

NOUVEAUX ANTIVIRAUX AU COURS DE L'HEPATITE C

Jean-Michel Pawlotsky

Centre National de Référence des Hépatites B, C et delta, Laboratoire de Virologie, INSERM U841, Hôpital Henri Mondor, Université Paris 12, Créteil

Le traitement de l'hépatite chronique C repose aujourd'hui sur l'utilisation combinée d'interféron (IFN) alpha pégylé et de ribavirine. Ce traitement a permis de passer en 15 ans d'un taux de guérison de l'ordre de 6% avec l'IFN standard utilisé seul 6 mois à un taux de guérison actuel de l'ordre de 50%.¹ Un nombre important de malades, en particulier ceux infectés par des virus de génotypes 1 ou 4, n'éliminent pas l'infection à l'issue du traitement. Par ailleurs, le traitement par IFN alpha pégylé et ribavirine est long, coûteux et non dénué d'effets secondaires. Dans ce contexte, le développement de nouvelles approches thérapeutiques est souhaité. L'importance du marché potentiel du traitement de l'hépatite chronique C a poussé un grand nombre d'industriels du médicament et de compagnies de biotechnologies à développer des molécules pour le traitement de l'hépatite chronique C

Les nouveaux traitements de l'hépatite chronique C peuvent schématiquement être classés en 6 catégories.

Les nouveaux interférons. De nouvelles molécules d'IFN alpha sont aujourd'hui en cours de développement pré-clinique et clinique. La molécule la plus immédiatement prometteuse est l'IFN alpha lié à l'albumine (Albuféron®, Human Genome Sciences, qui sera développé par Novartis Pharma). Administré toutes les deux semaines en association à la ribavirine, l'Albuféron fait au moins aussi bien, et peut-être mieux, que l'IFN pégylé alpha-2a à 12 ou 24 semaines de traitement.^{2, 3} Il est cependant nécessaire d'attendre les résultats définitifs des études de phase II en cours et des études de phase III en projet, en particulier les taux de réponses virologiques prolongées, pour définir la place de cette molécule en pratique clinique. Les "gene-shuffled IFNs", développés par Maxygen, sont générés par le mélange au hasard de gènes d'IFN alpha naturels. La librairie de nouveaux IFNs ainsi générée est ensuite testée pour sélectionner les molécules développant la plus grande puissance anti-virale et immunomodulatrice.⁴ Une de ces molécules a été sélectionnée, pégylée par Roche Pharma, et devrait rentrer en expérimentation clinique dans un avenir proche.

Les inducteurs oraux de l'IFN alpha. Ces molécules, généralement des agonistes des récepteurs Toll-like, sont censées induire une cascade de réactions intra-cellulaires qui

aboutit à la production d'IFN alpha endogène, créant ainsi un état anti-viral dans la cellule. En fait, personne ne peut affirmer avec certitude par quels mécanismes ces molécules influencent la réplication du VHC, si elles l'influencent. Deux molécules ont été administrées à des malades infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) : l'isatoribine (Anadys Pharmaceuticals, développée par Novartis Pharma), analogue du récepteur Toll-like 7,⁵ et le CPG 10101 (Coley Pharmaceuticals), analogue du récepteur Toll-like 9.^{6,7} Les essais cliniques de l'isatoribine sont actuellement suspendus du fait de la survenue d'effets secondaires graves. Le CPG 10101 réduit modérément la multiplication du VHC à fortes doses, mais celles-ci s'accompagnent d'effets secondaires pénibles, mimant ceux de l'IFN à forte dose.⁶ A plus faible dose, le CPG 10101 pourrait améliorer la réponse anti-virale sous traitement en association à l'IFN alpha pégylé et en triple combinaison avec l'IFN alpha pégylé et la ribavirine⁷. Ces résultats sont cependant très préliminaires et méritent d'être confirmés sur un plus grand nombre de malades et en utilisant la réponse virologique prolongée comme critère d'évaluation.

Les alternatives à la ribavirine. Nombreuses il y a quelques années, les alternatives à la ribavirine se sont réduites à la seule viramidine, prodrogue de la ribavirine transformée en ribavirine préférentiellement dans les hépatocytes du fait de leur richesse en désaminases. Les études de phase III, VISER I et VISER II, où la viramidine a été utilisée à une dose fixe et relativement faible de 600 mg deux fois par jour en association à l'IFN pégylé alpha-2b et à l'IFN pégylé alpha-2a, alors que la ribavirine était utilisée à la dose habituelle ajustée au poids, a montré une efficacité significativement supérieure de la ribavirine en termes de réponse virologique prolongée.⁸ L'incidence de l'anémie hémolytique était significativement inférieure à celle observée avec la ribavirine⁸. L'efficacité de plus fortes doses de viramidine sera bientôt évaluée en association à l'IFN pégylé.

Les inhibiteurs non spécifiques de la réplication du VHC. La cyclophiline B est une peptidyl-prolyl cis-trans isomérase qui interagit avec l'ARN polymérase du VHC dans les cellules infectées et régule son activité. Des analogues de la cyclosporine ont été identifiés qui inhibent spécifiquement la cyclophiline B. Des résultats préliminaires suggèrent une efficacité anti-virale substantielle sur le VHC, et ce indépendamment du génotype viral.⁹ Le développement thérapeutique de ces molécules devra être suivi avec attention.

Thérapies immunologiques. Plusieurs approches thérapeutiques à visée immunologique ont été développées. Les approches fondées sur la neutralisation de l'infection, qu'il s'agisse de l'utilisation d'immunoglobulines polyclonales anti-VHC ou d'anticorps monoclonaux n'ont montré qu'une inhibition très modeste et généralement

transitoire de la réplication virale chez des malades ayant une infection chronique. Néanmoins, le principe de ces traitements est d'inhiber l'entrée virale et ils pourraient trouver leur utilité en complément de molécules anti-virales inhibant puissamment la production de virus, telles que des inhibiteurs de polymérase ou de protéase du VHC. L'immunité cellulaire peut quant à elle être théoriquement stimulée par des vaccins thérapeutiques.¹⁰ Les vaccins fondés sur l'injection d'antigènes recombinants n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et, de façon plus générale, aucun vaccin thérapeutique n'a à ce jour fait la preuve d'un intérêt dans le traitement d'une maladie virale chronique.

Les inhibiteurs spécifiques du VHC (Specifically Targeted Antiviral Therapy for Hepatitis C : STAT-C). Ces molécules inhibent une des étapes du cycle viral et empêchent la production de particules virales par les hépatocytes infectés. Plusieurs cibles peuvent être envisagées. Les inhibiteurs du site interne d'entrée du ribosome, tels que les ribozymes ou les oligonucléotides antisens, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité *in vivo*, en dépit de leur puissance anti-virale *in vitro*.¹¹ De nouvelles approches fondées sur les "silencing RNAs" sont à l'étude, et le développement de petites molécules qui ciblent la structure fonctionnelle tridimensionnelle de la région 5' non codante du VHC se poursuit. Les molécules les plus puissantes à ce jour chez l'homme sont les inhibiteurs de la protéase NS3 du VHC, qui ciblent le site catalytique de l'enzyme. Le VX-950 ou telaprevir (Vertex Pharmaceuticals) permet de réduire la charge virale de 3 à 4 log lorsque 750 mg sont administrés toutes les 8 heures. Le rythme d'administration pose cependant un problème en pratique car le respect des 8 heures d'intervalle est crucial pour maintenir l'efficacité de la molécule.¹² Le SCH 503034 (Schering-Plough) présente une moins grande efficacité anti-virale qui a récemment obligé la firme à augmenter les doses de médicament utilisées dans les essais en cours¹³. Ces deux molécules, lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie, sélectionnent rapidement des mutants viraux résistants.^{13,14} Elles doivent donc être utilisées en combinaison à d'autres molécules anti-virales n'ayant pas de résistances croisées ou à l'IFN alpha. Un troisième inhibiteur de protéase, ITMN 191, sera bientôt évalué chez l'homme. Trois inhibiteurs de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN du VHC sont aujourd'hui à l'étude chez l'homme. Les deux premiers sont des analogues nucléosidiques. La valopicitabine ou NM 283 (Idenix Pharmaceuticals, développé en partenariat avec Novartis Pharma) induit une réduction de la charge virale de l'ordre de 0,8 log en monothérapie, mais semble exercer un effet anti-viral additif à celui de l'IFN alpha. Son administration est cependant associée à de fréquents effets secondaires digestifs (nausées, vomissements, diarrhée).^{15,16} Le R1626 (Roche), administré deux semaines en monothérapie, induit une réduction dépendante de la dose de la réplication

virale.¹⁷ Une troisième molécule, inhibiteur non nucléosidique de la polymérase virale, HCV 796 (Wyeth), a montré une efficacité anti-virale de l'ordre de -1,5 log, mais avec une rechute constante après 3 à 4 jours de traitement en monothérapie, qui est liée à la sélection de variants viraux résistants. Finalement, des résultats présentés très récemment par Merck Sharpe & Dohme avec un nouvel inhibiteur nucléosidique de la polymérase du VHC ont montré une réduction très importante de la multiplication virale, de l'ordre de 5 log, chez le chimpanzé après administration intra-veineuse.

En conclusion, le traitement fondé sur la combinaison d'IFN alpha et de ribavirine devrait rester à la base de la thérapeutique de l'hépatite C pour de nombreuses années. La première des nouvelles molécules qui pourrait obtenir une autorisation de mise sur le marché semble être l'Albuferon, qui offrirait ainsi une troisième possibilité d'association thérapeutique à la ribavirine. L'avenir de la viramidine, en remplacement de la ribavirine, est compromis à court terme et tant que de nouveaux essais thérapeutiques utilisant une plus forte dose de viramidine n'auront pas été réalisés. L'ensemble des industriels qui développent aujourd'hui des inhibiteurs spécifiques du VHC s'orientent vers une utilisation en combinaison à l'IFN alpha, avec ou sans ribavirin, afin de limiter la survenue de la résistance. Le concept, entièrement nouveau, de guérison de l'hépatite chronique C par un traitement oral exclusivement fondé sur l'utilisation de puissants inhibiteurs spécifiques de la réplication virale exerçant un effet synergique ou additif et ne présentant pas de résistances croisées n'est pas encore à l'ordre du jour mais pourrait le devenir si des molécules plus puissantes étaient développées et si les industriels pouvaient s'entendre pour les développer en combinaison.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006;43:S207-20.
2. Rustgi V, Nelson D, Balam V, Sulkowski M, Lambiase L, Davis G, Muir A, Dickson R, Wiesner R, Neumann A, Osborn B, Yu R, Cronin P, Freymuth W, McHutchison J, Subramanian M. A phase 2 dose-escalation study of Albuferon combined with ribavirin in nonresponders to prior interferon-based therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl. 2):S50.
3. Zeuzem S, Benhamou Y, Shouval D, Bain V, Pianko S, Flisiak R, Grigorescu M, Rehak V, Yoshida E, Kaita K, Hezode C, Neumann AU, Subramanian M, McHutchison J. Interim (week 12) phase 2b virological efficacy and safety results of

- Albumin interferon alpha-2b combined with ribavirin in genotype 1 chronic hepatitis C virus infection. 2006;44 (Suppl. 2):S270.
4. Brideau-Andersen A, Huang X, Chang Sun S, Chen T, Stark D, Sas I, Dawes G, Zadik L, Guptill D, Yang S, Chen YH, Skartved NJ, Nissen T, Symons J, Viswanathan S, Patten P. Directed evolution of novel gene shuffled interferon alphas for the treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl. 2):S6.
 5. Horsmans Y, Berg T, Desager JP, Mueller T, Schott E, Fletcher SP, Steffy KR, Bauman LA, Kerr BM, Averett DR. Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2005;42:724-31.
 6. McHutchison JG, Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Shiffman M, Afdhal NH, Jacobson I, Muir A, Vicari A, Efler S, Al-Adhami M, Morris ML, Davis HL. Final results of a multicenter phase 1B, randomized, placebo-controlled, dose-escalation trial of CPG 10101 in patients with chronic hepatitis C virus. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl. 2):S49.
 7. McHutchison JG, Ghalib R, Lawitz E, Kwo P, Freilich B, Muir A, Masciari F, Morris ML, Himes JL, Al-Adhami M, Bacon BR. Early viral response to CPG 10101 in combination with pegylated interferon and/or ribavirin in chronic HCV genotype 1 infected patients with prior relapse response. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl. 2):S269.
 8. Benhamou Y, Pockros P, Rodriguez-Torres M, Gordon S, Shiffman M, Lurie Y, Afdhal N, Lamon K, Kim Y, Murphy B. The safety and efficacy of viramidine plus pegylated interferon alpha-2b versus ribavirin plus pegylated interferon alpha-2b in therapy-naïve patients infected with HCV: phase 3 results. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl. 2):S273.
 9. Paeshuyse J, Kaul A, De Clercq E, Rosenwirth B, Dumont JM, Scalfaro P, Bartenschlager R, Neyts J. The non-immunosuppressive cyclosporin DEBIO-025 is a potent inhibitor of hepatitis C virus replication in vitro. *Hepatology* 2006;43:761-70.
 10. Leroux-Roels G, Depla E, Hulstaert F, Tobback L, Dincq S, Desmet J, Desombere I, Maertens G. A candidate vaccine based on the hepatitis C E1 protein: tolerability and immunogenicity in healthy volunteers. *Vaccine* 2004;22:3080-6.
 11. Soler M, McHutchison JG, Kwok TJ, Dorr FA, Pawlotsky JM. Virological effects of ISIS 14803, an antisense oligonucleotide inhibitor of hepatitis C virus (HCV) internal ribosome entry site (IRES), on HCV IRES in chronic hepatitis C patients and examination into the potential role of primary and secondary HCV resistance in the outcome of treatment. *Antiviral Ther* 2004;9:953-68.

12. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair LA, Purdy S, Chu HM, Jansen PL. Final results of a phase 1b, multiple-dose study of VX-950, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Hepatology* 2005;42 (Suppl. 1):234A.
13. Zeuzem S, Sarrazin C, Wagner F, Rouzier R, Forestier N, Gupta S, Hussain M, Shah A, Cutler D, Zhang J. The HCV NS3 protease inhibitor SCH 503034 in combination with Peg-IFN alpha-2b in the treatment of HCV-1 Peg-IFN alpha-2b nonresponders: antiviral activity and HCV variant analysis. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl. 2):S35.
14. Kieffer T, Sarrazin C, Bartels D, Hanzelka B, Müh U, Welker M, Wincheringer D, Lin C, Purdy S, Weegink CJ, Reesink HW, Kwong A, Zeuzem S. Wild-type HCV NS3 protease re-emerges during follow-up after 14 days of dosing with VX-950 in patients with genotype 1 HCV. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl. 2):S7.
15. Afdhal N, O'Brien C, Godofsky E, Rodriguez-Torres M, Pappas SC, Pockros P, Lawitz E, Bzowej N, Rustgi V, Sulkowski M, Sherman K, Jacobson I, Chao G, Knox S, Pietropaolo K, Brown N. Valopicitabine (NM283), alone or with peginterferon, compared to peginterferon-ribavirin (PEGIFN/RBV) retreatment in hepatitis C patients with prior nonresponse to PEGIFN/RBV: week 24 results. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl. 2):S19.
16. Dieterich D, Lawitz E, Nguyen T, Younes Z, Santoro J, Gitlin N, McEniry D, Chasen R, Goff J, Knox S, Kleber K, Belanger B, Brown N. Early clearance of HCV RNA with valopicitabine (NM283) plus peg-interferon in treatment-naive patients with HCV-1 infection: first results from a phase IIb trial. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl. 2).
17. Roberts S, Cooksley G, Shaw D, Berns HK, Brandl MT, Fettner SH, Hill G, Ipe D, Klumpp K, Mannino M, O'Mara E, Tu Y, Washington CB. Interim results of a multiple ascending dose study of R1626, a novel nucleoside analog targeting HCV polymerase in chronic HCV patients. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl. 2):S269.