrième semaine de traitement, pourrait permettre une diminution de la durée de la bithérapie pégylée, passant de 24 semaines à 12 ou 16 semaines chez les malades infectés par un VHC génotype 2 ou 3 et passant de 48 semaines à 24 semaines chez les malades infectés par un VHC de génotype 1 associé à une charge virale faible. Parallèlement, une augmentation de la durée du traitement jusqu'à 18 mois est en cours d'étude chez des malades infectés par un VHC génotype 1. Le groupe de malades pouvant bénéficier de cette prolongation de traitement pourrait être des malades ayant une réponse virologique lente. Celle-ci serait définie par une diminution d'au moins  $2 \log_{10}$  de la charge virale préthérapeutique mais associée à une détection de l'ARN viral dans le sérum à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement et à une absence de détection de l'ARN viral à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement. Ainsi les perceptives à court terme du traitement de l'hépatite chronique C avec la bithérapie pégylée sont un raccourcissement de la durée du traitement chez les malades « faciles à traiter » sous réserve d'une réponse virologique précoce à la 4<sup>ème</sup> semaine et une augmentation de la durée du traitement chez des malades infectés par un VHC de génotype 1 « répondeurs virologiques lents ».

Malgré cette optimisation de la bithérapie pégylée, celle-ci restera inefficace chez environ la moitié des malades « difficiles à traiter », infectés en particulier par un VHC de génotype 1. Il est possible que l'on puisse encore améliorer l'efficacité antivirale de la bithérapie pégylée en augmentant la dose d'IFN-PEG (résultats préliminaires avec l'IFN-PEG a2a administré à 360 g/semaine), ou le rythme d'administration à deux fois par semaine de l'IFN-PEG (publication récente) ou, la dose de ribavirine (étude pilote récemment publiée). Ces augmentations de dose ou de fréquence d'administration pourraient optimiser les résultats de la bithérapie pégylée mais également altérer la tolérance du traitement comme cela a été décrit dans l'étude utilisant de fortes doses de ribavirine.

## **NOUVEAUX TRAITEMENTS**

### *Réduction de la production virale.*

Le développement de nouvelles molécules est indispensable et 4 catégories principales sont en cours d'études : nouveaux interférons (IFN), analogues de la ribavirine, inhibiteurs spécifiques du VHC et immunothérapie.

L'IFN consensus alpha a une activité antivirale plus puissante que les autres IFNs *in vitro* et pourrait être également plus efficace *in vivo*. La fixation à l'IFN de grosses molécules peut améliorer ces propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. L'administration d'albuféron, qui consiste en la fixation d'albumine à l'IFN, entraîne une réduction significative de la virémie lorsqu'il est administré toutes les 2 à 4 semaines. Une grande étude internationale est en cours afin de déterminer son efficacité virologique à long terme. D'autres IFNs (IFN bêta, IFN gamma) sont également d'évalués.

Un grand nombre d'inhibiteurs spécifiques du VHC sont en phase préclinique ou clinique précoce de développement. Bien que toutes les structures fonctionnelles du VHC soient théoriquement des cibles potentielles pour des molécules, les 3 cibles qui apparaissent les plus prometteuses sont l'IRES, la protéase NS3 et la polymérase NS5b. L'inhibition de l'IRES par un ribozyme ou des oligonucléotides antisens dans des études de phase I ou II a donné des résultats décevants. Les raisons de cet échec ne sont pas claires mais pourraient être principalement dues à la difficulté d'obtenir des concentrations suffisantes au niveau de ce site. Une meilleure connaissance de la structure tridimensionnelle de l'IRES est nécessaire pour la mise au point de nouvelles molécules. BILN 2061, puissant inhibiteur de la protéase NS3 et de la réplication du VHC a permis d'obtenir, après deux jours d'administration, une diminution d'au moins 2 à 3 log de la virémie chez tous les malades infectés par un VHC de génotype 1. L'effet antiviral était moins clair chez les malades infectés par un VHC de génotype non 1. Malheureusement, des études chez l'animal ont montré une toxicité cardiaque arrêtant le développement de cette molécule. Un autre inhibiteur de la protéase NS3 (VX 950) a permis d'obtenir, après 15 jours, d'administration à la dose de 750 mg toutes les 8 heures, une chute importante de la virémie de l'ordre de 4 log avec une excellente tolérance. Ainsi les inhibiteurs de la protéase NS3 ont une activité antivirale très puissante et des études sont nécessaires pour en évaluer l'efficacité en terme de réponse virologique prolongée en monothérapie ou en association avec d'autres molécules (en particulier l'IFN)

et pour en déterminer la tolérance. L'hélicase NS 3 pourrait être une cible potentielle mais la mise au point d'inhibiteurs s'est soldée par un échec.

La polymérase NS5b est également une autre excellente cible pour des inhibiteurs spécifiques du VHC. Un analogue nucléosidique, NM 283, a montré une activité antivirale significative dans le système réplicon et chez des chimpanzés infectés. La première étude clinique chez l'homme a montré une réduction de la virémie chez des malades traités en monothérapie de moins d'un log mais cette réduction atteignait après un mois d'administration en combinaison avec l'IFN-PEG 2,7 log. L'efficacité et la tolérance à long terme de cette bithérapie (IFN-PEG et NM283) sont attendus prochainement. Des inhibiteurs non nucléosidiques sont également en cours de développement.

Ces inhibiteurs spécifiques du VHC peuvent être synthétisés facilement. Cependant, la plupart d'entre eux d'accèdera pas à l'expérimentation clinique. L'efficacité antivirale est parfois décevante mais le problème majeur est la toxicité de ces molécules. Par ailleurs, la place de molécules qui réduisent la réplication virale sans moduler la réponse immune est difficile à établir en raison du risque de développement de résistances, phénomènes déjà mis en évidence *in vitro* pour plusieurs de ces molécules.

#### *Réduction de l'infection de novo.*

Les mécanismes de l'action antivirale de la ribavirine sont peu connus. Il a été suggéré que la ribavirine pouvait être un inhibiteur de l'IMPDH qui déplete le pool de GTP intracellulaire. Cependant, l'utilisation d'inhibiteurs de l'IMPDH sélectif et spécifique comme le mycophénolate mofétil (Cellcept) et mérimepodib (VX-497) a été peu probante chez les malades atteints d'hépatite chronique C suggérant qu'il n'est pas le mécanisme principal d'action de la ribavirine. Celui-ci pourrait être la production de virions moins infectieux qui infecteraient moins de nouvelles cellules. Ceci pourrait en partie expliquer comment la ribavirine prévient la rechute en accélérant la déplétion du pool d'hépatocytes infectés alors que l'IFN inhiberait la réplication du virus. Ceci expliquerait également l'absence d'efficacité de la ribavirine en monothérapie. La viramidine est la prodrogue de la ribavirine. Elle peut être convertie en ribavirine par une adénosine désaminase. Le foie étant particulièrement riche en désaminase, la viramidine est préférentiellement convertie en ribavirine et ses métaboliques phosphorylés dans le foie alors que les érythrocytes ont des concentrations en ribavirine plus faibles. Une étude comparant l'efficacité de l'association IFN-PEG viramidine

(plusieurs doses dont celle de 600 mg deux fois par jour) à celle de l'IFN-PEG et de la ribavirine a montré des taux de réponses virologiques prolongées non différents statistiquement mais plus faibles chez les malades recevant la viramidine. En revanche, la survenue d'une anémie était significativement moins fréquente chez les patients traités par viramidine. La place de la viramidine reste à déterminer.

Des résultats récents suggèrent qu'une thérapeutique vaccinale capable de simuler la réponse des CD4 et des CD8 chez les patients ayant une hépatite chronique C pourrait être bénéfique.

## Divers

D'autres molécules ont été testées au cours de l'hépatite C sans que leurs mécanismes d'action soit clairement définis. Elles incluent : l'amantadine, la thymosine alpha 1, l'histamine dihydrochlorite qui n'ont pas prouvé qu'elles augmentaient la probabilité de réponse virologique prolongée par rapport au traitement de référence.

En conclusion, la traitement de référence de l'hépatite chronique C est la combinaison IFN-PEG et ribavirine. A court terme, dans les situations favorables (génotypes 2, 3 ou 1 et charge virale faible) la durée d'administration pourrait être réduite sous réserve d'une réponse virologique précoce à la 4<sup>ème</sup> semaine. Chez les malades plus difficiles à traiter, l'allongement de la durée du traitement pourrait être une option chez les «répondeurs virologiques lents ». L'utilisation de doses d'IFN plus fortes ou plus fréquentes serait une autre alternative.

La mise au point et l'utilisation de nouveaux IFNs et d'analogues de la ribavirine pourraient dans le futur être plus efficaces et mieux tolérés que la bithérapie actuelle. De grands essais internationaux en cours ou en prévision sont nécessaires pour cela. L'arrivée récente d'inhibiteurs spécifiques du VHC puissant antiviral pourrait changer profondément la prise en charge et l'efficacité thérapeutique. Plusieurs questions restent en suspend. Une réponse virologique prolongée peut-elle être obtenue par les inhibiteurs spécifiques du VHC en monothérapie ou en combinaison sans l'aide d'un immunomodulateur ? Les inhibiteurs spécifiques du VHC doivent être administrés en association avec l'IFN-PEG, la ribavirine ou des immunothérapies ? Les inhibiteurs spécifiques du VHC peuvent-ils remplacer la

ribavirine ou l'IFN-PEG dans le traitement de référence ? Les réponses à ces questions seront données pas à pas par les futurs essais cliniques.

## REFERENCES

- Hinrichsen et al. *Gastroenterology* 2004 ;127 :1347.  
Reiser et al. *Hepatology* 2005 ;41 :832-5.  
Mangia et al. *N Engl J Med* 2005 ;352 :2609-17.  
Von Wagner et al. *Gastroenterology* 2005 ;129 :522-7.  
Lodato et al. *J Viral Hepatitis* 2005 ;12 :536-42.  
Zeuzem et al. *DDW* 2005, abstract S1542.  
VX497-VX950 : [www.vrtx.com](http://www.vrtx.com)  
Albuferon : [www.hgsi.com](http://www.hgsi.com)  
Viramidine : [www.valeant.com](http://www.valeant.com)  
NM283 : [www.idenix.com](http://www.idenix.com)