

QUE FAUT-IL ATTENDRE DES NOUVEAUX TRAITEMENTS ?

Dr Marc Bourlière :

Service Hépato-gastroentérologie.

Hôpital Saint Joseph 26 Bd de Louvain 13008 Marseille

email : mbourliere@hopital-saint-joseph.fr

Le traitement des hépatites C a beaucoup progressé en vingt ans. Le taux de RVS, est passé de 15 à 20% au début des années 90 sous interféron seul à plus de 50% sous bithérapie associant l'interféron pégylée alpha et la ribavirine¹⁻³. Ces progrès thérapeutiques sont liés, d'une part, à une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'interféron et de la ribavirine ainsi qu'à une optimisation de la molécule d'interféron, avec les formes pégylées, et d'autre part, à une utilisation plus optimale de ces molécules grâce, notamment, à une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse (génotype viral, charge virale, stade de fibrose, polymorphisme du gène de l'IL28-B, poids, insulino-résistance, ...), à une meilleure utilisation des outils virologiques dans la prise en charge per thérapeutique (durée de traitement adaptée en fonction de la réponse virologique) et enfin, à une meilleure prévention et gestion des effets secondaires des traitements.

Ces résultats sont cependant insuffisants et le traitement de l'hépatite C va connaître une transformation majeure dans les dix prochaines années avec l'arrivée des premiers traitements antiviraux directs (AVD) qui vont permettre, à terme, de guérir la plus grande partie des patients. Les nouvelles voies thérapeutiques sont représentées d'une part par les antiviraux directs (inhibiteurs de la protéase NS3/4, inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la polymérase NS5b et les inhibiteurs de la NS5a) et d'autre part par les inhibiteurs de la cyclophyllines et les inhibiteurs de la glucosidases. Enfin, les inhibiteurs de l'IRES et les inhibiteurs d'entrée sont à un stade plus précoce de développement. A la dernière réunion de l'AASLD, près de 70 communications ont portés sur ces nouveaux traitements.

Dès 2011, le Bocéprevir et le Télaprévir, qui sont des anti-protéases dirigées contre la région NS3/NS4a du virus, seront utilisées, en prise orale, en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine chez les patients de **génotype 1** naïfs de traitement ou non répondeurs. Ces trithérapies ont permis, dans les études de phase II, d'augmenter la RVS de 20 à 30% chez les patients de génotype 1 naïfs de traitement ou non répondeurs à une bithérapie pégylée^{4 5-6}. Ces résultats ont été confirmés dans les études de phase III qui montrent l'importance de l'adaptation de la durée de traitement en fonction de la réponse virologique sous traitement. Chez les patients de génotype 1 naïfs, la durée optimale d'administration de la trithérapie avec le télaprévir est plutôt de 12 semaines, au lieu de 8 semaines, car si la RVS est non différente, 75% vs 69%, le risque de résistance est plus élevée avec une trithérapie de courte durée, 8% vs 13%⁷. La durée globale du traitement varie de 24 semaines, en cas d'indétectabilité de la charge virale à S4, à 48 semaines dans le

cas contraire⁸. Chez les patients de génotype 1 naïfs, la trithérapie avec le bocéprévir pendant 48 semaines permet d'obtenir une RVS chez 68% des patients mais un traitement de 28 semaines est suffisant si la charge virale est indétectable après 4 semaines de trithérapie (RVS 89 vs 91%)⁹. La phase de pré traitement par bithérapie pendant 4 semaines a une valeur pronostique. Les patients ayant une diminution de < 1 log UI de la charge virale à S4 ont une RVS entre 29 et 39% et un risque de résistance élevé 35 à 47% alors que, les patients qui ont une diminution de la charge virale > 1 log UI à S4 ont une RVS de 82% avec un risque de résistance de 4%. Chez les patients de génotype 1 non répondeurs partiels ou rechuteurs à une bithérapie, la RVS est comprise entre 59 et 66% avec une trithérapie avec le bocéprevir pendant 32 à 44 semaines¹⁰. Là encore, la phase de pré traitement a une valeur pronostique, les patients n'ayant pas de diminution de 1 log UI de la CV à S4 ont une RVS de 34% contre 0% avec la bithérapie et les patients ayant une diminution > 1 log UI à S4 ont une RVS entre 73 et 79%. Toutes ces études confirment le bénéfice en terme de guérison virologique des ces molécules mais, cela s'accompagne aussi d'une majoration des effets secondaires tels qu'une anémie plus fréquente avec les deux molécules, une dysgeusie avec le bocéprévir et des rashes cutanées parfois sévères (5%) avec le télaprévir. Par ailleurs les patients vont devoir prendre en 3 prises (toutes les 8 heures) 6 à 12 comprimés supplémentaires par jour.

Des autorisations temporaires d'utilisation, sont prochainement prévues pour les patients F4 répondeurs partiels ou rechuteur à la bithérapie. Ceci apportera un bénéfice probable à ces patients les plus graves aux prix d'une surveillance plus attentive et permettra de préciser l'usage, les bénéfices et les limites dans la vraie vie. Dans un avenir plus lointain, le développement des autres classes de molécules et les dernières générations d'inhibiteur de protéase devraient encore améliorer l'éradication virale et permettre peut être de développer des associations thérapeutiques sans interféron.

Références :

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
3. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361(6):580-93.

4. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1827-38.
5. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1839-50.
6. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376(9742):705-16.
7. Sherman KE, al. E. *Hepatology* 2010;52:400A (abstract).
8. Jacobson IM, al. E. *Hepatology* 2010;52:abstract 211.
9. Poordad F, al. E. *Hepatology* 2010;52:402A
10. Bacon B, al. E. *Hepatology* 2010:430A.