

Les nouvelles molécules pour l'hépatite C

Lawrence Serfaty
Service d'Hépato-Gastro-Entérologie
Hôpital Saint- Antoine

L'évaluation des nouvelles molécules dans le traitement de l'hépatite C a fait l'objet de nombreuses communications dans les congrès d'hépatologie. Les études les plus avancées concernaient les 2 anti-protéases, le telaprevir et le boceprevir pour lesquelles étaient disponibles les taux de réponse virologique soutenue après arrêt du traitement (RVS). Les 2 études multicentriques américaine et européenne PROVE 1 et PROVE 2 évaluant le telaprevir ont montré des résultats très encourageants chez respectivement 250 et 323 patients naïfs infectés par le génotype 1 et non cirrhotiques. Dans PROVE 1, les taux de réponse virologique soutenue étaient de 66% et 61% chez les patients traités par Peg α 2a 180 μ g/sem + ribavirine 1-1,2g/j + telaprevir 750mgx3/j pendant 12 semaines suivis par une bithérapie de consolidation de 36 ou 12 semaines respectivement *versus* 41% dans le bras témoin traité par bithérapie pendant 48 semaines (résultats à 12 semaines après l'arrêt du traitement) ($p=0,01$). Dans un 3^{ème} groupe de patients (n=17) traités Peg α 2a + ribavirine 1-1,2g/j + telaprevir 750mgx3/j pendant 12 semaines sans traitement de consolidation le taux de RVS n'était que de 35% en raison d'un taux élevé de rechute. Dans PROVE 2, les taux de RVS étaient similaires à ceux de PROVE 1 mais avec des schémas thérapeutiques sensiblement allégés à savoir Peg α 2a 180 μ g/sem + ribavirine 1-1,2g/j + telaprevir 750mgx3/j pendant 12 semaines suivis ou non par une bithérapie de consolidation de 12 semaines (68 et 62% de RVS respectivement) ou Peg α 2a 180 μ g/sem + telaprevir 750mgx3/j pendant 12 semaines (36% de RVS). Dans ce dernier bras de traitement, les taux de rechute et surtout d'échappement étaient élevés soulignant l'importance d'associer la ribavirine.

Les taux de RVS sensiblement moins élevés chez les patients américains pourraient s'expliquer par des facteurs spécifiques de moins bonne réponse comme le surpoids ou la race noire. En terme de tolérance (PROVE 1+PROVE 2), les rashes cutanés, l'anémie et les troubles gastro-intestinaux étaient plus fréquent dans les bras telaprevir. La survenue de rashes cutanés sévères était plus fréquente dans les bras telaprevir (6 versus 0% chez les contrôles) ainsi que les arrêts de traitement dus aux effets secondaires (13 versus 3% chez les contrôles). Les résultats intermédiaires de l'étude SPRINT-1 évaluant le boceprevir chez 314 patients génotype 1 naïfs ont également été présentés. Ces résultats concernaient les 2 bras de traitement Peg α 2b 1,5 γ /kg/j + ribavirine 800-1400 mg/j pendant 4 semaines (lead-in phase) puis Peg α 2b + Riba + boceprevir 800 mgx2/j pendant les 24 semaines suivantes ou Peg α 2b + Riba + boceprevir pendant 28 semaines comparés au bras témoin Peg α 2b + Riba pendant 48 semaines. Les taux de réponses virologiques à 4 et 12 semaines étaient de 60, 39, 8 % et 78, 73, 34 % respectivement. Les taux de réponse virologique soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement étaient de 57 et 55% dans les 2 bras boceprevir. Ce taux montait à plus de 85% chez les répondeurs à S12. Le traitement a été interrompu chez 26 et 28% des patients dans les 2 bras boceprevir (*versus* 14% dans le bras témoin) en raison de l'apparition d'un échappement chez 4 et 7%. L'analyse de la réponse durant la « lead in phase » du premier bras pourrait être très informative sur la prédiction de ces échappements.

La fréquence d'une anémie sévère ($Hb < 9,5\text{g/dl}$) était supérieure dans les 2 bras boceprevir (27 et 25% versus 10%) mais la fréquence des rash cutanés était similaire dans les 3 bras (37 vs 34 vs 38%). Les résultats du retraitement des non répondeurs génotype 1 par boceprevir ($n=214$) sont assez décevants avec au maximum un taux de RVS de 14% pour les patients traités pendant 48 semaines par trithérapie.

Les résultats préliminaires du telaprevir en association au Peg et à la ribavirine chez les patients non répondeurs ou rechuteurs dans les bras témoins des études PROVE 1 et PROVE 2 ($n=59$) montrent des taux élevés de réponse virologique précoce (89 à 100%), suggérant un effet synergistique du telaprevir avec le Peg.

Parmi les autres nouvelles molécules, l'antipolymérase R1626 semble également très prometteuse chez les patients génotype 1 naïfs. Cent quatre patients génotype 1 non cirrhotiques ont été randomisé entre 4 bras de traitement : trithérapie Peg $\alpha 2a$ 180 $\mu\text{g}/\text{sem}$ + ribavirine 1000-1200 mg/j + R1626 1500 mg/j versus bithérapie Peg $\alpha 2a$ + R1626 3000 mg/j versus bithérapie Peg $\alpha 2a$ + R1626 1500 mg/j pendant 12 semaines, tous suivis d'une bithérapie Peg Riba pendant les 36 semaines suivantes versus bithérapie standard Peg Riba pendant les 48 semaines. Les taux de réponse en fin de traitement étaient respectivement de 84 vs 66 vs 52 vs 65 %. Dans les 2 bras sans ribavirine, 7 patients ont présenté un échappement durant les 4 premières semaines de traitement. Cependant l'analyse génotypique n'a pas montré de mutation de résistance chez ces patients. En terme de tolérance, la survenue d'une neutropénie sévère ($< 500/\text{ml}$), d'une thrombopénie $< 50000/\text{ml}$ ou d'une anémie sévère ($Hb < 8,5\text{g/dl}$) étaient plus fréquentes dans les bras R1626. Une seconde antipolymérase, la R7128, a également été testée dans le cadre d'une étude pilote avec une baisse de 5 log de la charge virale à J28 lorsqu'elle est associée à la bithérapie Peg $\alpha 2a$ + riba chez des patients naïfs génotype 1. Deux analogues nucléosidiques de seconde génération, IDX 102 et IDX 124, ayant une forte affinité hépatique, et donc possiblement une meilleure efficacité et moins d'effets secondaires, ont été testés chez le chimpanzé infecté par le VHC.

Des résultats spectaculaires ont été présentés avec la nitazoxamide (NTZ), un antiparasitaire utilisé dans le traitement de la cryptosporidiose et de la gardiase chez les patients VIH. Cette petite molécule appartenant à la classe des thiazolides inhibe la réplication du VHC dans le système réplicon en augmentant l'activité intra-cellulaire de l'interféron, sans induire de mutation de résistance. Les auteurs ont présenté les résultats définitifs de l'étude STEALTH-C1 chez 120 patients égyptiens infectés par le génotype 4. Après 12 semaines de traitement initial par NTZ 500mgx2/j en monothérapie, les patients ont été traités soit par NTZ + Peg $\alpha 2a$ + Riba, soit par NTZ + Peg $\alpha 2a$ pendant les 36 semaines suivantes. Un bras contrôle a été traité par bithérapie standard pendant 48 semaines. Vingt quatre semaines après l'arrêt du traitement, les taux de réponse virologique soutenue étaient respectivement de 79 vs 61 vs 50% chez les 96 patients naïfs. Chez les patients non répondeurs à l'IFN, le taux de RVS était de 25% avec la trithérapie. Ces résultats doivent être confirmés dans un essai de plus grande ampleur chez des patients infectés par un génotype 1. Une étude chez 275 patients génotype 1 naïfs a montré que la taribavirine, prodrogue de la ribavirine, aux posologies de 20 ou 25 mg/kg/j en association au Peg $\alpha 2b$ était aussi efficace que la bithérapie standard avec un taux d'anémie nettement moindre (< 10 vs 24%).

En conclusion, les nouvelles molécules constituent probablement un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VHC, avec des taux d'éradication pouvant atteindre près de 70% chez les patients naïfs infectés par le génotype 1.

L'association de ces molécules au PegIFN et surtout à la ribavirine semble indispensable pour éviter l'apparition de mutations de résistance. Chez les patients non répondeurs à la bithérapie Peg, les résultats sont plus contrastés.

Enfin, il ne faut pas oublier que ces nouvelles molécules ont une toxicité certaine qu'il conviendra d'évaluer dans les essais de phase 3.

Références

- McHutchinson JG, et al. J Hepatol 2008, 48 (suppl 2) : S4
- Dusheiko GM, et al. J Hepatol 2008, 48 (suppl 2) : S26
- Kwo P, et al. J Hepatol 2008, 48 (suppl 2) : S372
- Schiff E, et al. J Hepatol 2008, 48 (suppl 2) : S46
- Poordad F, et al. J Hepatol 2008, 48 (suppl 2) : S374
- Nelson D, et al. J Hepatol 2008, 48 (suppl 2) : S371
- Lalezari J, et al. J Hepatol 2008, 48 (suppl 2) : S29
- Standring DN, et al. J Hepatol 2008, 48 (suppl 2) : S30
- Rossignol JF, et al. J Hepatol 2008, 48 (suppl 2) : S30
- Poordad F, et al. J Hepatol 2008, 48 (suppl 2) : S373